

Bacheloroppgave

Kan diabetes mellitus type 2 kureres på grønn resept?

Av
Studentnummer: 102405 & 102491
Innlevering: 28.04.2017

VF202 - Bacheloroppgaven

Bachelor i Ernæring – Kull 2014

Antall ord: 13 216

April, 2017

Høgskolen Kristiania
Institutt for helsefag

Forord

Vi har i denne oppgaven valgt å undersøke hvilken rolle kostholdet har i behandling av diabetes mellitus type 2. Diabetes mellitus type 2 er en sykdom som ofte er et resultat av ugunstig livsstil og har en økende prevalens både globalt og i Norge. Vi ønsker å se på hvordan ulike dietter påvirker den glykemiske kontrollen, og valgte derfor å se på hvordan de påvirker HbA_{1c}-nivåene. Diettene vi har valgt å undersøke er lavkarbo og middelhavsdietten. Lavkarbo er aktuell da den har vært mye omdiskutert de siste tiårene, samt at Helsedirektoratet anbefaler en karbohydratredusert kost til denne pasientgruppen. Middelhavsdietten anbefales også av Helsedirektoratet og baserer seg helt andre prinsipper enn lavkarbo. Det er derfor interessant å se hvilken effekt disse diettene vil ha på HbA_{1c}-nivåene.

Vi vil takke Ole Petter Hjelle for god veiledning underveis i skriveprosessen. Vi vil også takke Angelica Skår, Tine Strømmen og Vibeke Sandnes Andresen for hjelp underveis og korrekturlesing av oppgaven.

Høyskolen Kristiania, Oslo, april 2017

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	4
Begrepsavklaring	5
1.0 Innledning	6
1.1 Bakgrunn.....	6
1.2 Problemstilling	14
2.0 Metode	15
2.1 Litteraturstudie som metode.....	15
2.2 Litteratursøk	15
2.3 Valg av litteratur og kildekritikk	17
2.3 Etikk.....	18
3.0 Resultater	19
3.1 Originalstudier	19
3.2 Meta-analyser og systematiske oversiktsartikler.....	26
4.0 Diskusjon	38
4.1 Oppsummering av resultatene	38
4.2 Diskusjon av resultatene	39
4.3 Styrker og svakheter.....	45
4.4 Praktisk anvendelse av resultatene	49
4.5 Metodiske svakheter ved vår litteraturstudie.....	50
5.0 Konklusjon	50
Referanseliste.....	52

Sammendrag

Bakgrunn: Det har de siste tiårene vært en kraftig økning i prevalensen av diabetes mellitus type 2. I dag er det en av de ledende årsakene til død, og kostnadene knyttet til diabetes er tredoblet de siste 15 årene. Kosthold er i dag en del av førstelinjebehandlingen av diabetes mellitus type 2, men det er ikke fastslått en spesifikk koststrategi. Karbohydratredusert kost er et kostmønster som anbefales, og det er gjort mye forskning på lavkarbo-diettens effekt på glykemisk kontroll de senere årene. Middelhavsdietten er også anbefalt til diabetikere og er ofte omtalt som “verdens sunneste diett”.

Problemstilling: *”Hvilken effekt har lavkarbo-dietten og middelhavsdietten på HbA_{1c}-nivået hos pasienter med diabetes mellitus type 2?”*

Metode: For å best belyse problemstillingen har metoden litteraturstudie blitt benyttet i denne oppgaven. Det ble gjennomført systematiske søk i anerkjente databaser for å identifisere relevante forskningsartikler. Studiene er kritisk vurdert opp mot valgte kriterier.

Resultater: Alle originalstudiene som undersøkte effekten av lavkarbo viste en reduksjon av HbA_{1c}-nivåene. Det samme ble observert i oppfølgingsstudiene, men reduksjonen her var minimal. De systematiske oversiktsartiklene og meta-analysene viste varierende resultater med både økning og reduksjon av HbA_{1c}-nivåene. Alle studiene som omhandler middelhavsdietten hadde en reduksjon av HbA_{1c}-nivåene, og reduksjonen var vedvarende over en lengre tidsperiode. Dette er ikke observert i studiene som omhandler lavkarbo hvor reduksjonen viste seg å være kortvarig.

Konklusjon: Basert på resultatene i denne studien gir lavkarbo en reduksjon i HbA_{1c}-nivåene de første seks månedene. Resultatene viser at reduksjonen ikke er vedvarende over en lengre tidsperiode, og viser en tendens til økning etter seks måneder. Da det ikke er tatt høyde for konfunderende faktorer er det vanskelig å konkludere på den reelle effekten av lavkarbo på HbA_{1c}-nivåene. Forskingen gjort på middelhavsdietten viser en reduksjon i HbA_{1c}-nivåene uavhengig av vekttap, som også er vedvarende over tid. Basert på dette kan det konkluderes med at MD har en positiv effekt på HbA_{1c}-nivåene hos pasienter med diabetes mellitus type 2.

Begrepsavklaring

ADA	American Diabetes Association
Ad Libitum	Inntak av forskrevet diett etter behag (1).
Baseline	Studiestart
E%	Energiprosenten angir andelen av kostens totale energiinnhold fra de ulike makronæringsstoffene (2).
MUFA	Enumettede fettsyrer
I²	”Statistisk test som tester for heterogenitet og gir resultat i form av %. Er et mål for hvor mange % variasjon mellom studiene som utgjør totalvariasjonen ” (3).
GI	Glykemisk indeks er et mål for å rangere karbohydratrike matvarers effekt på blodsukkeret” (4).
KMI	Kroppsmasseindeks. Formelen Kg/h^2 viser forholdet mellom høyde og vekt.
Kcal	Kilokalorier
LDL	Low-density lipoprotein
WHO	World Health Organization/Verdens helseorganisasjon
WMD	”Vektet gjennomsnittlig forskjell. Brukes til å kombinere mål på en kontinuerlig skala hvor gjennomsnitt, standardavvik og utvalgsstørrelse i hver gruppe er kjent. Vekten som tilordnes differansen i gjennomsnitt fra hver studie bestemmes av usikkerheten tilknyttet effektestimatet. Antar at alle studier har målt utfallet på denne samme skalaen” (3).

1.0 Innledning

1.1 Bakgrunn

1.1.1 Vi spiser oss til dårlig helse

WHO anslo i 2014 at 422 millioner mennesker har diabetes mellitus og at 90-95 % av disse har diabetes mellitus type 2 (DMT2) (5). Personer med diabetes har økt dødelighet og risiko for senkomplikasjoner. Diabetes alene forårsaket 1,5 millioner dødsfall i 2012 og er en av de ledende årsakene til død av ikke smittsomme sykdommer. Videre anslås det at DMT2 er direkte ansvarlig for 89 millioner uførejusterte leveår globalt.

1.1.2 Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus er en metabolsk sykdom som kjennetegnes av kronisk hyperglykemi (6). Hyperglykemi ved diabetes er et resultat av defekter i insulinsekresjon eller insulinresistens, men det vanligste er en kombinasjon av disse. Diabetes mellitus deles inn i to hovedtyper; diabetes mellitus type 1 og DMT2. Diabetes mellitus type 1 er en autoimmun sykdom som karakteriseres av at de insulinproduserende β -cellene i pankreas ødelegges, og det oppstår en absolutt insulinmangel. Årsaken til DMT2 er en kombinasjon av en perifer resistens av insulin, og en utilstrekkelig sekresjonsrespons fra β -cellene som medfører relativ insulinmangel. Den fremtredende abnormaliteten til β -cellefunksjonen er tapet av glukoseindusert insulinsekresjon.

Insulin er et viktig anabolt hormon for regulering av blodsukkeret (6). Den viktigste stimuli for insulinsyntese og -sekresjon er glukose. Hovedfunksjonen til insulin er å øke glukosetransport fra blod til skjelettmuskulatur, fettvev og lever. Dette vil resultere i redusert glukosenivå i blod og stabilisert blodsukker.

Ved insulinresistens produserer kroppen tilstrekkelig mengder insulin, men opptaket av glukose i skjelettmuskulatur, fettvev og lever er redusert da insulinet har redusert virkning (6). Dette fører til økt utskillelse av insulin til blodet uten bedret opptak av glukose. Som et resultat av dette vil individet tilbringe mer tid i hyperglykemisk-fase. Total fettmengde, og fordelingen av fett, vil også påvirke insulinsensitiviteten. Andelen abdominal fedme er knyttet til graden av insulinresistens.

1.1.2.1 Diagnostikk

Diabetes diagnostiseres ved måling av HbA_{1c}-nivåer, fastende venøs plasma-glukose og/eller plasma-glukose to timer etter en oral glukosetoleransetest (7). Det er satt referanseområder for diagnose av diabetes mellitus (tabell 1). Helsedirektoratet besluttet i 2012 at HbA_{1c} \geq 6,5 % skulle brukes som primært diagnostikum for diabetes mellitus i Norge, da det kan være vanskelig å stille diagnose ved bruk av tre ulike kriterier. HbA_{1c} er hemoglobin A som er det dominerende hemoglobinet i erythrocytter (8). Glukosen er stabilt bundet til en bestemt del av proteinet, men bindingen er ikke enzymatisk. Andelen glykohemoglobin er avhengig av glukosekonsentrasjon i blodet, og HbA_{1c}-nivåene er derfor et uttrykk for gjennomsnittlig blodglukose de siste 8-12 ukene. Dette da erythrocyttenes levetid er ca. 120 dager. HbA_{1c} er således en målemetode for glykemisk kontroll over tid.

Ved måling av HbA_{1c}-nivåene unngås eventuelle døgnvariasjoner i måleresultatene, og det er ikke nødvendig at pasienten faster før blodprøvetaking (7). Helsedirektoratet anser dette som hovedargumentene for bruk av HbA_{1c} som primært diagnostikum. Ved bruk av HbA_{1c} som diagnostikum vil man også lettere kunne undersøke pasienter med antatt høy risiko for utvikling av diabetes. Dog er måling av HbA_{1c} mer kostbart enn glukosebelastningstest og kan ikke brukes ved endret omsetning av erythrocytter, som for eksempel etter større blodtap eller under svangerskap.

Tabell 1. Diagnostiske kriterier ved diabetes mellitus (9).

	Referanseområde	Enhet
HbA _{1c} -nivå	\geq 6,5	%
Fastende venøs plasma-glukose	\geq 7,0	mmol/L
Plasma-glukose to timer etter en oral glukosetoleransetest	\geq 11,1	mmol/L

1.1.2.2 Årsaker

I løpet av det siste århundre har forventet levealder i vesten økt med gjennomsnittlig 25-30 år (10). I tråd med den økende levealderen ser man en tilsvarende økning i forekomsten av livsstilssykdommer. DMT2 ble tidligere kalt "aldersdiabetes", men er ikke lenger en sykdom som kun rammer eldre (11). Mellom 1990 og 1998 økte prevalensen av diabetes blant voksne mellom 30-40 år med 76 % globalt. Det er også observert en dramatisk økning i prevalensen blant barn og unge voksne de siste tiårene.

Årsaken til DMT2 skyldes til en viss grad arvelige faktorer, og det antas at risikoen er økt med 5-10 ganger dersom man har sykdommen i nærmeste familie (6). Dog vil livsstilsforhold være avgjørende for utviklingen. De påvirkbare risikofaktorene er knyttet til blant annet faktorer i kosten, fysisk inaktivitet og røyking.

Kostholdet har betydning for vår generelle helse, og et ugunstig kosthold kan føre til overvekt og fedme (5). Det har skjedd betydelige endringer i det norske kostholdet de siste tiårene (12). Kostholdet kjennetegnes ofte ved et høyt inntak av blant annet rødt kjøtt, helfete meieriprodukter, sukkerholdig drikke og matvarer. Et høyt inntak av fett, da særlig mettet fett, og sukker, samt et utilstrekkelig inntak av fiber øker sannsynligheten for overvekt. I tillegg til faktorer i kosten spiller fysisk inaktivitet en sentral rolle i utvikling av overvekt og fedme. Den daglige aktiviteten er redusert de siste 60 årene, og de gruppene som i dag betraktes å ha høy grad av fysisk aktivitet er omtrent like fysisk aktive som gjennomsnittet av befolkningen var i 1950. Da mennesker ikke er skapt for et stillesittende liv fører dette til økt sykdomsrisiko. Studier viser at kun 20 % oppfyller de norske anbefalingene om 30 minutter moderat fysisk aktivitet hver dag.

Overvekt og fedme i seg selv er sentrale risikofaktorer for utviklingen av DMT2 og risikoen øker med økende KMI (13). Noe forskning antyder at en KMI rundt 30 kg/h² medfører en 20 ganger økt risiko for DMT2 i løpet av en 11-års periode sammenlignet med en KMI på ca. 22 kg/h² (14). På verdensbasis anslås det at over 80 % av individene med DMT2 har fedme, og at insidensen av diabetes har økt i takt med andelen overvektige (6).

1.1.2.3 Komplikasjoner

Personer med diagnostisert diabetes har en økt risiko for en rekke komplikasjoner (15). Akutte komplikasjoner som hyper- og hypoglykemi er signifikante bidragsyttere til dødelighet og dårlig livskvalitet. Alvorlig hyperglykemi kan oppstå ved abnormal høy blodglukose, og kan være livstruende dersom det utløser ketoacidose (5). Ketoacidose oppstår ved insulinmangel og gir økt blodsukker, noe som fører til ufullstendig forbrenning av fettvev og opphopning av ketoner (16). Dette fører til lav pH i blod, dehydrering og i verste fall koma. Hypoglykemi, også kalt insulinføling, oppstår når blodsukkeret er i området 2,5-3,9 mmol/L (17). Symptomene kan være lette, men mer alvorlige følinger kan føre til koma

Langvarig økt blodglukose kan gi skader på hjertet, blodkar, øyne, nyrer og nerver som igjen kan føre til uønskede senkomplikasjoner som nevropati, nefropati og retinopati (9). Skade på hjerte og blodkar kan føre til aterosklerose, og pasienter med diabetes har 2-3 ganger høyere risiko for hjerte- og hjerneinfarkt (18,19). Opp mot 50 % av diabetikere lider av minst en komplikasjon som følge av sykdommen.

Diabetisk nevropati er en hyppig forekommende komplikasjon av diabetes mellitus og er relatert til graden av glykemisk kontroll og varigheten av sykdommen (9,20). Tilstanden klassifiseres som enten progredierende eller reversibel, hvorav den kroniske, progredierende er den vanligste. Ca. 15 % av pasientene har smertefull nevropati (21). Nevropati er en skade på nervene utenfor det sentrale nervesystemet og rammer hyppigst nerver i bena, og noe sjeldnere nervene i armene (20). Dette kan føre til at pasienten mister sensibiliteten og er mer utsatt for fotsår.

Diabetisk nefropati er forbundet med overdødelighet og defineres ved forekomst av albuminuri (9). Albumin er et protein som er viktig for vannbalansen mellom plasma og vevsvæsken da det opprettholder det kollidosmotiske trykket i plasma (22). Albuminuri er økt albuminutskillelse i urin og defineres som >300 mg/døgn eller albumin-kreatin-ratio >30 mg/mmol i urinen. Mikroalbuminuri (30-300 mg/døgn eller albumin-kreatinin-ratio over 3) er forstadiet til diabetisk nefropati, og vil i 80-100 % av tilfellene utvikle seg til diabetisk nyresykdom med proteinuri uten behandling (23). I Norge får rundt 70-80 pasienter med diabetes mellitus terminal nyresvikt hvert år (9). Hos pasienter med DMT2 vil albuminuri med samtidig retinopati som oftest skyldes diabetisk nefropati.

Diabetisk retinopati er den hyppigste enkeltårsaken til ervervet blindhet i Norge og prevalensen er sterkt knyttet til graden av glykemisk byrde (9). Ved tilstrekkelig lang sykdomsvarighet vil nærmest alle diabetespasienter utvikle non-proliferativ retinopati. Tilstanden er reversibel og ikke synstruende. Dog vil en liten del av disse utvikle synstruende komplikasjoner i form av proliferativ diabetisk retinopati eller diabetisk makulopati, som kan føre til svekket syn og/eller synstap.

1.1.2.4 Diabetes-epidemiens betydning for individet og samfunnet

Det er per i dag ikke gjort noen landsdekkende undersøkelser som kan tallfeste antall diagnostiserte tilfeller av diabetes i Norge (24). Likevel anslås det at rundt 190 000 individer

har diagnosen DMT2. Enkelte undersøkelser tyder på at for hver 100. pasient med diagnosen diabetes kan det være opp mot 100 med uoppdaget diabetes i befolkningen. Basert på tallene som er hentet fra Norsk reseptregister har prevalensen økt fra 2,9 til 4,3 % i perioden 1984-2009. Folkehelse rapporten anslår at rundt 137 000 med DMT2 behandles med blodsukkersenkende medisiner, mens 53 400 behandles med kosthold og/eller fysisk aktivitet.

Kostnader knyttet til diabetes medfører en stor økonomisk byrde på det globale helsesystemet (5). Byrden er målt ut i fra medisinske kostnader, indirekte kostnader knyttet til produktivitetstap, prematur død og negative virkninger av diabetes på bruttonasjonalprodukt (BNP). Det er estimert at årlige kostnader knyttet til diabetes er mer enn 827 milliarder dollar globalt. Det har vært en tredobling av kostnadene i perioden 2003-2013. Årsakene til økningen er trolig økt insidens av sykdommen, og økte utgifter per individ med diabetes. En studie anslår at tapene i BNP fra 2011 til 2030 vil være på totalt 17 billioner dollar globalt.

Diabetes legger en betydelig byrde på pasienter i form av sykkelighet og dødelighet. Det gir også en økonomisk belastning både på individet og på samfunnet. I 2005 ble 117 600 personer i Norge behandlet med insulin eller preorale antidiabetika, og det antas at 92 600 av disse har DMT2 (25). Diabeteskomplikasjoner krever hyppig sykehusinnleggelse, I 2005 var det 2446 sykehusinnleggelser med DMT2 som hoveddiagnose til en estimert kostnad på 52,5 millioner norske kroner.

1.1.2.5 Behandling og kostanbefalinger

Faktorer i kostholdet spiller ikke bare en rolle for utviklingen av diabetes, men også i behandlingen og forebyggingen. Helsedirektoratet peker på livsstilsendring som en del av førstelinjebehandlingen av diabetes, hvor kostendringer, økt fysisk aktivitet og vekt nedgang utgjør hovedfokuset (9). Ved å gjøre endringer i kostholdet kan man oppnå positive effekter på sentrale risikofaktorer knyttet til DMT2, og i motsetningen til de fleste medikamenter gir det ingen eller få bivirkninger. Optimalisering av kosthold, og fysisk aktivitet, kan bedre den metabolske kontrollen, redusere eller behandle overvekt, og minske risikoen for hjerte- og karsykdommer. Da hoveddelen av pasientgruppen med DMT2 er overvektige er behandlingen av overvekt et sentralt mål. En vektreduksjon på 5-10 % av kroppsvekten vil ha en gunstig virkning på blodsukkerkontroll, og dermed risikoen for utvikling av senkomplikasjoner.

Helsedirektoratet har egne kostanbefalinger som er tilpasset personer med diagnostisert DMT2 (9). Disse kostanbefalingene er relativt like kostanbefalingene til befolkningen generelt. Det fokuseres på at karbohydratinntaket skal komme fra fiberrike matvarer som frukt, grønnsaker, belgvekster og fullkornsprodukter. Et kosthold med mye fiber vil kunne stabilisere blodsukkeret, samt bedre lipidprofilen. Fiber vil i tillegg gi økt metthetsfølelse som er gunstig ved vektreduksjon. Det anbefales at personer med DMT2 begrenser inntaket av alle typer sukker, inkludert fruktose, til maksimalt 10E%. Videre anbefales det et lavere inntak av rødt kjøtt og fete meieriprodukter. Matoljer, samt mykt eller flytende margarin har et høyt innhold av umettet fett og anbefales fremfor hardt margarin og smør. En regelmessig måltidsrytme er viktig for personer med DMT2 da dette vil gjøre det lettere å regulere blodsukkeret. Helsedirektoratet fremmer kostmønstre som tradisjonell middelhavskost, moderat karbohydratredusert kost og kost med lav GI for personer med DMT2. Dette da de er forenlige med kostrådene ovenfor.

1.1.3 Lavkarbo

Lavkarbo er et bredt begrep hvor det ikke finnes noen entydig definisjon på fordelingen makronæringsstoffer. Hovedprinsippet er at andelen karbohydrater i kostholdet er redusert, og andelen proteiner og/eller fett er økt (26). Dietten er populær ved vektreduksjon, vektstabilisering og kan benyttes for å redusere insulinbehovet. I Norge er lavkarbo-dietten (LKD) grovt definert som et kosthold med 0-150 gram karbohydrat per dag, mens ADA definerer det som <130 g/dag eller maksimalt 26 E% (27). LKD har vært mye omtalt i media siden begynnelsen av 2000-tallet. En fagrapport publisert i 2012 så på konsekvensene av lavkarbo-debattene som har florert i media (28). Seks av ti mente de i liten eller ingen grad hadde endret sine matvaner som følge av debatten. Dog viste undersøkelsene at henholdsvis 40 og 13 % av disse hadde redusert inntaket av karbohydrater. 30-40 % mente de spiste mindre brød, pasta, hvetemelsprodukter og poteter sammenlignet med 2-3 år tidligere, samt at inntaket av fete meieriprodukter hadde økt.

Dr. Robert C. Atkins introduserte “Low-carb high-fat”-dietten allerede i 1972 i boken “Diet Revolution” (28,29). Dietten har, etter utgivelsen, blitt modifisert, men grunnprinsippene er de samme (29). Atkins-dietten består av fire dietter hvor den første er en 14-dagers introduksjonsdiett, deretter en diett for fortsettende vekttap før pre- og vedlikeholdsdietten. I introduksjonsdietten skal inntaket av karbohydrater begrenses til 20 g/dag for å oppnå ketose. Ketose oppstår når karbohydrater kuttes fra kostholdet og kroppen går over til å forbrenne fett

fra fettreservene. Dr. Atkins peker på ketose som en nødvendighet ved vektreduksjon, og at graden av vekttap er proporsjonal med utelukkelsen av karbohydrater. Karbohydratene bør primært komme fra grønnsaker. Etter introduksjonsdietten kan innholdet av karbohydrater økes med 5 g/dag til en når det øverste nivået hvor man samtidig oppnår vedvarende vektreduksjon. Det fremheves her at karbohydratnivået ikke må være så høyt at kroppen ikke oppnår ketose. I prevedlikeholds- og vedlikeholdsfasen finner man det øvre sjiktet for hvor mange gram karbohydrat som kan inntas uten vektøkning. Normalt tilsier dette 25-90 gram karbohydrater per dag.

LKD ble først kjent i Norge under navnet “Fedon-dietten” (28). Dr. Fedon Lindberg utga i 2001 sin første bok, “Naturlig slank med kost i balanse”, og har senere publisert flere bøker om temaet (30). I kontrast til Dr. Atkins baserer han LKD på reduksjon av karbohydrater, i form av stivelse og sukker, men ikke i den grad at personen oppnår ketose. Han oppfordret til en betydelig reduksjon av poteter og brød noe som førte til opphetede debatter på begynnelsen av 2000-tallet (28). Budskapet var at nordmenn hadde et for høyt inntak av karbohydrater, i form av stivelse og sukker, og at karbohydratinntaket bør reduseres til <130 g/dag. Videre fremmer han en kost i balanse som han beskriver som en livsstilsendring og ikke en diett, hvor det legges vekt på en naturlig balanse mellom makronæringsstoffene (30). Dette innebærer 40-45 E% fra karbohydrater, 25-30 E% fra fett og 25-30 E% fra protein (31). Karbohydratkildene bør ha lav GI da dette gir en lavere økning av blodsukkeret. Matvarer med moderat GI er tillatt, men bør begrenses, og matvarer med høy GI bør unngås (tabell 2).

Tabell 2. Eksempler på matvarer med ulik GI (32).

Lav GI	Moderat GI	Høy GI
Melk og yoghurt	Ris (basmati)	Sukker
Belgfrukter	Havregrøt	Fint mel
Ikke-stivelsesholdige grønnsaker	Kornblanding	Fint brød
Pasta	Popkorn	Poteter
Frukt (ikke alle typer)	Banan og ananas	Hurtigris
Bær	Honning	Vannmelon
Nøtter	Rosiner	Riskaker

I 2010 ble LKD igjen et tema da Dr. Sofie Hexeberg utga boken “Frisk med lavkarbo - nytt liv med riktig mat” (33). I boken setter Hexeberg spørsmålsteget ved, og kritiserer, de

nasjonale faglige retningslinjene. Videre mener hun at vi i prinsippet ikke trenger å innta karbohydrater i det hele tatt da vi kan produsere nok glukose til å dekke cellenes behov selv. Ved å innta 50-70 gram karbohydrater per dag utsettes ikke kroppen for denne prosessen og Hexeberg anser derfor dette som et optimalt inntak. Et kosthold med 20-30 gram karbohydrat per dag, kan i følge Hexeberg, føre til at individer med DMT2 kan redusere mengden eller slutte med medikamenter.

1.1.4 Middelhavsdietten

I over 60 år har spisevanene til befolkningen i landene rundt Middelhavet blitt studert (34). Dette etter at Ancel Keys på 1940-tallet oppdaget at befolkningen her hadde færre tilfeller av hjerte- og karsykdommer, samt at de levde lengre enn andre i Nord-Europa.

Middelhavsdietten (MD) er en diett som er basert på tradisjonelle kostholdsmønstre og karakteristiske matvarevalg fra disse landene (35). Fukt, grønnsaker, fullkornsprodukter, belgfrukter, nøtter og frø utgjør kjernen i dietten og representerer basen til hvert måltid (figur 1). Olivenolje er hovedkilden til fett i kosten, og erstatter andre fettkilder som rødt kjøtt og fete meieriprodukter. Andre sunne fettkilder som nøtter og avokado kan også benyttes. Fisk og annen sjømat er en viktig kilde til protein, og bør derfor konsumeres minst to ganger i uken. Fjærkre, egg, ost og yoghurt er sentrale komponenter i dietten, og bør spises i moderate mengder flere ganger i uken. Øverst i pyramiden finner vi kjøtt og søtsaker som er matvarer som bør begrenses, og inngår ikke i det daglige kostholdet. Vin kan inntas regelmessig, men i moderate mengder, og det anbefales at det konsumeres sammen med måltidet.



Figur 1. Oversikt over hovedkomponentene i MD (35).

Som nevnt ovenfor fremmer Helsedirektoratet MD som en koststrategi ved DMT2. Dette fordi hovedkomponentene i MD er i tråd med kostrådene som er anbefalt til denne pasientgruppen. MD er også assosiert med lavere risiko for hjerte- og karsykdommer, visse kreftformer, samt reduksjon av LDL-kolesterol (35). Kostholdet blir ofte omtalt som “verdens sunneste diett” og fikk i 2011 status som verdensarv fra Unesco (36).

1.2 Problemstilling

1.2.1 Begrunnelse for valg av tema

Som presentert i bakgrunnen har det vært en økende insidens og prevalens av DMT2 globalt, og i Norge, de siste tiårene (5). Det er en av de ledende årsakene til tidlig død, og DMT2 er direkte ansvarlig for millioner av uførejusterte leveår. Dette medfører en betydelig byrde både på samfunns- og individnivå. DMT2 forårsakes som oftest av ugunstige livsstilsforhold, og forskning viser at kostholdet har en betydning i forebygging og behandling av DMT2.

1.2.2 Problemstilling

Vi har valgt følgende problemstilling;

”Hvilken effekt har lavkarbo-dietten og middelhavsdietten på HbA_{1c}-nivået hos pasienter med diabetes mellitus type 2?”

1.2.3 Avgrensning av problemstillingen

Med diett mener vi ulike kostholds strategier med hensikt å bedre helsen. Diettene vi har valgt å se på er LKD og MD. LKD er valgt da det er en diett som er mye omdiskutert blant fagpersonell, men samtidig brukt av store deler av befolkningen. MD er valgt da den er i tråd med de offisielle kostrådene for denne pasientgruppen. Oppgaven er avgrenset til å omhandle HbA_{1c}-nivåer da dette er ansettes som primært diagnostikum, samt at det gjenspeiler glykemisk kontroll over tid.

1.2.4 Oppgavens disposisjon

Denne bacheloroppgaven er bygd opp som en litteraturstudie og den anbefalte modellen for vitenskapelige oppgaver, IMRoD-modellen, er benyttet. Oppgaven er basert på 12 forskningsartikler. I innledningen har vi presentert relevant teori og bakgrunns materialet som aktualiserer vår problemstilling. I metoddelen begrunnet vi valg av litteraturstudie som

vitenskapelig metode, samt at fremgangsmåten av litteratursøket er dokumentert. Under resultatdelen er de 12 forskningsartiklene som denne oppgaven er basert på presentert. Videre i diskusjonsdelen har funnene fra studiene blitt drøftet opp mot vår problemstilling og relevant teori som igjen resulterte i en konklusjon.

2.0 Metode

2.1 Litteraturstudie som metode

Litteraturstudie er valgt som metode da den er billig og enkel å gjennomføre, noe som er aktuelt da det er begrenset med tid og ressurser. Ved å gjennomføre en litteraturstudie er det ikke behov for direkte tilgang til pasienter eller andre respondanter. Det innledende litteratursøket viste at det er gjort mye forskning på emnet, og ved å benytte litteraturstudie som metode kan den forskningen som allerede er gjort sammenlignes opp mot problemstillingen for å skape et helhetlig bilde. Da det er gjort mye forskning på valgt tema vil det være viktig å se på gyldighet, holdbarhet og relevans for vår problemstilling. Det er flere begrensninger knyttet til litteraturstudie som metode. Blant annet må man bruke forskning som allerede eksisterer noe som gjør at man ikke alltid får ønsket vinkling (37).

2.2 Litteratursøk

Systematiske søk ble gjennomført i perioden januar til mars 2017, og det ble benyttet anerkjente databaser som PubMed, MedLine og Google Scholar. Dette er databaser som er lenket via både skolens bibliotek og helsebiblioteket. Det er fokusert på internasjonal litteratur da det er få norske studier. Ved å benytte internasjonal litteratur vil en også få en bredere forståelse av forskningen som er gjort på temaet. Søket ble avgrenset ved å bestemme kriterier under søkeprosessen. Inklusjonskriteriene inkluderte HbA_{1c}-nivåer som endepunkt, og at studiedeltakerne var voksne med DMT2. Videre måtte studiene studere effekten av MD eller LKD som intervensjon opp mot en kontrolldiett. Kun som var gjennomført på mennesker, gjennomført de siste 10 årene og som var engelskspråkelige ble inkludert. Videre ble det inkludert kliniske undersøkelser og studier, samt systematiske oversiktsartikler og metaanalyser. Ved søk ble ordene bundet sammen med AND, noe som har tilspisset søket, og OR for å sikre at eventuelle synonymer blir inkludert. I første omgang ble kriteriet "fulltekst" benyttet for å sikre tilgang til fullstendige artikler for gjennomgang.

2.2.1 Middelhavsdiett

Ved søk i ovennevnte databaser på DMT2 og MD benyttet ble søkeord som “Mediterranean diet” AND “glycosylated hemoglobin a” OR “HbA_{1c}” AND “Type 2 diabetes” benyttet. Videre ble det også gjort søk søk med andre synonymer for å sikre en god oversikt over tilgjengelig litteratur.

2.2.1.1 Søk i PubMed

Søkestrengen “Mediterranean-diet” OR (“mediterranean” AND “Diet”) OR “mediterranean diet” AND “hemoglobin a, glycosylated” OR “glycosylated hemoglobin a” OR “HbA_{1c}” AND “diabetes mellitus, type 2” OR “type 2 diabetes mellitus” OR “type 2 diabetes” ble benyttet. Videre ble søket avgrenset med følgende kriterier: “Human”, “English”, “Meta-analysis”, “Clinical Trials” og “Review” noe som gav 23 publikasjoner. Sammen draget for disse ble gjennomgått og vurdert opp mot satte inklusjonskriterier. Totalt 8 artikler ble videre valgt ut for gjennomgang i fulltekst.

2.2.1.2 Søk i MedLine

Søkeordene “Diet, Mediterranean” AND “Hypoglycemic Agents” OR “Hemoglobin A, Glycosylated” AND “Diabetes Mellitus, type 2” ble benyttet og gav 28 resultater. Etter vurdering av sammendragene ble 3 artikler valgt ut for videre gjennomgang av fulltekst.

2.2.1.3 Søk i Google Scholar

Søkestrengen “Mediterranean diet” AND “HbA_{1c}” AND “Type 2 diabetes” gav 23 resultater hvor 2 ble valgt for videre gjennomgang.

2.2.2 Lavkarbo-diett

Søket i PubMed gav mange relevante treff, og det er derfor valgt å kun fokusere på resultatene fra denne databasen.

2.2.2.1 Søk i PubMed

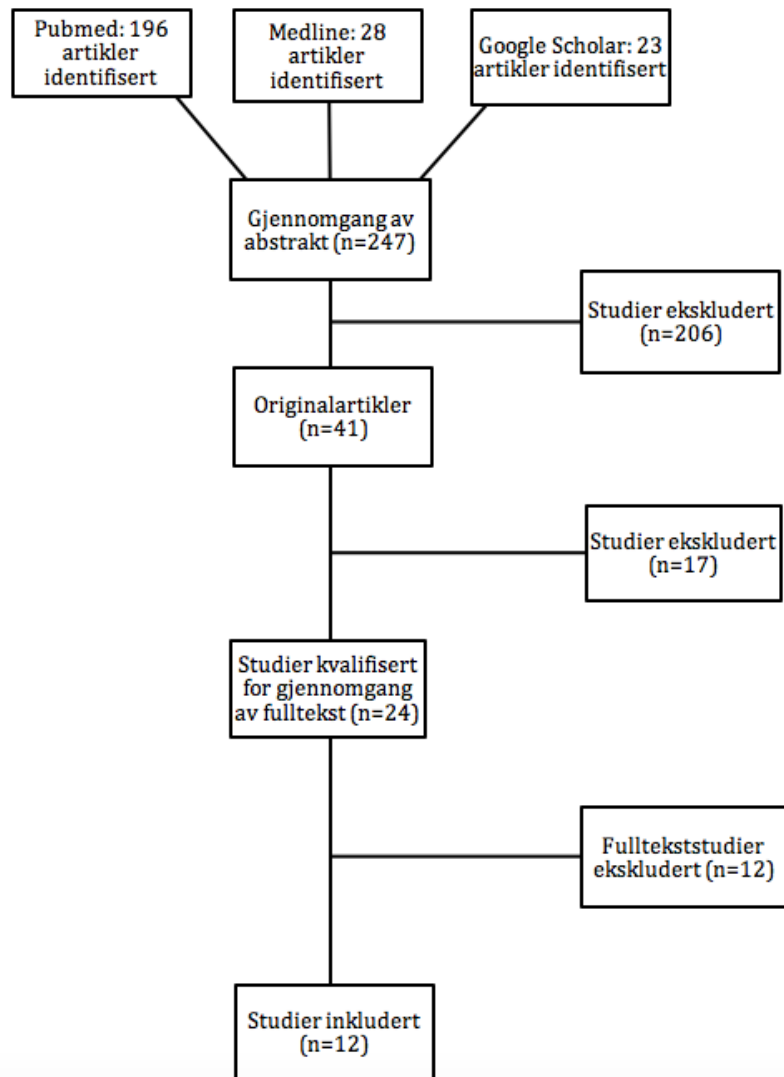
Søkestrengen “Low carbohydrate diet” OR “Diet, carbohydrate-restricted” OR “Carbohydrate-restricted diet” AND “glycosylated hemoglobin” OR “HbA_{1c}” OR “glycosylated hemoglobin a” AND “Diabetes type 2” OR “type 2 diabetes mellitus” OR “diabetes mellitus type 2” ble benyttet. Det ble gjennomført 4 individuelle søk i PubMed som

inkluderte disse søkeordene og kombinasjoner av disse. Totalt gav søkene 173 treff hvor 28 studier ble valgt for videre gjennomgang av fulltekst.

2.3 Valg av litteratur og kildekritikk

Det innledende litteratursøket resulterte i 247 artikler. Abstraktet ble gjennomgått for alle, og 206 artikler ble ekskludert da de ikke møtte inklusjonskriteriene. 41 originalartikler ble identifisert. 17 av disse ble ekskludert da de ikke møtte alle inklusjonskriteriene eller var duplikater. 24 studier ble kvalifisert for gjennomgang av fulltekst. 12 av disse ble ekskludert og de resterende 12 ble inkludert (figur 2). Totalt tre meta-analyser, tre randomiserte kontrollerte studier (RCT), en overkrysningsstudie, en observasjonsstudie, to retrospektive oppfølgingsstudier og to systematiske oversiktsartikler er presentert i resultatdelen.

Tidsskriftet som de inkluderte studiene er publisert i er sjekket i DBH-publiseringkanaler for å fastslå deres vitenskapelige nivå. Kun studier som er klassifiseres som nivå 1 eller 2, og som er publisert i anerkjente tidsskrifter ble inkludert. Videre er hver studie kritisk vurdert og eventuelle styrker og svakheter er presentert i resultatdelen.



Figur 2. Flytdiagram som viser antallet studier som er gjennomgått, vurdert for kvalifisering og inkludert i oppgaven.

2.3 Etikk

Da det er valgt å gjennomføre en litteraturstudie er det ikke behov for direkte tilgang til pasienter eller andre respondenter. Dette vil minimere eventuelle etiske problemstillinger å ta hensyn til. Studiene blir ansett som etisk forsvarlige da de er publisert i anerkjente tidsskrifter. Det er derfor rimelig å forvente at forfatterne har tatt høyde for eventuelle etiske problemstillinger.

3.0 Resultater

3.1 Originalstudier

3.1.1 Studie 1

”A Very Low-Carbohydrate, Low-Saturated Fat Diet for Type 2 Diabetes Management: A Randomized Trial” er en RCT utført av Tay et al. i tidsperioden mai 2012 og februar 2013 (38). Studien ble gjennomført i Australia, og ble publisert i *Diabetes Care* i 2014. Hensikten med studien er å sammenligne effekten av en LKD med en høy-karbohydrat, lav-fett diett (HK) på glykemisk kontroll, og risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom hos pasienter med DMT2.

Studien inkluderte 115 overvektige voksne med KMI mellom 26 og 45, med DMT2, som ble diagnostisert med HbA_{1c}-nivåer > 7,0% (38). Pasienter med diabetes mellitus type 1, nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 60 mL/min), proteinuri (urin albumin-til-kreatin ratio \geq 30 mg/mmol), nedsatt leverfunksjon, endokrin sykdom, krefthistorikk, luftveissykdom, gastrointestinal sykdom, hjerte- og karsykdommer ble ekskludert. Pasienter med psykiske lidelser, historie med spiseforstyrrelser, eller pasienter som røyker eller var gravide ble også utelukket. Deltakerne ble rekruttert via offentlige annonser. HbA_{1c}-nivåer ble målt ved baseline og uke 24. Totalt 93 av 115 deltakere gjennomførte studien som gav en fullførelsesprosent på 79 for lavkarbo-gruppen og 82 for HK-gruppen.

De 115 deltakerne ble randomisert til enten lavkarbo-gruppen eller HK-gruppen (38). Lavkarbo-gruppen (n=58) fulgte en diett bestående av 14 E% karbohydrater (<50g/d), 28 E% protein og 58 E% fett. Hos HK-gruppen (n=57) utgjorde karbohydrater 53 E%, protein 17 E% og fett <30 E%. I tillegg var det ønskelig at HK-gruppen inntok karbohydrater med lav GI. Mettede fettsyrer ble begrenset til <10 E% hos begge gruppene. Begge diettene var kalorireduerte med en moderat reduksjon på 500-100 kcal/dag. Matinntaket, og etterlevelsen til dietten, ble vurdert fra syv sammenhengende dager, inkludert to helgedager, hvor daglig matinntak ble veid. Dette ble gjentatt hver 14. dag.

Lavkarbo-gruppen hadde en større reduksjon av HbA_{1c}-nivåene enn HK-gruppen, henholdsvis $-2,6 \pm 1,0$ % og $-1,9 \pm 1,2$ % (38). Denne reduksjonen ble kun observert hos deltakere med HbA_{1c}-nivåer >7,8 % ved baseline. Tilsvarende effekt ble ikke funnet hos deltakere som hadde HbA_{1c}-nivåer <7,8 % ved baseline noe som gjør at resultatene er mindre

generaliserbare. Kun 93 deltakere gjennomførte studien noe som også påvirker generaliserbarheten. Videre er det ikke tatt høyde for konfunderende faktorer som kan påvirke HbA_{1c}-nivåene. Et positivt aspekt er at artikkelen er publisert i et anerkjent tidsskrift, og det er en relativt ny studie noe som gjør den aktuell.

Basert på resultatene ble det konkludert at både LKD og HK-dietten vil gi signifikante forbedringer i glykemisk kontroll, men at LKD vil gi størst effekt. (38)

3.1.2 Studie 2

”*Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial*” er en australsk RCT publisert i The American Journal of Clinical Medicine i 2015 (39). Studien er utført av Tay et al. i tidsperioden mai 2012 til september 2013. Studien er en fortsettelse av studien over kalt “studie 1”. Hensikten med oppfølgingen er å se på glykemisk kontroll og risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom etter 52 uker. De samme 115 deltakerne som ble rekruttert i forrige studie er også inkludert i denne studien, men kun 68 % av deltakerne fullførte. Etter 52 uker er det ingen signifikant forskjell i HbA_{1c}-nivåene mellom lavkarbo- og HK-gruppen (tabell 3). Dog har begge gruppene hatt en ytterligere reduksjon på 1,0 %.

Ved å gjennomføre en oppfølgingsstudie vil forskerne kunne undersøke langtidseffektene av dietten på HbA_{1c}-nivåene (39). Dog fullførte kun 68 % av deltakerne studien noe som gjør resultatene mindre valide.

Basert på resultatene konkluderes det med at både lavkarbo- og HK-dietten gir reduksjon i HbA_{1c}-nivåene, men at LKD er å foretrekke da den gir mange andre gunstige effekter på lang sikt (39).

Tabell 3. Oversikt over HbA_{1c}-nivåer ved baseline, uke 24 og uke 52 (39)

	LKD (SD)	HK-diett (SD)	Forskjell i endringer mellom gruppene	P
Baseline	7,3 ± 1,1 %	7,4 ± 1,1 %	-	-
24 uker	-2,6 ± 1,0 %*	-1,9 ± 1,2 %*		
52 uker	-1,0 % (-1,2 , -0,7)	-1,0 % (-1,3 , -0,8)	0,1 % (-0,3 , 0,5)	0,65

*Kun observert hos deltakere med baseline-verdi >7,8 %

3.1.3 Studie 3

“Comparative Study of the Effects of a 1-Year Dietary Intervention of a Low-Carbohydrate Diet Versus a Low-Fat Diet on Weight and Glycemic Control in Type 2 Diabetes” er en RCT utført i New York (40). Studien er gjennomført av Davis et al. og publisert i Diabetes Care i 2009. Hensikten med studien var å sammenligne effekten av en 1-års intervensjon med LKD og HK-diett på vektreduksjon og glykemisk kontroll hos pasienter med DMT2. Hypotesen var at LKD ville ha en bedre effekt på vekt og glykemisk kontroll enn HK-dietten. Primære endepunkt var vektreduksjon og HbA_{1c}-nivåer.

Deltakerne ble rekruttert via fastleger, endokrinologier og i lokalsamfunnet i Bronx, New York, gjennom legehenvvisninger, invitasjonsbrev og reklame (40). Kvalifiserte deltakere var voksne over 18 år som var diagnostisert med DMT2 i minst seks måneder, hadde KMI >25 kg/h² og HbA_{1c}-nivåer mellom 6 og 11%. Pasienter som hadde vektendringer >4,5 kg de siste tre månedene, nyresykdom, lever- eller galleblæresykdom, hjerte- og karsykdommer, historie med alvorlig hypoglykemi eller brukte slankemedisiner ble ekskludert fra studien. Totalt 105 deltakere ble randomisert til enten LKD (n=55) eller HK-dietten (n=50). Datainnsamling av HbA_{1c}-nivåene ble registrert for 91% av deltakerne etter tre måneder, 80% av deltakerne etter seks måneder og 81% av deltakerne etter 12 måneder (tabell 4). Dette gir en fullførelsesrate på 81 %, og det var ingen forskjeller mellom gruppene.

Tabell 4. Endringer i HbA_{1c} fra baseline til 12 måneder (40)

Diett	Endringer i HbA _{1c} -nivåer (%)				P-verdi
	Baseline	3 måneder	6 måneder	12 måneder	
LK	7,5 ± 1,5	-0,64 ± 1,4	-0,29 ± 0,92	-0,02 ± 0,89	0,71
HK	7,4 ± 1,4	-0,26 ± 1,1	-0,15 ± 1,1	0,24 ± 1,4	

LKD i denne studien er basert på Atkins-dietten (40). De to første ukene av intervensjonen var karbohydratinntaket begrenset til mellom 20 og 25 g/dag, men ettersom deltakerne oppnådde vektreduksjon ble inntaket økt med 5 g/uke. Resultatene viser at ved baseline var det ingen signifikante forskjeller i inntaket av totalt kalorier, eller makronæringsstoffer, blant de to gruppene. Etter tre måneder var lavkarbo-gruppens karbohydratinntak på 24 E% noe som gir et inntak på 77 ± 44 g/dag. Til sammenligning hadde HK-gruppen et karbohydratinntak på 199 ± 69 g/dag. Inntaket av karbohydrater økte for både lavkarbo- og

HK-gruppen utover i studien, og ved 12 måneder var inntaket henholdsvis $33,4 \pm 13,2$ E% og $50,1 \pm 10,0$ E%.

Deltakerne i lavkarbo-gruppen oppnådde en gjennomsnittlig reduksjon av HbA_{1c}-nivåene på 0,6% i de tre første månedene, men dette var ikke vedvarende (40). I gjennomsnitt oppnådde deltakerne i hver gruppe en reduksjon av HbA_{1c}-nivåene på 0,12 % per måned i den tidlige fasen (0-3 måneder), men en økning på 0,06 % per måned i løpet av den sene fasen (3-12 måneder). Deltakere med høyere HbA_{1c}-nivåer ved baseline hadde en større reduksjon i den tidlige fasen, men baseline-verdiene påvirker ikke graden av endring i den sene fasen.

Studien har en forholdsvis lav frafallsrate, men antallet inkluderte deltakere er også lavt (40). Dette gjør resultatene mindre generaliserbare. Videre har studien flere svakheter da deltakerne i lavkarbo-gruppen hadde en høyere vekt ved baseline, de vurderte kostholdet etter kun én 24-timers recall og de kontrollerte ikke for konfunderende faktorer.

Basert på resultatene er det blant overvektige pasienter med DMT2 ingen signifikant forskjell i HbA_{1c}-nivåene mellom gruppene etter 12 måneder (40).

3.1.4 Studie 4

“Can the Mediterranean diet lower HbA_{1c} in type 2 diabetes? Results from a randomized cross-over study” er en overkrysningsstudie utført i Australia av Itsiopoulos et al. (41).

Studien er publisert i *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* i 2011. Hensikten med studien er å undersøke effekten av MD på HbA_{1c}-nivåer og vaskulær risiko hos pasienter med DMT2.

Voksne med godt kontrollert DMT2 ble invitert til å delta via lokale avisannonser (41). Totalt 31 personer, som aldri hadde forsøkt middelhavskost, ble rekruttert. Pasienter med invalidiserende slag, kreft som ikke var i remisjon, nyresvikt og leversykdom ble ekskludert. Da dette er en overkrysningsstudie ble deltakerne randomisert til å innta enten MD (intervensjon) eller vanlig kost (kontroll) i 12 uker, for deretter å bytte diett de neste 12 ukene. HbA_{1c}-nivåer ble målt ved start, uke 12 og uke 24. Totalt 27 deltakere fullførte studien.

Intervensjonsdietten er basert på tradisjonell middelhavskost og inneholdt 11 MJ/dag (2627 kcal/dag) (41). Dietten inneholdt 40 E% fett, 44 E% karbohydrat, 12 E% protein og 4 E%

alkohol. Olivenolje var den eneste kilden til tilsatt fett. I tillegg hadde dietten et høyt innhold av fiber (47 g/d), folat (700 mg/d), vitamin C (274 mg/d) og karotenoidene lykopen og lutein. Intervensjonsdietten kunne inntas ad libitum. Majoriteten av maten, 70 %, til deltakerne i intervensjonsgruppen ble utdelt ferdig laget, og var gratis. Deltakerne rapporterte selv matinntaket ved hjelp av kostdagbøker.

Ved baseline var gjennomsnittlig HbA_{1c}-nivå på 7,1% (41). Gjennomsnittlig reduksjon av HbA_{1c}-nivåene var etter tre måneder 0,3 % for intervensjonsgruppen og 0 % for kontrollgruppen (tabell 5). Intervensjonen resulterte i statistisk og klinisk signifikant bedring i glykemisk kontroll, og reduksjon av HbA_{1c}-nivåene. Da det kun er 27 deltakere gjør det resultatet usikkert, og det må vurderes om det kan generaliseres til den generelle befolkningen. En annen svakhet ved studien er varigheten til intervensjonen, som i dette tilfellet er 12 uker. Da halveringstiden til HbA_{1c} er 120 dager vil en derfor ikke kunne se den reelle effekten av MD. Videre har deltakerne som er inkludert i studien forholdsvis god metabolsk kontroll noe som øker risikoen for type 1 feil.

Basert på resultatene kan anvendelse av MD i behandling av DMT2 gi bedringer i metabolsk kontroll (41).

Tabell 5. Gjennomsnittlige endringer i HbA_{1c} etter tre måneder (41)

Intervensjonsdiett		Kontrolldiett		P-verdi
Gjennomsnittlig baseline HbA _{1c} (%)	Gjennomsnittlig HbA _{1c} (%) etter 3 måneder	Gjennomsnittlig baseline HbA _{1c} (%)	Gjennomsnittlig HbA _{1c} (%) etter 3 måneder	
7,1	6,8 (6,3 - 7,3)	7,1	7,1 (6,5 - 7,7)	0,012

3.1.5 Studie 5

“*Lasting improvement of Hyperglycemia and Bodyweight: Low-carbohydrate Diet in Type 2 Diabetes. - A Brief Report*” er en observasjonsstudie skrevet av Nielsen et al. utført i Sverige (42). Studien er publisert i Upsala Journal of Medical Science i 2005. Hensikten med studien er å se på effekten av to ulike dietter på glykemisk kontroll og vekt hos overvektige med DMT2.

Deltakerne ble i første omgang henvist fra fastlege til klinikken grunnet dårlig glykemisk kontroll hvor de fikk informasjon om LKD på et informasjonsmøte (42). 16 deltakere kontaktet deretter klinikken på eget initiativ med ønske om hjelp til å endre dietten til lavkarbo. De ble derfor tilbudt veiledning med samme oppfølgingsfrekvens som andre grupper som fulgte det ordinære tilbudet ved klinikken. De 15 kontrollene i denne studien ble hentet fra gruppen som fulgte det ordinære tilbudet. Deltakerne som deltok i studien måtte ha $KMI \geq 30 \text{ kg/h}^2$, fastende blodsukker $> 6 \text{ mmol/L}$ og HbA_{1c} -nivåer $> 5,6 \%$ eller bruke glukosesenkende medikamenter. Deltakere med hjerte- og karsykdom eller annen ubehandlet sykdom ble ekskludert.

Lavkarbo-gruppen fulgte en diett med 1800 kcal for menn og 1600 kcal for kvinner, og en energifordeling av karbohydrater, fett og protein på henholdsvis 20 E%, 50 E% og 30 E% (42). Karbohydratinntaket var begrenset til grønnsaker, og knekkebrød som inneholdt fra 3,5-7 g karbohydrat og erstattet vanlig brød. Alle prosesserte karbohydrater, som fint brød og pasta, samt ris og poteter ble ekskludert fra dietten. Kontrollgruppen fulgte en diett med en kaloribegrensning på 1600-1800 kcal for menn og 1400-1600 kcal for kvinner. Gruppen fulgte en diett som inneholdt 60 E% karbohydrater, 25 E% fett og 15 E% protein. HbA_{1c} -nivåene ble målt ved baseline, uke seks, 16 og 24.

I løpet av de første åtte ukene hadde lavkarbo-gruppen en større reduksjon av HbA_{1c} -nivåene enn kontrollgruppen med gjennomsnittlig reduksjon på henholdsvis 1,7 og 0,8 % (42). Målingen ved uke 16 viste en ytterligere reduksjon av HbA_{1c} -nivåene for lavkarbo-gruppen som ble redusert med ytterligere 0,4 %. Dog var ikke denne reduksjonen vedvarende ved uke 24 da det gjennomsnittlige HbA_{1c} -nivået økte med 0,7 %. For deltakerne i kontrollgruppen ble HbA_{1c} -nivåene redusert med $0,7 \pm 0,1 \%$ gjennom studieforløpet, og verdiene holdt seg stabile (tabell 6). Resultatene i denne studien må tolkes med forsiktighet grunnet det lave antall deltakere, samt at deltakerne i lavkarbo-gruppen selv ønsket å delta. Dette vil påvirke generaliserbarheten til studien. Videre er det flere metodiske svakheter ved denne studien, men den er inkludert da det er utført lengre oppfølgingsstudier basert på denne originalstudien. Dette er fordelaktig da det er få studier med like lang oppfølging tilgjengelig.

Studien konkluderte med at enkle endringer i energifordelingen av karbohydrater, fett og proteiner kan være en effektiv måte å håndtere DMT2 (42).

Tabell 6. Endringer i HbA_{1c}-nivåer fra baseline til 24 uker (42)

Diett	HbA _{1c} -nivå (%)			
	Baseline	8 uker	16 uker	24 uker
LK	8,0	6,3	5,9	6,6
KG	7,9	7,1	7,2	7,3

Forfatterne av denne studien har også publisert to oppfølgingsartikler hvor de har gjennomført målinger etter 22 og 44 måneder som er presentert i studie 6 og 7.

3.1.6 Studie 6

“*Low-carbohydrate diet in type 2 diabetes. Stable improvement of bodyweight and glycaemic control during 22 month follow-up*” er en retrospektiv oppfølging. Hensikten er å se om de effektene som ble sett etter seks måneder hos lavkarbo-gruppen har endret seg etter 22 måneder (43). Deltakerne i denne gruppen har ikke fått noen videre oppfølging etter at studien endte. Etter studiens slutt har syv deltakere fra av kontrollgruppen endret diett til lavkarbo. Gruppen hadde to måneders opphold før de startet på LKD, og fikk da oppfølging de første seks månedene etter endringen. Denne retrospektive oppfølgingen tar for seg deltakerne i intervensjonsgruppen, samt deltakerne som endret diett. Data og verdier for de resterende i kontrollgruppen er ikke inkludert. For deltakerne som byttet diett er data fra målinger utført 12-15 måneder etter byttet inkludert.

Gjennomsnittlig HbA_{1c}-nivåer for lavkarbo-gruppen var $7,0 \pm 1,3$ % etter 12 måneder og viste seg stabil (43). Ved 22 måneder var HbA_{1c}-nivåene på $6,9 \pm 1,1$ %. Reduksjonen av HbA_{1c}-nivåene oppstod uavhengig av vekttap, og korrelasjonen mellom prosentvis vektreduksjon og HbA_{1c}-nivåene var etter tre måneder $r=-0,30$. De syv kontrollene som byttet til LKD opplevde en økning av HbA_{1c}-nivåene, og vekt, i perioden med opphold, men etter endring til LKD hadde de en reduksjon av HbA_{1c}-nivåene på $0,9 \pm 1,1$ % (tabell 7). Som konstatert i studien over må resultatene tolkes med forsiktighet grunnet lavt antall deltakere noe som reduserer generaliserbarheten.

Basert på resultatene konkluderes det derfor med at en reduksjon av karbohydrater har en gunstig effekt på HbA_{1c}-nivåene hos overvektige DMT2-pasienter, og at effekten er vedvarende etter to år (43).

Tabell 7. Endringer for gruppen som forandret diett etter endt studie (cross-over) 27.04.2017

19:37:00

Intervensjon	Måned	Vektendring (kg)	Endringer i HbA _{1c} -nivåer
HK	1-6	-3,5 ± 3,5	-0,9 ± 0,8
Opphold	7-8	0,5 ± 1,6	0,3 ± 0,3
LK	9-14	-7,5 ± 6,4	
		Gjennomsnittsvekt (kg)	Gjennomsnitt HbA _{1c} -nivåer (%)
LK	15	89,2 ± 15,9	5,7 ± 0,8
	22	90,2 ± 15,5	5,7 ± 0,9
	44	93,7 ± 17,3	6,5 ± 0,8

3.1.7 Studie 7

I studien “*Low-carbohydrate diet in type 2 diabetes. Stable improvement of bodyweight and glycemic control during 44 month follow-up*” ble det utført målinger hos de samme deltakerne som i studie 5 og 6 (44). HbA_{1c}-nivået lå da på 6,8 ± 1,3 %. Etter en vektneidgang på 20 kg har to deltakere blitt fri for alle symptomer etter to til tre år. De oppnådde HbA_{1c}-nivåer under 5,0 % og fastende blodsukker under 5,0 mmol/L (tabell 8). Som konstatert i studiene over må resultatene tolkes med forsiktighet grunnet lavt antall deltakere noe som reduserer generaliserbarheten. Etter 44 måneder konkluderer studien med at en diett med redusert karbohydratinntak kan anbefales for overvektige pasienter med DMT2.

Tabell 8. Endringer i HbA_{1c}-nivåer for LK-gruppen (44)

Måned	0	3	P*	6	P*	22	44	P*
HbA _{1c} (%)	8,0 ± 1,5	5,9 ± 0,7	<0,001	6,6 ± 1,0	<0,001	6,9 ± 1,1	6,8 ± 1,3	<0,001

*P-verdi er oppgitt i endringer fra baseline

3.2 Meta-analyser og systematiske oversiktsartikler

3.2.1 Studie 8

Studien “*A Mediterranean diet improves HbA_{1c} but not fasting blood glucose compared to alternative dietary strategies: a network meta-analysis*” er en meta-analyse skrevet av Carter et al. og er publisert i Journal of Human Nutrition and Dietetics i 2013 (45). Hensikten med denne studien er å undersøke hvilken effekt MD, sammenlignet med andre dietter, kan ha på glykemisk kontroll uavhengig av vekttap.

Ved litteratursøk til denne meta-analysen ble databasene Medline, Embase, CINHALL, the British Nursing Index og CENTRAL benyttet (45). Kun RCT gjort på pasienter med DMT2, eller voksne med høy risiko for å utvikle DMT2, og som inneholdt de viktigste komponentene av middelhavsdietten ble inkludert. Primære endepunkt måtte være fastende blodglukose, fastende insulin eller HbA_{1c}-nivåer. Studier som kun så på et aspekt ved MD, forsøkte å oppnå vektreduksjon eller hadde kalori restriksjoner ble ekskludert.

3001 publikasjoner ble identifisert i det innledende søket (45). 2805 studier ble ekskludert, og fulltekst-artikler ble innhentet og gjennomgått for de resterende 196 potensielt relevante studiene. Totalt åtte (n=1352) studier møtte alle inklusjonskriteriene. HbA_{1c}-målinger var tilgjengelig for 478 av de 1352 deltakerne. Studiene varierte i størrelse, hvor den minste studien inkluderte 30 deltakere og den største inkluderte 418 deltakere.

Et bredt spekter av kostintervensjoner ble undersøkt i de åtte studiene, men kun tre av de åtte studiene hadde HbA_{1c} som endepunkt (tabell 9) (45). Totalt antall deltakere er 488. Studien av Lindeberg et al. (2007) inkluderte kun mannlige deltakere, studien av Toobert et al. (2003) inkluderte kun kvinnelige deltakere og Elhayany (2010) et al. inkluderte deltakere av begge kjønn.

Toobert et al. (2003) sammenlignet MD mot vanlig kosthold som gav en reduksjon av HbA_{1c}-nivåene på henholdsvis 0,4% og 0,02 % (45). Elhayany et al. (2010) sammenlignet tre forskjellige intervensjoner som inkluderte MD, lavkarbo-middelhavsdiett (LKMD) og ADA-dietten. Det er ikke oppgitt resultater for endringer av HbA_{1c}-nivåer for MD og LKMD separat da resultatene er slått sammen. MD/LKMD gav en reduksjon på 1,9 % og ADA-dietten gav en reduksjon på 1,6 %. Lindeberg et al. (2007) sammenlignet MD med paleo-dietten hvor paleo-dietten gav en større reduksjon i HbA_{1c}-nivåene. Reduksjonen var på 0,12% og 0,04 % for henholdsvis paleo-dietten og MD (tabell 10). Oppsummert gav MD en reduksjon av HbA_{1c}-nivåene på mellom 0,04 til 1,9 %, og kontrolldiettene gav en reduksjon på mellom 0,02 til 1,6 %

Sammenlignet med vanlig kost var MD assosiert med en signifikant reduksjon i HbA_{1c}-nivåene (WMD = -0,31; 95 % CI: -0,61 til -0,03) (45). Meta-analysen inkluderte kun RCT, noe som anses som en styrke, samt at det er satt strenge inklusjons- og eksklusjonskriterier.

Svakheter med meta-analysen er at det er forskjellig varighet på studiene som er inkludert, samt at studiene ikke hadde en entydig beskrivelse av diettene. Det var også stor variasjon i oppfølgingen av deltakerne, hvorav noen av intervensjonene oppmuntret til økt fysisk aktivitet som kan ha en påvirkning på resultatet. Videre har de valgt å kombinere resultatene fra MD og LKMD noe som vil gi en feilaktig tolkning av resultatene da diettene bygger på forskjellige prinsipper.

Basert på resultatene konkluderes det med at dataene indikerer fordelaktig forbedring av HbA_{1c}-nivåene ved bruk av MD sammenlignet med andre dietter, men det er ikke tilstrekkelig med dokumentasjon for å endre gjeldende anbefalinger (45).

Tabell 9. Presentasjon av inkluderte studier og dietter (45)

Referanse	Antall deltakere (n)	Diett 1 (n)	Diett 2 (n)	Diett 3 (n)	Varighet
Lindeberg et al (a)	30 menn	MD (Consensus) (15) Diett basert på kornprod, lav-fett melkeprod, frukt, grønnsaker, fet fisk, fett rikt på enumettede fettsyrer og alpha linolensyre	Paleo dietten (14) Diett basert på magert kjøtt, fisk, frukt, rotgrønnsaker og "cruciferous"-grønnsaker, egg og nøtter	-	3 mnd
Toobert et al.	279 kvinner	MD (163) Matopplæring om fett og KH, høyt inntak av brød, rotgrønnsaker, belgfrukter og fisk. Begrenset inntak av kjøtt, smør. Bruk oliven- og rapsolje hver dag	Vanlig kosthold (116) Ingen info gitt	-	6 mnd
Elhayany et al.	179 menn og kvinner	MD (63) 50-55% lav-GI KH 30% fett (høyt innhold av enumettede fettsyrer) 15-20% protein	LKMD (61) 35% lav-GI KH, 45% fett, 15-20% protein	ADA (55) 50-55% KH, 30% fett, 15-20% protein	12 mnd

Tabell 10. HbA1c-nivåer før og etter intervensjon (45)

Referanse	Intervensjon 1 vs. Intervensjon 2	Intervensjon 1		Intervensjon 2	
		HbA1c-nivåer ved baseline (%) (SD)	HbA1c-nivåer etter intervensjon (%) (SD)	HbA1c-nivåer ved baseline (%) (SD)	HbA1c-nivåer etter intervensjon (%) (SD)
Lindeberg et al.	MD vs. Paleo-diett	4,89 (0,79)	4,85 (0,69)	4,76 (0,26)	4,64 (9,22)
Tooberg et al.	MD. vs vanlig kost	7,43 (1,3)	7,07 (1,11)	7,4 (1,48)	7,38 (1,33)
Elhayany et al.	MD/LCMD* vs. ADA	8,3 (1,0)	6,40 (1,14)	8,3 (0,8)	6,7 (0,9)

*MD og LCMD er slått sammen i resultatene

3.2.2 Studie 9

”*Effects of mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis*” er en meta-analyse utført av Huo et al. Artikkelen er publisert i European Journal of Clinical Nutrition i 2015 (46). Hensikten med denne studien er å undersøke effekten av MD, sammenlignet med andre dietter, på glykemisk kontroll, vekttap og kardiovaskulære risikofaktorer hos pasienter med DMT2.

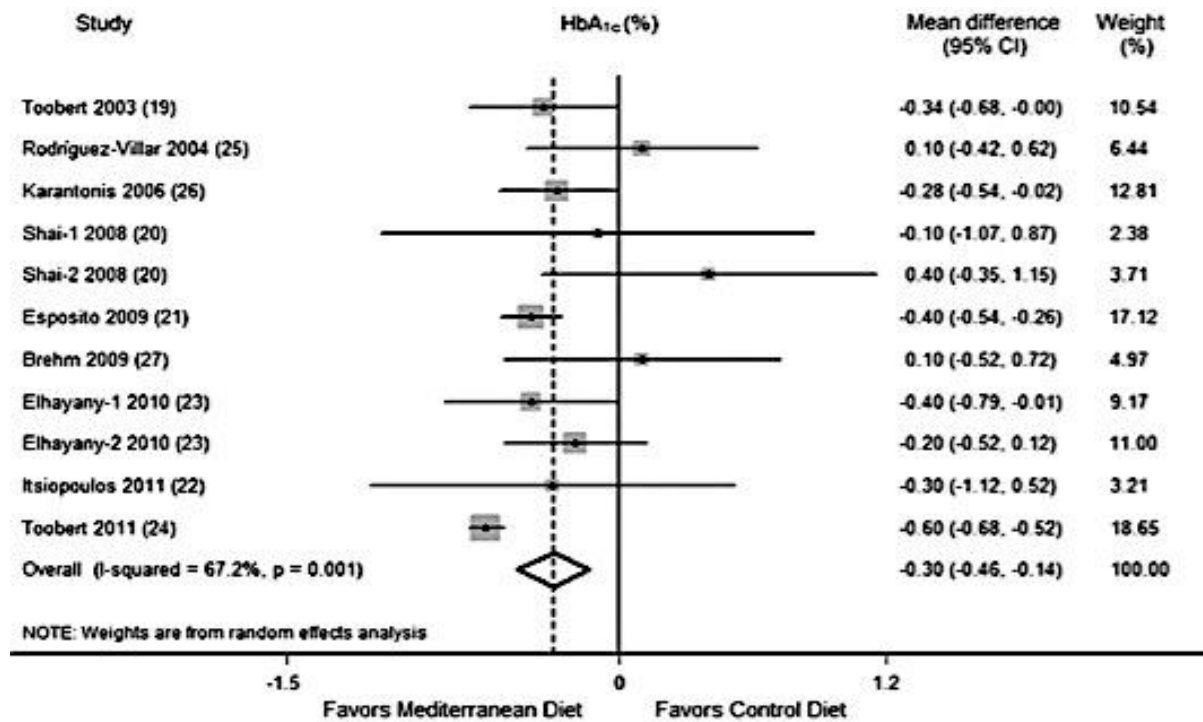
Ved litteratursøk til denne meta-analysen ble databasene EMBASE, Cochrane og PubMed benyttet (46). Kun RCT utført med voksne pasienter med DMT2 og som varte i minimum fire uker ble inkludert. Primært endepunkt måtte inkludere HbA_{1c}. Studier med manglende randomisering og kontrollgrupper, eller som inkluderte deltakere med diabetes mellitus type 1, svangerskapsdiabetes, eller deltakere med høy risiko for utvikling av diabetes ble ekskludert. Det var også et krav for relevant datarapportering.

I det innledende søket ble 1102 artikler identifisert (46). 1039 artikler ble ekskludert og de resterende 63 artiklene ble gjennomgått i fulltekst. 54 av disse studiene ble ekskludert da de ikke møtte en eller flere av inklusjonskriteriene. Totalt ni studier (n=1178) møtte alle inklusjonskriteriene (tabell 11). Oppfølgingsperioden i de forskjellige studiene varierte fra fire uker til fire år. En av de ni studiene inkluderte også pasienter uten DMT2, men gav separate data om endringer i HbA_{1c}-nivåene.

Tabell 11. Oversikt over inkluderte studier (46)

Referanse	Antall deltakere	Varighet	MD intervensjon	Kontrolldiett
Toobert et al. (2003)	279 (245 fullførte)	6 måneder	Høyt inntak av brød, grønnsaker, belgfrukter, olivenolje og fisk. Lavt inntak av rødt kjøtt og fete meieriprodukter	Vanlig kosthold
Rodriguez-Villar et al. (2004)	22	6 uker	Vektlegger belgfrukter, kornprodukter, grønnsaker, fisk og frukt. Redusert inntak av rødt kjøtt. S sammensatt av 40E% karbohydrater, 40E% fett og 15E% protein	HK-diett: 50 E% karbohydrater, 15 E% protein, 30 E% fett
Karantonis et al. (2006)	45	4 uker	Rik på fiber, belgfrukter, grønnsaker, frukt og enumettede fettsyrer. S sammensatt av 50±5 E% karbohydrater, 38±5 E% fett, 15±2 E% protein	Vanlig kosthold sammensatt av 50-55 E% karbohydrater, 20-25 E% fett, 25 E% protein
Shai et al. (2008)	46 (36 fullførte)	2 år	Høyt inntak av grønnsaker, lav inntak av rødt kjøtt. 1800 kcal/dag for menn, 1500 kcal/dag for kvinner. S sammensatt av <30 E% fett, < 50E% karbohydrater	HK-diett: sammensatt av 30E% fett LK-diett: 20g karbohydrater per dag en periode for så å øke til maks 120 g/dag
Esposito et al. (2009)	215	4 år	Rik på kornprodukter og grønnsaker. Lav inntak av rødt kjøtt. S sammensatt av >30 E% fett, <50 E% karbohydrater	HK-diett sammensatt av <30 E% fett
Brehm et al. (2009)	124 (95 fullførte)	1 år	Høyt inntak av olivenolje, nøtter, frø og belgfrukter. S sammensatt av 45 E% karbohydrater, 12 E% protein og 40 E% fett	HK-diett sammensatt av 60 E% karbohydrater, 15 E% protein og 25 E% fett
Elhayany et al. (2010)	259 (179 fullførte)	1 år	LKMD sammensatt av 35 E% lav-GI karbohydrater, 45 E% fett (høyt innhold av enumettet fett) og 20 E% protein MD sammensatt av 50-55 E% lav-GI karbohydrater, 30 E% fett (høyt innhold av enumettet fett) og 15-20 E% protein	ADA-diett sammensatt av 50-55 E% karbohydrater, 30 E% fett og 15-20 E% protein
Itsopoulos et al. (2011)	27	12 uker	Rik på fiber, grønnsaker, frukt, olivenolje. S sammensatt av 40 E% fett, 44 E% karbohydrater og 12 E% protein	Vanlig kosthold
Toobert et al. (2011)	280	2 år	Vektlegging på grønnsaker, belgfrukter, kornprodukter, frukt, nøtter, olivenolje og begrenset inntak av animalsk fett	Vanlig kosthold

Sammenlignet med kontrolldiettene var MD assosiert med en signifikant reduksjon av HbA_{1c}-nivåene (WMD, -0,30; 95 % CI, -0,46 til -0,14) (46). Analysen viste heterogenitet blant studiene (I² = 67,2 %, p = 0,001) (figur 3).



Figur 3. Forestplott for HbA_{1c}-nivåer ved bruk av MD (46)

Da resultatene viste en signifikant heterogenitet i den primære analysen av HbA_{1c}-nivåene ble det gjennomført videre analyser (46). Disse undergruppe-analysene ble stratifisert etter opprinnelsesland, antall deltakere, varighet av intervensjon og kvaliteten på studiene (tabell 12). Resultatene i disse analysene viser liknende resultater som er funnet i den primære analysen. Styrker ved meta-analysen er antallet inkluderte studier, som omfatter 1178 deltakere, og gir derfor en bedre utfall- og resultatvurdering. Dog varierer typen kontrolldiett i de inkluderte studiene noe som gjør det vanskelig å vurdere variasjonene i HbA_{1c}-nivåene.

Basert på resultatene ble det konkludert at MD er effektiv for forbedring av glykemisk kontroll, herav HbA_{1c}-nivåer, hos DMT2-pasienter (46).

Tabell 12. Undergruppe-analyse (46)

Undergruppe	Antall studier	Gjennomsnittlig forskjell i HbA1c (95% CI)	P (heterogenitet)	I ² (%)
Middelhavsland	5	-0,27 (-0,42 til -0,12)	0,21	28,50
Ikke middelhavsland	4	-0,39 (-0,68 til -0,10)	0,07	58,60
Antall deltakere				
< 200	6	-0,19 (-0,34 til -0,03)	0,53	0,00
≥ 200	3	-0,48 (-0,65 til -0,31)	0,02	73,90
Varighet				
< 12 mnd	5	-0,35 (-0,60 til -0,10)	0,01	70,40
≥ 12 mnd	4	-0,26 (-0,45 til -0,06)	0,19	33,0
Studiekvalitet				
Høy	5	-0,21 (-0,39 til -0,03)	0,43	0,00
Lav	4	-0,40 (-0,58 til -0,21)	0,01	73,30

3.2.3 Studie 10

“*Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes*” er en systematisk oversiktsartikkel og meta-analyse utført av Ajala et al. som ble publisert i American Society for Nutrition i 2013 (47). Hensikten med denne studien er å se på effekten av forskjellige dietter på glykemisk kontroll, lipider og vektreduksjon. Et elektronisk søk ble gjort i PubMed, Embase og Google Scholar etter RCT. Kun studier med deltakere ≥18 år med DMT2 og med en intervensjon som varte over seks måneder ble inkludert. Et bredt spekter av dietter ble undersøkt og inkluderte LKD, HK, høy-protein-diett, vegetar-diett, vegan-diett, lav-GI-diett, høy-fiber-diett eller MD mot en kontrolldiett hos personer med DMT2.

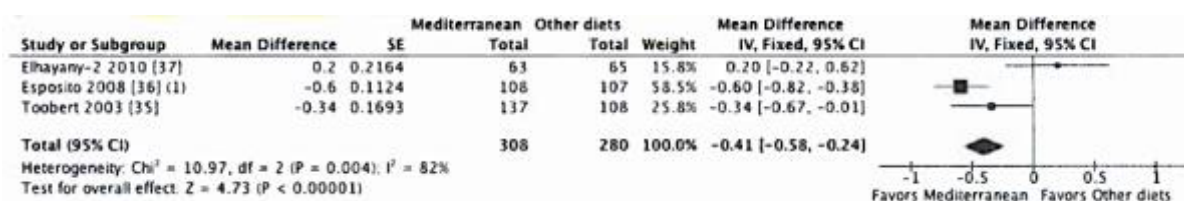
Totalt 1801 studier ble identifisert i det elektroniske søket (47). I tillegg ble 64 studier identifisert gjennom andre kilder. Fulltekst ble vurdert for 55 av disse studiene, hvorav 35 studier ble ekskludert da de ikke møtte inklusjonskriteriene. Totalt ble 16 studier inkludert i meta-analysen, og ytterligere fire studier ble inkludert i resultatdelen. Totalt antall deltakere i de inkluderte studiene er 3460 med endelig analyse av 3073 deltakere. Ni studier sammenlignet LKD med en kontrolldiett og fire studier sammenlignet MD med en kontrolldiett (tabell 13).

Tabell 13. Presentasjon av inkluderte studier og spesifisering av diettene (47)

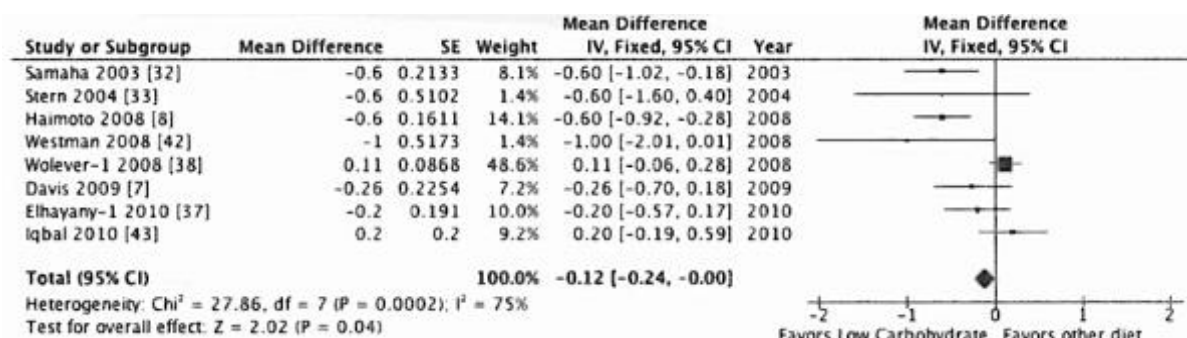
Referanse	Antall deltakere (n)	Varighet	Intervensjonsdiett	Kontrolldiett
Westman et al. (2008)	97 (50 fullførte)	6 måneder	LK: 13 E% karbohydrat, 28 E% protein og 59E% fett	Lav GI: 44 E% karbohydrat, 20 E% protein og 36 E% fett
Wolever-1 et al. (2008)	162 (156 analysert)	1 år	LK: 45 E% fett, 40 E% karbohydrat (60 % GI)	Lav GI: 25 E% fett, 50 E% karbohydrat og 16 E% protein
Haimoto et al. (2008)	133 (127 med data etter 1 år)	2 år*	LK: 45 E% karbohydrat, 33 E% fett og 18 E% protein	HK: 57 E% karbohydrat, 26 E% fett og 16 E% protein
Davis et al. (2009)	105	1 år	LK: 20 til 25 gram karbohydrat per dag	HK: 25 E% fett
Elhayany-1 et al. (2010)	174 (124 fullførte)	1 år	LKMD: 35 E% karbohydrat (lav GI), 45 E% fett, 15-20 E% protein	MD: 50-55 E% karbohydrat (lav GI), 30 E% fett, 15-20 E% protein
Iqbal et al. (2010)	144 (77 vurdert etter 1 år)	2 år*	LK: 30 g karbohydrat per dag	HK: <30 E% fett
Toobert et al. (2003)	279 (245 fullførte) – kun kvinner	6 måneder	MD: ingen informasjon	Vanlig kost: ingen informasjon
Esposito et al. (2008)	215	4 år*	MD: <50 E% fra karbohydrat	HK-ADA-diett: <30 E% fett
Elhayany-2 et al. (2010)	174 (118 fullførte)	1 år	MD: 50-55 E% karbohydrat (lav GI), 30 E% fett, 15-20 E% protein	ADA: 15-20 E% protein, <7 E% mettet fett, 60-70 E% karbohydrat

*Kun resultater fra ett år er brukt i meta-analysen

Resultatene av analysen er presentert i figur 4 og 5 (47). For studiene som inkluderte LKD var det en signifikant reduksjon i HbA_{1c}-nivåene, sammenlignet med kontrollgruppene. WMD var -0,12 % (95 % CI: -0,24 % - 0,00 %). For disse studiene fant man en p-verdi på 0,04 som tilsier statistisk signifikans. De tre studiene som sammenlignet MD med andre dietter fant en WMD på -0,47 % i favør MD (95 % CI: -0,64 %, 0,30 %). P-verdien for resultatene var <0,00001 noe som tilsier at det var statistisk signifikant forskjell mellom MD og kontrollgruppen. I² var henholdsvis 75 og 82 % for studiene som inkluderte LKD og MD og tilsvarer en høy grad av heterogenitet.



Figur 4. Forskjellen i HbA_{1c}-nivåene for MD versus kontrolldiett (47)



Figur 5. Forskjellen i HbA_{1c}-nivåene for LKD versus kontrolldiett (47)

Styrker ved denne systematiske oversikten er antallet inkluderte RCT, det totale antall deltakere og kravet til varighet over seks måneder (47). Svakheter er forskjellige kontrolldietter og at baseline målingene av HbA_{1c}-nivåene varierte.

Basert på eksisterende litteratur, og forskning gjort på LKD og MD, konkluderes det i denne analysen med at disse diettene kan være effektive i forbedring av flere markører, samt ha en større rolle i behandling av DMT2 (47).

3.2.4 Studie 11

“*Low Carbohydrate Diets and Type 2 Diabetes: What is the Latest Evidence?*” er en systematisk oversiktsartikkel over studier gjort på LKD og DMT2 publisert etter 2010 av Dyson (48). Studien tok utgangspunkt i studier publisert i databasene MEDLINE, EMBASE og Cochrane. RCT som sammenlignet intervensjoner med redusert karbohydratinntak og kontrolldietter med høyt karbohydratinntak hos personer diagnostisert med DMT2 ble inkludert. Søket gav 253 artikler, hvorav 21 ble vurdert. Av disse ble 13 studier ekskludert og åtte møtte inklusjonskriteriene. Studiene inkluderte primære endepunkt som vekt, HbA_{1c}-nivåer og lipidkonsentrasjon. En studie rapporterte ikke HbA_{1c}-nivåene og ble derfor ekskludert fra resultatdelen. Da inntaket av karbohydrater varierte mellom 20-166 g/dag, og varigheten på oppfølgingen varierte fra seks til 24 måneder, ble ikke resultatene til de åtte utvalgte studiene sammenlignet ved hjelp av statistiske metoder. Det var også variert datakvalitet- og rapportering.

Endringene av HbA_{1c}-nivåene i intervensjonsgruppene varierte i de ulike studiene, men lå på +0,1 til -2,0 %, hvor de største endringene ble sett i studier med kort varighet (48). Tre av studiene rapporterte signifikant reduksjon av HbA_{1c}-nivåene for intervensjonsgruppen uavhengig av vekttap. Fire studier viste ingen signifikant forskjell mellom intervensjons- og

kontrollgruppen og en av studiene rapporterte ikke HbA_{1c}-nivåer selv om dette var definert som et primært endepunkt. HbA_{1c}-nivåene ble også redusert i tre av syv kontrollgrupper med endringer fra -0,2 til -1,6 % (tabell 14). Frafallsprosenten ble rapportert i syv av studiene og varierte fra 0 til 60 %. Lavest frafall ble registrert i studiene med kortest varighet og færrest deltakere.

Tabell 14. Oversikt over endringer i HbA_{1c}-nivåer (48)

Førsteforfatter, årstall	Endringer i HbA _{1c} -nivåer (%)			
	Intervensjon (I)	Kontroll (K)	I-K	P
Iqbal, 2010	-0,1	-0,2	-0,1	Ikke signifikant
Elhayany, 2010	-2,0	-1,6	-0,5	0,88
Larsen, 2011	-0,23	-0,28	0,04	0,76
Guldbrand, 2012	0	0,2	-0,2	0,76
Krebs, 2013	0,1	0,1	0	0,5
Mayer, 2014	-0,7	0,2	-0,8	0,045
Yamada, 2014	-0,6	0,2	-0,4	0,03

Denne systematiske oversiktsartikkelen gir en god oppsummering av forskningen som er gjort på dette feltet. Dog har ikke denne spesifikke artikkelen inkludert mer enn åtte studier som undersøker effekten av LKD (48). Videre er det store variasjoner i anbefalt inntak av karbohydrater som vil påvirke resultatet.

Basert på resultatene kan LKD være effektiv for reduksjon av HbA_{1c}-nivåene på kort sikt, men effektene på lang sikt er usikre (48). LKD viser seg heller ikke som en bedre strategi enn andre dietter.

3.2.5 Studie 12

”*The effect of macronutrients on glycaemic control: a systematic review of dietary randomised controlled trials in overweight and obese adults with type 2 diabetes in which there was no difference in weight loss between treatment groups*” er en systematisk oversiktsartikkel skrevet av Emadin et al. og publisert i British Journal of Nutrition i 2015 (49). Hensikten med denne studien er å vurdere effekten av ulike kostintervensjoner på glykemisk kontroll hos overvektige voksne med DMT2. Oversiktsartikkelen tok utgangspunkt i RCT publisert i databasene MEDLINE, EMBASE, Cinhal og Web of Science. Kun studier med en varighet på minimum seks måneder, og med HbA_{1c}-nivåer som endepunkt ble

inkludert. Inklusjonskriterier for deltakerne i studiene var $KMI \geq 25 \text{ kg/h}^2$, samt at diagnostiseringen av DMT2 var i tråd med WHO sine diagnosekriterier.

Innledende søk identifiserte 705 studier hvor sammendraget ble vurdert for 540 av disse (49). Totalt 20 studier ble innhentet i fulltekst og vurdert opp mot inklusjonskriteriene, og ni studier ble ekskludert da de ikke møtte én eller flere av disse. De 11 inkluderte studiene var RCT, og varte fra 40 uker til fire år. Studiene varierte i størrelse, hvor den minste studien inkluderte 40 deltakere og den største studien inkluderte 259 deltakere. Totalt antall deltakere i de inkluderte studiene var 1266.

Et bredt spekter av kostintervensjoner ble undersøkt i de 11 studiene og inkluderte lav-fett vegan diett, ADA-diett, lav-GI, høy-protein diett, standard protein diett, HK, LKD, lav-GL diett, LKMD, MD, høy karbohydrat/fiber og modifisert lipid kosthold (49). Intervensjonene som inkluderte LKD og/eller MD er presentert i tabell 15.

Tabell 15. Presentasjon av de ulike studiene og diettene (49)

Referanse	Antall deltakere	Intervensjon (n per gruppe)	Sammensetning av forskrevet diett	Varighet	Frafallsrate %
Guldbrand et al. (2012)	61	LK (31) vs. HK (30)	LK: 20E% karbohydrater, 30E% protein, 50E% fett HK: 44-60E% karbohydrater, 10-15E% protein, 30E% fett	2 år	LK: 13,3% HK: 9,7%
Elhayany et al. (2010)	259	LKMD (61) vs. MD (63) vs. ADA (55)	LKMD: 35E% lav-GI karbohydrater, 15-20E% protein, 45E% fett (rikt på MUFA) MD: 50-55E% lav-GI karbohydrater, 15-20E% protein, 30E% fett (rikt på MUFA) ADA: 50-55E% karbohydrater, 15-20E% protein, 30E% fett	12 måneder	30,9%
Esposito et al. (2009)	215	LKMD (107) vs. HK (108)	LKMD: 50E% karbohydrater, 20E% protein, <30E% fett, med <10E% mettet fett	4 år	9,3%
Iqbal et al. (2010)	144	LK (40) vs. HK (28)	LK: <30g/dag karbohydrater HK: <30E% fett med <7E% fra mettet fett	24 måneder	LK: 60% HK: 46%

Fire av 11 studier undersøke LKD eller MD, samt at en studie tok for seg LKMD (49). Totalt antall deltakere i disse studiene er 679. Studien av Elhayany et al. (2010) så på tre forskjellige intervensjoner med ulike dietter, og fant en signifikant forskjell i HbA_{1c}-nivåene mellom gruppene. Studien undersøkte LKMD, MD og ADA, hvor LKMD gav den største reduksjonen av HbA_{1c}-nivåene med en reduksjon på henholdsvis 2,0, 1,8 og 1,6 %. De resterende undersøkte effekten av to forskjellige intervensjonsdietter, men fant ingen signifikant forskjell av HbA_{1c}-nivåene mellom gruppene.

Totalt viste ni av de 11 studiene en positiv effekt av diettene i reduksjon av HbA_{1c}-nivåene (49). Fire studier rapporterte en signifikant forskjell i HbA_{1c}-nivåene mellom gruppene, mens de resterende fem ikke fant noen forskjell (tabell 16). For disse fem studiene hadde både intervensjons- og kontrolldietten en liknende positiv effekt på glykemisk kontroll. To studier rapporterte ingen reduksjon av HbA_{1c}-nivåene.

Tabell 16. Presentasjon av resultatene fra den systematiske oversiktsartikkelen (49)

Referanse	Diett	Gjennomsnittlig HbA _{1c} -nivå ved baseline (%)	Gjennomsnittlig reduksjon i HbA _{1c} -nivåer (%)	P-verdi	Konklusjon
Guldbrand et al. (2012)	HK vs. LK	7,35	-0,2 vs. 0	0,76	Ingen signifikant forskjell mellom gruppene
Elhayany et al. (2010)	LCMD vs. MD vs. ADA	8,3	2,0 vs. 1,8 vs. 1,6	0,021	Signifikant forskjell mellom gruppene. LKMD viser seg å være mer effektiv i reduksjonen av HbA _{1c} -nivåer sammenlignet med MD og ADA
Esposito et al. (2009)	LKMD vs. HK	7,73	0,9 vs. 0,5	-	Forfatterne rapporterte ingen signifikant forskjell mellom gruppene. LKMD viser seg å være mer effektiv i reduksjonen av HbA _{1c} -nivåer sammenlignet med HK
Iqbal et al. (2010)	LK vs. HK	7,75	0,1 vs. 0,2	-	Forfatterne rapporterte ingen signifikante forskjeller mellom gruppene

En styrke ved denne oversiktsartikkelen er at de har kontrollert for effekten av vekttap, samt at det er benyttet et anerkjent verktøy for å vurdere kvaliteten til studiene inkludert (49). En

svakhet er at kontrolldiettene varierer, og dermed kan ikke resultatene gi kvantitative data på effekten av forskrevet diett på endringer av HbA_{1c}-nivåene.

Basert på resultatene konkluderer studien med at det ikke er gjort nok forskning for å si at hverken LKD, MD eller LKMD er bedre enn andre dietter i behandling av overvektige voksne med DMT2 (49).

4.0 Diskusjon

4.1 Oppsummering av resultatene

Tre originalstudier og tre oppfølgingsstudier studerte effekten av LKD som intervensjon mot en kontrolldiett (38–40,42–44). Alle originalstudiene viste en endring i HbA_{1c}-nivåene fra baseline med en reduksjon på mellom 0,02 til 2,6 % (38,40,42). Dog var det ingen signifikant forskjell i HbA_{1c}-nivåene mellom intervensjons- og kontrollgruppene. To av oppfølgingsstudiene viste en ytterligere reduksjon på 0,9 % i HbA_{1c}-nivåene i favør intervensjonsgruppen (43,44). Den resterende oppfølgingsstudien viste ingen forskjell mellom intervensjons- og kontrollgruppen da begge hadde en reduksjon av HbA_{1c}-nivåene på 1,0 % ved studieslutt (39). I de retrospektive oppfølgingene utført av Nielsen et al. (2006, 2008) etter 22 og 44 måneder følges en gruppe deltakere som endret diett til lavkarbo etter originalstudien slutt (43,44). Endringen av diett fra HK til lavkarbo resulterte i en reduksjon av HbA_{1c}-nivåene på $0,9 \pm 1,1$ % ved 22 måneder, men en økning på 0,8 % fra 22 til 44 måneder.

Den systematiske oversiktsartikkelen av Dyson (2015) viste en endring i HbA_{1c}-nivåene på +0,1 til -2,0 % for lavkarbo-gruppen (48). Kontrollgruppen hadde en tilsvarende endring på mellom +0,2 til -1,6 %.

I originalstudien som studerte effekten av MD mot en kontrolldiett ble det rapportert om statistisk og klinisk signifikant endring i HbA_{1c}-nivåene i favør MD (P=0,012) (41). Etter 3 måneder var det en reduksjon på 0,3 % for MD-gruppen, mens kontrollgruppen ikke hadde en reduksjon av HbA_{1c}-nivåene. To meta-analyser undersøkte også effekten av MD, og begge fant en signifikant reduksjon av HbA_{1c}-nivåene sammenlignet med kontrolldietten (45,46). I meta-analysen av Carter et al. (2013) gav MD en reduksjon av HbA_{1c}-nivåene på 0,04 til 1,9

%, og kontrolldietten gav en reduksjon på 0,02 til 1,6 % (45). I den andre meta-analysen av Huo et al. (2015) var gjennomsnittlig forskjell mellom MD og kontroll på 0,3 % (46).

I den systematiske oversiktsartikkelen og meta-analysen utført av Ajala et al. (2013) undersøkte de blant annet effekten av LKD og MD opp mot kontrolldietter (47). Både LKD og MD gav en signifikant reduksjon av HbA_{1c}-nivåene sammenlignet med kontrolldietten. WMD på -0,12 % ble funnet for lavkarbo-gruppen og -0,47 % for MD-gruppen.

Den systematiske oversiktsartikkelen skrevet av Emadin et al. (2015) så på effekten av blant annet LKMD, MD og LKD mot ulike kontrolldietter (49). LKMD var den eneste intervensjonen som viste signifikant reduksjon av HbA_{1c}-nivåene. MD gav reduksjon i HbA_{1c}-nivåene, men det var ingen signifikant forskjell mellom intervensjons- og kontrollgruppen. For LKD var det varierende resultater med endring fra 0 til -0,1 %.

Frafallet i studiene varierte fra 0 til 32 % og resultatene viser at frafallet var mindre for kortere studier og for de med færre deltakere (38–49).

4.2 Diskusjon av resultatene

4.2.1 Lavkarbo

Originalstudiene gjort på LKD hadde en varighet på mellom seks og 12 måneder (38,40,42). Disse studiene viser alle en reduksjon av HbA_{1c}-nivåene, hvor den største reduksjonen oppnås i løpet av de første tre til seks månedene. Studien som hadde en varighet på 12 måneder hadde kun en minimal reduksjon i de siste seks månedene (40). En av årsakene til at reduksjonen av HbA_{1c}-nivåene er størst de første tre til seks månedene kan være relatert til vekttap. Alle originalstudiene er gjort på individer med overvekt og/eller fedme med en gjennomsnittlig BMI på 35 kg/h² (38,40,42). I løpet av de første seks månedene i en vektreduksjonsfase vil vekten reduseres raskt hos overvektige noe som er demonstrert i originalstudiene. Vekttapet lå på mellom 5,2 til 12 kg i lavkarbo-gruppen, og kan forklares av endringer i det totale kaloriinntaket. To av studiene har gitt anbefalinger om kalori restriksjon til både intervensjons- og kontrollgruppen (38,42). Studien av Tay et al. (2014) er den eneste som har anbefalt likt kaloriinntak til begge gruppene med en moderat restriksjon på 500-1000 kcal/dag (38). Dette resulterte i en vektreduksjon på 12 kg. Nielsen et al. (2005) anbefalte et kaloriinntak på 1800 for menn og 1600 for kvinner i lavkarbo-gruppen og oppnådde en tilsvarende vektreduksjon

på 11 kg (42). Studien av Davis et al. (2009) gav ingen kalori restriksjoner, og oppnådde derfor det minste vekttapet på ca. 5,2 kg (40). Basert på resultatene fra originalstudiene gav de med høyest vekttap størst reduksjon av HbA_{1c}-nivåene (38,40,42). Et vekttap på seks kg er assosiert med en reduksjon av HbA_{1c}-nivåene på 0,55 % (40). Dette kan tyde på at det er en korrelasjon mellom størrelsen på vekttapet og reduksjonen av HbA_{1c}-nivåene, men effekten av vektendringer er vanskelig å vurdere (40,48). Liknende resultater er observert i den systematiske oversiktsartikkelen utført av Emadin et al. (2015), som ikke viste en signifikant reduksjon i hverken vekt eller HbA_{1c}-nivåene over en periode på to år (49). Selv om vekttapet ikke var signifikant forskjellig mellom gruppene er det i denne studien funnet en positiv korrelasjon mellom vektreduksjon og reduserte HbA_{1c}-nivåer.

En av oppfølgingsstudiene, utført av Tay et al. (2015), oppgir ikke vektutviklingen til deltakerne (39). HbA_{1c}-nivåene har kun blitt redusert med 0,1 %, og det kan derfor diskuteres hvorvidt det har vært et betydelig vekttap i denne perioden. I oppfølgingsstudiene utført av Nielsen et al. (2006, 2008) ble det etter 22 og 44 måneder observert en vektøkning hos den opprinnelige lavkarbo-gruppen (43,44). Det er derfor nærliggende å tro at manglende reduksjon av HbA_{1c}-nivåene er knyttet til vektstagneringen. For gruppen som byttet fra HK til LKD ble det også observert en vektøkning, samt en betraktelig økning av HbA_{1c}-nivåene fra 22 til 44 måneder. Hvorvidt denne økningen av HbA_{1c}-nivåene er direkte knyttet til økt vekt er vanskelig å si da det er flere faktorer, som for eksempel sammensetningen av makronæringsstoffene, som kan påvirke verdiene.

Meta-analysen av Ajala et al. (2013) viser ikke en signifikant forskjell i vekt nedgang mellom intervensjons- og kontrollgruppen, men en signifikant reduksjon av HbA_{1c}-nivåene ved bruk av LKD (47). Liknende resultater for vektutvikling er observert i den systematiske oversiktsartikkelen av Dyson (2015), men til forskjell viste kun tre av de ni inkluderte studiene en signifikant reduksjon av HbA_{1c}-nivåene i lavkarbo-gruppen (48). Til forskjell fra de andre studiene antyder dette at en reduksjon i vekt, og en reduksjon av HbA_{1c}-nivåene ikke korrelerer.

Både oppfølgingsstudiene og meta-analysene hadde alle en varighet over seks måneder, og viser en lavere reduksjon av HbA_{1c}-nivåene enn studiene som hadde kortere varighet (39,43,44,47–49). Det er som nevnt over vanskelig å vurdere om forskjellene i HbA_{1c}-nivåene er knyttet til eventuelle vektendringer, men resultatene kan antyde en mulig sammenheng.

Dog er det andre faktorer som kan påvirke HbA_{1c}-nivåene som blant annet innholdet av, og typen, karbohydrater. Fordelingen av makronæringsstoffer, og da spesielt karbohydrater, varierer i de ulike studiene (38,39,42,47–49). Anbefalingene i studiene er oppgitt i E% eller i g/dag. For originalstudiene oppga to i g/dag og anbefalingene varierte fra 20-50 g, og den siste anbefalte 20 E% (38,39,42). Innad i meta-analysene og de systematiske oversiktsartiklene varierte anbefalingene, hvor noen studier oppga i g/dag og noen i E% (47–49). Anbefalingene varierte fra 13-45 E% og 20-166 g/dag.

Andelen karbohydrater i kostholdet vil påvirke blodsukkeret (2). Dette antyder at høy etterlevelse til LKD bør gi en betydelig reduksjon i HbA_{1c}-nivåene, men basert på resultatene fra de inkluderte studiene finner vi ingen klar sammenheng som støtter oppunder dette. Dette da noen studier med veldig lavt karbohydratinntak viser en stor reduksjon av HbA_{1c}-nivåene, mens andre med tilsvarende inntak viser liten reduksjon (38,39,42,47–49). Videre viser resultatene fra de studiene med moderat karbohydratinntak (40-45 E%) også en reduksjon av HbA_{1c}-nivåene noe som underbygger påstanden om ingen klar sammenheng (47–49). Originalstudiene utført av Tay et al. (2014) og Nielsen et al. (2005) er av de med lavest karbohydratanbefaling og studiene viser størst reduksjon av HbA_{1c}-nivåene (38,42). Som nevnt tidligere oppnådde også disse studiene størst vektreduksjon. Da disse studiene i tillegg har kalorirestriksjoner kan det derfor ikke antydes at reduksjonene av HbA_{1c}-nivåene er et resultat av redusert karbohydratinntak alene. Denne påstanden kan underbygges av studien utført av Davis et al. (2009) hvor anbefalt inntak av karbohydrater var lavere enn de to overnevnte studiene (40). Studien oppnådde ikke et betydelig vekttap og heller ikke en betydelig reduksjon av HbA_{1c}-nivåene selv om karbohydratinntaket kun var på 20-25 g/dag. Videre støtter studien utført av Dyson (2015) opp under vår antakelse da den viser liten korrelasjon mellom andelen karbohydrater i kostholdet og endringer i glykemisk kontroll (48). Mye tyder på at endringene av HbA_{1c}-nivåene er feilaktig knyttet til endret fordelingen av makronæringsstoffer (47).

Typen karbohydrater som konsumeres vil også ha en innvirkning på blodsukkeret og da HbA_{1c}-nivåene (2). Kun tre av studiene oppgir hvilken type karbohydrater som ble anbefalt (38,40,42). Felles for disse er anbefalingen om å begrense karbohydratinntaket til matvarer med lav GI. Dette kan være årsaken til de store reduksjonene av HbA_{1c}-nivåene i studiene utført av Nielsen et al. (2008) og Tay et al. (2014) (38,42). Dog anbefaler også studien utført av Davis et al. (2009) kun matvarer med lav GI, men oppnådde ikke liknende reduksjon av

HbA_{1c}-nivåene som de foregående studiene (40). Da meta-analysene og de systematiske oversiktsartiklene ikke oppgir hvilken type karbohydrat som blir konsumert er det vanskelig å trekke klare linjer mellom dette og reduksjonen av HbA_{1c}-nivåene (47–49). Da det ikke er presisert klare anbefalinger for hvilken type karbohydrater som skal konsumeres for majoriteten av studiene, kan det ikke antydes at eventuelle endringer av HbA_{1c}-nivåene er et resultat av typen karbohydrat konsumert.

Det ble gitt varierende grad av oppfølging i studiene som studerte effekten av LKD (38–40,42–44,47–49). I studien hvor det ble observert den største reduksjonen av HbA_{1c}-nivåene er oppfølgingen av deltakerne i løpet av studieforløpet godt beskrevet (38). Deltakerne i denne studien mottok oppfølging av klinisk ernæringsfysiolog annenhver uke i 12 uker, og deretter månedlig, samt at det ble gitt informasjon og instruksjoner rundt gitt diett. Videre ble også 30 % av maten utdelt de første 12 ukene. En slik oppfølging vil være fordelaktig da det kan bidra til økt motivasjon og bedre etterlevelse. En ytterligere reduksjon i HbA_{1c}-nivåene er observert etter ett år i oppfølgingsstudien hvor deltakerne har fått månedlig oppfølging (39). Studien utført av Davis et al. (2009) gav også deltakerne god oppfølging i studieperioden, men det ble kun observert en liten reduksjon av HbA_{1c}-nivåene (40). Basert på dette er det usikkert hvorvidt oppfølgingen har en betydning for størrelsen på reduksjonen av HbA_{1c}-nivåene. I meta-analysene og de systematiske oversiktsartiklene er det ikke oppgitt hvilken oppfølging deltakerne mottok (47–49). Dog ble det i den systematiske oversiktsartikkelen utført av Dyson (2015) observert en av de største reduksjonene i HbA_{1c}-nivåene (48). Det kan derfor spekuleres i om deltakerne i denne studien har fått tilsvarende oppfølging som deltakerne i studien som oppnådde lignende reduksjon.

4.2.2 Middelhavsdietten

Studiene som undersøkte effekten av MD hadde en varighet fra fire uker til fire år, hvor alle viste en signifikant forskjell mellom intervensjons- og kontrollgruppen på HbA_{1c}-nivåene (41,45–47,49). Det er observert omtrent like stor reduksjon av HbA_{1c}-nivåene i studiene med kort varighet, som hos de med lengre varighet. Dette antyder at endringene av HbA_{1c}-nivåene kan opprettholdes over en lengre tidsperiode. Antakelsen er basert på studiene utført av Carter et al. (2013), Huo et al. (2015) og Emadin et al. (2015) som hadde en varighet fra ett til fire år (45,46,49). De største reduksjonene av HbA_{1c}-nivåene ble observert i studiene med varighet på rundt ett år (45,49). Videre er det observert en liten, men jevn, reduksjon av HbA_{1c}-nivåene hos de studiene med varighet fra to til fire år (46). Det er derimot observert store variasjoner i

baseline HbA_{1c}-nivåene i de inkluderte studiene (41,45,49). HbA_{1c}-nivåene varierte fra 4,89 til 8,3 %, og basert på resultatene er det studiene med høyest baseline-verdier som oppnådde størst reduksjon. Dog er reduksjonen av HbA_{1c}-nivåene som er observert ved baseline-verdi på 8,3 % fra studien utført av Carter et al. (2013) og Emadin et al. (2015) basert på samme studie (45,49). Basert på dette er det usikkert hvorvidt antagelsen om at høyest HbA_{1c}-nivå ved baseline gir den største reduksjonene da resultatene kun er basert på en studie. I en av studiene med høyest baseline-nivåer ble det kun observert en minimal reduksjon av HbA_{1c}-nivåene (41). Der i mot kan forklaringen på dette være at studien kun inkluderte deltakere med god metabolsk kontroll, samt at den er av kort varighet. To studier oppgir ikke baseline-nivåer for HbA_{1c} (46,47).

Videre har to av studiene sett på effekten av MD uavhengig av vekttap, samt at en studie har kontrollert for eventuelle effekter av vekttap (41,45,49). Da vektendringer kan være en konfunderende faktor er det hensiktsmessig at denne ekskluderes. Ved å kontrollere for vekt vil effekten av MD på HbA_{1c}-nivåene være tydeligere da resultatet ikke påvirkes av denne underliggende faktoren. Studiene utført av Huo et al. (2015) og Ajala et al. (2013) har ikke kontrollert for denne konfunderende faktoren og det ble observert en signifikant reduksjon i både HbA_{1c}-nivåene og vekt (46,47). Det er nærliggende å tro at resultatene fra disse studiene ikke er like tydelige da vektendringer påvirker HbA_{1c}-nivåene.

Studiene har varierende grad av oppfølging noe som kan påvirke flere faktorer, som blant annet etterlevelsen til dietten og motivasjonen til deltakerne (41,45–47,49). Dette er faktorer som kan påvirke endringer av HbA_{1c}-nivåene. Studien utført av Itsiopoulos et al. (2011) forsynte deltakerne i intervensjonsgruppen med 70 % av maten som skulle konsumeres, og de resterende 30 % skulle tilberedes etter gitte oppskrifter (41). Videre fikk deltakerne oppfølging av klinisk ernæringsfysiolog. Til forskjell fikk kontrollgruppen, som konsumerte vanlig kost, ingen oppfølging. Til tross for den tette oppfølgingen oppnådde ikke deltakerne i intervensjonsgruppen den største reduksjonen av HbA_{1c}-nivåene. I meta-analysene og de systematiske oversiktsartiklene varierte oppfølgingen til de inkluderte studiene (45,46,49). For to av studiene ble det også gitt tett oppfølging gjennom hele studieforløpet, og basert på resultatene er det i disse studiene reduksjonen av HbA_{1c}-nivåene er størst (45,49). Meta-analysene utført av Huo et al. (2015) og Ajala et al. (2013) opplyser ikke om hvorvidt deltakerne i de inkluderte studiene har fått oppfølging (46,47). Her rapporteres det om

varierende endringer av HbA_{1c}-nivåene, og det kan derfor diskuteres hvorvidt deltakerne her har fått like tett oppfølging.

4.2.3 Lavkarbo-dietten versus middelhavsdietten

Basert på resultatene er det observert flere forskjeller i de inkluderte studiene gjort på MD og LKD. En av hovedforskjellene som er synlig er de to ulike diettenes effekt over tid. Med utgangspunkt i varigheten observeres det i de korteste lavkarbo-studiene størst reduksjon av HbA_{1c}-nivåene (38,42). Liknende resultater ble ikke observert i studiene over lengre tid, og det kan derfor diskuteres hvorvidt de store reduksjonene av HbA_{1c}-nivåene kun er et resultat av en korttidseffekt (39,40,43,44). Dette da en ser en stor reduksjon de første månedene og deretter en stabilisering eller en liten økning av HbA_{1c}-nivåene. For de studiene hvor HbA_{1c}-nivået stabiliserte seg var dette på et lavere nivå enn ved baseline. Til forskjell fra lavkarbo-studiene er det observert reduksjon ved bruk av MD i studier med både kort og lang varighet (41,45–47,49). I studiene med lengre varighet er det observert en noe større reduksjon enn i studiene med kort varighet. Med bakgrunn i varigheten kan resultatene antyde en god kortsiktig effekt ved bruk av LKD, men ved vurdering av langsiktige effekter gir MD best resultater.

En annen hovedforskjell som er observert i studiene er hvorvidt de har kontrollert for eventuelle vektendringer. Vekt kan være en konfunderende faktor ved endringer av HbA_{1c}-nivåene og kan derfor påvirke resultatene. Tilnærmet alle de inkluderte studiene som så på effekten av MD har kontrollert for vekttap, og viser en betydelig reduksjon av HbA_{1c}-nivåene uavhengig av denne underliggende faktoren (41,45,49). Til forskjell har ingen av studiene gjort på LKD kontrollert for vekttap da endringer i vekt for mange av disse studiene er et primært endepunkt (38–49). Det som observeres fra disse studiene er at endringene i vekt er proporsjonalt med endringer i HbA_{1c}-nivåene og omvendt. Det kan derfor antas at det er vektendringene og ikke fordelingen av makronæringsstoffer som fører til reduksjon av HbA_{1c}-nivåene ved bruk av LKD. Liknende problem er ikke funnet i studiene gjort på MD da denne konfunderende faktoren er kontrollert for noe som antyder at reduksjonen av HbA_{1c}-nivåene er et resultat av dietten alene (41,45,49). Dog kan ikke andre konfunderende faktorer utelukkes.

Som diskutert tidligere er det en varierende grad av oppfølging av deltakerne i studiene gjort på både LKD og MD (38–49). For flere av studiene som rapporterte tett oppfølging ble det

observert betydelige reduksjoner av HbA_{1c}-nivåene (38–44). Gjennomgående for de fleste meta-analysene og de systematiske oversiktsartiklene er manglende informasjon om oppfølging (45–49). Dog kan resultatene antyde at det er gitt oppfølging til deltakere i flere av studiene selv om dette ikke er rapportert. Likt for begge diettene er den varierende graden av oppfølging noe som gjør at det er vanskelig å sammenligne effekten av dette.

Meta-analysene og de systematiske oversiktsartiklene utført av Carter et al. (2013), Ajala et al. (2013) og Emadin et al. (2015) har inkludert en studie som tar for seg effekten av LKMD som intervensjon opp mot MD og ADA (45,47,49). Resultatene fra denne studien viser en reduksjon av HbA_{1c}-nivåene på 2,0, 1,8 og 1,6 % for henholdsvis LKMD, MD og ADA. Dette kan antyde at en kombinasjon av LKD og MD kan gi større reduksjoner av HbA_{1c}-nivåene enn diettene alene. Dog kan det ikke defineres noen klare påstander da resultatet er basert på kun en studie med relativt få deltakere.

4.3 Styrker og svakheter

4.3.1 Studiedesign

Alle originalstudiene som er inkludert har benyttet RCT som design (38,40,42). Dette har sikret at deltakerne har blitt randomisert til intervensjons- eller kontrollgruppen, og effekten av seleksjonsbias er redusert. Gjennom blinding unngås bias som informasjonsskjevheter, men det er vanskelig å blinde en studie som studerer effekten av kosthold (50). En styrke ved bruk av RCT som metode er at det er kontrollert for konfunderende faktorer, men hva som ansees som slike faktorer er basert på valgt endepunkt. Da vektendringer og medikamentbruk er konfunderende faktorer knyttet til endringer av HbA_{1c}-nivåene er det ønskelig å kontrollere for disse sett i lys av vår problemstilling. Vektendringer som konfunderende faktor er beskrevet i avsnittene over. Studien av Tay et al. (2014) har ikke kontrollert for noen av disse faktorene noe som kan påvirke utfallet og da resultatet (38). Studien av Davis et al. (2009) har kontrollert for medikamentbruk, men ikke vektendringer eller graden av fysisk aktivitet (40). Da medikamenter kan påvirke endepunktet, her HbA_{1c}-nivåene, er det en konfunderende faktor som bør kontrolleres.

Studien utført av Itsiopoulos et al. (2011) er en overkrysningsstudie (41). Ved dette designet fungerer deltakerne som sin egen kontroll, og eliminerer eventuelle variasjoner mellom intervensjons- og kontrollgruppen (51). Da dette studiedesignet er best egnet til å undersøke

“stabile” sykdommer hvor det ikke er behov for lang oppfølging kan det diskuteres om en slik metode er egnet til å undersøke kroniske sykdommer som DMT2. Dog inkluderte denne studien kun deltakere med god metabolsk kontroll som kan være et forsøk på å kontrollere for denne variabelen (41). Der i mot øker dette risikoen for type 1 feil (51). En styrke ved bruk av overkrysningsstudie som design er behovet for færre deltakere for å oppnå samme effekt. Denne studien har der i mot kun inkludert 27 deltakere, og resultatene kan derfor være lite representative (41). Varigheten til intervensjonen i denne studien er kun 12 uker, noe som vil kunne føre til at man ikke får observert den reelle effekten av MD. Denne studien har kontrollert for den konfunderende faktoren vekt noe som er positivt når man skal vurdere effekten av intervensjonen.

En observasjonell studie observerer en gruppe over en lengre tidsperiode (51). Dette egner seg for å sette frem nye hypoteser, og krever et stort antall deltakere som følges over lengre tid og er spesielt viktig når kroniske sykdommer skal studeres. Studien av Nielsen et al. (2005) inkluderer kun 27 deltakere og resultatet må derfor tolkes med forsiktighet (42). Dog har den to oppfølgingsstudier med varighet på 22 og 44 måneder (43,44).

To meta-analyser er inkludert i oppgaven da de har evnen til å besvare problemstillinger som ikke kan undersøkes av enkeltstudier, samt at de gir mulighet til å undersøke og besvare motstridende påstander (52). Carter et al. (2013) og Hou et al. (2015) er begge meta-analyser som kun inkluderer RCT (45,46). Dette ansees som en styrke da RCT ofte er omtalt som “gullstandarden” innen epidemiologisk forskning (51). Begge har videre strenge inklusjons- og eksklusjonskriterier som reduserer risikoen for bias, variasjon på tvers av studiene og eventuelle skjevheter. Dog er det store variasjoner i varigheten på de inkluderte studiene, samt at studiene ikke har entydig beskrivelse av intervensjonsdiettene. Videre er det stor variasjon i kontrolldiettene som gjør sammenligningen av resultatene utfordrende. Kun Carter et al. (2013) har kontrollert for den konfunderende faktoren vekt (45).

Det er også inkludert tre systematiske oversiktsartikler i oppgaven. Studien av Dyson (2010) og Emadin et al. (2015) har samlet empiriske data ut i fra forhåndsbestemte kriterier for å besvare en spesifikk problemstilling (48,49). Oversiktsartiklene inkluderte åtte og 11 studier med henholdsvis 679 og 1051 deltakere. Studien av Dyson (2010) studerte effekten av LKD opp mot ulike kontrolldietter (48). Likt for både intervensjons- og kontrollgruppen i denne oversiktsartikkelen er det varierende inntaket av makronæringsstoffer, og da spesielt

karbohydrater. Da inntaket av karbohydrater varierer mye innad i intervensjonsgruppene blir resultatene vanskelig å sammenligne. Dette kan også forklare de store variasjonene i reduksjonen av HbA_{1c}-nivåene. Den systematiske oversiktsartiklen utført av Emadin et al. (2015) undersøkte effekten av både LKD og MD på pasienter med DMT2 (49). Studien er den eneste oversiktsartikkelen som kontrollerer for den konfunderende faktoren vekt for lavkarbo-gruppen. I alle oversiktsartiklene varierer kontrolldiettene mye, noe som kan føre til at resultatene ikke kan gi kvantitative data på effekten av foreskrevet diett på endringer av HbA_{1c}-nivåene (48,49)

Studien av Ajala et al. (2013) har kombinert designene systematisk oversiktsartikkel og meta-analyse (47). Systematiske oversiktsartikler minimaliserer bias og kan gi mer troverdige funn (52). Styrker ved denne studien er antallet inkluderte RCT, det totale antall deltakere og kravet til varighet over seks måneder (47). Denne studien har høy heterogenitet og variasjonene kan derfor ikke tilskrives tilfeldigheter. Det kan være flere mulige årsaker til dette, som blant annet forskjell i kontrolldiettene og baseline HbA_{1c}-nivåer.

4.3.2 Konfunderende faktorer

Denne oppgaven har i utgangspunktet ekskludert effekten av vektendringer på HbA_{1c}-nivåene da det kun var ønskelig å se på effektene av kostintervensjonene. Det viste seg likevel vanskelig å finne nok relevante studier som kontrollerte for denne konfunderende faktoren. Den mulige effekten av vekt på HbA_{1c}-nivåene er tidligere beskrevet i avsnittet om LKD og MD.

Bruk av antidiabetika og insulin vil kunne ha en innvirkning på HbA_{1c}-nivåene, og kan derfor ansees som en konfunderende faktor. Ved å ikke kontrollere for bruken av medikamenter kan dette maskere eller forsterke eventuelle effekter av intervensjonsdietten på HbA_{1c}-nivåene. Tre studier har rapportert om endringer i bruk av medikamenter gjennom studieforløpet, men kun en studie har justert medikamentbruken for å kontrollere for denne konfunderende faktoren (38–40). De resterende ni studiene oppga ingen informasjon om endringer i medikamentbruk, og det er derfor usikkert om bruken av medikamenter har påvirket endepunktet i disse studiene (41–49).

4.3.3 Generaliserbarhet

En studies generaliserbarhet er avhengig av flere faktorer som må vurderes før en kan si noe om hvorvidt resultatene er overførbare til populasjonen. Ved vurdering av generaliserbarheten til de inkluderte studiene er tatt høyde for størrelsesutvalg, rekrutteringsmetode og geografi.

Studiene som undersøkte effekten av LKD hadde store variasjoner i størrelsesutvalget, og inkluderte fra 31 til 1051 deltakere (38–40,42–44,47–49). Ved å inkludere et høyt antall deltakere vil resultatene bli mer pålitelige og det øker studiens generaliserbarhet. Da variasjonene i størrelsesutvalget er store er det vanskelig å vurdere samlet generaliserbarhet for disse studiene på bakgrunn av denne faktoren alene. I studien med færrest deltakere ble ikke deltakerne rekruttert, men ønsket selv intervensjonen i form av LKD (42–44). Da deltakerne selv ønsket en endring vil dette kunne føre til seleksjonsskjevhet. Det kan også føre til at deltakerne er mer motivert til endring noe som kan gi høyere etterlevelse, som igjen kan påvirke generaliserbarheten. For de to resterende originalstudiene ble deltakerne rekruttert via offentlig reklame eller via henvisning fra leger noe som reduserer seleksjonsskjevheter (38,40). De systematiske oversiktsartiklene og meta-analysene oppgir ikke rekrutteringsmetode (47–49). De inkluderte studiene er gjennomført i ulike deler av verden, som i Sverige, Australia, USA, Canada, Japan, Israel og New Zealand. Ved å inkludere studier fra flere verdensdeler vil generaliserbarheten øke fra utvalg til populasjon.

Studiene som undersøkt effekten av MD hadde også store variasjoner i størrelsesutvalget, og inkluderte mellom 27 og 3073 deltakere (41,45–47,49). Dette gjør det, som nevnt over, vanskelig å vurdere samlet generaliserbarhet. Flertallet av studiene som så på effekten av MD var systematiske oversiktsartikler og meta-analyser som inkluderte et større utvalg enn originalstudien (41,45–47,49). Ved bruk av slike oversikter og meta-analyser med et høyt antall deltakere vil generaliserbarheten øke. Kun originalstudien oppgir rekrutteringsmetode, og deltakerne ble her rekruttert via lokale avisannonser (41). Det er derfor usikkert hvordan deltakerne i de systematiske oversiktsartiklene og meta-analysene ble rekruttert noe som gjør det vanskelig å vurdere generaliserbarheten til disse studiene (45–47,49). Videre øker generaliserbarheten da de inkluderte studiene er gjennomført i ulike deler av verden, som i Australia, Sverige, USA, Israel, Spania, Hellas og Italia.

4.4 Praktisk anvendelse av resultatene

DMT2 er en kronisk tilstand som krever forandringer av livsstilen med fokus på endringer i kostholdet og økt fysisk aktivitet. Det kan være krevende å skulle følge en diett med flere restriksjoner over en lengre tidsperiode. Dette gjenspeiles i de inkluderte studiene hvor frafallsraten er opp mot 60 % (38–40,47,49). Ved LKD er det store restriksjoner i inntaket av karbohydrater noe som krever opplæring i dietten, og innsikt i egen sykdom da det er begrenset hvilke matvarer som kan konsumeres. Dette krever at pasienten er bevisst på hvilke matvarer som inntas slik at behovet for mikro- og makronæringsstoffer dekkes. Spesielt må inntaket av fiber dekkes via alternative kilder. Videre er det også et høyt inntak av fett som kan gi økt risiko for utvikling av hjerte- og karsykdommer. På bakgrunn av resultatene i denne studien og begrensningene nevnt ovenfor vil det ikke være hensiktsmessig å anbefale LKD til denne pasientgruppen. Dog vil det likevel være viktig for pasienter med DMT2 å ha et økt fokus på typen karbohydrater som konsumeres.

MD har vist seg som et bedre alternativ på bakgrunn av resultatene og innholdet i dietten. Resultatene viser en jevnere, og mer stabil reduksjon av HbA_{1c}-nivåene med vedvarende effekt over en lengre tidsperiode. Dietten har ingen strenge restriksjoner noe som kan gjøre en varig endring enklere. Videre er den rik på frukt og grønnsaker som sikrer inntaket av fiber, samt at den begrenser inntaket av rødt kjøtt og sukkerholdige matvarer. På bakgrunn av resultatene fra denne studien, og fordelene nevnt ovenfor, er det grunnlag for å anbefale denne dietten til pasienter med DMT2. Videre er dietten forenelig med de norske kostrådene for denne pasientgruppen noe som gjør at gjeldende anbefalinger også kan følges. Det kan derfor anbefales et kosthold rikt på grønnsaker og belgvekster, samt et daglig inntak av frukt og bær. Dette gir et høyt inntak av antioksidanter og fiber noe som er sett i sammenheng med forbedring av glukoseregulering, samt bedret risiko for komplikasjoner assosiert med diabetes mellitus (45). En av studiene demonstrere at MD gir økt plasmakonsentrasjon av antioksidanter, og dermed forbedret antioksidantforsvar noe som vil være gunstig (41). Videre bør kostholdet inneholde fullkornsprodukter som også er rikt på fiber. Sjømat og fjærkre bør inntas i større grad enn rødt kjøtt, og prosesserte produkter bør unngås. En av studiene antyder at flerumettede fettsyrer fra fisk kan ha en positiv innvirkning på insulinresistensen (45). Olivenolje og nøtter bør være hovedkildene til fett da en studie antyder at et inntak av enumettede fettsyrer påvirker insulinsensitiviteten og glukosekonsentrasjonene positivt (47).

4.5 Metodiske svakheter ved vår litteraturstudie

Det er flere begrensninger knyttet til vår litteraturstudie. En svakhet ved studien er de noe uklare inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Vi har tidligere beskrevet vanskeligheten med å oppdrive studier som kontrollerte for konfunderende faktorer, noe som setter et tydelig preg på resultatene. Videre har vi ikke satt klare inklusjons- eller eksklusjonskriterier for faktorer som BMI ved baseline, medikamentbruk eller baseline-nivåer av HbA_{1c}. Det er også store variasjoner i kontrolldiettene da vi ikke hadde spesifisert hvilken diett dette burde være. Hadde vi tatt høyde for dette kunne resultatene vært mer sammenlignbare. I tillegg kan svakheter ved de inkluderte studiene overføres til vår oppgave.

5.0 Konklusjon

Hensikten med oppgaven var å besvare følgende problemstilling: ”*Hvilken effekt har lavkarbo-dietten og middelhavsdietten på HbA_{1c}-nivået hos pasienter med diabetes mellitus type 2?*”

Alle originalstudiene som undersøkte effekten av LKD viste en reduksjon av HbA_{1c}-nivåene. Det samme ble observert i oppfølgingsstudiene, men reduksjonen var her minimal. De systematiske oversiktsartiklene og meta-analysene viste varierende resultater med både økning og reduksjon av HbA_{1c}-nivåene. Alle studiene som omhandler MD hadde en reduksjon av HbA_{1c}-nivåene, og reduksjonen var vedvarende over en lengre tidsperiode. Dette er ikke observert i studiene som omhandler LKD hvor reduksjonen viste seg å være kortvarig.

Per i dag er det både anbefalt et kosthold med moderat karbohydratrestriksjon og middelhavskost til diabetikere. Basert på resultatene i denne studien gir LKD en reduksjon i HbA_{1c}-nivåene de første seks månedene. Resultatene viser at reduksjonen ikke er vedvarende over en lengre tidsperiode, og viser en tendens til økning etter seks måneder. Da det ikke er tatt høyde for konfunderende faktorer er det vanskelig å konkludere på den reelle effekten av LKD på HbA_{1c}-nivåene. Forskningen gjort på MD viser en reduksjon i HbA_{1c}-nivåene uavhengig av vekttap, som også er vedvarende over tid. Basert på dette kan det konkluderes med at MD har en positiv effekt på HbA_{1c}-nivåene hos pasienter med DMT2.

De inkluderte studiene viser at kostholdet kan ha en betydning for både forebygging og behandling av DMT2. Å redusere insidensen og prevalensen av diabetes vil ha stor betydning

både på individ- og samfunnsnivå. Studiene som er inkludert viser til kunnskap som kan være nyttig for videre forskning. Det vil være hensiktsmessig med et større, og mer representativt utvalg, som følges over en lengre tidsperiode. Ved å følge deltakerne over en lengre tidsperiode vil en kunne se langtidseffektene til intervensjonen, samt avdekke eventuelle uheldige effekter. Videre bør det kontrolleres for konfunderende faktorer, da spesielt vektendringer, ved vurdering av effekten til kostintervensjoner på HbA_{1c}-nivåene.

Referanseliste

1. Store norske leksikon. Ad libitum. [Internett]. Store norske leksikon; 2009 [hentet 19. april 2017]. Tilgjengelig på: https://snl.no/ad_libitum
2. Drevon CA, Blomhoff R. Mat og medisin. 6. utg. Kristiansand: Cappelen Damm Høyskoleforlaget; 2012. 540 s.
3. Kunnskapssenteret. Vedlegg 3: Ordliste med forklaringer [Internett]. Kunnskapssenteret. 2010 [hentet 19. april 2017]. Tilgjengelig på: http://www.kunnskapssenteret.no/verktoy/_attachment/190926?_ts=149616ccb87.
4. Kolset SO. Glykemisk indeks. Tidsskr Den Nor Legeforening. nov 2003;123(22):3218–21.
5. World Health Organization. Global Report on Diabetes [Internett]. Frankrike: World Health Organization; 2016 [hentet 20. januar 2017] s. 87. Tilgjengelig på: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1
6. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Pathologic basis of disease. 9. utg. Philadelphia: Elsevier inc; 2015. 1391 s.
7. Vikøren TB, Berg JP, Berg TJ. Feilkilder ved bruk av hemoglobin A1c. Tidsskr Nor Legeforen. feb 2014;134(4):417–21.
8. Gallagher EJ, Le Roith D, Bloomgarden Z. Review of hemoglobin A1c in the management of diabetes. Journal of Diabetes. mars 2009;1(1):9–17.
9. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet; 2016 [hentet 21. januar 2017] s. 259. Tilgjengelig på: <https://helsedirektoratet.no/Retningslinjer/Diabetes.pdf>
10. Det kongelige helse- og omsorgsdepartement. Meld. St. 34 Folkehelsemeldingen. God helse - felles ansvar [Internett]. Oslo: Det kongelige helse- og omsorgsdepartement; 2012 2013. [hentet 3. mars 2017] Tilgjengelig på: <https://www.regjeringen.no/contentassets/ce1343f7c56f4e74ab2f631885f9e22e/no/pdfs/stm201220130034000dddpdfs.pdf>
11. Mahan KL, Escott-Stump S, Raymond JL. Krause's Food and the Nutrition Care Process. 13. utg. Missouri: Elsevier Saunders; 2012. 1227 s.
12. Helsedirektoratet. Kostråd for å fremme folkehelsen og forebygge kroniske sykdommer. Metodologi og vitenskapelig kunnskapsgrunnlag. Oslo: Helsedirektoratet; 2011 s. 356.

13. Geissler CA, Powers HJ. Human Nutrition. 12. utg. Churchill Livingstone Elsevier; 2011.
14. Holmen J, Midthjell K, Krüger Ø, Langhammer A, Holmen TL, Bratberg GH, et al. The Nord-Trøndelag Health Study 1995-97 (HUNT 2): Objectives, contents, methods and participation. *Norsk epidemiologi - Norwegian journal of epidemiology*. 2003;13(1):19–32.
15. Ismail K, Winkley K, Rabe-Hesketh S. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Lancet Lond Engl*. Mai 2004;363(9421):1589–97.
16. Hasle J. Ketoacidose. [Internett]. Store medisinske leksikon; 2009 [hentet 21. mars 2017]. Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/ketoacidose>
17. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 1. mars 2008;25(3):245–54.
18. Dale AC, Vatten LJ, Nilsen TI, Midthjell K, Wiseth R. Secular decline in mortality from coronary heart disease in adults with diabetes mellitus: cohort study. *BMJ*. juli 2008;337(7661):99–102.
19. Fuller JH, McCartney P, Jarrett JR, Keen H, Rose GJ, Shipley M, et al. Hyperglycaemia and coronary heart disease: The Whitehall Study. *J Chronic Diseases*. 1979;32(11–12):721–8.
20. Nøkleby KJ, Berg T. Diabetisk nevropati - en klinisk oversikt. *Tidsskr Nor Legeforen*. juni 2005;125(12):1646–9.
21. Wong M-C, Chung JWY, Wong TKS. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ*. juli 2007;335(97).
22. Bakker A. Detection of microalbuminuria. Receiver operating characteristic curve analysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumin concentration. *Diabetes Care*. febr 1999;22(2):307–13.
23. Hartmann A, Jenssen T, Julsrud J. Nyremedisin - En praktisk veileder. 2. utg. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS; 2008. 268 s.
24. Folkehelseinstituttet. Folkehelse rapporten 2014: Helsetilstanden i Norge .Oslo: Folkehelseinstituttet; 2014. s. 270. Report No.: 4.
25. Solli O, Jenssen T, Kristiansen IS. Diabetes: cost of illness in Norway. *BMC Endocr Disord*. 2010;10:15.
26. van Wyk HJ, Davis RE, Davies JS. A critical review of low-carbohydrate diets in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 1. feb 2016;33(2):148–57.
27. Accurso A, Bernstein RK, Dahlqvist A, Draznin B, Feinman RD, Fine EJ, et al.

Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Nutr Metab.* april 2008;5:9.

28. Bugge AB. Spis deg sunn, sterk, slank, skjønn, smart, sexy... - finnes det en diett for alt? [Internett]. Oslo: Statens institutt for forbruksforskning; 2012 [hentet 21. mars 2017] s. 372. Report No.: 4. Tilgjengelig på:
http://www.hioa.no/extension/hioa/design/hioa/images/sifo/files/file78267_fagrapport_4-2012_web.pdf
29. Atkins RC. Dr. Atkins' new diet revolution. 1. utg. New York, USA: Sane Törgård Agency; 1992. 269 s.
30. Lindberg FA. Smartkarbo - ikke ett fett. 1. utg. Oslo: Cappelen Damm AS; 2012. 250 s.
31. Lindberg FA. Kokeboken Naturlig slank. 4. utg. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS; 224 s.
32. Olympiatoppen. Glykemisk indeks [Internett]. Olympiatoppen. [hentet 22. mars 2017]. Tilgjengelig på:
<http://www.olympiatoppen.no/fagstoff/ernaring/faktaark/glykemiskindeks/media3317.media>
33. Hexeberg S. Frisk med lavkarbo - nytt liv med riktig mat. 1. utg. Oslo: Cappelen Damm AS; 2010. 236 s.
34. Oldways. Make each day Mediterranean - your Guide to Mediterranean Diet [Internett]. USA: Oldways; 2012 [hentet 22. mars 2017]. Tilgjengelig på:
https://oldwayspt.org/system/files/atoms/files/NewMedKit_0.pdf
35. Mayo Clinic. Mediterranean diet: A heart-healthy eating plan [Internett]. USA: Mayo Clinic. 2017 [hentet 24. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/nutrition-and-healthy-eating/in-depth/mediterranean-diet/art-20047801>
36. UNESCO. Mediterranean diet [Internett]. UNESCO. 2013 [hentet 24. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.unesco.org/culture/ich/en/RL/mediterranean-diet-00884>
37. Jesson J, Matheson L, Lacey FM. Doing Your Literature Review: Traditional and Systematic Techniques. 1. utg. England: SAGE publications Ltd; 2011. 192 s.
38. Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, et al. A Very Low-Carbohydrate, Low-Saturated Fat Diet for Type 2 Diabetes Management: A Randomized Trial. *Diabetes Care.* nov 2014;37(11):2909–18.
39. Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, et al. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* Okt 2015;102(4):780–90.

40. Davis NJ, Tomuta N, Schechter C, Isasi CR, Segal-Isaacson CJ, Stein D, et al. Comparative Study of the Effects of a 1-year Dietary Intervention of a Low-Carbohydrate Diet Versus a Low-Fat Diet on Weight and Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. juli 2009;32(7):1147–52.
41. Itsiopoulos C, Brazionis L, Kaimakamis M, Cameron M, Best JD, O’dea K, et al. Can the Mediterranean diet lower HbA1c in type 2 diabetes? Results from a randomized cross-over study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. sept 2011;21(9):740–7.
42. Nielsen JV, Jönsson E, Nilsson A-K. Lasting Improvement of Hyperglycaemia and Bodyweight: Low-carbohydrate Diet in Type 2 Diabetes. - A Brief Report. *Upsala J Med Sci*. 2005;109(1):179–84.
43. Nielsen JV, Joensson E. Low-carbohydrate diet in type 2 diabetes. Stable improvement of bodyweight and glycemic control during 22 months follow-up. *Nutr Metab*. juni 2006;14(3).
44. Nielsen JV, Joensson EA. Low-carbohydrate diet in type 2 diabetes: stable improvement of bodyweight and glycemic control during 44 months follow-up. *Nutr Metab*. Mai 2008;5(14).
45. Carter P, Achana F, Troughton J, Gray LJ, Khunti K, Davis MJ. A Mediterranean diet improves HbA1c but not fasting blood glucose compared to alternative dietary strategies: a network meta-analysis. *J Hum Nutr Diet*. juni 2014;27(3):280–97.
46. Huo R, Du T, Xu Y, Xu W, Chen X, Sun K, et al. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. nov 2015;69(11):1200–8.
47. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. mars 2013;97(3):505–16.
48. Dyson P. Low Carbohydrate Diets and Type 2 Diabetes: What is the Latest Evidence? *Diabetes Ther. Des* 2015;6(4):411–24.
49. Emadin A, Andrews RC, England CY, Wallace V, Thompson JL. The effect of macronutrients on glycaemic control: a systematic review of dietary randomised controlled trials in overweight and obese adults with type 2 diabetes in which there was no difference in weight loss between treatment groups. *Br J Nutr*. nov 2015;114(10):1656–66.
50. Ernest P, Jandrain B, Scheen AJ. [STRENGTHS AND WEAKNESSES OF RANDOMISED CLINICAL TRIALS: EVOLVING CHANGES ACCORDING TO PERSONALIZED MEDICINE]. *Rev Med Liege*. juni 2015;70(5–6):232–6.

51. Magnus P, Bakketeig LS. Epidemiologi. 4. utg. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS; 2013. 208 s.

52. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. [Internett]. The Cochrane Collaboration; mar 2011. [hentet 24. mars 2017]
Tilgjengelig på: <http://handbook.cochrane.org/>