

# Bacheloroppgave



Litteraturstudie om hvordan middelhavsdietten kan påvirke risiko for å utvikle diabetes mellitus type 2

Av

102147 & 101937

28.04.2017 kl.09.00

VF 202 – Bacheloroppgave

Bachelor i ernæring

Antall ord: 10 869

April, 2017

Institutt for helsefag - Høyskolen Kristiania

”Denne bacheloroppgaven er gjennomført som en del av utdanningen ved Institutt for helsefag - Høyskolen Kristiania. Høyskolen Kristiania er ikke ansvarlig for oppgavens metoder, resultater, konklusjoner eller anbefalinger.”

## Forord

Denne oppgaven er skrevet i forbindelse med fullføring av bachelorgrad i ernæring ved Høyskolen Kristiania.

Vi vil gjerne takke Martin Strand for god veiledning og motivasjon gjennom skriveprosessen i denne bacheloroppgaven. Samtidig vil vi takke våre medstudenter og gode venninner, Pernille Svarstad og Pia Gaardholm Sætre, for hjelp og tips underveis.

# Sammendrag

## Bakgrunn

Diabetes mellitus type 2 er en livsstilsykdom som er blitt en stor folkehelseutfordring på grunn av en eksplosiv økning i antall nye tilfeller de siste årene. Det arbeides kontinuerlig for å bremse denne utviklingen. Kostholdet vårt kan bidra til å utvikle sykdommen, men det kan også være en viktig faktor for å redusere antall nye sykdomstilfeller. Det er utfordrende å endre kostholdsvaner. Et variert og godt kosthold kombinert med fysisk aktivitet kan redusere risiko for å utvikle diabetes mellitus type 2. Kosthold er mye omdiskutert i media, og ulike dietter får mye oppmerksomhet. Bacheloroppgaven tar derfor for seg en av diettene, middelhavsdietten, og dens påvirkning på risiko for å utvikle diabetes mellitus type 2. Middelhavsdietten er assosiert med frukt, grønnsaker og sunne oljer og blir beskrevet som hjertevennlig.

## Problemstilling

“Hvordan påvirker middelhavsdietten risiko for utvikling av diabetes mellitus type 2?”

## Metode

Det er benyttet kvantitativ tilnærming i form av en litteraturstudie for å besvare problemstillingen. Systematiske søk ble gjennomført i søkemotorene PubMed og Google Scholar for å finne aktuelle artikler. Grunnlaget for å trekke en konklusjon er basert på vitenskapelig teori.

## Resultater

Resultatene indikerer en redusert forekomst av diabetes mellitus type 2 ved etterlevelse av middelhavsdietten. I tillegg er det sett at enkelte komponenter i middelhavsdietten kan ha en mer uttalt effekt alene. Videre indikerer resultatene behovet for videre forskning da studiene antyder en positiv effekt uten å trekke holdbare konklusjoner.

## Konklusjon

Det er vist at middelhavsdietten har ulike helsefordeler. Tilslutning til dietten kan ha en positiv effekt over tid, men det trengs mer omfattende forskning for å konstatere at middelhavsdietten kan redusere risiko for å utvikle diabetes mellitus type 2.

# Innholdsfortegnelse

<b>1.0 INNLEDNING.....</b>	<b>5</b>
1.1 BEGREPSAVKLARING.....	5
1.2 BAKGRUNN.....	6
1.3 MIDDELHAVSDIETTEN.....	7
1.3.1 Umettet fett.....	8
1.3.2 Glykemisk indeks og glykemisk belastning.....	9
1.4 DIABETES MELLITUS.....	9
1.4.1 Etiologi.....	10
1.4.2 Diagnostisering.....	10
1.4.3 Behandling.....	11
1.4.4 Komplikasjoner.....	12
1.5 PROBLEMSTILLING.....	13
<b>2.0 METODE.....</b>	<b>14</b>
2.1 VALG AV METODE.....	14
2.2 LITTERATURSØK.....	14
2.2.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier:.....	15
2.2.2 Fremgangsmåte.....	16
2.3 PRINSIPPER.....	16
2.3.1 Kildekritikk.....	16
2.3.2 Kostnader.....	17
2.3.3 Etikk og anonymitet.....	17
2.4 INKLUDERTE STUDIER.....	17
2.5 VITENSKAPSTEORETISKE OG STATISTISKE BEGREPER.....	19
<b>3.0 RESULTAT.....</b>	<b>20</b>
3.1 RCT.....	20
3.1.1 Studie 1.....	20
3.1.2 Studie 2.....	21
3.2 KOHORT.....	22
3.2.1 Studie 3.....	22
3.2.2 Studie 4.....	23

3.2.3 Studie 5 .....	24
3.2.4 Studie 6 .....	25
3.2.5 Studie 7 .....	26
3.3 METAANALYSE.....	27
3.3.1 Studie 8 .....	27
3.3.2 Studie 9 .....	28
3.3.3 Studie 10 .....	30
<b>4.0 DISKUSJON.....</b>	<b>32</b>
4.1 BETYDELIGE FUNN .....	32
4.2 STYRKER OG SVAKHETER .....	36
4.2.1 Konfunderende faktorer.....	36
4.2.2 Bias .....	37
4.2.3 Vurdering av kosthold .....	38
4.2.4 Metodisk tilnærming .....	39
4.3 BETYDNING AV FUNN .....	39
4.3.1 Videre forskning .....	40
<b>5.0 KONKLUSJON.....</b>	<b>41</b>
<b>6.0 REFERANSELISTE .....</b>	<b>42</b>
<b>VEDLEGG 1.....</b>	<b>46</b>

# 1.0 Innledning

## 1.1 Begrepsavklaring

Tabell 1: Begrepsavklaring

Forkortelser	Begrep	Begrepsavklaringer
<b>FFQ</b>	<b>Food Frequency Questionnaire</b>	En type spørreskjema over matvarefrekvenser som er mye brukt ved forskning på kosthold da dette har vist høy reproduserbarhet og validitet (1).
<b>KMI</b>	<b>Kroppsmasseindeks</b>	$KMI = kg/h\ddot{o}yde^2$ . KMI oppgis i tall og gir en indikasjon på over- eller undervekt. KMI tar ikke for seg fett- og muskelmasse (2).
	<b>Insulinresistens</b>	En svikt i målvevet som normalt skal reagere på insulin (3).
	<b>Abdominal fedme</b>	Livvidde kan gi et tydeligere bilde på kroppsfettets distribusjon sammenlignet med KMI. På lik linje med KMI finnes det grenseverdier på midjeomkrets for overvekt og fedme (4) .
<b>DMT2</b>	<b>Diabetes mellitus type 2</b>	Karakterisert som en kronisk tilstand. Den kjennetegnes ved delvis nedsatt insulinproduksjon (2).
<b>CVD</b>	<b>Cardiovascular Disease</b>	Hjerte -og karsykdom
<b>CHD</b>	<b>Coronary heart disease</b>	Koronar hjertesykdom
<b>MetS</b>	<b>Metabolic syndrome</b>	Metabolsk syndrom
<b>GB</b>	<b>Glykemisk Belastning</b>	Glykemisk belastning = karbohydrater x glykemisk indeks av matvaren (5).
	<b>Nedsatt glukosetoleranse</b>	To-timersverdi ved oral glukosekonsentrasjonstest (7,8 til 11,1 mmol/L). Dette er forbundet med økt risiko for å utvikle diabetes(4).
<b>MeD-Score</b>	<b>Mediterranean Diet score</b>	Score som indikere hvor høy tilslutning personen har til middelhavsdietten.
<b>HbA1c</b>	<b>Glykosilert hemoglobin</b>	Langtidsprøve som viser blodsukkeret til personen de siste 6-12 ukene (6). Dette oppgis i prosent.
	<b>Primærforebygging</b>	Vil si å angripe problemene så tidlig som mulig og omfatter generelle tiltak som rettes mot uselekterte og store befolkningsgrupper.
<b>E%</b>	<b>Energiprosent</b>	Prosent av totalt energiinntak fra maten du spiser (2).
	<b>Postprandial glukosekonsentrasjon</b>	Målinger av blodsukker etter inntak av mat (7). Dette vil være høyere for dem med diabetes. Preprandial er derimot måling før matinntaket.

## 1.2 Bakgrunn

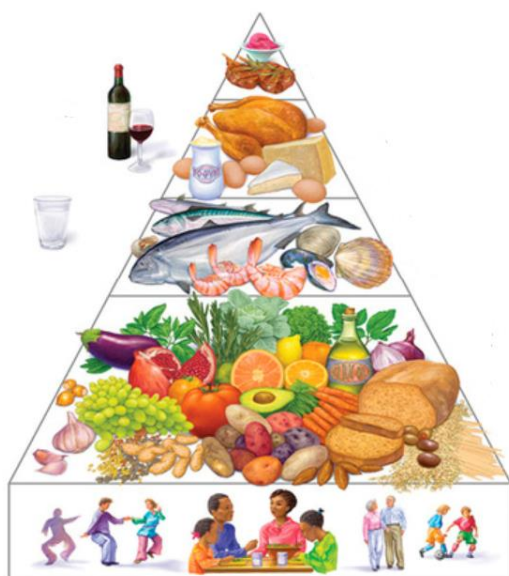
Kostholdsmønsteret preger vår hverdag og er en viktig faktor for helsen (8). Kosthold og diett er to begreper som brukes om det samme og defineres som “Forbruket av matvarer over en viss periode” (9). Dietter er forbundet med vektreduksjon, forhindre eller bedre sykdom, eller fremme prestasjoner innen idrett (8). Kostholdstrender har i nyere tid vært omdiskutert i mediene og prøves ut blant ulike målgrupper (10). Det såkalte sunnhetsysteriet preger valg av matvarer i håp om å gjøre oss sunne og friske. Ofte mangler dette vitenskapelig dokumentasjon på gode helseeffekter. Helsedirektoratet anbefaler et sunt og variert kosthold som inneholder blant annet mye frukt og grønnsaker, fisk og grove kornprodukt, og begrenset inntak av salt, sukker, rødt og bearbeidet kjøtt (8). Myndighetene arbeider kontinuerlig med å informere, slik at befolkningen kan ta enkle og sunne valg. Å legge om kostholdet kan derimot være utfordrende for mange.

Kosthold kan spille en viktig rolle for utvikling av diabetes mellitus type 2 (DMT2) (15). Ved å følge norske kostholdsanbefalinger, kan insidensen av DMT2 reduseres. Helsedirektoratets kostråd for personer med risiko for å utvikle DMT2, har flere fellestrekk med middelhavsdietten (MeD). Dette innebærer blant annet å erstatte mettet fett med umettet fett, samt å øke inntaket av korn, fiber, grønnsaker og frukt. (4). Antall nye tilfeller av DMT2 er økende på verdensbasis og det er behov for tiltak som kan bremse denne utviklingen (11). I følge World Health Organisation (WHO) antas det at 90 % av de med diabetes mellitus, har DMT2. Hvert år dør 1,5 millioner mennesker av diabetes mellitus, og det er ventet å bli den syvende største dødsårsak i verden innen 2030. I tillegg er det vist en tredobling i antallet personer med DMT2 de siste 30 årene i Norge (4). Dette er et økende problem, og det trengs en forandring i primærforebyggingen.

Noen studier viser at MeD kan redusere risiko for ulike livsstilssykdommer, som blant annet DMT2 (12). MeD bygger på det tradisjonelle greske middelhavskostholdet, og sammenlignet med andre kostholdstrender, har denne færre strenge rammer å forholde seg til. Dietten er kjent som helsefremmende, og assosiert med lavere forekomst av hjerte- og karsykdom (4).

### 1.3 Middelhavsdietten

MeD er karakteristisk rik på plantebaserte matvarer som bønner, kornprodukter, nøtter, grønnsaker, urter og frukt (13). Det er også et høyt innhold av kalsium, fiber, vitamin B, C og E, antioksidanter, inkludert flavonoider og karotenoider. MeD er rik på enumettede fettsyrer som blir beskrevet som “det hjertegode fett”, og baseres i liten grad på mettede fettsyrer. MeD inneholder også omega-3 fettsyrer som hovedsakelig kommer fra olivenolje og fet fisk. Det er moderate mengder fermenterte meieriprodukter som ost og yoghurt, brødmatt og lys pasta. Fisk og kylling er primære kjøttkilder. Mengden rødt kjøtt er begrenset og saltinntaket er lavt. Olivenolje er den primære fettkilden i dietten, som brukes til både tilberedning av mat, topping og dressing (13,14). Alkoholinntaket er moderat, og ett glass vin er vanlig til ett av hovedmåltidene. Energiinntaket skal i hovedsak samsvare med energiforbruket, ellers finnes det ingen restriksjoner for dette. Fysisk aktivitet ligger i bunnen av kostholdspyramiden sammen med de viktigste komponentene (Figur 1) (15). MeD har videre ingen spesifikke retningslinjer for hvordan dietten skal utføres i praksis, annet enn å velge prioriterte matvarer fra MeD-pyramiden nedenfor (Figur 1). Av den grunn kan kostholdet tilpasses den enkelte, så lenge tilgangen på råvarene er tilstrekkelig. MeD-pyramiden er utarbeidet av Oldways i samarbeid med Harvard School of Public Health og WHO. Nederst i pyramiden er det lagt vekt på aktivitet og sosiale sammenkomster. Ovenfor ligger de viktigste matvarene. Nærmere toppen av pyramiden ligger matvarene som skal inntas i mindre mengder.



Figur 1: Middelhavsdiettens pyramide (15).



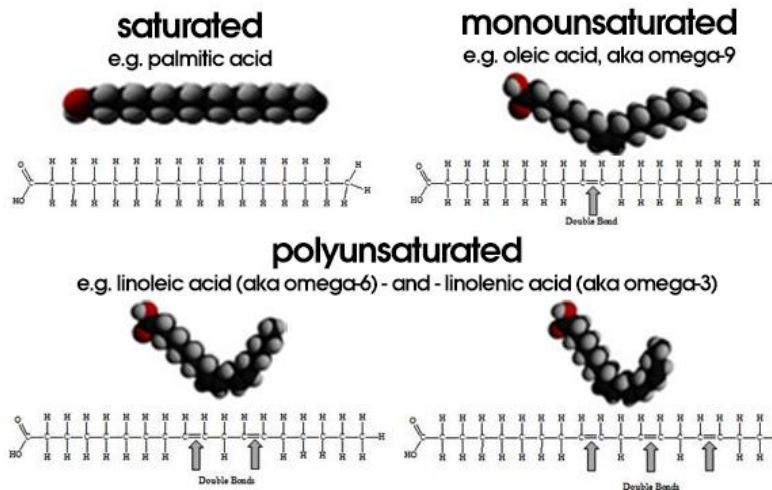
### 1.3.1 Umettet fett

Fett gjennom kosten bidrar med livsnødvendige fettsyrer og fettløselige vitaminer som er essensielle for kroppens funksjoner (4). Fett er både det mest energitette næringsstoffet (9 kcal/gram), og det største energilageret i kroppen. Det totale fettinnholdet er anbefalt å ligge på 25-40 energiprosent (E%). Enumettede fettsyrer bør bidra med 10-20 E% og flerumettede fettsyrer bør bidra med 5-10 E%. Innholdet av mettet fett bør begrenses til <10 E%. Å erstatte en del av det mettede fett fra kjøtt og meieriprodukter med umettet fett fra fisk og matplanter kan bidra til å opprettholde et normalt kolesterolnivå. Nøtter og solsikke- og olivenolje er eksempelvis matvarer som kan redusere kolesterolkonsentrasjonen og lipidnivå i blodet (16).

Noen flerumettede fettsyrer klarer ikke kroppen å lage selv, og disse må derfor inntas via kosten (4). Disse defineres som essensielle fettsyrer, som for eksempel linolsyre; omega-6 og linolensyre; omega-3 (Figur 2). Linolensyre omdannes til stoffer som påvirker kolesterolstoffsiftet, og er utgangspunktet for syntesen av prostaglandiner som har flere viktige funksjoner i kroppen (2). Fet fisk og tran er viktige kilder for essensielle fettsyrer, da spesielt omega-3-fettsyrene. Linolsyre (omega-6) finnes blant annet i korn, frø, og lyst kjøtt.

Umettede fettsyrer er en felles betegnelse for enumettede og flerumettede fettsyrer (2).

Enumettede fettsyrer kjennetegnes med kun én dobbeltbinding mellom karbonatomene og flerumettede fettsyrer kjennetegnes med flere dobbeltbindinger mellom karbonatomene (Figur 2).



Figur 2: Mettede fettsyrer og enumettede fettsyrer (øverst fra venstre). Under vises flerumettede fettsyrer.

### 1.3.2 Glykemisk indeks og glykemisk belastning

Glykemisk indeks (GI) er et mål på hvor høy blodsukkerstigningen er etter to timer ved inntak av 50 g karbohydrat i en matvare (2). GI ble først og fremst utviklet for personer med diabetes mellitus som en hjelp for bedring av glukosekontroll. GI sier altså noe om blodsukkerets påvirkning ved inntak av 50 g karbohydrat i en matvare (5). Glykemisk belastning (GB) sier derimot noe om total mengde karbohydrat i matvaren, som er viktig informasjon for dens effekt på blodsukkeret. Utregning av GB; mengde karbohydrat x glykemisk indeks av matvaren = GB. Et kosthold basert på lav GB har i studier indikert en positiv effekt på risikoen for blant annet overvekt og DMT2 (4).

## 1.4 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus er latinsk og betyr "søt smak" i urinen og "overdreven vannlating" (17). Sykdommen deles inn i ulike grupper, der DMT2 er den vanligste formen (4). DMT2 skyldes at kroppens celler ikke kan reagere normalt på insulinet. Et høyt antall mennesker er ikke diagnostisert og det er mange som lever med sykdommen uten å vite det. For hver hundrede person som er diagnostisert med DMT2 har 50-100 uopptaget DMT2. Dette er en kronisk sykdom som kjennetegnes ved forhøyet plasmaglukose. Det er hovedsakelig to grunner til dette; insulinmangel eller insulinresistens, og ofte en kombinasjon av disse (2).

### Insulin

Insulin er et anabolt hormon som dannes i bukspyttkjertelen (2). Hormonet øker opptak, lagring og forbrenning av plasmaglukose i muskelceller. I levercellene stimulerer insulin dannelse av glykogen, og disse mekanismene bidrar til at blodsukkeret faller. Insulin

stimulerer kroppsbygging i tillegg til å virke sultdempende sammen med neuropeptider og hormonet leptin. Ved insulinresistens vil kroppen produsere mer insulin for å kompensere for den lave insulinfølsomheten. Dette kan føre til overarbeidelse av bukspyttkjertelen, som over tid vil gjøre at kroppen ikke klarer å produsere nok insulin. Videre kan overarbeidelsen resultere i utvikling av DMT2, og en rekke risikofaktorer kan påvirke dette (18).

#### 1.4.1 Etiologi

##### **Genetiske faktorer**

Genome-Wide Association Studies (GWAS) har vist en mulig minimal til moderat økning av genetisk livstidsrisiko for DMT2 (19). Helsedirektoratet regner derimot arv som en av de viktigste årsaksfaktorene (8). Den genetiske faktoren inkluderer økt risiko om foreldre eller søsken utvikler diabetes mellitus. Er en i tillegg fysisk inaktiv og har overvekt, er det 40 % økt risiko for å utvikle DMT2 (20). Personer av afroamerikansk, meksikansk amerikansk og indiansk avstamming er mer utsatt for å utvikle sykdommen (4).

##### **Miljøfaktorer**

Den viktigste miljøfaktoren for DMT2 er overvekt, da spesielt abdominal fedme (19). Fedme har en viktig relasjon til insulinresistens, formidlet gjennom flere faktorer, som høye konsentrasjoner av frie fettsyrer, cytokiner som frigjøres fra fettvev (adipocytokiner) og inflammasjoner. Andre viktige miljøfaktorer er dårlig kosthold, alder, fysisk inaktivitet og røyking (8).

#### 1.4.2 Diagnostisering

##### **Når bør en undersøkes for diabetes mellitus?**

Ettersom mange er udiagnostisert med DMT2, bør personer med høy risiko testes minst hvert andre til tredje år (4). Ved forekomst av faktorer nevnt ovenfor, vil dette være aktuelt. Det gjelder også ved nyoppdaget eller etablert hjerte- karsykdom eller ved hypertensjon. Det finnes en nettbasert risikokalkulator som tar utgangspunkt i de forskjellige risikofaktorene. Skjemaet har noen svakheter og kan ikke brukes som en fasit. Det er blant annet ikke validert for personer under 45 år, heller ikke for personer med etnisk bakgrunn utenfor Europa. For personer under 45 år, med hypertensjon, hjerte-karsykdommer eller kvinner med tidligere svangerskapsdiabetes, kan HbA1c-testen eller andre glukosebaserte tester være gunstig.

## **Kriterier for diagnostisering**

Diagnostisering av DMT2 deles ofte inn i fire hovedkriterier (19,21):

1. Fastende plasmaglukose >126 mg/dl (7 mmol/L)
2. Tilfeldig plasmaglukose >200 mg/dl (11 mmol/L) hos pasienter med klassifiserte tegn til hyperglykemi. Må gjennomføres flere målinger
3. Plasmaglukose målt >200 mg/dl (11 mmol/L) to timer etter en oral glukosetoleransetest med startdose på 75 g i 200 ml vann
4. Glykosilert hemoglobin (HbA1c) nivå > 6,5 %

### 1.4.3 Behandling

#### **Ikke-medikamentell behandling**

For behandling av DMT2 anbefales i utgangspunktet identiske kostråd som til personer uten sykdommen (4). Likevel kan det være gunstig å følge visse kostmønstre. Selvtesting av blodsukker, og regulering av blodsukker via kost er det mest gunstige om mulig. Det finnes ulike anbefalinger om hva som bør spises og hva som bør unngås. Etersom personer med DMT2 har høyere risiko for å få trangere blodårer, som igjen øker risikoen for hjerteinfarkt og høyt blodtrykk, bør umettet fett velges fremfor mettet fett. Matvarer som inneholder mye stivelse og sukker kan ha en negativ påvirkning på blodsukkeret, og må tilpasses den enkelte ut fra blodsukkerpåvirkning. Langsomme karbohydrater er derimot mer gunstig.

Det er anbefalt tre kostmønstre for behandling av etablert DMT2: Moderat KH-reduisert kost, kost med lav GI og tradisjonell middelhavskost (4). I tillegg til et sunt og variert kosthold, er fysisk aktivitet en viktig del i behandlingen av DMT2. Insulinfølsomheten økes ved fysisk aktivitet, men senkes av overvekt og inaktivitet. Helsedirektoratet anbefaler moderat til høy intensitet minimum 150 minutter/uke, og mer trening gir større gevinst, da dette er et dose-respons-forhold (4). Den beste effekten vises ved en kombinasjon av både styrke- og utholdenhetstrening, men begge har hver for seg en positiv påvirkning på blodsukkeret. Behandling med kost og fysisk aktivitet er det mest gunstige, men om dette ikke er tilstrekkelig vil en medikamentell behandling være aktuelt.

#### **Medikamentell behandling**

Et ønskelig behandlingsmål for pasienter ligger på ca. 7 % HbA1c (53 mmol/L) (4). Ut fra tilstanden til pasienten vil behandlingsmålet variere. Metformin anbefales som førstevalg ved

oppstart av medikamentell blodsukkersenkende behandling av DMT2. Dette er et kjemisk stoff som blokkerer glukoneogenese og øker insulinsensitivitet.

Insulinbehandling må tilpasses den enkelte pasient (4). Denne type behandling tas i bruk når ikke behandling med kost, mosjon og tabletter strekker til. Dette gjelder spesielt hos personer med diagnostisert DMT2 i tidlig alder. Om behandlingen med Metformin ikke holder, er det vanlig å fortsette på disse medisinene i tillegg til introduksjon av insulinbehandling. En ulempe med insulin er økt risiko for hypoglykemi ved høye doser. Med en hverdag basert på faste måltider og faste treningsrutiner kan risikoen minimaliseres. Det kan også være gunstig å måle blodsukkeret hyppigere ved bruk av insulin, da spesielt i oppstartsfasen for å bli kjent med sin egen blodsukkerregulering.

#### 1.4.4 Komplikasjoner

Det er flere komplikasjoner som følger av DMT2, og mange av disse kommer av dårlig blodsukkerregulering (22). Diabetisk nefropati forekommer ved overarbeidelse av nyrene, som gjør at avfallsstoffer hoper seg opp istedenfor å bli skilt ut og vi mister blodproteiner vi vil beholde. Denne sykdommen, i kombinasjon med diabetes mellitus, er forbundet med betydelig dødelighet. Dette forebygges ved blant annet god diabeteskontroll. En annen komplikasjon som følger av DMT2 er retinopati, som tilsier skade på netthinnen (4). Dette har en tydelig sammenheng med dårlig glukosekontroll hos personer med DMT2. I tidlig fase merker en lite til endringene, men om dette pågår over lang tid, kan det føre til total blindhet. Det finnes metoder for å behandle dette som blant annet laserbehandling. Videre kan dårlig diabeteskontroll føre til nevropati blant personer med diabetes mellitus (4,23). Økt blodsukker vil over tid føre til innsnevrede kapillærer, som igjen kan føre til mangel på forsyning av oksygen til nerver. Gjennom dette kan nevropatiske føtter forekomme. Over lengre tid øker risiko for fotsår og amputasjon. Mangel på blodtilførsel kan være en av flere grunner til dette. Det karakteriseres av hard hud, smerter og eventuelt nedsatt følelse. Nevropati kan også forekomme som autonom nevropati, som gir diffuse symptomer som diaré og svetting på føttene. Behandling er vanskelig, og baserer seg primært på smertelindring. DMT2 behandles i hovedsak med glukoseregulering gjennom kost, og dette kan føre til et anstrengt forhold til mat (4). Dette er viktig å ta hensyn til, da det er vist at en kombinasjon av diabetes mellitus og spiseforstyrrelser vil være ugunstig. Dette er bare noen av komplikasjonene ved diabetes mellitus, og stabil plasmaglukose kan bidra til å unngå et stort antall av disse.

## 1.5 Problemstilling

Vi har valgt følgende problemstilling til vår bacheloroppgave:

***Hvordan påvirker middelhavsdietten risiko for utvikling av diabetes mellitus type 2?***

### 1.5.1 Begrunnelse for valg av problemstilling

Problemstillingen har til hensikt å vurdere om kosthold basert på MeD kan redusere risiko for utvikling av DMT2. Ved gjennomgang av kvantitative studier kan ulike effekter av MeD vurderes opp mot DMT2. Hensikten med dette er å vurdere om de ulike nøkkelkomponenter i dietten eller om dietten i seg selv kan innvirke på risikoen for å utvikle DMT2.

Vi ble introdusert for MeD og helseutfordringer ved DMT2 tidligere i bachelorgraden vår. MeD viste en interessant påvirkning på helsen. Det var derfor ønskelig å se nærmere på MeDs påvirkning på risiko for å utvikle DMT2.

## 2.0 Metode

### 2.1 Valg av metode

Metoden er først og fremst valgt ut fra problemstillingen der endelig valg av metode anses som den ideelle fremgangsmåten og praktisk gjennomførbar (24). Basert på problemstillingen er følgende metodiske tilnærminger aktuelle; kohort, RCT, tverrsnitt og litteraturstudie. En kohortstudie har flere styrker og vi anser denne som den ideelle metoden for å se på effekten av MeD over lengre tid. Med tanke på tidsramme og budsjett, er ikke dette mulig å gjennomføre for oss i praksis.

Det er allerede gjort en del forskning på dette, og dermed gjør vi en litteraturstudie. Her blir det tatt i bruk vitenskapelig teori, der studiene har brukt kvantitativ metode for innhenting av data, for å belyse problemstillingen (24). Det ble satt krav til bruk av metoden, og disse tar utgangspunkt i Hellevik sine mest sentrale normer. Normene baserer seg på erfaringer som knyttes til bruk av kvantitative metoder. Journalene til de ulike studiene, er kvalitetssikret gjennom Norsk senter for forskningsdata (NSD) (25). Etter valg av metode ble det gjennomført en litteraturgjennomgang.

### 2.2 Litteratursøk

En litteraturgjennomgang kan være til hjelp for å kartlegge tema i oppgaven (24). Denne litteraturstudien startet med en søkeprosess i ulike søkemotorer før selve skriveprosessen begynte. Søket gav et stort antall treff med en bred variasjon innenfor problemstillingen. Dette førte til at denne delen av prosessen ble mer krevende enn forventet. Nøkkelord ble brukt for å finne relevante studier og foregikk på engelsk for å sikre et bedre utvalg av studier. Disse nøkkelordene var som følgende; «Mediterranean diet», «Diabetes», «Diabetes risk», «type 2 diabetes mellitus», «DMT2», «insulin resistance», «Diet», «Mediterranean», «Diabetes incidence», «nut», «fat», «olive oil» eller «unsaturated». Nøkkelord ble kombinert med hverandre ved å bruke AND/OR som resulterte i søkeord. Søkeordene ble skrevet ned dersom de gav relevante treff og representerte den faglige innfallsvinkelen til oppgaven (26).

Disse var som følgende:

- Mediterranean diet AND diabetes type 2
- Mediterranean diet AND risk of diabetes type 2 OR started diabetes type 2
- Unsaturated\* fat OR olive oil AND diabetes type 2
- Nut\* AND Diabetes type 2

For å kunne belyse problemstillingen i denne litteraturstudien ble det tatt utgangspunkt i vitenskapelige artikler hentet fra søk i databasene PubMed via Helsebiblioteket og Google Scholar. Primærkilder (Tabell 2) er hentet fra disse databasene og beskrevet i resultatdelen i denne oppgaven. Gjennomføring av søkeprosessen varte fra januar - mars 2017. Utvelgelse av det opprinnelige utvalget ble gjennomført ved å lese sammendrag og deler av forskningsartiklene for å få innsikt i deres holdepunkter. Utvalget bestod først av 24 vitenskapelige artikler der 10 av disse imøtekom kriteriene for inklusjon.

### 2.2.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier:

#### **Inklusjonskriterier:**

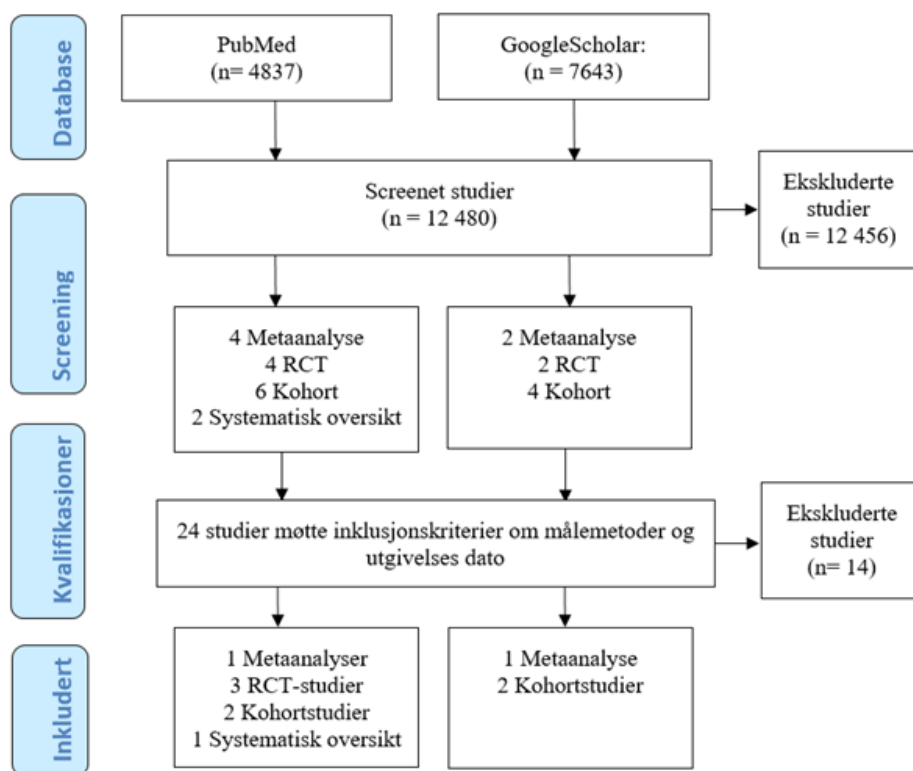
Inklusjonskriterier gjelder for alle inkluderte studier denne litteraturstudien baserer seg på (Tabell 2). Inklusjonskriterier for denne bacheloroppgaven var at studiene skulle belyse effekter ved MeD blant personer med risiko for DMT2 over 18 år. Både menn og kvinner ble inkludert. Endepunktet i studiene skulle være personer med risiko for DMT2 blant uspesifiserte befolkningsgrupper. Studiene ble inkludert dersom de ble publisert for <10 år siden for å sikre oppdatert fagkunnskap.

#### **Eksklusjonskriterier:**

Denne litteraturstudien inkluderer ikke studier dersom forsøkspersonene allerede følger spesifikke dietter utenom de som blir oppgitt i studiene. Personer med diagnostisert diabetes mellitus type 1 blir ekskludert i denne oppgaven. Studier som kun baserer seg på spørreskjema uten blodanalyse og videre målinger er også ekskludert.



## 2.2.2 Fremgangsmåte



Figur 3: Flowdiagram av en forenklet oversikt over innsamling av data.

## 2.3 Prinsipper

### 2.3.1 Kildekritikk

Kildekritikk er en metode som brukes for å kunne fastslå om kilden er sann (24). Dette vil si at kildene som benyttes skal vurderes og karakteriseres, slik at det kan være mulig å trekke holdbare konklusjoner i oppgaven (24,27). Her er det vesentlig med informasjonskompetanse. Store norske leksikon definerer informasjonskompetanse som: «en samling ferdigheter som gjør en person i stand til å identifisere når informasjon er nødvendig, og som setter vedkommende i stand til å lokalisere, vurdere og effektivt anvende denne informasjonen» (28). I denne litteraturstudien er det essensielt med kildekritikk da innhentet informasjon er fra utvendige kilder, både primær- og sekundærkilder. For å sikre høy kvalitet i litteraturstudien er informasjonen i studiene kritisk vurdert. Dette er gjennomført ved å følge spesifikke kriterier som følger; troverdighet, objektivitet, nøyaktighet og egenhet. Vitenskapelige funn og forskningsartikler inkludert i studien hentes fra primærkilder og blir vurdert med hensikt for å unngå bias.

### 2.3.2 Kostnader

På bakgrunn av metoden påførte ikke denne litteraturstudien noen spesielle kostnader. Personlige utgifter var kun papirutskrifter der printerkort ble benyttet. Noen av fagartiklene ble bestilt via biblioteket ettersom de var låst med betaling, men dette var kostnadsfritt for oss.

### 2.3.3 Etikk og anonymitet

Olav Dalland beskriver forskningsetikk slik: «*Et område av etikken som har med planlegging, gjennomføring og rapportering av forskning å gjøre. Det handler om å ivareta personvernet og sikre troverdighet av forskningsresultater*» (24). I denne litteraturstudien er dette essensielt selv om det ikke er gjennomført nye intervensjoner. Studier som er inkludert er vurdert i forhold til etiske prinsipper der informert samtykke og etisk godkjenning er tatt hensyn til. Vitenskapelige artikler er hentet fra databaser som har åpen tilgang til uthenting av informasjon og det refereres til disse i referanselisten. Vancouver-modellen er derfor brukt som referansemodell for å unngå misvisende referanser og plagiat. Det blir ikke oppgitt direkte eller indirekte personidentifiserende opplysninger da deltakerne i de inkluderte studiene er anonymisert.

## 2.4 Inkluderte studier

Litteraturstudien inneholder ulike epidemiologiske studietyper. Hensikten med dette var å belyse hvordan tilslutning til MeD kan påvirke risiko for å utvikle DMT2 på bakgrunn av ulike studiedesign. Studiene som er inkludert i denne bacheloroppgaven tar utgangspunkt i MeD i forhold til risiko for utvikling av DMT2. I tillegg ble det inkludert studier som går inn på de ulike nøkkelkomponentene i MeD for å kunne styrke vitenskapelige funn. Fire studier tar utgangspunkt i anerkjente primærstudier eller er subgruppeanalyser av disse (studie 3 - 6). De vurderer MeDs effekt på risiko for å utvikle DMT2, i tillegg til å være gode og valide kilder. Studiene deler opp MeD i lav, middels og høy tilslutning. Lav tilslutning vil si at studiedeltakerne har et lavt inntak av en matvare i hver matvaregruppe, noe som også blir omtalt som «lav score». Høy tilslutning vil si det motsatte. I denne bacheloroppgaven er det inkludert to RCT og fem kohortstudier. RCT er kjent som «gullstandarden» og måler effekt av behandling (29). I kohortstudier blir årsak til sykdom identifisert og en gruppe mennesker følges over tid (30). I tillegg er det inkludert tre metaanalyser for å få en profesjonell oversikt og bredde i oppgaven.

Tabell 2: Oversikt over inkluderte studier

Studie	Tittel	Publis- eringsår	Type studie	Nivå i NSD
<b>Studie 1</b>	“Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet”	2013	RCT	2
<b>Studie 2</b>	“Weight loss With a low- carbohydrate, Mediterranean, or a Low-Fat diet”	2008	RCT	2
<b>Studie 3</b>	“Relationship of the Mediterranean dietary pattern with insulin resistance and diabetes incidence in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)”	2013	Kohort	1
<b>Studie 4</b>	“Adherence to mediterranean diet and risk of developing diabetes”	2008	Kohort	1
<b>Studie 5</b>	“Mediterranean diet and glycaemic load in relation to incidence of type 2 diabetes “	2013	Kohort	1
<b>Studie 6</b>	“Adherence to Mediterranean diet and 10 years incidence of diabetes: correlations with inflammatory and oxidative stress biomarkers in the ATTICA cohort study”	2016	Kohort	1
<b>Studie 7</b>	“Nut consumption is associated with lower incidence of type 2 diabetes: The Tehran Lipid and Glucose Study”	2016	Kohort	1
<b>Studie 8</b>	“Adherence to Mediterranean diet and risk of diabetes”	2015	Metaanalyse	1
<b>Studie 9</b>	“Different dietary approaches to the management of type 2 diabetes”	2013	Metaanalyse	1
<b>Studie 10</b>	“Does cooking with vegetable oils increase the risk of chronic diseases?”	2015	Systematisk oversikt	1

## 2.5 Vitenskapsteoretiske og statistiske begreper

Tabell 3: Forklaring av begreper

<b>24-timers recall</b>	Kosthistorisk intervju fra de siste 24 timene.
<b>Allokering</b>	Randomisering av deltakere inn i grupper i en ratio av 1:1 som betyr at studie har som design å fordele antall av deltakere jevnt mellom intervensjonsgruppene (31).
<b>Blindet</b>	Ved en enkelt blindet studie ved ikke deltakeren hvilken behandlingsgruppe de er delt inn i, og dermed ikke om de tar kontrollbehandlingsproduktet eller testbehandlingsproduktet (31).
<b>Frafall</b>	Deltakere som ikke fullførte studien (31).
<b>Hazard Ratio (HR)</b>	Risikoen (per tidsenhet) for endepunkt på et bestemt tidspunkt, gitt at man har overlevd frem til dette tidspunktet (31).
<b>Intervensjonsgruppe</b>	Begrepet benyttes for å beskrive alle gruppene inkludert i studien (31).
<b>Konfidensintervall (CI)</b>	Angir usikkerheten i et statistisk estimat, beskriver intervallet som har 95 % sannsynlighet til å dekke den ukjente p-verdien (31).
<b>Kontrollgruppe</b>	Begrepet benyttes for å beskrive gruppen som sammenliknes med testgruppen (31).
<b>Multivariabel logistikk regresjonsmodeller</b>	Sier noe om sannsynligheten for å være eksponert for en bestemt kombinasjon av risikofaktorer (31).
<b>Odds Ratio (OR)</b>	Forholdet mellom oddsene(sjansene) for to grupper (31).
<b>P-verdi</b>	Sannsynlighets-verdi (32).
<b>Paralellgruppe Design</b>	Studiedesign der intervensjonsgrupper inntar samme behandling under intervensjonsperioden (31).
<b>Risk Ratio (RR)</b>	Forskjeller i forekomst mellom intervensjonsgruppene (31).
<b>Signifikans (-nivå)</b>	Grensen for forkastning ved P-verdi (ofte satt ved 0,05 eller 0,01) (31).
<b>Singelblindet (enkeltblindet)</b>	En studie der pasienten ikke vet hvilket medikament han/hun til en hver tid får (31).
<b>Standardavvik (SD)</b>	Måling av spredning og/eller variasjon av data (31).
<b>Årsverk</b>	Et arbeid som kan utføres ila. ett år, av en deltaker (33).

## 3.0 Resultat

### 3.1 RCT

#### 3.1.1 Studie 1

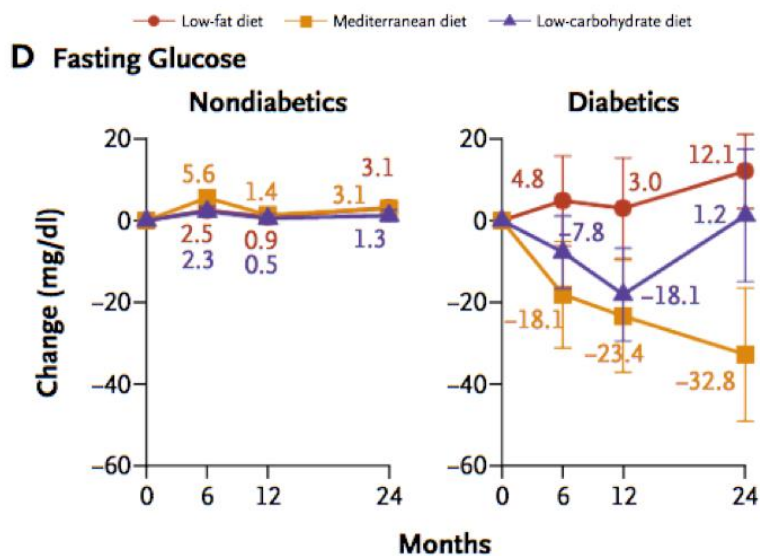
Studien «**Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet**» også kjent som PREDIMED-studien, ble gjennomført av forskerne R. Estruch, et al., i Barcelona, Spania og publisert i Februar 2013 (34). Studien ble godkjent av komiteen for forskningsetikk ved Hospital Clinic, Barcelona. Forskerne hadde som formål å teste effektene av to MeD kontra en lav-fett diett på kardiovaskulær primærforebygging. Studien er et multisenter, singel-blindet RCT-studie med parallellgruppedesign. Testperioden hadde en oppfølgingstid på 4,8 år. Beregnet utvalgsstørrelse for studien var 9000 personer for å sikre resultater med teststyrke på 80 %. Rekrutteringsprosessen varte fra oktober 2003 til juni 2009. Inklusjonskriterier i studien var én av disse kriteriene: DMT2, eller tre eller flere risikofaktorer for hjerte- og karsykdom (CVD). Ut fra 8713 mulige deltagere rekrutterte forskningsteamet 7447 voksne(55-80år) videre i deltagelsen der deltagerne ble randomisert i to testgrupper og en kontrollgruppe med 1:1:1 allokering. Kroppsvekt, høyde og midjeomkrets ble målt ved starten av intervensjonsprosessen. Intervensjonsgruppene bestod av to MeD-grupper beriket med enten virgin olivenolje (VOO), 4ss/dag (n=2543; 1493kvinner og 1050 menn) eller blandede nøtter, 30g/ dag (n=2454; 1326 kvinner og 1128 menn). Kontrollgruppen fikk tildelt en lav-fett diett (n=2450; 1463 kvinner og 987 menn). Intervensjonsgruppene fikk ikke oppgitt videre energirestriksjoner utover dette. Eksklusjonskriterier var blant annet kronisk sykdom, historie med kardiovaskulær sykdom, dop- eller alkoholavhengighet, historie med allergi eller intoleranse for olivenolje eller nøtter. Deltakerne fikk, en gang hvert kvartal, individuell og gruppebasert kurs og kostholdsveiledning med ernæringsfysiolog der det ble gjennomført screening av kosthold for å vurdere tilslutning til MeD. Avhengig av hvilken intervensjonsgruppe, fikk deltakerne gratis supplering med ekstra virgin olivenolje (EVOO), blandede nøtter, eller små gaver. Validert spørreskjema ble gjennomført på årlig basis. Etter testperioden ble gjennomsnittlig poengsum fra spørreskjemaene analysert som resultat av klinisk respons. Ingen kostrelaterte bivirkninger ble rapportert. Frafall var på 7 %. Forskningsartikkelen opplyser om en statistisk signifikant forskjell i begge MeD-gruppene sammenlignet med kontrollgruppen på insidens av kardiovaskulære endepunkt (MeD-gruppe. m/EVOO; P = 0,009 MeD-gruppe m/nøtter; P

= 0,02). En subgruppeanalyse viste ingen signifikant redusert risiko for å utvikle DMT2 i MeD med EVOO eller MeD m/ nøtter (P = 0,63) sammenliknet med kontrollgruppen. Studien tyder på at MeD supplert med EVOO eller nøtter resulterer i en betydelig reduksjon i risiko for kardiovaskulære sykdommer for personer med høyrisiko.

### 3.1.2 Studie 2

Studien «**Weight Loss With a Low-Carbohydrate, Mediterranean, or Low-Fat diet**» er gjennomført av forskerne I. Shai, et al., i Dimona, Israel og publisert i juli 2008 (35). Studien ble godkjent av etikkomiteen ved Soroka Medical Center og Ben-Gurion University. Hver deltaker ga skriftlig informert samtykke. Formålet med studien var å sammenligne effektiviteten og sikkerheten av tre kostholdsprotokoller: en lavfett diett med kalori restriksjoner; en MeD med kalori restriksjoner; en lavkarbohydrat diett (lavkarbodiett) uten kalori restriksjoner. Dette er en randomisert kontrollert studie med to års kostintervensjon. Forskerne benyttet validerte mat-frekvens spørreskjema (FFQ) som inkluderte 127 matvarer for å evaluere tilslutning til dietter. En subgruppe fullførte to 24-timers recall for å verifisere absolutte inntak. Rekruttering startet i desember 2004 og utvalget var 625 personer. 322 personer møtte inklusjonskriteriene og av de var det 272 som fullførte intervensjonen (84,6 %). Inklusjonskriteriene for valgbarhet var en alder av 40 til 65 år, KMI på minst 27 eller diagnostisert DMT2 (ifølge American Diabetes Association criteria) eller koronar hjertesykdom uavhengig av alder og BMI. Personer ble ekskludert hvis de var gravide eller ammende, hadde et serum-kreatinin nivå på 2 mg/dl eller mer, hadde nedsatt leverfunksjon, gastrointestinale problemer som ville hindre dem å kunne følge noen av testdiettene, kreft, eller gikk på en annen diett. Deltakerne ble randomisert ut fra kjønn, alder, BMI, tidligere koronar hjertesykdom, historie med DMT2, og daglig bruk av statiner. Deltakerne fikk ingen økonomisk kompensasjon eller gaver. Intervensjonsperioden varte i 2 år og bestod av tre delfaser, to på 6 mnd. og en på 12 mnd. Deltakerne i hver av de tre diettgruppene ble tildelt subgrupper (seks subgrupper for hver gruppe). Hver diettgruppe fikk ernæringsfysiolog som ledet alle seks subgruppene. Møte med ernæringsfysiolog var i uke 1, 3, 5 og 7 og deretter med seks ukers mellomrom. Målt energiinntak for lavfett-gruppen var 1500kcal (kvinner) og 1800kcal (menn). Samme gjaldt for MeD-gruppen. For lavfett-gruppen var rådet å innta 30 E% fra fett, derav <10 E% fra mettet fett. MeD var rik på grønnsaker og lite rødt kjøtt og målet var å innta mindre enn 35 E% fett. Hovedkilden til fett var 30- 45 g olivenolje og en håndfull med nøtter (5-7 nøtter/dag). For deltakerne i lavkarbo-gruppen var

målet å holde seg til 20 g karbohydrat per dag og ble rådet til å velge vegetabilsk fett og protein for å unngå transfett. Resultatene viste at alle intervensjonsgruppene fikk en vektreduksjon etter 2 år. Forskerne fant en signifikant forskjell i vektreduksjon mellom lavfett - og lavkarbogrupper (P = 0,03). Videre fant forskerne at blant de 36 deltakerne med DMT2 var det kun MeD som viste reduserte plasmaglukosenivåer (Figur 4). Denne endringen var signifikant forskjellig fra økningen i plasmaglukosenivå blant deltakere med DMT2 i lavfett-gruppen sammenliknet med MeD-gruppen (P = <0,001). Studien viste ingen signifikant forskjell i plasmaglukosenivå for deltakere uten DMT2 i MeD-gruppen.



Figur 4: Oversikt over forandringer i fastende glukosenivå (mg/dl) mellom de tre intervensjonsgruppene.

## 3.2 Kohort

### 3.2.1 Studie 3

Studien «**Relationships of the Mediterranean dietary pattern with insulin resistance and diabetes incidence in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)**» er gjennomført av Abiemo E E, et al., i Storbritannia (36). Sammenhengen mellom MeD-score og fastende glukose og insulin ved start og forekomst av DMT2 ble vurdert. Studien gikk over 6 år, og er en del av Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) som ble gjennomført i henhold til retningslinjene i Helsinkideklarasjonen. MESA er en prospektiv populasjonsbasert kohort av 6814 personer i alderen 45-84 år, selvstendig identifisert som spanske, ikke-spanske kaukasiske, afro-amerikanske og asiatiske (kinesisk). Denne studien er en nyere analyse med

utgangspunkt i MESA. 5390 menn og kvinner mellom 45 og 84 år deltok. Ingen hadde diagnostisert diabetes mellitus eller klinisk kardiovaskulær sykdom ved studiestart. Det ble konstruert en MeD-score basert på inntak av ti forskjellige komponenter; grønnsaker, helkorn, nøtter, frukt og belgfrukter. I tillegg til forholdet mellom enumettet og mettet fett, rødt og prosessert kjøtt, meieriprodukter, fisk og alkohol. Modellen ble justert for demografiske, fysiologiske og atferdsmessige egenskaper. Ved studiestart ble et 127-element FFQ brukt til å vurdere vanlig inntak av mat og drikke hos deltakerne over siste året. For hvert element i spørreskjemaet ble deltakerne bedt om å rapportere sin hyppighet av inntak av ulike matvarer i tillegg til å kategorisere størrelsen på måltidet. For å finne forekomsten av DMT2 ble analyser av personer med DMT2 ved studiestart utelukket. DMT2 ble definert som fastende blodsukker 7,0 mmol/L, selvrapportert DMT2 eller bruk av hypoglykemiske legemidler. Årsverk ble oppsamlet fra studiestart til studieslutt hvor forekomsten av DMT2 ble identifisert. En høyere score i MeD ble assosiert med signifikant lavere glukosenivåer justert etter modell 1 og 2 ( $P = 0,009$ ), men ikke ved justering for livvidde (Tabell 4). Studien viste at de som hadde høyere MeD-score var kvinner, personer med høyere utdannelse, høyere inntekt, mindre livvidde og ikke-røykere. I løpet av studien utviklet 412 deltakere (7,6 %) DMT2. Resultatene viste at MeD er assosiert med lavere insulinnivåer blant personer uten DMT2, samt lavere blodsukker. Dette gjelder før justering for fedme. MeD var ikke signifikant relatert til risikoen for forekomst av DMT2 ( $P = 0,64$ ).

*Tabell 4: Glukosenivå etter score av MeD etter ulike kvartiler. Høyere kvartil representerer høyere tilslutning. † Modell 1 justert for alder, kjønn og etnisitet. ‡ Modell 2 justert for modell 1 + utdanningsnivå, familieinntekt, røykestatus, fysisk aktivitet og totalt energiinntak. § Modell 3 justert for modell 2 + midjeomkrets.*

Quintile*	1		2		3		4		5		$\beta$ for one quintile increase	P for trend
	Mean	95% CI	Mean	95% CI	Mean	95% CI	Mean	95% CI	Mean	95% CI		
Total population												
Glucose (mg/l)												
Model 1†	903	898, 909	891	885, 897	896	890, 902	892	886, 899	890	884, 896	-0.27	0.005
Model 2‡	903	897, 909	889	882, 895	896	890, 902	892	885, 898	890	884, 896	-0.26	0.009
Model 3§	899	893, 904	889	883, 895	895	889, 901	893	887, 900	894	888, 899	-0.07	0.450

### 3.2.2 Studie 4

Studien «**Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes**» gjennomført av M Á Martínez-González, et al., er en spansk kohortstudie basert på SUN-studien (37). Målet med studien var å vurdere sammenhengen mellom tilslutning til MeD og forekomsten



av DMT2 hos i utgangspunktet friske deltakere. Studien justerte estimatet av relativ risiko (RR) etter blant annet kjønn, KMI, utdanning, røyking og familiehistorie med diabetes mellitus. Deltakerne var i alderen 20-90 år ved studiestart. Det ble brukt utsendte FFQ for rapportering. De første deltakerne ble rekruttert desember 1999. Innen november 2007 hadde prosjektet registrert 18 700 deltakere. Av disse var 15 970 kvalifisert for oppfølging da de hadde deltatt og fullført oppfølging i mer enn to år. Av dem hadde 13 753 fullført minst to års oppfølging med FFQ. Blant disse hadde 9298 deltakere deltatt i mer enn fire år, gjennomført minst fire års oppfølging med FFQ, og 4993 hadde fullført seks års oppfølging. Studien endte opp med et deltakerantall på 13 380, der alle var universitetsutdannede i Spania, uten diabetes mellitus som utgangspunkt. Både kost og fysisk aktivitet ble vurdert ut fra kostholdsskjema ved start og oppfølgings-FFQ. Ut fra aktiviteten ble energibehovet regnet ut ved MET-verdier (metabolsk ekvivalent). Konstatering av diabetes mellitus krevde rapportert diagnose bekreftet av lege. Oppfølgingsperioden varte i en median på 4,4 år. 103 deltakere var i utgangspunktet fri for diabetes mellitus ved studiestart, men rapporterte forekomst av DMT2 i løpet av oppfølgingsperioden. 39 kvinner hadde utviklet svangerskapsdiabetes, seks av tilfellene viste seg å være nedsatt glukosetoleranse, feilaktig rapportert av deltakerne som DMT2. Tre deltakere hadde DMT2 ved studiestart som ikke hadde rapportert dette i spørreskjema. Ett tilfelle av forekomst av diabetes mellitus type 1 og 21 deltakere som ikke sendte noen ekstra medisinsk rapport. Det er da identifisert 33 tilfeller av nyoppstått, bekreftet DMT2. Resultatene viste en signifikant sammenheng mellom økende tilslutning til MeD og redusert risiko for å utvikle DMT2 ( $P = 0,04$ ). Denne signifikante assosiasjonen er vist etter justering for alder og kjønn. Høy tilslutning til dietten (score  $>6$ ) var assosiert med 83 % relativ reduksjon i risikoen for å utvikle DMT2 (Insidensratio; 0,17, 95 % konfidensintervall (CI) = 0,04 - 0,75). Ved å gjøre poengsummene til en kontinuerlig variabel ble det vist at en økning med to poeng i MeD-scoren var forbundet med en insidensratio på 0,65 (95 % CI = 0,44 - 0,95) i fullt justert modell. Dette indikerer at en økning med to poeng i MeD-score tilsvarer 35 % relativ reduksjon i risiko for utvikling av DMT2. Studien konkluderer med at MeD er assosiert med forhøyet nivå av adiponectin som er forbundet med redusert risiko for å utvikle DMT2.

### 3.2.3 Studie 5

Studien «**Mediterranean diet and glycaemic load in relation to incidence of type 2 diabetes**» gjennomført av Rossi M, et al., er en subgruppeanalyse fra EPIC-studien (38).

Analysen ønsket å undersøke aspektet av tilslutning til MeD og GB-diett i forhold til forekomst av DMT2. EPIC-studien ble gjennomført i 23 forskjellige forskningscentre i ti europeiske land, og publisert i 2013. Deltakerne i subgruppeanalysen var deltakere fra Hellas, rekruttert mellom 1994 og 1999 som en del av den greske delen av EPIC-studien. Totalt ved studiestart ble 28 572 deltakere fulgt i en median oppfølgingstid på 11,34 år. 1027 ble ekskludert fordi de ikke kunne identifiseres eller svare under oppfølging. 2302 ble ekskludert grunnet diagnostisert diabetes mellitus ved påmelding, og 2604 på grunn av utbredt kreft, hjerte- og karsykdom eller slag. Videre ble 344 deltakere ekskludert pga. manglende verdier av kostvariabler. Etter ekskludering bestod studien av 22 295 deltakere. For innsamling av data ble det tatt i bruk semikvantitativt FFQ som vurderte inntak på 150 mat- og drikkevarer. Det ble gjennomført aktiv oppfølging med jevne mellomrom ved hjelp av telefonintervjuer med deltakerne. Studien endte opp med et deltakerantall på 22 295, og av disse ble 2 330 personer diagnostisert med DMT2. Ca. 60 % av all forekomst av DMT2 ble verifisert av medisinske rapporter. Det ble justert for potensielle konfunderende faktorer. Resultatene viste en signifikant redusert risiko på ca. 20 % for dietter med høy MeD-score og lav GB ( $P = 0,013$ ). Høyere utdannede deltakere hadde en tendens til å ha høyere tilslutning til MeD, mens yngre deltakere rapporterte en diett med høyere GB sammenliknet med eldre deltakere. Studien konkluderer med at en lav GB-diett som også følger prinsippene i tradisjonell MeD tilstrekkelig, kan redusere forekomsten av DMT2.

### 3.2.4 Studie 6

Studien «**Adherence to Mediterranean diet and 10-year incidence of diabetes**» av Kolooverou E, et al., tar utgangspunkt i funn fra kohortstudien ATTICA (39). Den ble gjennomført i Hellas og publisert i 2015. Studien ser på sammenhengen mellom oksidativt stress, inflammasjon og koagulasjon, og deres effekt på forholdet mellom MeD og DMT2. Dette er en subgruppeanalyse fra ATTICA, der 1514 menn og 1528 kvinner mellom 18 og 89 år deltok. Dette var etter eksklusjon av personer med CVD eller andre aterosklerotiske sykdommer, personer med kroniske virusinfeksjoner eller som bor på institusjoner. MeD-score ble brukt for å måle tilslutningen til MeD som ble fulgt over 10 år. Ved studiestart ble det brukt standard spørreskjema, gjennomført av trent personell, for å evaluere kosten. I oppfølgingsperioden ble det tatt i bruk en semikvantitativ FFQ. Av de 3042 inkluderte deltakerne ble 2583 ekskludert i løpet av oppfølgingstiden. Forekomsten av DMT2 ble definert av ADA sine kriterier. Resultatene i studien viser en total forekomst av DMT2 hos

191 personer som gir en insidens på 12,9 %. Den var høyere hos menn sammenlignet med kvinner. Medium og høy tilslutning til MeD fant en redusert risiko på 49 % og 62 % sammenlignet med lav tilslutning. Studien opplyser om en signifikant sammenheng mellom MeD og forekomst av DMT2 ( $P = 0,042$ ). Individuer med midjeomkrets  $> 94$  cm for menn,  $>80$  cm for kvinner viste større effekt sammenlignet med normal midjeomkrets. Nøkkelkomponentene fullkorn, frukt og belgfrukter viste størst prediksjonsevne i dietten. Studien konkluderer med at MeD har en effekt på primærforebygging av DMT2 ved å dempe inflammasjon og å fremme total antioksidantkapasitet.

### 3.2.5 Studie 7

Studien «**Nut consumption is associated with lower incidence of type 2 diabetes: The Tehran Lipid and Glucose Study**» ble gjennomført av forskerne G. Asghari, et al., og publisert i September 2016 (40). Studien ble gjennomført innenfor rammen av Teheran Lipid og Glucose Study (TLGS) og er godkjent av etisk komité ved Research Institute For Endocrine Sciences ved Shahid Beheshti University of Medical Sciences i Tehran. Formålet med studien var å undersøke assosiasjonen mellom nøtteinntak og insidens av DMT2 blant befolkningen i Midtøsten og Nord-Afrika (MENA). Dette er en kohortstudie med observerende og prospektiv design. Testperioden ble delt inn i fem faser der fase 1 ble utført fra 1999-2001, og resten av testperioden ble utført fra 2002- 2014, delt i 4 delfaser på 3år hver. Beregnet utvalgsstørrelse for studien var  $>15\ 000$  personer ved en flertrinns tilfeldig utvalgsmetode. 12 523 deltagere fra fase 3 var registrert, og av disse ble 3462 tilfeldig valgt for informasjon om deres kosthold. Kun de med fullstendig kostholdsinformasjon, medikamentell historie og antropometriske mål ble fulgt videre til fase 4 og 5. Alle nøtter var inkludert (valnøtter, mandler, peanøtter, pistasjnøtter, hasselnøtter, solsikkekjerner, vannmelonkjerner og gresskarkjerner). Eksklusjonskriterier var som følgende:  $<20$ år, gravide, sykdomshistorie med hjerneslag, kreft eller kardiovaskulær sykdom, DMT2 ved studiestart og over- og underrapportering. Etter eksklusjonen rekrutterte forskningsteamet totalt 1984 deltagere som fylte inklusjonskriteriene til fase 4 og 5. Flere detaljer om rekrutteringsprosessen for utvalget av deltagerne belyses ikke videre i forskningsartikkelen. Målemetode brukt for å kartlegge utvikling av symptomer er ved å innhente kostholdsdata ved intervju med kvantitative FFQ ved studiestart. Nøtteinntaket ble rapportert som porsjoner/uke og kategorisert i 4 ulike grupper:  $<1$  (referanse gruppen), 1-1,99, 2-3,99 og  $>4$ . Alder/-energi-justert modell, to multivariabel logistikk regresjons modeller brukes for å

vurdere odds ratio (OR) for insidens av DMT2 i henhold til ulike kategorier av nøtteinntak (Tabell 5). Etter testperioden ble data analysert ved å bruke SPSS. Median+SE (standard error) nøtteinntak var estimert til 1,19+0,11 porsjoner/uke. Etter en oppfølgingstid på 6,2 år var insidensen av DMT2 150 studiedeltagere. Resultatene i studien opplyser om at det var en statistisk signifikant ( $P = 0,001$ ) reduksjon i risiko for å utvikle DMT2 i gruppe 3 (2-4 porsjoner nøtter/uke) kontra gruppe 1 med lavest nøtteinntak ( $<1$  porsjoner/uke). I den fullt justerte modellen var OR for insidens av DMT2 0,50 og 0,53 i gruppe 3 og 4.

Tabell 5: Odds Ratio (95 % CI) for insidens av DMT2 i ulike kategorier av nøtter.

	Nut consumption (servings/week)				P for trend
	< 1 (n = 827)	1–1.99 (n = 504)	2–3.99 (n = 330)	≥ 4 (n = 323)	
Cases/non-cases	70/757	18/305	14/316	48/456	
Age-/energy-adjusted model	1.00	1.18 (0.79–1.76)	0.49 (0.27–0.90)	0.64 (0.63–1.12)	0.03
Multivariable adjusted model <sup>a</sup>	1.00	1.16 (0.76–1.77)	0.50 (0.26–0.96)	0.53 (0.29–0.97)	0.01
Multivariable adjusted model <sup>b</sup>	1.00	1.11 (0.72–1.71)	0.51 (0.26–0.97)	0.47 (0.25–0.90)	0.01

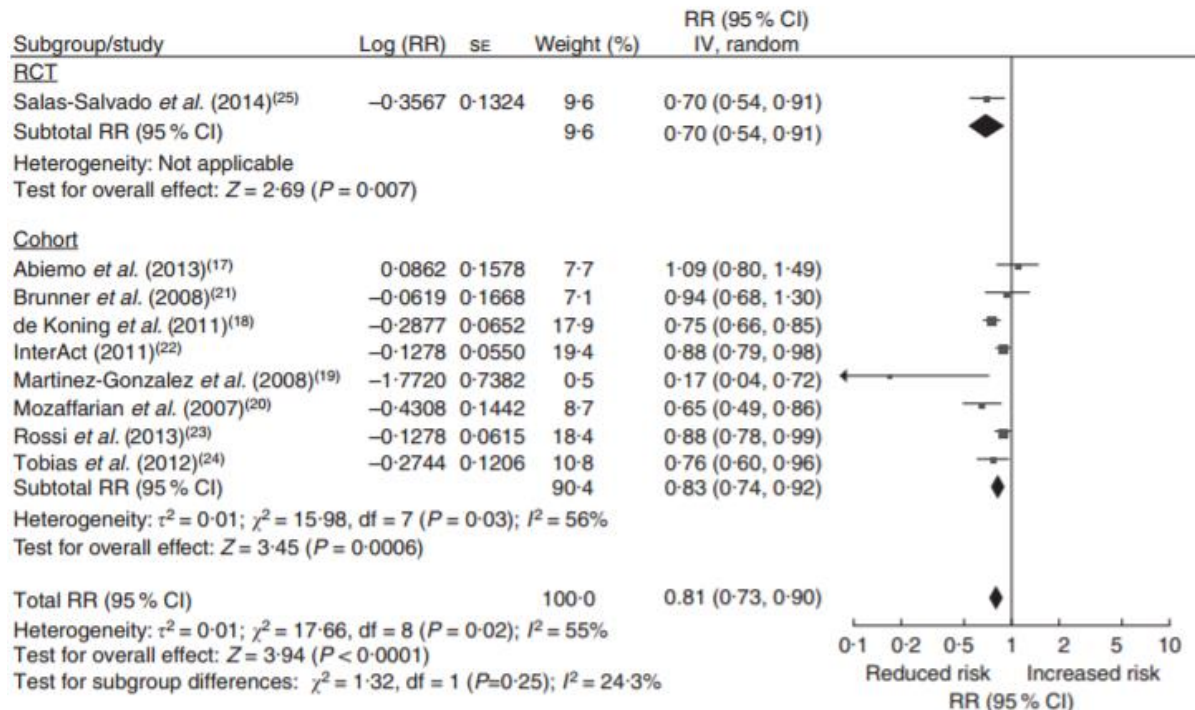
### 3.3 Metaanalyse

#### 3.3.1 Studie 8

Metaanalysen «**Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes**» er gjennomført av forskerne L. Schwingshackl, et al., i Wien, Østerrike (41). Studien ble publisert i August 2015. Formålet med studien var å oppsummere effektene ved tilslutning til MeD på risiko for å utvikle DMT2. Forskerne mente på denne tiden at det ikke var gjennomført metaanalyse med dette formålet. Forskerne fant sine funn ved å søke i ulike databaser; Medline, Scopus, Embase og Cochrane Trial Register i april 2014. To av forfatterne gjennomførte relevante studier hver for seg. De sammenlignet studiene og løste uenigheter ved konsensus.

Inklusjonskriterier var som følgende; randomiserte kontrollerte studier eller studier med kohortdesign, rapportert RR for DMT2 med korresponderende 95 % CI, studier utført på personer  $>19$  år, og om studier fantes i duplikat ble kun den mest omfattende studien inkludert. Metaanalysen består av 9 studier og 122 810 deltakere. Studier inkludert gravide, kaskontroll- og overkrysningsstudier, og studier som ikke var publisert som den originale rapporten ble ekskludert i metaanalysen. Egger regresjonstest ble benyttet og viste ingen signifikant potensiell publikasjon bias ( $P = 0,254$ ). Én kohortstudie ble ekskludert fra det originale utvalget. Én av de inkluderte studiene ved en RCT-studie med parallellgruppedesign (PREDIMED) som beskrevet i studie 1. Resterende av de inkluderte studiene er syv studier med kohortdesign: fem studier sammenligner effekter ved tilslutning til MeD på insidens av

DMT2, en studie ser på kosthold i forhold til risiko for utvikling av DMT2, og en studie sammenligner kostholdsmønstre og insidens av DMT2 blant kvinner med en historie med svangerskapsdiabetes.



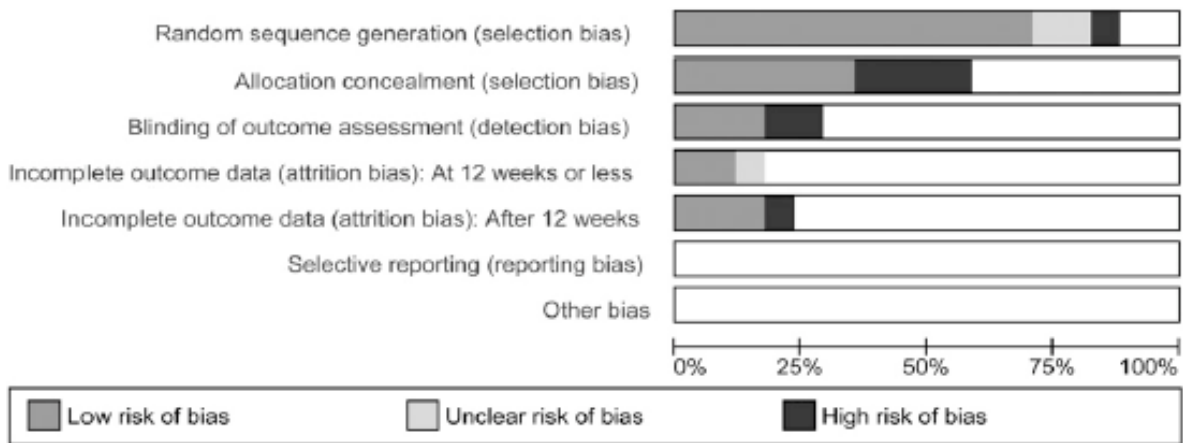
Figur 5: Viser den RR og 95 % CI av DMT2 for høyest sammenlignet med lavest tilslutning til MeD for inkluderte studier. For hver studie, indikerer den svarte firkanten RR og den horisontale linjen representerer 95 % CI.

Seks av ni studier som ble inkludert viste en signifikant risikoreduksjon for DMT2 med tilslutning til MeD ( $P = 0,007$ ) (Figur 5). En subgruppeanalyse med en stor populasjon (utvalgsstørrelse  $>10\,000$ ) og langsiktig oppfølging ( $>10$  år) resulterte i en signifikant og mer uttalt effekt av MeD tilslutning på DMT2 ( $P = 0,005$  og  $P < 0,00001$ ) sammenlignet med studier med en mindre utvalgsstørrelse ( $<10\,000$ ) eller korttidsstudier ( $<10$  år). Resultatene tyder på at langsiktig oppfølging av MeD kan redusere risiko for å utvikle DMT2.

### 3.3.2 Studie 9

Metaanalysen «**Different dietary Approaches to the management of type 2 diabetes**» er gjennomført av Ajala O, et al., i Storbritannia (42). I studien ble det vurdert dietters effekt på glykemisk kontroll, lipider og vekttap blant personer med etablert DMT2. Det ble gjennomgått søk i PubMed, Embase og Google Scholar. Studien ble publisert i 2013, av The

American Journal of Clinical Nutrition. Inklusjonskriterier var som følgende; RCT, personer over 18 år, intervensjonsperiode på over seks måneder, etablert DMT2, og de måtte sammenlikne lav- og høykarbo, høyprotein, vegetar og vegansk, lavglykemisk, høyfiber eller MeD med uspesifisert kontrolldiett. Kvaliteten på studiene ble vurdert ut fra kriterier fra Cochrane Handbook for minimering av bias. Jevnt over var det lav risiko for ulike typer bias, men seleksjonsbias skiller seg noe ut (Figur 6).



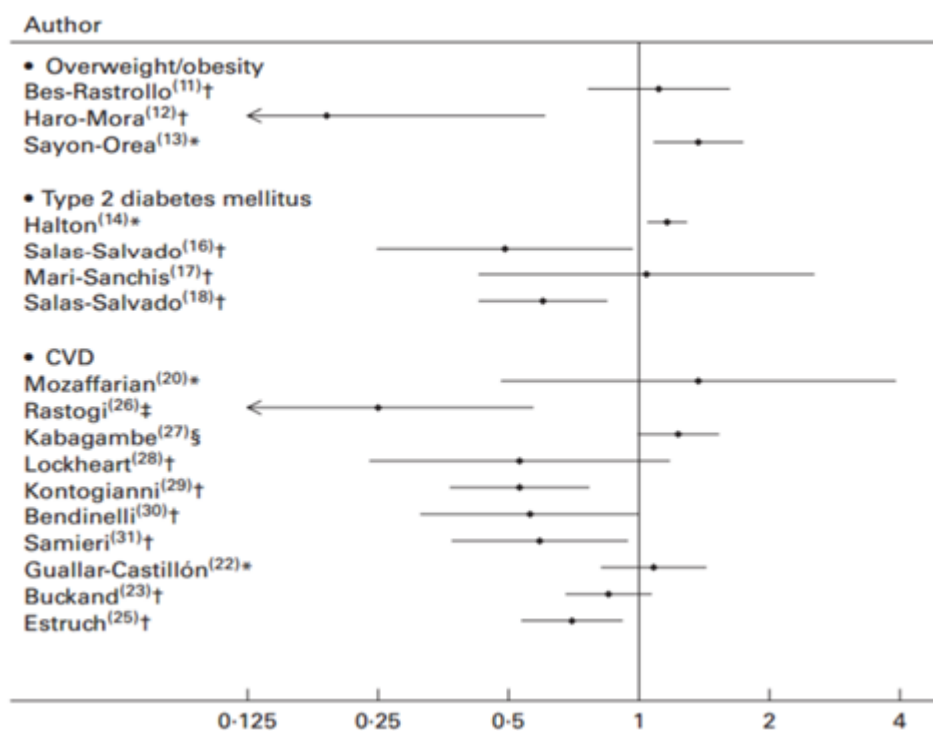
Figur 6: Illustrasjon av ulike bias i inkluderte studier fra metaanalysen.

Studien ønsket å undersøke effekten av forskjellige dietter på den glykemiske kontrollen, lipidprofil og vekttap. Dette ble undersøkt ettersom reduserte plasmaglukosekonsentrasjoner, vekt nedgang og forbedring av lipidprofil viser en reduksjon i kardiovaskulær risiko hos personer med etablert DMT2. 22 RCT-studier er inkludert, med totalt 3741 deltakere. Av disse var flest fra USA og Canada. Fire studier inkluderte MeD, der en av disse var gjennomført i Israel. Denne sammenliknet effekten av lavkarbohydrat MeD, tradisjonell MeD og ADA-diett. Denne viste en signifikant reduksjon i HbA1c-nivåer i lavkarbo MeD sammenlignet med ADA-diett ( $P = 0,022$ ). Reduksjon i serum triglyserider var større i lavkarbo MeD og tradisjonell MeD fremfor ADA-diett ( $P = 0,001$ ). Studien fra Italia sammenliknet behovet for antihyperglykemisk medikamentell behandling hos personer med nydiagnostisert DMT2 ved bruk av lavkarbo MeD eller lavfett diett. Etter fire år viste studien at signifikant færre personer fra lavkarbohydrat MeD trengte medikamentell behandling enn ved lavfett diett ( $P = 0,001$ ). En av de inkluderte studiene er en subgruppeanalyse fra PREDIMED-studien. Her ble det sett på MeD supplert med VOO eller med blandede nøtter opp mot en kontroll diett (lavfett diett). Studien viste en signifikant reduksjon i prevalens i nøttegruppen sett opp mot kontrollgruppen ( $P = 0,01$ ), mens VOO-gruppen opp mot

kontrollgruppen ikke var signifikant ( $P = 0,18$ ). En studie fra USA testet effekten av MeD på reduksjon av kardiovaskulære risikofaktorer hos kvinner etter menopausen sammenliknet med kontrollgruppen uten behandling. MeD viste en bedring i lipidverdier og blodtrykk, men resultatene var ikke signifikante. Sammen viste studiene en gjennomsnittsforskjell i HbA1c-verdier på 20,47 % i favør av MeD. Meta-analysen viste at lavkarbohydratdiett, lav-GI diett, MeD og høyproteindiett førte til større forbedring i glykemisk kontroll, der den største effekten ble funnet blant dem som fulgte MeD ( $P = 0,00001$ ). MeD og lavkarbohydratdietten førte til vekttap. Økt HDL-kolesterol ble sett i alle diettene utenom høyproteindiett. Studien konkluderer med at lavkarbohydratdiett, lav-GI-diett, MeD og høyproteindiett viser forbedringer i ulike risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer hos personer med etablert DMT2.

### 3.3.3 Studie 10

«**Does cooking with vegetable oils increase the risk of chronic diseases? : A systematic review**» er en systematisk oversikt gjennomført av forskerne C. Sayon-Orea, et al., i Madrid, Spania (16). Studien ble publisert i August 2014. Formålet til studien er å se på assosiasjonen mellom inntak av vegetabilsk oljer inkludert inntak av stekte matvarer, samt risiko for overvekt/ fedme, vektøkning, DMT2 eller metabolsk syndrom og CVD eller hypertensjon. Forskerne gjorde dette ved å søke på ulike databaser (PubMed, Web Of Science og Google Scholar) i April 2015. Inklusjonskriterier for studiene i denne systematiske oversikten er som følgende; kasus-kontroll studier, kohort- eller RCT-studier som vurderer inntak av vegetabilsk olje eller inntak av stekte matvarer. Studier som vurderer vektøkning, overvekt, fedme, DMT2, metabolsk syndrom, CVD eller hypertensjon som resultat er også inkludert. Denne systematiske oversikten inkluderer 23 studier. Fem studier, med kohortdesign, vurderer vektøkning eller risiko av overvekt eller fedme som primært endepunkt og ble gjennomført i USA og Spania. Seks studier (fire kohortstudier og to RCT) vurderer forekomsten av DMT2 eller metabolsk syndrom og ble også gjennomført i USA og Spania (Figur 7). Tolv studier (syv kohorter, fire kasus-kontroll og én RCT-studie) vurderer risiko for CVD og hypertensjon og ble utført i USA, Spania, India, Costa Rica, Norge, Hellas, Italia og Frankrike. Inntak av vegetabilsk olje og stekt mat ble målt ved å bruke FFQ (20 av 24 studier), kosthistorisk spørreskjema eller 24 timers recall. Informasjon om inntak ble oppgitt i sju studier.



Figur 7: Resultater fra de ulike studiene i den systematiske oversikten. OR / Hazard ratio(HR) og 95 % CI for fullt justert modell i studiene som inngår i den systematiske oversikten. \* Inntak av stekt mat som eksponering. † Inntak av olivenolje som eksponering. ‡ Inntak av solsikkeolje som eksponering. § Inntak av palmeolje som eksponering.

Resultater fra den systematiske oversikten opplyser om at MeD supplert med EVOO viste en signifikant lavere risiko for å utvikle DMT2 (HR=0,60, 95 % CI=0,43- 0,85) (Figur 7).

Studien viste en høyere, men ingen statistisk signifikant, risiko for å utvikle overvekt og hypertensjon blant deltakerne som har høyest inntak av andre oljer enn EVOO til steking (P = 0,44). Videre viser resultatene at insulinresistensen var signifikant lavere blant deltakere som brukte EVOO kontra solsikkeolje eller en miks av ulike oljer (P = 0,006).



## 4.0 Diskusjon

### 4.1 Betydelige funn

Alle inkluderte studier viste positive helseeffekter blant intervensjonsgruppene. Fire av de inkluderte studiene viste en signifikant reduksjon i risiko for å utvikle DMT2, der økt tilslutning til MeD korrelerer med redusert risiko for å utvikle DMT2 (Vedlegg 1). En av disse var en metaanalyse hvor seks av ni inkluderte studier viste en signifikant reduksjon. I tillegg tok to av de inkluderte studiene for seg nøkkelkomponentene i MeD, der supplering av nøtter eller EVOO viste en signifikant reduksjon i risiko for å utvikle DMT2. Resterende studier indikerer at MeD kan ha en positiv effekt på blant annet glukosenivået i blodet og glykemisk kontroll, selv om resultatene ikke var signifikante.

Studien av R. Estruch, et al. viser en statistisk signifikant forskjell i begge MeD-gruppene sammenliknet med kontrollgruppen på insidens av kardiovaskulære endepunkt (34). MeD-gruppen supplert med EVOO viste størst effekt. Selv om studien ikke viser signifikant effekt blant personer med DMT2 kan MeD supplert med EVOO bidra til lavere risiko for kardiovaskulære sykdommer. EVOO er rik på enumettede fettsyrer og nøtter rike på flerumettede fettsyrer, da spesielt valnøtter. Det er derfor grunn til å tro at økt inntak av enumettede fettsyrer kan redusere risiko for kardiovaskulære sykdommer i større grad enn flerumettede fettsyrer. Dette kan være gunstig for personer med DMT2, da det er vist at de har høyere risiko for å utvikle kardiovaskulære sykdommer (8). Ut fra resultatene kan det likevel ikke antas at MeD med alle komponentene har noen direkte effekt på utvikling av DMT2.

Studien gjennomført av forskerne I.Shai, et al, viser at de tre intervensjonsgruppene fikk en vektreduksjon etter oppfølgingstid på to år (35). Forskerne fant reduserte glukosenivåer blant personer med DMT2 i MeD-gruppen. Dette var signifikant forskjellig sammenlignet med personer på lavfett-dietten. Videre fant de ingen signifikant forskjell i plasmaglukosenivå blant personer uten DMT2 som fulgte MeD. Det er vanskelig å si om den signifikante reduksjonen i plasmaglukose hos personene med etablert DMT2 kommer av vektreduksjonen, eller fra MeD i seg selv. Det kan tenkes at en vektreduksjon vil være gunstig, da overvekt er en risikofaktor for å utvikle DMT2 (4,43).

Studien til Abiemo E. E. et al. konkluderer med at MeD ikke er signifikant assosiert med lavere risiko for forekomst av DMT2 (36). Resultatene viser at MeD er assosiert med lavere insulinnivå og lavere blodsukker før justering for fedme. Studien er utført på personer med ulik etnisk bakgrunn. Deltakerne er identifisert som spanske, ikke-spanske kaukasiske, afro-amerikanske og asiatiske. Personer med etnisk bakgrunn fra Afrika og Asia har en høyere risiko for å utvikle DMT2 (4). Det kan derfor tenkes at den etniske variasjonen påvirker resultatene. Studien viser en høyere MeD-score blant kvinner, høyere utdannet, høyere inntekt, mindre livvidde, samt de som ikke røyker. Det kan tenkes at resultatene i studien kommer av et bedre utgangspunkt. Statistisk Sentralbyrå (SSB) har vist at helsetilstanden blir bedre når inntekten er høy (44). I tillegg er det vist at kvinner generelt spiser sunnere enn menn. Dette kan være en underliggende forklaring på MeD-scoren i resultatene.

Resultatene i studien av M Á Martínez-González et al. viser en signifikant sammenheng mellom økende tilslutning til MeD og redusert risiko for å utvikle DMT2 (37). Totalt energiinntak førte ikke til vesentlige endringer i estimatene. Høy tilslutning til dietten (score >6) var assosiert med 83 % relativ reduksjon i risiko for å utvikle DMT2. En av grunnene til dette kan være kostholdets høye inntak av EVOO som har vist å beskytte mot insulinresistens. I tillegg er økt tilslutning til MeD assosiert med høyere nivåer av adiponektin, noe som igjen er assosiert med en redusert risiko for å utvikle DMT2 (45). I utgangspunktet hadde ingen deltakere DMT2 ved studiestart men etter oppfølgingsperioden rapporteres 103 tilfeller av diabetes mellitus. Av disse var det kun 33 personer med bekreftet DMT2. Av de 103 tilfellene manglet 21 medisinsk rapport på diagnostisert DMT2, noe som gjør at det ikke er nok grunnlag for å inkludere dem i gruppen med bekreftet DMT2. Dette gir et usikkert antall diagnostiserte. På den andre siden er det et høyt deltakerantall som fører til noe høyere toleranse for rapporteringsbias.

En studie av Rossi M et al. viste en signifikant beskyttelse mot DMT2 i diettene med høy tilslutning til MeD og lav GB kombinert (38). Deltakere med høyere utdanning hadde en tendens til å holde en høyere tilslutning til MeD, som tidligere nevnt, har vist en sammenheng. Studien konkluderer med at en lav GB-diett som følger prinsippene i den tradisjonelle MeD kan redusere forekomsten av DMT2. Dette kan ha sitt opphav fra nøkkelkomponentene, blant annet olivenolje og grønnsaker som dominerer i MeD og i tillegg har lav GB. Det ble også rapportert en diett med høyere GB blant yngre deltakere sammenlignet med eldre deltakere. Det kan tenkes at grunnen til dette er at eldre personer har

bedre utgangspunkt for å kjøpe matvarer som er inkludert i MeD. Helsedirektoratet opplyser at pris påvirker i stor grad hvilken mat vi velger (8). Unge kan ha periodevis dårlig kosthold av ulike grunner og det kan være utfordrende å følge en konkret kostplan.

I studien av Koloveryou E., et al, konkluderer de med at MeD har en effekt på primærforebyggingen av DMT2 ved å dempe inflammasjon og å fremme total antioksidantkapasitet (39). Nøkkelpåvirkningene i MeD er gode antioksidant- og fiberkilder. Komponentene innebærer frukt, grønnsaker, belgvekster, grove kornprodukter og meierivarer som er essensielle i et middelhavskosthold. Dette er eksempel på langsomme karbohydrater som er anbefalt for personer med DMT2, framfor lett fordøyelige og raske karbohydrater. Personer med midjeomkrets  $>94$  cm og  $>80$  cm (menn, kvinner) hadde størst effekt av MeD. Som tidligere nevnt, er det da usikkert om dietten i seg selv er grunnen til den reduserte risikoen, eller om vektnedgang som følger av dietten er hovedårsaken. Resultatene viste en total forekomst av DMT2 hos 191 av 2583 personer, der forekomsten var høyere hos menn enn kvinner. Det er vist at DMT2 rammer flere menn sammenlignet med kvinner. Dette kan være en forklaring på insidensen av DMT2 i resultatene (46).

I en studie gjennomført av G. Asghari, et.al. så de på inntak av ulike mengder nøtter i forhold til risiko for å utvikle DMT2 (40). Resultatene indikerer at et inntak av  $>4$  porsjoner nøtter per uke reduserte risikoen for DMT2 sammenlignet med inntak av  $<1$  porsjon nøtter per uke. Nøtter inneholder både enumettede og flerumettede fettsyrer. Det er vist at dette har en gunstig effekt på å redusere risiko for å utvikle DMT2. På den andre siden er det også ulike næringsstoffer i de forskjellige kategoriene av nøtter. Ettersom åtte ulike typer nøtter var inkludert i studien er det vanskelig å si konkret hvilke nøttetyper som gir størst effekt, eller om det er nøttenes samlede effekt som gir utslag.

I metanaalysen gjennomført av forskerne L. Schwingshackl, et al., viste seks av ni inkluderte studier en signifikant risikoreduksjon for DMT2 med tilslutning til MeD (41). Langsiktig tilslutning ( $> 10$  år) viste en større reduksjon i risiko for å utvikle DMT2 sammenlignet med en tilslutning over kortere tid. Det kan tyde på at tilslutning til MeD over tid har betydelig effekt sammenlignet med tilslutning over kort tid. Dette kan være et viktig tiltak i primærforebygging av DMT2. På den andre siden har alle deltakerne i studiene en historie med sykdom som er assosiert med høyere risiko for å utvikle DMT2 sammenlignet med friske personer, som kan påvirke resultatene. Studien kan tyde på at personer med tidligere

sykdom har en bedre effekt av dietten sammenlignet med den generelle befolkningen. Et økende inntak av frukt og grønnsaker alene viser en svak effekt på risiko for å utvikle DMT2. Det kan derfor tenkes at en kombinasjon av komponentene i MeD og tilslutning til den kan gi mer betydelig effekt.

Metaanalysen gjennomført av Ajala O. et al. konkluderer med at MeD er kostholdet som har størst effekt på ulike risikofaktorer for kardiovaskulære sykdommer hos personer med etablert DMT2 (42). Denne studien ser på effektene blant personer med allerede etablert DMT2 og ikke de som er friske eller i faresonen. Derfor kan ikke resultatene tas i bruk i vurderingen av MeDs effekt hos dem uten DMT2. Likevel forsterker dette at MeD kan være gunstig for å bedre sykdomsbilde blant dem med DMT2. Dette kan hindre videre komplikasjoner som følger av sykdommen. MeD og ADA-dietten viser bedre glykemisk kontroll, større vektreduksjon, og en mer gunstig lipidprofil. MeD viste derimot størst effekt av alle diettene. Det naturlige høye innholdet av komponenter med lav GB og fiber, kan forklare en forbedring av glykemisk kontroll. Noe som også bygger opp under disse funnene, er MeDs høye innhold av enumettede fettsyrer. Dette har vist å ha en innvirkning på lipidprofil, insulinfølsomhet og postprandial glukosekonsentrasjoner (47).

Resultater fra den systematiske oversikten av C. Sayon-Orea et.al. opplyser at det ble funnet en høyere, men ikke statistisk signifikant risiko for å utvikle hypertensjon og overvekt (16). Dette gjelder deltakere som hadde høyest inntak av andre oljer enn olivenolje til steking, som støtter bevisene for at EVOO kan ha en positiv helseeffekt som primær fettkilde i MeD. Funnene indikerer at forskjellige typer olje brukt til steking kan gi ulik effekt. Studien viste at insulinresistensen var signifikant lavere hos deltakere som brukte EVOO sammenliknet solsikkeolje eller en miks av forskjellige oljer. Denne biologiske mekanismen kan forklares med at olivenolje kan redusere GB i et måltid, redusere karbohydrat-absorpsjonsrate, insulinsekresjon og lipogenese (48). Samtidig vises enumettede fettsyrer å være en sterk stimulator til glukagon peptide-1 sekresjon etter å ha inntatt et måltid beriket med olivenolje. Dette fører til bedre insulinsensitivitet.

Samtlige studier tok i bruk FFQ med varierende mengde matvarer (Tabell 2, studie 2-10). I noen studier ble det gjennomført kostholdsintervju ved studiestart. For å øke kunnskapen om MeD blant deltakerne ble det gjennomført individuelle intervjuer, gruppetimer, foredrag og kostholdsveiledning av ernæringsfysiolog i løpet av oppfølgingsperioden. Etersom MeD

baserer seg på et helsefremmende kosthold er det forventet en positiv helseeffekt. Ikke alle studiene viser en klar reduksjon i risiko for å utvikle DMT2 (Vedlegg 1). Studien av Abiemo E. E. et al. viste ingen relasjon til risiko for utvikling av DMT2, til tross for positive målinger av plasmaglukose og insulinnivåer. Resterende studier viste forskjellig grad av positive helseeffekter som følge av dietten.

## 4.2 Styrker og svakheter

### 4.2.1 Konfunderende faktorer

Midjemål og vekt er konfunderende faktorer i de inkluderte studiene. Deltagerne i studien har ulike utgangspunkt ved studiestart og dette kan påvirke studienes forløp for risiko for å utvikle DMT2. Overvekt og fedme er risikofaktorer for å utvikle DMT2, og det er derfor grunn til å tro at vektreduksjon har gunstig effekt ved forebygging (49). For å bekrefte dette trengs det mer forskning. I noen av de inkluderte studiene er det vist redusert risiko for å utvikle DMT2 ved vektreduksjon. Det er vanskelig å si om MeD er primærårsaken til den reduserte risikoen, eller om det er vektreduksjonen som følge av MeD. Studien gjennomført av M Á Martínez-González et al., og Rossi M et al. viser at tilslutning til MeD har en signifikant redusert risiko for å utvikle DMT2. I disse studiene er det ikke justert for vekt eller midjemål (Vedlegg 1). Resultatene kan derfor være noe usikre og ikke sammenliknbare.

Alle inkluderte studier, med unntak av MESA og metaanalysene, er fra landområder rundt Middelhavet, der det er god tilgang på råvarene i MeD. Dette kan gi et misforstått bilde som ikke er representativt for alle land hvor tilgangen på råvarene i MeD er begrenset. MESA-studien har inkludert ulike etniske grupper som kan være med på å skape et mer globalt bilde av hvordan MeD påvirker DMT2. På den andre siden kan dette føre til ulike resultater i studiene. MESA har inkludert etniske grupper fra USA. Dette kan være en konfunderende faktor i studien, da det er vist at en stor andel av befolkningen i USA er overvektige eller har fedme (50). Det er også kjent at personer med etnisk bakgrunn fra Asia og Afrika har en genetisk større risiko for å utvikle DMT2 (4).

Alder er en konfunderende faktor, da dette korrelerer med risikoen for å utvikle DMT2 (4). Etter menopausen øker risiko for høyere kolesterol, som igjen øker risikoen for å utvikle DMT2 (51). Det er også vist en klar sosial gradient i forekomsten av DMT2, der man ser at dette forekommer hyppigere blant kvinner sammenlignet med menn (4). En annen konfunderende faktor er fysisk aktivitet. Fysisk inaktivitet er en av risikofaktorene for å

utvikle DMT2. Det er tatt hensyn til fysisk aktivitet i spørreskjemaene i de fleste inkluderte studiene. Det er derimot ikke vurdert i resultatene. Det kan tenkes at dette påvirker endepunktet i studiene, men det er usikkert i hvor stor grad.

#### 4.2.2 Bias

Bias brukes når resultater eller slutninger avviker systematisk fra det egentlige rette (52). Bias er alltid en utfordring i forskning (53). Det kan føre til at resultatene og virkeligheten ikke samsvarer, noe en må være oppmerksom på. Bias deles inn i ulike kategorier som blant annet informasjonsbias og frafallsbias. Informasjonsbias er når studiedeltakerne husker “fenomener” som undersøkes i forskjellig grad (53). I alle inkluderte studier ble det brukt selvrapporтерingsverktøy for å samle inn data og score av MeD. Dette inkluderer FFQ og andre uspesifiserte spørreskjemaer. Deltakerne kan da over- eller underrapportere inntak av de ulike komponentene i dietten. I studie 1 ble det i tillegg gjennomført intervju og kurs som kan redusere potensiell informasjonsbias (34). Antropometriske målinger som blodprøver ble gjennomført av helsepersonell i studiene, som kan minske risikoen for bias i data. I studien av forskerne I. Shai, et al., ble det brukt HOMA-IR målinger for å vurdere insulinresistens blant deltakerne med DMT2. Denne metoden er ikke optimal. På grunnlag av dette er studien avhengig av selvrapporтерt data. I tillegg er det usikkert hvilken type olivenolje deltakerne har brukt. Dette kan føre til informasjonsbias.

Et stort antall av studiene baserer seg på land rundt Middelhavet. Matvarene i MeD vil da være naturlig tilgjengelig for disse deltakerne. Dette kan redusere risikoen for informasjonsbias når det gjelder rapportering om kosthold. Av de ti inkluderte studiene er det en kohortstudie og tre metaanalyser som inkluderer befolkning utenfor Middelhavet. Funn fra alle inkluderte studier er begrenset fordi de fleste deltakerne levde i et middelhavsland. Om resultatene kan generaliseres til personer fra andre landområder krever derfor videre forskning. I studie 1 ble protokollen for kontrollgruppen endret havveis i studien slik at intensiteten av kostintervensjonen ble lik i alle tre intervensjonsgruppene. Dette kan ha forårsaket en skjevhet med fordel for de to MeD-gruppene, da deltakerne i de to gruppene fikk tettere oppfølging i den første perioden.

Frafallsbias kan defineres som en konsekvens av at personer som i utgangspunktet er rekruttert til studiene, ikke er med frem til studieslutt (53). Inkluderte studier har vist en bedre effekt over tid. På en annen side kan dette føre til høyere risiko for frafall. Det kan være

vanskelig å gjennomføre langsiktige studier på MeDs effekt på utvikling av DMT2, da MeD krever tid og planlegging.

#### 4.2.3 Vurdering av kosthold

De fleste studier brukte ulike MeD-score. En mer homogen MeD-scoreberegning ville vært ønskelig for å gjøre studiene sammenlignbare. I 8 av 10 studier ble FFQ tatt i bruk (Tabell 2, studie 2-8, 10). FFQ er en type forhåndsvalidert spørreskjema som evaluerer utvalgte mat- og drikke komponenter. Det er ikke oppgitt om FFQ tar for seg målinger av mengde eller vekt, noe som er avhengig av at deltakerne selv husker hva og hvor ofte de spiser de ulike komponentene. Det positive med FFQ er at når spørreskjemaene først er utarbeidet er de enkle å anvende, og kan fint administreres av deltakerne selv. Ettersom FFQ måler mat- og drikkeinntak i en lengre periode, får en et inntrykk av det daglige inntaket. Likevel vil det bli en større belastning for deltakeren jo flere detaljer skjemaet har, og risiko for feilmargen øker. Registreringen baserer seg på hukommelsen, som kan føre til recallbias. Det er også vanskelig å kvantifisere inntaksmengden (54).

Den eneste studien som ikke anvendte FFQ var studien gjennomført av R. Estruch, et al (34). Der det ble først og fremst lagt vekt på samtale med en opptrent ernæringsfysiolog for å vurdere kosthold og tilslutning til MeD. Dette ble utført ved å gjennomføre samtale, kostholdsintervju og motiverende intervju. Studier som tok i bruk FFQ, gjennomførte også intervju, samtaler med helsepersonell og ernæringsfysiolog ved studiestart. Ved å gjennomgå ulike intervju med ernæringsfysiolog kan dette gi en helhetlig tilnærming til livsstilsendring, ettersom man skreddersyr intervensjonen til ernæringsmessig vurdering og individuelle behov (34). Samtidig kan dette påføre en recallbias, siden samtalene vil være i før- eller etterkant av selve matinntaket.

Primærstudiene varte i mellom 2 og 12 år, og hadde en median på 6,5 år. Metaanalysene varte i mellom 1 og 20 år. Det er store variasjoner i tidsperioden til de ulike studiene, noe som gjør det vanskelig å sammenlikne de opp mot hverandre. Likevel kan det være hensiktsmessig å inkludere studier med lengre oppfølgingstid ettersom det antas at tilslutning til MeD har en større effekt over lengre tid, sammenlignet med en tilslutning over en kort periode (Tabell 2, Studie 5-7). Ulempen med et studieforløp over flere år er risiko for frafall av deltakere, samt at det er ressurskrevende. For å gjøre det mulig å ha en studie med lang oppfølgingstid kan det være nødvendig å ta utgangspunkt i yngre deltagere ved studiestart.

Risikoen for alder som en konfunderende faktor, vil da reduseres. På en annen side reflekterer ulik alder ulike risikofaktorer.

#### 4.2.4 Metodisk tilnærming

En svakhet i denne litteraturstudien er at det ble tatt i bruk få databaser, da resultatene kunne vært styrket ved bruk av flere. Dette er en bacheloroppgave, som også er en svakhet da det var nødvendig å snevre inn på selekterte artikler og antall utvalgte studier. Det er tatt i bruk to ulike studiedesign, i tillegg til tre metaanalyser. Dette for å få et bilde av diettens påvirkning både på kort og lang sikt, samt forsterke funnene med metaanalyser. Likevel har studietypene ulike begrensninger, eksempelvis kohortstudier (30). Der er det risiko for responsbias og feil i vurdering av dietter, som er en vedvarende utfordring når det gjennomføres analyser av sammenheng mellom kosthold og sykdom. Inklusjonskriteriene i denne litteraturstudien var mangelfulle, da det ikke ble tatt hensyn til hvilke og hvor mange intervensjonsgrupper som ble inkludert. I dietten var det ulike restriksjoner, og definisjon av etablert DMT2 varierte i de ulike studiene. Dette gjorde det vanskelig å sammenligne resultatene.

Det ble oppgitt medisinbruk blant personer i noen studier, og dette kan gi ulik effekt på tilslutning til MeD. Ulike effekter av medisiner kan påvirke sykdomsbildet som fører til et misforstått resultat. Personer med blant annet tidligere hjerteinfarkt, hypertensjon, slag og forhøyet lipidnivå ble inkludert i noen studier. Disse har økt risiko for å utvikle DMT2, som kan gi andre resultater sammenlignet med friske personer (2).

### 4.3 Betydning av funn

I studiene var det ingen oppsiktsvekkende funn i forhold til hva vi hadde forventet. Studiene indikerte en effekt, men konkluderte ikke med noen direkte sammenheng mellom tilslutning til MeD og risiko for å utvikle DMT2. MeD er kjent for være en hjertevennlig kost, og har til nå ikke vist noen negative følger. På bakgrunn av dette var det forventet at kostholdet ikke ville vise noe annet enn positive helseeffekter. Det er gjennomført studier på MeD opp mot etablert og uetablert DMT2 som har vist en tydelig korrelering mellom tilslutning til MeD og bedring av etablert DMT2 (42).

Over tid vil det være gunstig å redusere insidensen og prevalensen av DMT2 på et samfunnsmessig nivå, ettersom det er forventet at forekomsten av DMT2 vil øke med 30 % de neste 10 årene (8). DMT2 er også i mange tilfeller et forstadium til en rekke andre livsstilssykdommer, som blant annet hjerte- og karsykdom. Det vil være av stor betydning å



redusere forekomst av overvekt da dette er den største risikofaktoren for å utvikle DMT2 (4,35). Norsk helseinformatikk publiserte en artikkel der det blir anslått at innen år 2035, vil diabeteskostnadene til National Health Service (NHS) være 150 milliarder, knyttet til diabeteskomplikasjoner (55). Å få en høyere andel personer til å følge MeD, kan bidra til å redusere kostnadene. Ved å starte en tilslutning til MeD i ung alder, kan dette være økonomisk gunstig for samfunnet i tillegg til å redusere forekomsten av DMT2. Det kreves planlegging og kunnskap om kostholdet og de ulike komponentene, som kan være en utfordring ved å følge MeD.

#### 4.3.1 Videre forskning

Som tidligere nevnt, er det en drastisk økning i antall nye tilfeller DMT2, og fortsatt er mange udiagnostisert (4). Det vil være gunstig å forebygge risikofaktorene, først og fremst for å unngå utvikling av DMT2, samt videre komplikasjoner som følger av sykdommen. På grunnlag av dette vil det være aktuelt å undersøke nærmere om MeD har en forebyggende effekt eller om vektreduksjon og konfunderende faktorer påvirker effekten i større grad. Studiene baserer seg på deltakere som er eldre, og i noen tilfeller med sykdomshistorie. Derfor vil det være nødvendig å undersøke effekten hos yngre og lavrisikogrupper over tid for å kunne anbefale MeD som en del av primærforebyggingen.

Åtte av ti inkluderte studier tar utgangspunkt i deltakere fra landområder rundt Middelhavet (Tabell 2, studie 1, 2, 4-7). Det er derfor nødvendig med videre forskning som tar for seg MeDs effekt på risiko for å utvikle DMT2 utenfor disse landområdene for å kunne bekrefte at effekten er gunstig sett i et globalt perspektiv. Studiene indikerer at EVOO er en av de viktigste komponenter i MeD. Det kan virke som at dette gir størst helseeffekt blant personer med DMT2 som har tilslutning til dietten. På grunnlag av disse funnene kan det være interessant å se om ulike kosthold supplert med EVOO kan gi tilsvarende effekt. I tillegg bør videre forskning undersøke de andre hovedkomponentene i MeD, og om de kan vise effekt på risiko for å utvikle DMT2.

## 5.0 Konklusjon

Vår problemstilling var følgende:

*Hvordan påvirker middelhavsdietten risiko for utvikling av diabetes mellitus type 2?*

Majoriteten av inkluderte studier har holdepunkter som viser at tilslutning til MeD kan redusere risikoen for å utvikle DMT2. MeD inneholder ulike komponenter som viser forskjellig påvirkning på risikoen. I denne litteraturstudien har intervensjonsgrupper med EVOO som komponent skilt seg ut og vist størst effekt på risikoen for å utvikle DMT2 sammenlignet med andre komponenter.

Blant personer med diagnostisert DMT2 er det vist at MeD har ulike helsefordeler, som redusert risiko for hjerte- og karsykdommer og forbedret plasmaglukosekontroll. Jevnt over støtter studiene relevansen og effektiviteten av tilslutning til MeD over tid, som kan være et viktig tiltak i primærforebyggingen. Det er per dags dato ikke nok bevis til å konstatere at MeD reduserer risikoen for å utvikle DMT2. Det er derfor nødvendig og ønskelig med videre forskning som belyser problemstillingen.

## 6.0 Referanseliste

1. Learn More about Food Composition Databases for Food Frequency Questionnaires and Screeners [Internett]. Dietary Assessment Primer. [sitert 31. mars 2017]. Tilgjengelig på: <https://dietassessmentprimer.cancer.gov/learn/questionnaire-screeners.html>
2. Drevon, Blomhoff (RED.). Mat og medisin. 6. Utgave. Oslo: Cappelen Damm Høyskoleforlaget; 2012. 540 s.
3. Insulinresistens [Internett]. NHI - Norsk Helseinformatikk. [sitert 31. mars 2017]. Tilgjengelig på: <https://nhi.no/for-helsepersonell/seminarer/type-2-diabetes/pasientinformasjoner/insulinresistens/>
4. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes. Oslo: Helsedirektoratet; 2015 s. 259. Report No.: IS-1674.
5. Glykemisk belastning (GB) [Internett]. Diabetesforbundet. 2014 [sitert 31. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://diabetes.no/kosthold/hva-inneholder-maten/karbohydrater/glykemisk-belastning-gb/>
6. HbA1c [Internett]. Diabetesforbundet. 2015 [sitert 31. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://diabetes.no/leksikon/h/hba1c/>
7. Postprandialt blodsukker [Internett]. Diabetesforbundet. 2015 [sitert 31. mars 2017]. Tilgjengelig på: <https://www.diabetes.no/leksikon/p/postprandialt-blodsukker/>
8. Kostråd for å fremme folkehelsen og forebygge kroniske sykdommer - Metodologi og vitenskapelig kunnskapsgrunnlag. Oslo: Helsedirektoratet; 2011 s. 353. Report No.: IS-1881.
9. Svihus B. Kosthold [Internett]. Store medisinske leksikon. 2016 [sitert 1. februar 2017]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/kosthold>
10. 5 Kostholdstrender for 2017 [Internett]. Bramat.no. 2017 [sitert 25. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.bramat.no/forsiden/ekspertblogg/2392-5-kostholdstrender-for-2017>
11. Diabetes [Internett]. World Health Organization. 2016 [sitert 31. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
12. Diabetes i et internasjonalt perspektiv [Internett]. Tidsskrift for Den norske legeforening. [sitert 1. februar 2017]. Tilgjengelig på: <http://tidsskriftet.no/2000/09/tema-diabetes/diabetes-i-et-internasjonalt-perspektiv>
13. Lein M. Dette er middelhavsdietten [Internett]. NHI - Norsk Helseinformatikk. [sitert 1. februar 2017]. Tilgjengelig på: <http://nhi.no/forside/dette-er-middelhavsdietten-45558.html>
14. Tonstad S. Middelhavskosthold [Internett]. Store medisinske leksikon. 2009 [sitert 1. februar 2017]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/middelhavskosthold>
15. Mediterranean Diet [Internett]. Oldways. [sitert 31. mars 2017]. Tilgjengelig på:

<https://oldwayspt.org/traditional-diets/mediterranean-diet>

16. Sayon-Orea C, Carlos S, Miguel A. Martínez-Gonzalez. Does cooking with vegetable oils increase the risk of chronic diseases?: a systematic review. *Br J Nutr.* april 2015;113(S2):S36–48.
17. Linseth I, Felling Meyer I. Lev godt med type 2-diabetes - eller bli kvitt den! 1. utg. *Vett og viten*; 2010. 158 s.
18. Hva er diabetes mellitus? [Internett]. *Diabetes-INFO.no.* 2013 [sitert 31. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.diabetes-info.no/hva-er-diabetes-mellitus/>
19. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Perkins JA. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease.* 9. utg. Philadelphia: Elsevier, Saunders; 2015. 1391 s. (Student Consult).
20. Vaaler S, Berg JP. Diabetes [Internett]. *Store medisinske leksikon.* 2016 [sitert 31. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/diabetes>
21. A. Catharine Ross, Benjamin Caballero MD, Robert J. Cousins, Katherine L. Tucker, Thomas R. Ziegler. *Modern Nutrition in Health and Disease.* 11. utg. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 1648 s.
22. Diabetisk nefropati [Internett]. *NHI - Norsk Helseinformatikk.* 2014 [sitert 31. mars 2017]. Tilgjengelig på: <https://nhi.no/animasjoner/nyrer-og-urinveier/diabetisk-nefropati/>
23. Diabetisk nevropati [Internett]. *NHI - Norsk Helseinformatikk.* 2016 [sitert 31. mars 2017]. Tilgjengelig på: <https://nhi.no/for-helsepersonell/seminarer/type-2-diabetes/pasientinformasjoner/diabetisk-nevropati/>
24. Dalland O. *Metode og oppgaveskriving for studenter.* 5. utg. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS; 2012. 257 s.
25. Publiseringskanaler [Internett]. *NSD - Norsk senter for forskningsdata.* 2017 [sitert 25. april 2017]. Tilgjengelig på: <https://dbh.nsd.uib.no/publiseringskanaler/Forside>
26. Rienecker L, Stray Jørgensen P. *Den gode oppgaven: håndbok i oppgaveskriving på universitet og høyskole.* 2. utg. Bergen: Fagbokforl.; 2013. 306 s.
27. Orgeret KS. Kildekritikk [Internett]. *Store norske leksikon.* 2017 [sitert 31. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://snl.no/kildekritikk>
28. Moseid TE, Redse T. Informasjonskompetanse [Internett]. *Store norske leksikon.* 2014 [sitert 31. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://snl.no/informasjonskompetanse>
29. Svartdal F. Randomisert kontrollstudie [Internett]. *Store norske leksikon.* 2013 [sitert 25. april 2017]. Tilgjengelig på: [http://snl.no/randomisert\\_kontrollstudie](http://snl.no/randomisert_kontrollstudie)
30. Stoltenberg C. Kohortstudie [Internett]. *Store norske leksikon.* 2015 [sitert 25. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://snl.no/kohortstudie>
31. Frigessi A, Moger TA. *Statistiske metoder i medisin og helsefag.* 1. utg. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS; 2006. 335 s.

32. Braut GS. P-verdier [Internett]. Store norske leksikon. 2015 [sitert 25. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://snl.no/p-verdier>
33. Jakhelln H. Årsverk [Internett]. Store norske leksikon. 2015 [sitert 31. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://snl.no/%C3%A5rsverk>
34. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, mfl. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med*. 4. april 2013;368(14):1279–90.
35. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, mfl. Weight Loss with a Low-Carbohydrate, Mediterranean, or Low-Fat Diet. *N Engl J Med*. 17. juli 2008;359(3):229–41.
36. Abiemo EE, Alonso A, Nettleton JA, Steffen LM, Bertoni AG, Jain A, mfl. Relationships of the Mediterranean dietary pattern with insulin resistance and diabetes incidence in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Br J Nutr*. april 2013;109(08):1490–7.
37. Martinez-Gonzalez MA, Fuente-Arrillaga C d. l., Nunez-Cordoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vazquez Z, mfl. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 14. juni 2008;336(7657):1348–51.
38. Rossi M, Turati F, Lagiou P, Trichopoulos D, Augustin LS, La Vecchia C, mfl. Mediterranean diet and glycaemic load in relation to incidence of type 2 diabetes: results from the Greek cohort of the population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Diabetologia*. november 2013;56(11):2405–13.
39. Koloverou E, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Georgousopoulou EN, Grekas A, mfl. Adherence to Mediterranean diet and 10-year incidence (2002–2012) of diabetes: correlations with inflammatory and oxidative stress biomarkers in the ATTICA cohort study: Mediterranean Diet and Diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. januar 2016;32(1):73–81.
40. Asghari G, Ghorbani Z, Mirmiran P, Azizi F. Nut consumption is associated with lower incidence of type 2 diabetes: The Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Metab*. 16. november 2016;43(1):18–24.
41. Schwingshackl L, Missbach B, König J, Hoffmann G. Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. mai 2015;18(07):1292–9.
42. 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*. 1. mars 2013;97(3):505–16.
43. Årsaker til diabetes [Internett]. Diabetesforbundet. 2015 [sitert 31. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://diabetes.no/leksikon/a3/arsaker-til-diabetes/>
44. Bedre helse blant høyt utdannede [Internett]. SSB.no. 2001 [sitert 31. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.ssb.no/helse/artikler-og-publikasjoner/bedre-helse-blant-hoyt->

utdannede

45. Mantzoros CS, Williams CJ, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women. *Am J Clin Nutr.* 8. januar 2006;84(2):328–35.
46. Diabetes i Norge [Internett]. Folkehelseinstituttet. 2015 [sitert 31. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.fhi.no/nettpub/hin/helse-og-sykdom/diabetes-i-norge---folkehelse-rappor/>
47. O’Keefe JH, Gheewala NM, O’Keefe JO. Dietary Strategies for Improving Post-Prandial Glucose, Lipids, Inflammation, and Cardiovascular Health. *J Am Coll Cardiol.* 22. januar 2008;51(3):249–55.
48. Haro-Mora JJ, García-Escobar E, Porrás N, Alcázar D, Gaztambide J, Ruíz-Órpez A, mfl. Children whose diet contained olive oil had a lower likelihood of increasing their body mass index Z-score over 1 year. *Eur J Endocrinol.* september 2011;165(3):435–9.
49. Aktivitetshåndboken – Fysisk aktivitet i forebygging og behandling. Oslo: Helsedirektoratet; 2008 s. 624. Report No.: IS-1592.
50. Vasan RS, Pencina MJ, Cobain M, Freiberg MS, D’Agostino RB. Estimated Risks for Developing Obesity in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 4. oktober 2005;143(7):473.
51. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, et al. Statin Use and Risk of Diabetes Mellitus in Postmenopausal Women in the Women’s Health Initiative. *Arch Intern Med.* 23. januar 2012;172(2):144.
52. Braut GS. Bias i forskning [Internett]. Store norske leksikon. 2014 [sitert 31. mars 2017]. Tilgjengelig på: [http://snl.no/bias\\_i\\_forskning](http://snl.no/bias_i_forskning)
53. Staff A. Bias [Internett]. Etikkom. 2015 [sitert 31. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.etikkom.no/FBIB/Temaer/Spesielle-problemomrader/Bias/>
54. Andersen LF. Kostholdskartlegging [Internett]. Kostverktøyet. 2016 [sitert 31. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.kostverktoyet.no/helsepersonell/forskning/Kostholdskartlegging>
55. Kostnader ved diabetes kan reduseres [Internett]. NHI - Norsk Helseinformatikk. 2012 [sitert 31. mars 2017]. Tilgjengelig på: <https://nhi.no/livsstil/egenomsorg/kostnader-ved-diabetes-kan-reduseres/>

## Vedlegg 1

Oversikt over viktige elementer i inkluderte studier. Metaanalysene og systematisk oversikt er ekskludert.

Studie	Oppfølg- ingstid	Etablert diabetes	Tidligere sykdoms- historie	Risikofaktor	Justert for midje- omkrets	Redusert risiko for å utvikle DMT2
1	4,8 år	Ja	Ja	> 55 år, DMT2 eller tre eller flere risikofaktorer for hjerte-karsykdom	Ja	Ingen signifikant redusert risiko blant personer uten DMT2
2	2 år	Ja	Ja	> 45 år, DMT2 eller KMI >27	Ja	Ingen signifikant redusert risiko hos personer uten DMT2
3	6 år	Nei	Nei	> 45 år, ulik etnisk bakgrunn	Ja	Ingen signifikant redusert risiko
4	4,4 år	Nei	Nei	< 90 år	-	Signifikant sammenheng mellom økende tilslutning til MeD og redusert risiko for å utvikle DMT2 (P = 0,04)
5	11,34 år	Nei	Nei	-	Nei	Signifikant redusert risiko i diettene med høy MeD-score og lav GB (P = 0,013)
6	10 år	Nei	Nei	< 89 år	Ja	Signifikant sammenheng mellom MeD og forekomst av DMT2 (P = 0,042)
7	12 år	Nei	Nei	-	Nei	Signifikant reduksjon i risiko for å utvikle DMT2 i gruppe 3 (2-4 porsjoner nøtter per uke)