

Bacheloroppgave

Middelhavsdietten og lipidprofil – en litteraturstudie

Av:

804236

25. april 2019

VF 203 – Bacheloroppgave

Bachelor i ernæring

Antall ord: 12 505

April 2019

Institutt for helsevitenskap – Høgskolen Kristiania

«Denne bacheloroppgaven er gjennomført som en del av utdanningen ved Institutt for helsevitenskap – Høgskolen Kristiania. Høgskolen Kristiania er ikke ansvarlige for oppgavens metoder, resultater, konklusjoner eller anbefalinger.»

Forord

Denne oppgaven er skrevet som en avsluttende del av bachelorgraden i ernæring ved Høyskolen Kristiania.

Gjennom studieløpet har det vært et stort fokus på livsstilsykdommer og deres stadig større dominans på verdensbasis. Ulike deler av verden har svært ulike kostholdstradisjoner, og også ulik risiko for ikke-smittsomme sykdommer. På bakgrunn av dette ønsket jeg å undersøke i hvilken grad middelhavsdietten påvirker kolesterolet, da dette er en stor risikofaktor for utvikling av hjerte- og karsykdommer, som er en av de ledende dødsårsakene i Norge.

Arbeidet med denne oppgaven har vært en lærerik, men også utfordrende, prosess. I tillegg til at jeg har lært mye om selvvalgt tema, har arbeidet med oppgaven også gitt meg en større forståelse for vitenskapelig forskning.

Jeg vil gjerne takke veileder Hilde Skjerve for gode råd og innspill gjennom arbeidsprosessen. I tillegg vil jeg gjerne takke venner og familie for støtte og hjelp underveis. En stor takk rettes også til alle foreleserne som gjennom studieløpet har vært med på å gjøre ernæringsstudiet lærerikt og spennende.

Høyskolen Kristiania, Oslo, april 2019

Innholdsfortegnelse

| | |
|---|-----------|
| 1. Innledning | 7 |
| 1.1 Bakgrunn for valg av tema | 7 |
| 1.2 Formål og hensikt | 7 |
| 1.3 Problemstilling | 8 |
| 1.4 Avgrensning og begrepsavklaring | 8 |
| 1.4.1 Lipidprofil | 8 |
| 1.4.2 Primærforebygging | 8 |
| 1.4.3 Middelhavsdietten | 8 |
| 1.5 Oppgavens disposisjon | 9 |
| 2. Teori | 10 |
| 2.1 Kolesterol | 10 |
| 2.2 Middelhavsdietten | 12 |
| 3. Metode | 14 |
| 3.1 Valg av metode | 14 |
| 3.2 Litteratursøk | 14 |
| 3.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier | 15 |
| 3.4 Fremgangsmåte | 16 |
| 3.5 Inkluderte studier | 17 |
| 3.6 Nytt litteratursøk | 18 |
| 3.7 Etikk | 18 |
| 3.8 Metode- og kildekritikk | 19 |
| 3.9 Kostnader | 21 |
| 4. Resultater | 22 |
| 4.1 Studie 1 | 22 |
| 4.2 Studie 2 | 23 |
| 4.3 Studie 3 | 24 |
| 4.4 Studie 4 | 26 |
| 4.5 Studie 5 | 28 |
| 4.6 Studie 6 | 29 |
| 4.7 Styrker og svakheter | 32 |
| 4.7.1 Studiedesign | 32 |
| 4.7.2 Vurdering av kosthold | 33 |
| 4.7.3 Utvalg | 35 |
| 5. Diskusjon | 36 |
| 5.1 Presentasjon av hovedfunn | 36 |
| 5.2 Diskusjon av hovedfunn | 37 |
| 5.2.1 TC | 37 |
| 5.2.2 HDL | 38 |

| | |
|--|-----------|
| 5.2.3 LDL | 39 |
| 5.2.4 TG..... | 40 |
| 5.2.5 Forskjeller i resultater mellom friske personer og personer i høy risiko for HKS | 42 |
| 5.3 Styrker og svakheter ved de enkelte studiene | 43 |
| 5.4 Bias..... | 46 |
| 5.5 Konfunderende faktorer..... | 47 |
| 5.6 Betydning av funn og behov for videre forskning | 47 |
| 6. Konklusjon | 49 |
| Referanseliste..... | 50 |

Sammendrag

Bakgrunn: Hjerte- og karsykdommer er den nest vanligste dødsårsaken i Norge.

Risikofaktorer for å utvikle disse sykdommene er blant annet alder, røyking, høyt blodtrykk, overvekt, inaktivitet og høyt kolesterol. Middelhavsdietten har vist å kunne redusere forekomsten av hjerte- og karsykdommer, og blir ofte beskrevet som en «hjertevennlig» diett. Hensikten med denne bacheloroppgaven er å vurdere i hvilken grad middelhavsdietten påvirker lipidprofilen hos friske personer eller personer med høy risiko for hjerte- og karsykdommer.

Problemstilling: «I hvilken grad påvirker middelhavsdietten lipidprofilen?»

Metode: En litteraturstudie der det ble innhentet relevant litteratur gjennom et systematisk litteratursøk i MEDLINE og PubMed. Seks vitenskapelige artikler ble inkludert, da de ble ansett som relevante for problemstillingen, imøtekom inklusjons- og eksklusjonskriterier og ble ansett for å ha god metodisk kvalitet.

Resultater: Oppgaven har vurdert resultatene fra seks studier; tre tverrsnittstudier, to RCT-er og en systematisk oversikt. Studiene indikerer at middelhavsdietten kan ha gunstige effekter på lipidprofil. Tre av fem studier fant statistisk signifikant lavere totalkolesterol, fire av seks studier fant statistisk signifikant høyere HDL-kolesterol, to av fem studier fant statistisk signifikant lavere LDL-kolesterol og tre av fem studier fant statistisk signifikant lavere triglyserider blant dem med høy overholdelse av middelhavsdietten sammenlignet med lav, eller ved en intervensjon med middelhavsdietten sammenlignet med en kontrolldiett. Ingen av studiene indikerte at middelhavsdietten hadde noen negativ virkning på lipidprofilen.

Konklusjon: Basert på resultatene ser det ut til at middelhavsdietten kan ha en positiv virkning på lipidprofilen hos friske personer eller personer med høy risiko for hjerte- og karsykdommer. Resultatene fra studiene er imidlertid ikke entydige, og det trengs mer forskning for å kunne konstatere at middelhavsdietten virker gunstig på lipidprofilen og hvilke blodlipider dietten påvirker.

Begrepsavklaring

| Forkortelse | Begrep | Beskrivelse |
|------------------|--|--|
| MeD | Middelhavsdietten | |
| MeD-score | Mediterranean Diet score | Score som indikerer grad av tilslutning til middelhavsdietten |
| HKS | Hjerte- og karsykdommer | |
| TC | Totalkolesterol | Den samlede mengden kolesterol i blodet |
| LDL | Low density lipoprotein | Frakter kolesterol til kroppens celler |
| HDL | High density lipoprotein | Frakter kolesterol fra kroppens celler tilbake til lever |
| Non-HDL | | Totalkolesterol minus HDL-kolesterol |
| TC:HDL | Totalkolesterol:HDL-ratio | Ratioen mellom totalkolesterol og HDL-kolesterol |
| TG | Triglyserider | |
| 24HR | 24 timers recall | Intervju om mat- og drikkeinntak de siste 24 timene |
| FFQ | Matvarefrekvensskjema (Food frequency questionnaire) | Selvadministrerende spørreskjema om matvaner |
| E% | Energiprosent | Andelen av kostens totale energiinnhold |
| P | P-verdi | Signifikansnivå, ofte 5%. Sannsynligheten for at en observert forskjell har skjedd ved en tilfeldighet. |
| CI | Konfidensintervall | Ofte benyttes 95% konfidensintervall. Det angir det intervallet man med 95% sannsynlighet kan si at populasjonsgjennomsnittet befinner seg innenfor. |
| KMI | Kroppsmasseindeks | $KMI = \text{kg}/\text{høyde}^2$. Viser balansen mellom høyde og vekt. |

1. Innledning

Hjerte- og karsykdommer (HKS) er den nest vanligste dødsårsaken i Norge, og blant de viktigste grunnene til legekonsultasjoner, forbruk av legemidler, sykemelding, uføretrygging og totale sykdomsutgifter (1,2). I 2017 døde 10 370 personer av HKS, og selv om antall dødsfall de siste årene har blitt redusert blant annet på grunn av bedre medisiner, færre røykere og sunnere kosthold, er det fortsatt behov for primærforebygging, da antallet som lever med disse sykdommene kommer til å øke i fremtiden (3).

HKS har en rekke risikofaktorer som alder, røyking, høyt blodtrykk, overvekt, inaktivitet og høyt kolesterol (1). En rekke epidemiologiske og kontrollerte kliniske studier har vist at kosthold spiller en viktig rolle for utviklingen av HKS (4). Ved å følge de nasjonale kostholdsanbefalingene kan insidensen av HKS reduseres. Helsedirektoratets kostråd for personer i risiko for å utvikle HKS har flere likhetstrekk med middelhavsdietten (MeD), som bygger på det tradisjonelle kostholdet i middelhavslandene på 1960-tallet (5). MeD kan også sees på som et kostholdsmønster, da den i motsetning til andre dietter har få strenge rammer. Likheter ved de norske kostholdsrådene og MeD er blant annet å øke inntaket av grove kornprodukter, frukt og grønnsaker, og å erstatte mettet fett med umettet fett.

1.1 Bakgrunn for valg av tema

Opgavens tema er valgt på bakgrunn av en stor interesse for kostholdets betydning ved forebygging av livsstilsykdommer. Flere studier, blant annet den store og omfattende PREDIMED-studien, har tidligere konkludert med at MeD er gunstig ved primærforebygging av HKS (4,6). Det er imidlertid få studier som kun fokuserer på hvorvidt MeD påvirker lipidprofilen, og således også påvirker risikoen for HKS. Det ble derfor ansett som nyttig og interessant å gå nærmere inn i denne delen av litteraturen, og undersøke sammenhengen mellom MeD og lipidprofil.

1.2 Formål og hensikt

Formålet med oppgaven er å benytte allerede publisert litteratur til å belyse hvordan et kosthold basert på MeD fører til endringer i lipidprofilen, og gjennom dette påvirker risikoen for HKS. Ved gjennomgang av kvantitative studier er hensikten å vurdere om dietten i seg selv eller dietten med tilskudd av enkeltkomponenter påvirker lipidprofilen i en negativ eller positiv retning i forhold til risiko for HKS.

1.3 Problemstilling

«I hvilken grad påvirker middelhavsdietten lipidprofilen?»

1.4 Avgrensning og begrepsavklaring

Med bakgrunn i de gitte rammer for tid og omfang ble det ansett som hensiktsmessig å avgrense oppgaven. Avgrensninger kan medføre at ikke hele temaets bredde blir dekket, men det fører imidlertid til at en spesifikk del av temaet kan belyses grundigere (7). Viktige avgrensninger for oppgaven, samt begrepsavklaringer, er beskrevet under.

1.4.1 Lipidprofil

Opgaven er avgrenset til kun å undersøke effektene MeD har på lipidprofil. Dette er en samlebetegnelse for totalkolesterol (TC), HDL-kolesterol (HDL), LDL-kolesterol (LDL) og triglyserider (TG) i serum (8). Lipidprofilen kan i stor grad påvirke risikoen for HKS, og det ble derfor ansett som relevant å undersøke disse faktorene. Det ble vurdert som hensiktsmessig å undersøke TC, HDL, LDL og TG da disse ble undersøkt i minst fem av de seks inkluderte studiene. Oppgaven har imidlertid utelatt å vurdere hvorvidt MeD påvirker totalkolesterol:HDL-ratio (TC:HDL) og Non-HDL, da disse kun ble undersøkt i et fåtall av studiene.

1.4.2 Primærforebygging

Opgaven er ytterligere avgrenset til å undersøke i hvilken grad MeD påvirker lipidprofilen i forhold til primærforebygging av HKS, hvor hensikten er å undersøke hvordan MeD påvirker lipidprofilen hos friske personer eller personer i risiko for HKS. Personer med etablert HKS er dermed ikke inkludert i de studiene oppgaven omfatter.

1.4.3 Middelhavsdietten

På bakgrunn av oppgavens omfang ble det vurdert som hensiktsmessig å undersøke hvordan én spesifikk diett påvirker lipidprofilen. MeD har ingen klar definisjon, men kjennetegnes av det tradisjonelle kostholdet i middelhavslandene på 1960-tallet (5). Kostholdet besto hovedsakelig av plantebaserte matvarer som frukt, grønnsaker, grove kornvarer, nøtter, belgfrukter og frø. MeD kjennetegnes også av et lavt inntak av kjøtt- og kjøttprodukter, meieriprodukter, og et høyere inntak av fisk. Alkoholinntaket er moderat, og som regel i form av vin til hovedmåltidene. På bakgrunn av en manglende klar definisjon på dietten, er studier

som baserer seg på det de selv definerer som MeD inkludert. Imidlertid er MeD i de ulike studiene definert på bakgrunn av omtrentlig de samme matvaregruppene.

1.5 Oppgavens disposisjon

Oppgaven består av seks kapitler; innledning, teori, metode, resultater, diskusjon og konklusjon. I teorikapitlet blir temaene kolesterol og MeD gjennomgått. Metodekapitlet redegjør for hvordan litteratursøket ble gjennomført, inklusjons- og eksklusjonskriterier, samt etikk, metode- og kildekritikk og kostnader. I resultatkapitlet blir resultatene fra de inkluderte studiene oppsummert enkeltvis. Til slutt blir hovedfunn ved resultatene oppsummert, og disse blir drøftet opp mot hverandre og annen eksisterende litteratur.

2. Teori

I teorikapittelet blir relevant bakgrunnsinformasjon om temaene kolesterol og MeD gjennomgått, og denne er sentral for problemstillingen og oppgaven i sin helhet.

2.1 Kolesterol

Kolesterol er et steroid som har mange viktige funksjoner i kroppen (1). Det er forstadium for steroidhormoner, vitamin D og gallesyrer, en bestanddel av cellemembraner og en transportør av fett i blodet. Det eksisterer både naturlig i kroppen, og blir tilført via kosten (9). Alt kolesterolet i kroppen blir betegnet som TC (10). Kolesterolet er fettløselig og blir fraktet i blodet i lipoproteiner. De vanligste lipoproteinene er VLDL, LDL, HDL og kylomikroner.

LDL har som funksjon å levere kolesterol til cellene, noe som øker risikoen for aterosklerose og HKS (9). Det omtales derfor ofte som den «dårlige» formen for kolesterol. HDL derimot, omtales ofte som den «gode» formen for kolesterol fordi det samler opp cellenes overskudd av kolesterol, og frakter dette tilbake til leveren der det skilles ut med gallen eller som gallesalter. HDL bidrar på denne måten til å redusere avleiringen av kolesterol i arterieveggen.

TG er fettstoffer som består av glyserol og tre fettsyrer (11). De utgjør hoveddelen av fett i kosten, og er viktige for lagring og transport av fettsyrer (1). Et høyt fettinntak kan øke kolesterolnivået i blodet ved at tarmen må produsere mer kolesterol som skal inngå i lipoproteinene for å kunne få transportert TG (12). Høye triglyseridnivåer opptrer som regel sammen med andre lipidforstyrrelser, og utgjør en risikofaktor for HKS ved at TG i blodsirkulasjonen kan bidra til aterosklerose, som blant annet øker risikoen for hjerteinfarkt (13).

Ønskelige verdier for kolesterol og TG ved primærforebygging av HKS er gjengitt i tabell 1 (14). I Norge er anbefalingene angitt i mmol/l, mens disse i en del andre land oppgis i mg/dl. Tabellen inneholder derfor også en omgjøring av enhetene fra mmol/l til mg/dl da det er denne måleenheten samtlige av de inkluderte primærstudiene i oppgaven benytter (15). Omgjøringen er gjort direkte basert på de norske retningslinjene, og andre land kan ha andre retningslinjer for ønskelige verdier ved primærforebygging av HKS.

Tabell 1. Ønskelige verdier for kolesterol og triglyserider ved primærforebygging av HKS oppgitt i mmol/l og omregnet til mg/dl (14,15).

| | mmol/l | mg/dl |
|---------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| TC | < 5,0 | < 193,35 |
| LDL | < 3,0 | < 116,01 |
| HDL | ≥ 1,0 (menn) ≥ 1,3 (kvinner) | ≥ 38,67 (menn) ≥ 50,27 (kvinner) |
| TC:HDL | ≤ 5 (ratio) | ≤ 5 (ratio) |
| TG | ≤ 1,7 | ≤ 150,57 |

Kolesterolnivået i blodet påvirkes av flere faktorer, som kjønn, alder og genetiske forhold (8). Kosthold og legemidler kan i tillegg bidra til å øke eller senke kolesterolet. Før 50-årsalderen har kvinner lavere kolesterolverdier enn menn, men etter dette er nivået høyere hos kvinner. Fra 20-30 års alderen til 55-60 års alderen øker kolesterolnivået med 2-3 mmol/l, for deretter å avta noe. Høyt kolesterol kan også skyldes arvelig sykdom, som for eksempel familiær hyperkolesterolemi (FH), som skyldes en genfeil som nedsetter evnen til å bryte ned kolesterol. Enkelte andre sykdommer, som diabetes, redusert stoffskifte, lever- og nyresykdommer, kan også gi høyt kolesterol. I tillegg kan røyking, inaktivitet og fedme gi et lavere nivå av HDL.

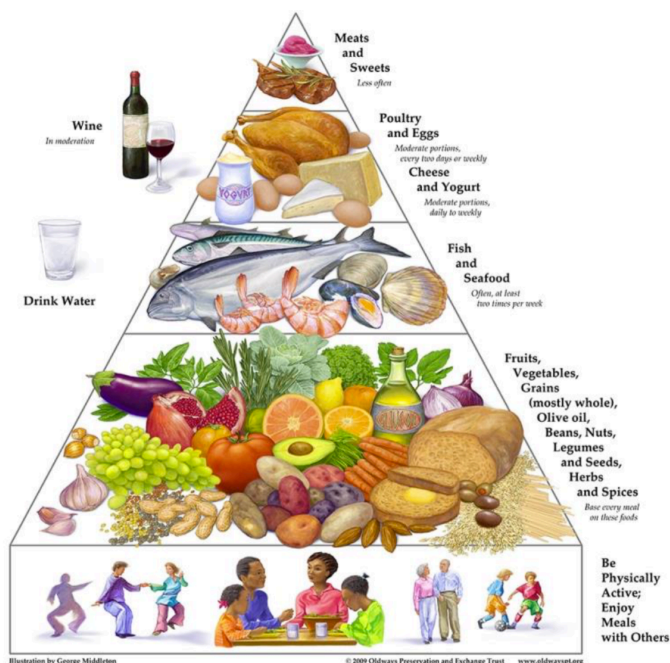
Gjennom kostholdet er det inntaket av mettet fett som i størst grad påvirker kolesterolet (8). De største kildene til mettet fett i det norske kostholdet er matvaregruppene «smør, margarin og olje», «ost» og «kjøtt- og kjøttprodukter» (16). De mettede fettsyrene fører til et økt LDL-nivå i blodet ved at de hemmer aktiviteten til LDL-reseptorene, noe som fører til mindre nedbrytning av LDL. Det er imidlertid ulikt i hvilken grad de ulike mettede fettsyrene påvirker kolesterolet, og det er særlig de tre mettede fettsyrene laurinsyre (C12:0), myriltinsyre (C14:0) og palmitinsyre (C16:0) som øker kolesterolet nevneverdig. Transfettsyrer øker også LDL, mens flerumettede fettsyrer, som linsyre (C18:2n-6) og linsyre (C18:3n-3), har motsatt effekt. De fleste andre fettsyrer har kun svake effekter på LDL.

De ulike fettsyrene i kostholdet, inkludert mettet fett, øker også HDL-nivået i blodet (16). Studier tyder imidlertid på at økt HDL i seg selv ikke har betydning for risikoen for HKS. Det er blant annet vist i studier at HDL-kolesteroløkende medikamenter og HDL-kolesteroløkende naturlige mutasjoner ikke reduserer risikoen for HKS hos mennesker.

2.2 Middelhavsdietten

Det er ingen enhetlig definisjon på middelhavsdietten eller middelhavskosthold (17). Det er et begrep som oppstod for å beskrive de tradisjonelle kostvanene hos ulike befolkningsgrupper som levde langs Middelhavskysten på 1960-tallet (5). Disse landene er historisk sett blant de sunneste i verden med høy forventet levealder og relativt få registrerte tilfeller av HKS og kreft, sammenliknet med andre land.

MeD består tradisjonelt av mye plantebaserte mat, og kjennetegnes av et høyt forbruk av frukt og grønnsaker, fullkornsprodukter og korn, nøtter, belgvekster og frø. (5,18). Dietten består av et moderat forbruk av fisk, og et lavt forbruk av kjøtt- og kjøttprodukter og meieriprodukter. Alkoholforbruket er moderat, og i form av vin, som regel til måltidene. Middelhavskostholdet er ikke fettfattig, men det totale fettinntaket i middelhavslandene varierer fra å være høyt som i Hellas, der det utgjør rundt 40 energiprosent (E%), til moderat, som i Italia, der det utgjør omtrent 30 E%. Fettet i kostholdet består hovedsakelig av mye av det «hjertesunne» enumettede fett, særlig fra olivenolje og nøtter, og mindre av det mettede fett. MeD er også rik på omega-3, kalium, fiber, antioksidanter som vitamin E og C, karotenoider og flavonoider, i tillegg til B-vitaminer.



Figur 1. Middelhavskostholdspyramiden. Beskriver hyppigheten av inntak av ulike matvarer i MeD (19) .

Middelhavskostholdspyramiden som vises i figur 1, ble utviklet i 1993 av Oldways i samarbeid med Harvard School of Public Health og WHO (19). Denne beskriver hvilke matvarer man bør prioritere å spise, angitt i mengde og hyppighet. I bunnen av pyramiden er matvarene som bør inntas i størst mengde, mens lengre opp er de matvarene man bør innta i mindre mengder. Kostpyramiden fokuserer også på det sosiale rundt måltidene og fysisk aktivitet, som også blir sett på som en sentral del av MeD.

3. Metode

Metodekapittelet gjennomgår hvordan litteratursøket ble gjennomført i praksis og hvordan utvelgelsen av studier har foregått.

3.1 Valg av metode

Hvilken metode det er hensiktsmessig å benytte velges hovedsakelig på bakgrunn av problemstillingen (20). Samtidig må man ta hensyn til at metoden man velger må være gjennomførbar i praksis, blant annet med hensyn til tid, ressurser og utstyr. Formålet med denne oppgaven var å undersøke i hvilken grad MeD påvirker lipidprofilen. For å belyse problemstillingen ble det valgt å gjennomføre en litteraturstudie. Denne metoden baserer seg på å benytte allerede eksisterende forskning og litteratur på et gitt område (7).

Intervensjonsstudier derimot, krever godkjenning av etiske komiteer og oppfølging over lengre tid. Det ble dermed ansett som mer hensiktsmessig å gjennomføre en litteraturstudie. Gjennom et systematisk litteratursøk kan man finne artikler som er relevante for problemstillingen, og senere vurdere hvorvidt informasjonen er gyldig og pålitelig. En litteraturstudie gir også mulighet til å vurdere studier med en lang oppfølgingstid, noe som grunnet oppgavens tidsbegrensning ikke ville vært mulig å utføre selv.

3.2 Litteratursøk

I forkant at litteratursøket ble det lest relevant litteratur fra tidligere pensum om MeD og kolesterol for å være bedre i stand til å innhente relevant og pålitelig informasjon. MEDLINE er en omfattende database innen forskning på helsefag og biomedisin, hvor det meste av litteraturen er fagfellevurdert, og denne ble derfor valgt som hoveddatabase for litteratursøket (21). Tilgang til databasen ble gitt gjennom Helsebiblioteket og Oria. Litteratursøket i MEDLINE ble gjennomført 13. februar 2019.

Det ble også gjennomført et litteratursøk i PubMed samme dag for å få større oversikt over emnet, for å unngå at viktig relevant informasjon ikke ble fanget opp, og for å unngå systematiske skjevheter (21). PubMed er i likhet med MEDLINE en stor database innen helsefag og biomedisin, men kan inneholde studier som enda ikke er indeksert i MEDLINE (22). Samme søkestrategi ble benyttet i begge databasene. Ved gjennomgang av resultatet fra litteratursøket ble studiene fra søket i MEDLINE funnet igjen i PubMed, i tillegg til at søket

resulterte i mange studier som ikke var relevante for problemstillingen. Oppgaven inkluderer derfor først og fremst vitenskapelige studier fra litteratursøket i MEDLINE.

Tabell 2 gir en oversikt over litteratursøket som ble gjennomført i MEDLINE, samt antall treff ved de ulike søkeordene. For å kombinere søkeordene ble ordene «OR» og «AND» benyttet. «OR» ble brukt for å kombinere synonymer eller liknende ord sammen, mens «AND» ble brukt for å koble sammen de ulike ordene. «/» betyr at søket er gjort fra emne kategorier, mens «tw.» er søk på tekstord i tittel, emneord eller sammendrag. Tegnet «*» ble brukt for å fange opp søkeord med ulike endelser.

Tabell 2. Litteratursøk gjennomført i MEDLINE 13. februar 2019.

| Søkeord nummer | Søkeord | Antall treff |
|----------------|---|--------------|
| 1 | Diet, Mediterranean/ | 2782 |
| 2 | Cholesterol/ | 116295 |
| 3 | Cholesterol, hdl/ or kolesterol, ldl/ og kolesterol, vldl/ | 40313 |
| 4 | Lipids/ | 107299 |
| 5 | Triglycerides/ | 72271 |
| 6 | Cardiovascular diseases/ or heart diseases/ or vascular diseases/ | 234972 |
| 7 | Mediterranean diet*.tw. | 3998 |
| 8 | Cardiovascular disease*.tw. | 149798 |
| 9 | 1 or 7 | 4692 |
| 10 | 2 or 3 or 4 or 5 | 263513 |
| 11 | 6 or 8 | 328963 |
| 12 | 9 and 10 and 11 | 163 |
| 13 | Limit 12 to humans | 162 |
| 14 | Limit 13 to yr=<2000 – Current» | 156 |

tw = text word, * = ulike endinger, / = søkeord i emne kategorier

3.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Det ble benyttet ulike inklusjons- og eksklusjonskriterier for å avgrense litteratursøket og finne frem til relevante studier for problemstillingen (Tabell 3). Kriteriene gjelder for alle studiene som denne oppgaven omhandler. For at studiene skulle kunne inkluderes måtte de omhandle i hvilken grad MeD påvirket lipidprofilen hos mennesker, og studier gjort på dyr ble derfor ekskludert. Studier gjort på barn og personer med etablert HKS ble også ekskludert. Studier før år 2000 ble ekskludert for å sikre oppdatert kunnskap. Både studier gjort på et helhetlig middelhavskosthold og studier der det ble gitt tilskudd av enkeltkomponenter eller matvarer ble inkludert.

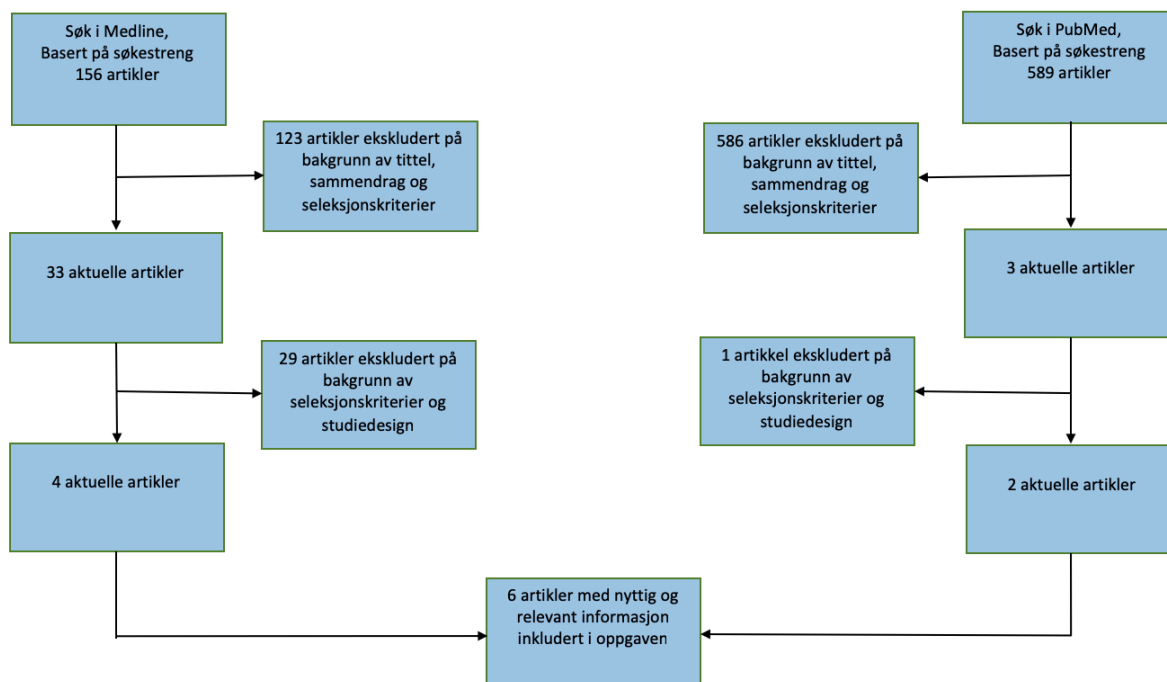
Tabell 3. Inklusjons- og eksklusjonskriterier.

| Inklusjonskriterier | Eksklusjonskriterier |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Studier gjort på mennesker • Studier gjort på friske personer og/eller personer i høy risiko for HKS • Studier gjort på et helhetlig kosthold eller et helhetlig kosthold med tilskudd av enkelte matvarer • Studier publisert etter år 2000 • Studier skrevet på engelsk eller skandinaviske språk | <ul style="list-style-type: none"> • Studier gjort på dyr • Studier gjort på barn • Studier gjort på personer med etablert HKS • Studier som kun studerer enkeltmatvarer/enkeltkomponenter • Studier publisert før år 2000 |

3.4 Fremgangsmåte

Litteratursøket i MEDLINE ga 156 treff. Disse studiene ble gjennomgått systematisk ved å lese tittel og sammendrag. 33 studier ble sett på som relevante for problemstillingen. Av disse var 25 tilgjengelig i fulltekst på internett eller tilgjengelig gjennom Helsebiblioteket via Oria. Seks studier ble bestilt gjennom biblioteket ved Høyskolen Kristiania. Ved gjennomlesningen ble Folkehelseinstituttets «Sjekklistene for vurdering av forskningsartikler» brukt for kritisk å vurdere studienes metodiske kvalitet (23). Etter å ha lest artiklene i fulltekst ble 21 av disse valgt bort grunnet inklusjons- og eksklusjonskriterier eller liten relevans for problemstillingen. Samtidig ble åtte studier ekskludert grunnet svak studiemetode, hvor flertallet var RCT-er med manglende kontrollgruppe. De resterende fire studiene ble sett på som relevante for problemstillingen.

Søket i PubMed med samme søkestreng som i MEDLINE ga 589 treff. Disse ble gjennomgått systematisk ved å lese tittel og sammendrag. Søket ga de samme funnene som søket i MEDLINE, men inneholdt i tillegg mange artikler som ikke var relevante for problemstillingen. Tre studier ble sett på som relevante for problemstillingen, og ble lest i fulltekst. Under lesningen ble det også her benyttet sjekklistene for å vurdere metodisk kvalitet (23). En metaanalyse ble ekskludert på bakgrunn av inklusjons- og eksklusjonskriterier, da den inkluderte studier der deltakere hadde etablert HKS. De to andre studiene ble sett på som relevante for problemstillingen og ble ansett for å ha god metodisk kvalitet, og disse ble inkludert i oppgaven. Et flytskjema for litteratursøkene gjengis i figur 2.



Figur 2. Flytskjema over litteratursøk i MEDLINE og PubMed.

3.5 Inkluderte studier

Gjennom et systematisk litteratursøk i MEDLINE og PubMed ble totalt seks studier inkludert (Tabell 4) (24–29). Av disse var tre tverrsnittstudier, to RCT-er og en var en systematisk oversiktsartikkel fra Cochrane Library. Den systematiske oversikten fra Cochrane Library inkluderte ingen av de andre primærstudiene som er tatt med i oppgaven.

Tabell 4. Oversikt over inkluderte studier (24–29).

| Studie | Tittel | Publiseringsår | Studietype |
|--------|--|----------------|----------------------|
| 1 | « <i>Relationship between Mediterranean Diet Score and atherothrombotic risk: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988 – 1994</i> » | 2010 | Tverrsnitt |
| 2 | « <i>Cross-sectional study on the relationship between the Mediterranean Diet Score and blood lipids</i> » | 2014 | Tverrsnitt |
| 3 | « <i>Impact of a Mediterranean Dietary Pattern and Its Components on Cardiovascular Risk Factors, Glucose Control, and Body Weight in People with Type 2 Diabetes: A Real-Life Study</i> » | 2018 | Tverrsnitt |
| 4 | « <i>Effects of a Mediterranean-Style Diet on Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Trial</i> » | 2006 | RCT |
| 5 | « <i>Mediterranean Diet Reduces 24-Hour Ambulatory Blood Pressure, Blood Glucose, and Lipids: One-Year Randomized, Clinical Trial</i> » | 2014 | RCT |
| 6 | « <i>'Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease (Review)</i> » | 2013 | Systematisk oversikt |

3.6 Nytt litteratursøk

Litteratursøket som danner grunnlaget for de vitenskapelige studiene i oppgaven ble gjennomført og avsluttet 13. februar 2019. Det ble imidlertid gjennomført et nytt tilsvarende litteratursøk i MEDLINE 9. april 2019, der hensikten var å vurdere hvorvidt dette forskningsfeltet er i vekst. Søket 9. april 2019 viste at det siden 19. februar 2019 kun var publisert én ny studie i henhold til denne søkestrengen (Tabell 5). Denne studien kunne muligens vært relevant for problemstillingen, men av hensyn til oppgavens tidsbegrensning ville det blitt for omfattende å inkludere flere studier på dette tidspunkt. At kun én ny studie var blitt publisert i dette tidsrommet kan tyde på at dette forskningsfeltet ikke er så rasktvoksende. Imidlertid er det innenfor de ulike emnekategoriene og tekstordene publisert en rekke studier, noe som kan bety at det foregår betydelig forskning på liknende problemstillinger, men at få nye studier fremkom ved å benytte søkestrengen som er brukt i denne oppgaven.

Tabell 5. Nytt litteratursøk gjennomført i MEDLINE 9. april 2019.

| Søkeord nummer | Søkeord | Antall treff |
|----------------|---|--------------|
| 1 | Diet, Mediterranean/ | 2839 |
| 2 | Cholesterol/ | 116606 |
| 3 | Cholesterol, hdl/ or cholesterol, ldl/ og cholesterol, vldl/ | 40493 |
| 4 | Lipids/ | 107815 |
| 5 | Triglycerides/ | 72567 |
| 6 | Cardiovascular diseases/ or heart diseases/ or vascular diseases/ | 236259 |
| 7 | Mediterranean diet*.tw. | 4049 |
| 8 | Cardiovascular disease*.tw. | 151013 |
| 9 | 1 or 7 | 4750 |
| 10 | 2 or 3 or 4 or 5 | 264615 |
| 11 | 6 or 8 | 330957 |
| 12 | 9 and 10 and 11 | 164 |
| 13 | Limit 12 to humans | 163 |
| 14 | Limit 13 to yr=<<2000 – Current>> | 157 |

tw = text word, * = ulike endinger, / = søkeord i emne kategorier

3.7 Etikk

Etikk handler om et grunnleggende sett av overveielser om hvordan man skal handle hvis man skal handle riktig (21). Forskningsetikk er det området av etikken som omhandler planlegging, gjennomføring og rapportering av forskning (7). Her står det å ivareta personvernet og sikre troverdigheten av forskningsresultatene sentralt.

Forskningsetikken er regulert både gjennom nasjonale og internasjonale lover og retningslinjer (30). Medisinsk og helsefaglig forskning er underlagt «Lov om medisinsk og helsefaglig forskning», også kalt Helseforskningsloven (31). Lovens hensikt er å ivareta menneskerettigheter og menneskeverd. Internasjonalt er Helsinkideklarasjonen et eksempel på etiske retningslinjer som brukes over store deler av verden (32). Deklarasjonen ble utformet av Verdens legeforening i 1964, og bygger på Nürnbergkodeksen som ble utformet etter andre verdenskrig. Helsinkideklarasjonen slår fast at det forskningsetiske ansvaret hviler på forskeren, hvor innhenting av informert samtykke også står sentralt. Videre fokuseres det på at vitenskapens og samfunnets behov for ny kunnskap ikke kan forsvare at forskningsdeltakere utsettes for unødvendig, og også enkelte ganger ufrivillig, ubehag og risiko.

Litteraturstudier tar utgangspunkt i allerede publisert forskning, og det er derfor relativt få etiske hensyn å ta stilling til sammenlignet med andre studier. Etikk er likevel tatt hensyn til ved at alle deltakerne i de inkluderte studiene i oppgaven har skrevet under på samtykkeskjemaer som ble sendt ut før deltakelse i studiene. Gjennom arbeidet med oppgaven er det også tatt hensyn til retningslinjene som er gitt for oppgaveskriving ved Høgskolen Kristiania. Disse tar blant annet for seg korrekt kildehenvisning, som er viktig for å sørge for at de som har publisert forskning og kunnskap, anerkjennes for dette, og dermed også unngå plagiering. For å føre referanser er Vancouvermetoden benyttet for å kunne knytte informasjonen til den opprinnelige kilden.

3.8 Metode- og kildekritikk

Litteraturstudier baserer seg på å benytte allerede eksisterende forskning og litteratur på et område (7). En svakhet ved dette er at svakheter fra de inkluderte studiene kan overføres til oppgaven. Imidlertid er metodisk kvalitet vurdert, og styrker og svakheter ved de ulike studiene er kommentert, for å unngå å videreføre statistiske svakheter. Bøker, artikler, rapporter og andre kilder benyttet i oppgaven er også vurdert kritisk for at litteraturstudien skal oppnå god metodisk kvalitet.

Det er brukt flere databaser i litteratursøket, men få studier ble sett på som aktuelle, imøtekom inklusjons- og eksklusjonskriterier og ble ansett for å ha god metodisk kvalitet. Det hadde vært fordelaktig å ha inkludert flere studier i oppgaven for å få en bredere oversikt over emnet og for å kunne trekke sterkere slutninger. Særlig hadde det vært hensiktsmessig å ha inkludert

flere systematiske oversiktsartikler eller metaanalyser, da disse sammenstiller resultatene fra flere studier, og dermed gjør det mulig å konkludere med høyere grad av sikkerhet (33). Funn fra litteratursøket viste at det fantes flere oversiktsartikler og metaanalyser innen dette forskningsfeltet, men disse ble ekskludert med bakgrunn i inklusjons- og eksklusjonskriter da de også inkluderte studier gjort på personer med etablert HKS. Gjennom inklusjons- og eksklusjonskriteriene kan dermed relevante studier ha blitt utelukket og viktig faglitteratur kan ha blitt valgt bort. For å sikre oppdatert kunnskap ble det besluttet kun å inkludere studier publisert etter år 2000, men det kan tenkes at studier publisert før dette hadde vært aktuelle, og gjort at litteraturstudien hadde fått større bredde og gitt en større mulighet til å trekke slutninger. Det er også mulig at studier som kunne ha blitt inkludert i oppgaven ikke har blitt identifisert fordi utvalget av søkeord og søkekombinasjoner kan ha vært mangelfullt. Grunnet manglende erfaring med å gjennomføre litteratursøk og begrenset erfaring knyttet til å vurdere metodisk kvalitet og å tolke forskning, kan også relevant forskning ha blitt valgt bort. Til tross for et lite utvalg av studier, styrkes oppgaven av en oversiktsartikkel som ser på effekten av MeD og risiko for HKS, hvor ingen av primærstudiene i denne oppgaven er inkludert.

Kildekritikk er en metode som benyttes for å vurdere kilders troverdighet (7). For at man skal kunne trekke holdbare konklusjoner må derfor kilder som benyttes vurderes og karakteriseres (20). Her står validitet og reliabilitet sentralt. For å ivareta dette ble kun forskningsartikler publisert i vitenskapelige tidsskrifter med rangering nivå 1 eller nivå 2 i henhold til Norsk senter for forskningsdata (NSD) sin rangering inkludert. Rangeringsnivåene er basert på ulike kriterier, som blant annet at tidsskriftet har rutiner for ekstern fagfellevurdering, og at de må ha en nasjonal eller internasjonal forfatterkrets der maksimalt 2/3 kan tilhøre samme institusjon (34). I løpet av det siste året har det imidlertid fremkommet at tidsskrifter som har fått nivå 1 eller 2 i henhold til NSDs rangering, likevel har vært «røvertidsskrifter» (35,36). Tidsskriftene ble derfor også sjekket opp mot «Beall's list of predatory journals and publishers» for nøyere å undersøke deres troverdighet (37). Ingen av studiene inkludert i oppgaven er publisert i tidsskrifter som var å finne, verken på den originale listen fra 2016 eller på listen over mulige «røvertidsskrifter». For studienes troverdighet var det også vesentlig at inklusjons- og eksklusjonskriteriene kom tydelig frem, og at det var en oversiktlig struktur. Det ble også sjekket at forskerne ikke hadde noen personlige interesser for forskningen, for å sikre objektivitet og troverdighet.

Oppgaven benytter både primær- og sekundærkilder. Det er i størst mulig grad fokusert på å benytte primærkilder. Dette er hensiktsmessig da sekundærkilden er gjenfortalt av en annen enn den opprinnelige forfatteren, og teksten og perspektivet kan ha blitt endret, noe som kan ha betydning for kvaliteten på arbeidet (7). Der dette imidlertid ikke har vært mulig har det blir supplert med sekundærkilder.

3.9 Kostnader

Det var ikke knyttet noen direkte kostnader til prosjektet, da oppgaven er en litteraturstudie, og dermed basert på allerede eksisterende litteratur (7). Artikler som ikke var tilgjengelig i fulltekst, ble bestilt kostnadsfritt via biblioteket ved Høyskolen Kristiania.

4. Resultater

Resultatdelen tar for seg de seks ulike studiene som ble funnet relevante for problemstillingen. Studiene presenteres enkeltvis, der informasjon om tittel, forfattere, publisering, design, formål, metode, utvalg, resultat og konklusjon blir gjennomgått. Til slutt blir hovedpunktene ved studiene oppsummert.

4.1 Studie 1

Studien «*Relationship between Mediterranean Diet Score and atherothrombotic risk: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994*» ble gjennomført av Carter SJ, Roberts MB, Salter J og Eaton CB i USA, og ble publisert i januar 2010 (24). Tverrsnittstudien hadde til hensikt å undersøke i hvilken grad MeD var assosiert med reduserte nivåer av ateroskrotiske biomarkører i et populasjonsbasert utvalg i USA.

Data ble hentet fra NHANES III-studien, som besto av et nasjonalt representativt utvalg av ikke-institusjonelle enkeltpersoner, kartlagt av National Center for Health Statistics (NCHS) mellom 1988 og 1994 (24).

Eksklusjonskriterier for substudien var mindreårige, personer med revmatoid artritt, personer med revmatoid faktornivåer høyere enn 49, ammende og gravide (24). Det analytiske utvalget besto av 3911 menn < 45 år, 3363 menn > 45 år, 4046 premenopausale kvinner og 1877 postmenopausale kvinner. Deltakerne svarte på et matvarefrekvensskjema (FFQ) med en referanseperiode på 1 måned og gjennomførte en 24 timers recall (24HR). Ut fra dette ble det utarbeidet en individuell Mediterranean Diet score (MeD-score) basert på inntak av elleve ulike komponenter i MeD. Deltakerne ble delt inn i grupper av henholdsvis lav, medium og høy overholdelse av MeD avhengig av MeD-score.

Tabell 6. Oversikt over lipidprofil ved lav, medium og høy MeD-score for ulike aldersgrupper og kjønn(24)*

| | Menn < 45 år | | | | Menn > 45 år | | | | Premenopausale kvinner | | | | Postmenopausale kvinner | | | |
|---------------------|--------------|--------|--------|---------------|--------------|--------|--------|-------------------|------------------------|--------|--------|-------------------|-------------------------|--------|--------|------------------|
| | Lav | Medium | Høy | P-verdi | Lav | Medium | Høy | P-verdi | Lav | Medium | Høy | P-verdi | Lav | Medium | Høy | P-verdi |
| TC (mg/dl) | 197,89 | 202,41 | 198,10 | 0,3883 | 201,24 | 202,88 | 199,54 | 0,7447 | 194,50 | 193,11 | 193,25 | 0,1808 | 216,19 | 213,24 | 216,24 | 0,5405 |
| HDL (mg/dl) | 45,15 | 46,94 | 46,94 | 0,0114 | 43,44 | 45,69 | 46,64 | <0,0001 | 51,79 | 54,95 | 56,25 | <0,0001 | 53,53 | 54,48 | 57,67 | 0,0005 |
| TG** (mg/dl) | 121,51 | 126,47 | 115,58 | 0,2722 | 135,64 | 132,95 | 122,73 | 0,0849 | 99,48 | 96,54 | 93,69 | 0,1129 | 127,74 | 120,30 | 114,43 | <0,001 |

* Justert for alder, røyking, etnisitet, fysisk aktivitetsnivå, BMI, lipidsenkende medikamenter, diett- og kjønnsklasse

**Kun analysert personer med minst 8 timers faste før blodprøvetaking

Tall skrevet i fet skrift indikerer statistisk signifikante funn ($P < 0,05$)

Forskningsartikkelen opplyser om statistisk signifikant høyere HDL hos menn og kvinner i alle aldersgrupper med høy MeD-score (menn < 45 år $P = 0,0114$, menn > 45 år $P = < 0,0001$, premenopausale kvinner $P = < 0,0001$ og postmenopausale kvinner $P = 0,0005$) sammenlignet med lav (Tabell 6) (24). TG ble funnet statistisk signifikant lavere hos postmenopausale kvinner med høy MeD-score sammenlignet med lav ($P = < 0,0001$).

Studien indikerer at en økende MeD-score har en sammenheng med høyere HDL for menn og kvinner i ulike aldersgrupper (24). Den indikerer også at postmenopausale kvinner med en høy overholdelse av MeD har lavere TG sammenlignet med dem med lav tilslutning til dietten.

4.2 Studie 2

Tverrsnittstudien «*Cross-sectional study on the relationship between the Mediterranean Diet Score and blood lipids*» ble gjennomført av Mertens E, Mullie P, Deforche B, Lefevre J, Charlier R og Huybrechts I et al. i Belgia, og ble publisert i september 2014 (25). Formålet med studien var å undersøke sammenhengen mellom MeD-score, brukt som en indikator for overholdelse av MeD, og blodlipider.

Data ble samlet inn av Flemish Policy Research Centre Sport, Physical Activity and Health (25). 46 flamske kommuner ble valgt ut ved et gruppert tilfeldig utvalg. Innad i kommunene ble et tilfeldig utvalg på 1511 menn og kvinner mellom 18 og 75 år valgt ut. 1213 (506 kvinner og 707 menn) samtykket til å delta og fullførte alle tester og målinger.

Deltakernes kosthold ble undersøkt ved en tredagers kostregistrering (25). På bakgrunn av denne ble det beregnet en MeD-score for hver deltaker. En ni-punkts MeD-score ble kalkulert ved å bruke kjønnsspesifikke medianer av inntak. For gunstige komponenter av MeD som grønnsaker, frukt og nøtter ble et inntak lavere enn medianen tildelt en verdi på 0, mens et inntak over medianen ga en verdi på 1. For uheldige komponenter av dietten, som kjøtt og meieriprodukter, ble et inntak under medianen tildelt en verdi på 1, mens et inntak over medianen ga en verdi på 0. Til slutt ble en total MeD-score utarbeidet basert på resultatet av inntaket av de ulike komponentene.

Tabell 7. Oversikt over lipidprofil ved lav, middels og høy MeD-score for ulike kjønn (25) *

| | MeD-score | | | P-verdi |
|--------------------|-----------|---------------|-----------|--------------|
| | Lav (0-3) | Middels (4-6) | Høy (7-9) | |
| Kvinner | | | | |
| TC (mg/dl) | 204 | 205 | 206 | 0,758 |
| LDL (mg/dl) | 120 | 117 | 121 | 0,920 |
| HDL (mg/dl) | 66 | 68 | 66 | 0,844 |
| Menn | | | | |
| TC (mg/dl) | 210 | 207 | 208 | 0,599 |
| LDL (mg/dl) | 133 | 129 | 127 | 0,161 |
| HDL (mg/dl) | 53 | 55 | 58 | 0,001 |

*Justert for alder, PAL, BMI, energiinntak og røyking

Tall skrevet i fet skrift indikerer statistisk signifikante funn ($P < 0,05$)

Forskningsartikkelen opplyser om statistisk signifikant høyere HDL blant menn med høy MeD-score sammenlignet med lav ($P = 0,001$) (Tabell 7). Denne forskjellen ble ikke observert blant kvinnene. Det var ingen signifikante forskjeller i TC eller LDL mellom gruppene verken for menn eller kvinner.

Studien indikerer at en økende MeD-score har en sammenheng med høyere HDL hos menn i alderen 18 til 75 år i den flamske befolkningen (25).

4.3 Studie 3

Studien «*Impact of a Mediterranean Dietary Pattern and Its Components on Cardiovascular Risk Factors, Glucose Control, and Body Weight in People with Type 2 Diabetes: A Real-Life Study*» ble gjennomført av Vitale M, Masulli M, Calabrese I, Rivellese AA, Bonora E og Signorini S et al. i Italia, og ble publisert i august 2018 (26). Det er en tverrsnittstudie hvor formålet var å analysere mat- og næringsstoffinntaket til personer med diabetes type 2 fra en stor kohort, for å undersøke effekten av MeD på store kardiovaskulære

risikofaktorer, glukosekontroll og kroppsvekt, og indentifisere om og i hvilken grad den fordelaktige effekten av MeD er drevet av enkelte matvarer eller komponenter som kan være spesielt gunstig for personer med diabetes type 2.

Det ble benyttet data fra TOSCA.IT-studien, som var en RCT designet for å sammenligne effektene av ulike diabetesmedisiner på kardiovaskulære hendelser hos personer med diabetes type 2 (26). Deltakerne i RCT-en var menn og kvinner i alderen 50-75 år med diabetes type 2, med glykert hemoglobin 7,0 – 9,0% rekruttert fra 57 sentre fordelt over hele Italia. Personer med nedsatt nyrefunksjon, en kardiovaskulær hendelse i de foregående seks månedene, og andre forhold enn diabetes som krevde spesiell diettbehandling, ble ekskludert. Analysene i denne tverrsnittstudien inkluderte 1534 menn og 1034 kvinner.

Spisevaner ble vurdert ved hjelp av EPIC spørreskjema, som inneholdt 248 elementer og 188 forskjellige matvarer (26). Deltakerne ble bedt om å angi mengden og hyppigheten av hvert element (per dag, uke, måned eller år). Ufullstendige spørreskjemaer og usannsynlige data, dvs. energiinntak < 800 kcal/dag eller > 5000 kcal/dag, ble ekskludert fra analysene.

Tilnærming til MeD ble vurdert ved hjelp av en relativ MeD-score (rMeD-score), basert på inntaket av ni nøkkelmatvaregrupper. Deltakerne ble gruppert i lav, middels og høy rMeD-score etter hvor stor tilnærming de hadde til MeD.

Tabell 8. Oversikt over lipidprofil ved lav, middels og høy rMeD-score (26)

| | rMeD-score | | | P-verdi |
|--------------------|------------|----------------|-------------|--------------|
| | Lav (0-6) | Middels (7-10) | Høy (11-18) | |
| LDL (mg/dl) | 105,1 | 101,8 | 101,5 | 0,035 |
| HDL (mg/dl) | 45,3 | 45,8 | 46,8 | 0,032 |
| TG (mg/dl) | 156,2 | 150,2 | 146,7 | 0,040 |

Tall skrevet i fet skrift indikerer statistisk signifikante funn ($P < 0,05$)

Forskningsartikkelen opplyser om statistisk signifikant lavere LDL ($P = 0,035$) og TG ($P = 0,040$), og høyere HDL ($P = 0,032$) ved høy rMeD-score sammenlignet med lav (Tabell 8) (26).

Studien indikerer at en høy rMeD-score er assosiert med lavere LDL og TG, og høyere HDL, sammenlignet med en lav rMeD-score, blant personer med diabetes type 2 (26).

4.4 Studie 4

Studien «*Effects of a Mediterranean-Style Diet on Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Trial*» ble gjennomført av Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V og Convas MI et al., i Spania og ble publisert i juli 2006 (27). Det er en substudie av den store randomiserte kontrollerte studien PREDIMED, som vurderte virkningen av MeD på primærforebygging av HKS. Formålet med substudien var å undersøke korttidseffektene av to MeD kontra en lavfett-diett på mellomliggende markører for kardiovaskulær risiko. Studien er en RCT med en varighet på tre måneder.

Rekrutteringsprosessen varte fra oktober 2003 til mars 2004 (27). 930 personer fra ti helselærehus fordelt rundt i Spania ble valgt ut som potensielle deltakere. Inklusjonskriterier var menn mellom 55 og 80 år og kvinner mellom 60 og 80 år som oppfylte minst 1 av 2 kriterier: diabetes type 2 eller tre eller flere kardiovaskulære risikofaktorer. Eksklusjonskriterier var tidligere kardiovaskulær sykdom, alvorlig kronisk sykdom, narkotika- eller alkoholavhengighet, historie med allergi eller intoleranse for olivenolje eller nøtter, eller lav forventet sannsynlighet til å endre kostvaner. Av de som oppfylte inklusjonskriteriene var 95% villige til å delta og ga informert samtykke. Studien besto av 772 deltakere der 769 fullførte studien.

Deltakerne ble tilfeldig randomisert til 1 av 3 diettgrupper ved hjelp av datamaskin (27). Intervensjonsgruppene bestod av to MeD-grupper beriket med enten extra virgin olivenolje (EVOO) (n=257) eller blandede nøtter (n=258). Kontrollgruppen skulle spise en lavfett-diett (n=257). Før studiestart gjennomførte deltakerne to ulike FFQ, som ble brukt for å vurdere hvor godt deltakerne fulgte MeD, og det ble utarbeidet en MeD-score for hver deltaker. Før studiestart ble det også gjennomført antropometriske målinger, måling av blodtrykk, urinprøver og fastende blodprøver. Alle undersøkelsene ble gjentatt etter 3 måneder.

På bakgrunn av MeD-score fikk deltakerne individuelt tilpassede kostholdsråd (27). Deltakerne i lavfett-gruppen fikk råd om å redusere inntaket av alle typer fett, og de fikk et skriv med anbefalinger i henhold til kostholdsrådene fra American Heart Association. Utover dette fikk de ingen videre anbefalinger. Deltakerne i MeD-gruppene fikk råd om å øke inntaket av plantebaserte fettkilder og olje. Det ble ikke gitt noen anbefaling om energirestriksjon. MeD-gruppene fikk, avhengig av gruppe, enten gratis extra virgin olivenolje (15 liter) eller gratis poser med valnøtter (1350 g), hasselnøtter (675 g) og mandler

(675 g) for tre måneder. MeD-gruppene fikk i tillegg en times lang gruppeundervisning tilpasset gruppen de tilhørte.

Det ble kontrollert for potensielle konfunderende faktorer som alder, kjønn og kroppsvekt ved start (27). Personer som oppga et energiinntak utenfor forutbestemte områder (500 kcal/d til 3500 kcal/d for kvinner og 800 kcal/d til 4000 kcal/d for menn), ble ekskludert. Deltakere med CRP over 10 mg/l ble også ekskludert.

Tabell 9. Gjennomsnittlige endringer etter 3 måneder (95% CI) (27)*.

| | | | | MeD + EVOO sammenlignet med lavfett | | MeD + nøtter sammenlignet med lavfett | |
|--------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|---|--------------------|---|--------------|
| | MeD + EVOO | MeD + nøtter | Lavfett | | P-verdi | | P-verdi |
| TC (mg/dl) | -3,90 (-8,10 til 0,35) | -5,0 (-8,6 til -1,4) | 0,74 (-3,80 til 5,30) | -3,5 (-9,5 til 2,6) | 0,26 | -6,20 (-12,00 til -0,28) | 0,040 |
| LDL (mg/dl) | -5,8 (-9,8 til -1,8) | -3,80 (-7,30 til -0,39) | -0,56 (-4,60 til 3,50) | -3,9 (-9,5 til 1,7) | 0,177 | -3,4 (-8,9 til 2,1) | 0,119 |
| HDL (mg/dl) | 2,4 (3,1 til 1,6) | 0,94 (0,10 til 1,80) | -0,37 (-1,20 til 0,40) | 2,9 (1,7 til 4,0) | < 0,0001 | 1,60 (0,45 til 2,70) | 0,006 |
| TG (mg/dl) | -3,0 (-11,8 til 5,9) | -7,6 (-14,0 til -1,1) | 2,4 (-4,4 til 9,2) | -7,1 (-18,0 til 3,9) | 0,21 | -13,0 (-23,0 til -1,9) | 0,022 |

*Justert for helsehus, alder, kjønn og kroppsvekt ved studiestart

Tall skrevet i fet skrift indikerer statistisk signifikante funn ($P < 0,05$)

Forskningsartikkelen opplyser om en statistisk signifikant høyere HDL i begge MeD-gruppene sammenlignet med lavfett-gruppen (MeD-gruppe m/EVOO; $P = < 0,001$ og MeD-gruppe m/nøtter; $P = 0,006$) (Tabell 9) (27). I MeD-gruppen med nøtter ble det funnet statistisk signifikant lavere TC ($P = 0,04$) og TG ($P = 0,022$) sammenlignet med lavfett-gruppen. Denne forskjellen ble ikke funnet i MeD-gruppen med tilskudd av EVOO sammenlignet med lavfett.

Studien indikerer at MeD supplert med EVOO eller nøtter resulterer i høyere HDL, og at MeD supplert med nøtter fører til lavere TC og TG, sammenlignet med en lavfett-diett hos personer med høy risiko for HKS (27).

4.5 Studie 5

Studien «*Mediterranean Diet Reduces 24-Hour Ambulatory Blood Pressure, Blood Glucose, and Lipids: One-Year Randomized, Clinical Trial*» ble gjennomført av Doménech M, Roman P, Lapetra J, Corte FJ, Sala-Vila A og Torre R et al. i Spania, og ble publisert i juli 2014 (28). Det er en substudie av den større PREDIMED studien, der formålet var å vurdere virkningen av MeD på primærforebygging av kardiovaskulær sykdom. Formålet med denne substudien var å undersøke effekten av MeD på 24-timers ambulatorisk blodtrykk, blodglukose og lipider hos eldre personer med høy kardiovaskulær risiko. Studien er en RCT og hadde en varighet på 1 år.

Rekrutteringsprosessen varte fra juli 2008 til juni 2010, hvor 284 personer fra to sykehus, et i Barcelona (n=185) og et i Sevilla (n=99), ble rekruttert (28). Inklusjonskriterier var menn mellom 55 og 80 år og kvinner mellom 60 og 80 år med høy risiko for kardiovaskulær sykdom, men ingen registrert kardiovaskulær sykdom som oppfylte 1 av 2 kriterier: diabetes type 2 eller 3 eller flere kardiovaskulære risikofaktorer. 280 personer møtte inklusjonskriteriene.

Deltakerne ble tilfeldig randomisert til 1 av 3 diettgrupper (28). Intervensjonsgruppene bestod av to MeD-grupper beriket med enten EVOO (n=88) eller blandede nøtter (n=95).

Kontrollgruppen skulle spise en lavfett-diett (n=97). 235 fullførte studien, henholdsvis 78 i gruppen med MeD + EVOO, 82 i gruppen MeD + nøtter og 75 i lavfett-gruppen. Ved studiestart og etter 1 år ble data om medisinsk historie, medisinbehandling og livsstil, inkludert kostvaner, registrert. Antropometriske målinger, 24-timers blodtrykk, fastende blodprøver og urinprøver ble også gjennomført.

Tabell 10. Gjennomsnittlige endringer etter 1 år (95% CI) (28).

| | MeD + EVOO | MeD + nøtter | Lavfett | P-verdi |
|-------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------|
| TC (mg/dl) | -11,3 (-16,8 til -5,7) | -13,6 (-18,3 til -9,0)† | -4,6 (-9,9 til 0,6) | 0,043 |
| TG (mg/dl) | -10,3 (-22,9 til 2,3) | -6,7 (-15,7 til 2,3) | -4,7 (-16,4 til 7,1) | 0,774 |
| LDL (mg/dl) | -6,5 (-11,5 til -1,6) | -11,3 (-15,9 til -6,6) | -5,8 (-10,5 til -1,2) | 0,211 |
| HDL (mg/dl) | 0,48 (-0,68 til 1,64) | 0,36 (-0,53 til 1,25) | 0,40 (-0,56 til 1,36) | 0,986 |

† Signifikant endring sammenlignet med kontrollgruppen

Tall skrevet i fet skrift indikerer statistisk signifikante funn ($P < 0,05$)

Forskningsartikkelen opplyser om statistisk signifikant lavere TC for gruppen med MeD + nøtter sammenlignet med lavfett-gruppen etter 1 år ($P = 0,043$) (Tabell 10) (28). Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene for TG, LDL eller HDL.

Studien indikerer at MeD supplert med nøtter resulterer i lavere TC sammenlignet med en lavfett-diett for personer med høy risiko for HKS (28).

4.6 Studie 6

Den systematiske oversiktsartikkelen «*'Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease (review)*» ble gjennomført av forskerne Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M og Stranges S i Storbritannia, og ble publisert i august 2013 (29). Formålet med studien var å undersøke effekten av kostholdsråd i henhold til MeD eller tilførsel av mat relatert til MeD i forhold til primærforebygging av HKS.

Forskerne gjennomførte litteratursøk i ulike databaser (CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, ISI Web of Science, DARE, HTA og HEED) i september og oktober 2012 (29).

Inklusjonskriterier var RCT-er med friske voksne eller voksne med høy risiko for HKS. For å inkluderes måtte studienes intervensjonsgruppe ha et kosthold som inneholdt minst to av følgende faktorer for å oppfylle kravene om MeD: høy enumettet/mettet fett-ratio (bruk av olivenolje hovedsakelig ved matlagning), lavt til moderat inntak av rødvin, høyt inntak av belgvekster, høyt inntak av korn- og kornprodukter, høyt inntak av frukt og grønnsaker, lavt inntak av kjøtt og kjøttprodukter og økt inntak av fisk, samt moderat inntak av melk og meieriprodukter. Studiene måtte også ha en varighet på mer enn tre måneder, og kontrollgruppen skulle få minimal eller ingen intervensjon. Studier der mer enn 25 % av deltakerne hadde HKS eller diabetes type 2 ved start ble ekskludert.

Oversikten inkluderer elleve RCT-er med til sammen 52 044 deltakere (29). Fem av studiene inkluderte friske personer, mens de resterende seks henholdsvis inkluderte tidligere ubehandlede hyperkolesteremiske deltakere, eldre deltakere med langvarig hyperkolesterolemi, overvektige eller personer med fedme og ubehandlet hypertensjon, sedate personer med metabolsk syndrom og en studie inkluderte personer med høy risiko for kolorektal kreft. Tre av studiene rekrutterte kun postmenopausale kvinner, og én studie rekrutterte kun kvinner i alderen 25-65 år. To studier rekrutterte bare menn, og de resterende

fem rekrutterte både menn og kvinner. Studiene ble gjennomført i USA, Italia, Finland, Spania, Norge og Storbritannia, og hadde en intervensjons- og oppfølgingsperiode på mellom tre måneder og åtte år. En studie hadde en kostholdsintervensjon som oppfylte fem av kostholdskomponentene i MeD i henhold til kriteriene satt i forbindelse med denne oversikten. En studie hadde fire komponenter, fem hadde tre komponenter, og de resterende fire hadde to komponenter. Syv av RCT-ene beskrev intervensjonen som en middelhavsdiett eller et middelhavskosthold, mens de resterende oppfylte studiens definisjon av to eller flere komponenter av MeD.

Tabell 11. Gjennomsnittlige endringer fra start i de inkluderte studiene i den systematiske oversiktsartikkelen (95% CI)* (29).

| | Abedi 2010 | Djuric 2009** | ENCORE | Esposito 2004** | Konstantinidou 2010** | Lanza 2001 | Wardle 2000** | WHI |
|---------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--|---------------------------|--|---|---|
| TC (mmol/L) | 0,0 (-0,43 til 0,43) | 0,08 (-0,39 til 0,55) | 0,03 (-0,32 til 0,38) | -0,23 (-0,27 til -0,20) | -0,12 (-0,39 til 0,14) | -0,21 (-0,34 til -0,08) | -0,50 (-0,81 til -0,19) | -0,06 (-0,13 til 0,001) |
| LDL (mmol/L) | 0,18 (-0,22 til 0,57) | 0,08 (-0,32 til 0,48) | 0,03 (-0,29 til 0,35) | | -0,12 (-0,32 til 0,08) | | -0,40 (-0,73 til -0,007) | -0,07 (-0,14 til 0,00) |
| HDL (mmol/L) | 0,01 (-0,08 til 0,10) | 0,03 (-0,15 til 0,20) | -0,04 (-0,17 til 0,09) | 0,08 (0,06 til 0,09) | 0,00 (-0,08 til 0,08) | | -0,06 (-0,18 til 0,06) | -0,01 (-0,03 til 0,02) |
| TG (mmol/L) | -0,05 (-0,49 til 0,39) | 0,0 (-0,23 til 0,23) | -0,01 (-0,24 til 0,22) | -0,21 (-0,23 til -0,19) | | | 0,36 (0,15 til 0,57) | 0,0 (-0,05 til 0,05) |

* Inkluderer kun studier som er inkludert i analysen i den systematiske oversiktsartikkelen

** Studier som klassifiserer seg selv som en intervensjon med MeD

Tall skrevet i fet skrift indikerer statistisk signifikante funn ($P < 0,05$)

Tabell 12. Subanalyser av gjennomsnittlige endringer fra start i de inkluderte studiene i den systematiske oversiktsartikkelen (95% CI) (29).

| | Studier med intervensjoner som klassifiserer seg selv som MeD | Studier med intervensjoner som ikke klassifiserer seg selv som MeD | Total |
|---------------------|---|--|--|
| TC (mmol/L) | -0,23 (-0,27 til -0,20) | -0,06 (-0,13 til 0,01) | -0,16 (-0,26 til -0,06) |
| LDL (mmol/L) | -0,16 (-0,39 til 0,07) | -0,06 (-0,12 til 0,00) | -0,07 (-0,13 til -0,01) |
| HDL (mmol/L) | Ikke gjennomført | Ikke gjennomført | Ikke gjennomført |
| TG (mmol/L) | Ikke gjennomført | Ikke gjennomført | Ikke gjennomført |

Tall skrevet i fet skrift indikerer statistisk signifikante funn ($P < 0,05$)

Åtte studier målte TC og rapporterte data som kunne brukes i meta-analyser, og analyser viste at intervensjonsgruppen statistisk signifikant reduserte TC sammenlignet med kontrollgruppen (-0,16 95% CI -0,26 til -0,06) (29). To andre studier målte også TC, men ikke i brukbart format til videre analyse. Begge disse studiene rapporterte signifikante reduksjoner

i TC for diettgruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Reduksjon i TC var signifikant større for intervensjoner som beskriver seg selv som MeD (-0,23 95% CI -0,27 til -0,20) sammenlignet med de som ikke gjorde det (-0,06 95% CI -0,13 til 0,01).

Seks studier målte LDL og ga data som kunne samles i en meta-analyse (29). Det var en liten, men statistisk signifikant reduksjon i LDL (-0,07 95% CI -0,13 til -0,01) hos intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen. En studie rapporterte om LDL, men ga ikke data som kunne brukes i analyse. Denne viste en signifikant reduksjon i LDL blant intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Reduksjonen i LDL var større for intervensjoner som ble beskrevet som MeD (-0,16 95% CI -0,39 til 0,07) sammenlignet med de som ikke gjorde det (-0,06 95% CI -0,12 til 0,00), men dette var ikke statistisk signifikant.

Åtte studier målte HDL, men en av studiene manglet oppfølgingsdata (29). Det var betydelig heterogenitet mellom de resterende syv, og det ble ikke gjennomført en meta-analyse. En RCT rapporterte en statistisk signifikant økning i HDL hos intervensjonsgruppen (0,08 95% CI 0,06 til 0,09) sammenlignet med kontrollgruppen. Studien som manglet oppfølgingsdata fant også signifikant høyere HDL hos intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen. De resterende seks studiene fant ingen effekt av intervensjonen på HDL.

Ni studier målte TG. To av studiene ga postintervensjonsverdier som medianer og ble ikke inkludert i analysen, og en rapporterte ikke oppfølgingsdata (29). Det var betydelig heterogenitet mellom de resterende seks RCT-ene, og det ble ikke utført en meta-analyse. Det var en statistisk signifikant reduksjon i TG i ett forsøk (-0,21 95% CI -0,23 til -0,19) hos intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen. I fire forsøk viste diettintervensjonen ingen effekt på TG. Én studie rapporterte imidlertid om at diettintervensjonen ga en statistisk signifikant økning i TG (0,36 95% CI 0,15 til 0,57) sammenlignet med kontrollgruppen.

Studien tyder på at en intervensjon med MeD kan redusere TC og LDL sammenlignet med en kontrollgruppe med minimal eller ingen intervensjon hos friske personer eller personer med høy risiko for HKS (29).

4.7 Oppsummering av studiene

Tabell 13 oppsummerer hovedpunktene i de inkluderte studiene.

Tabell 13. Oversikt over hovedpunktene i de inkluderte studiene (24–29).

| Studie | Metode | Utvalg | Intervensjon | Undersøker | Funn |
|----------|----------------------|---|--|------------------------|---|
| Studie 1 | Tverrsnitt | 13 197 friske personer | Overholdelse av MeD i henhold til MeD-score | TC HDL TG | Høyere HDL (alle aldergrupper og kjønn) og lavere TG (postmenopausale kvinner) blant dem med høy MeD-score sammenlignet med dem med lav MeD-score |
| Studie 2 | Tverrsnitt | 1 213 friske personer | Overholdelse av MeD i henhold til MeD-score | TC HDL LDL | Høyere HDL blant menn med høy MeD-score sammenlignet med dem med lav MeD-score |
| Studie 3 | Tverrsnitt | 2 568 personer med diabetes type 2 | Overholdelse av MeD i henhold til MeD-score | HDL LDL TG | Høyere HDL, og lavere LDL og TG hos dem med høy MeD-score sammenlignet med dem med lav MeD-score |
| Studie 4 | RCT | 772 personer med høy risiko for HKS | MeD beriket med EVOO eller nøtter, sammenlignet med lavfett-diett | TC HDL LDL TG | Høyere HDL i begge gruppene med MeD sammenlignet med lavfett-diett. Lavere TC og TG i gruppen med tilskudd av nøtter sammenlignet med lavfett-diett |
| Studie 5 | RCT | 235 personer med høy risiko for HKS | MeD beriket med EVOO eller nøtter, sammenlignet med lavfett-diett | TC HDL LDL TG | Lavere TC i gruppen med MeD beriket med nøtter sammenlignet med lavfett-diett |
| Studie 6 | Systematisk oversikt | 52 044 friske personer og personer med høy risiko for HKS | 11 RCT-er med en intervensjonsgruppe med minst to komponenter av MeD sammenlignet med en kontrollgruppe med ingen/minimal intervensjon | TC HDL LDL TG | Lavere TC og LDL i intervensjonsgruppen med minst to komponenter av MeD sammenlignet med kontrollgruppen |

4.7 Styrker og svakheter

Under gjennomgås styrker og svakheter knyttet til studiedesign, vurdering av kosthold og utvalg.

4.7.1 Studiedesign

Tre av de inkluderte studiene i oppgaven er tverrsnittstudier (24–26). Fordeler ved dette studiedesignet er at det er godt egnet til å beskrive prevalens av en tilstand, man kan studere mange ulike variabler og det er hypotesegenererende (38). Tverrsnittstudier kan imidlertid ikke påvise årsakssammenhenger, og kan derfor kun indikere en sammenheng mellom to variabler, men ikke forklare at den ene faktoren er årsaken til den andre.

Litteraturstudien inkluderer to RCT-er (27,28). RCT angis for å være «gullstandarden» innen epidemiologisk forskning (38). Ideelt sett skal disse studiene være blindet, men dette er ofte vanskelig å gjennomføre ved kostholdsintervensjoner (1). RCT-ene som er inkludert i denne oppgaven har en intervensjonsperiode på henholdsvis tre måneder og ett år (27,28). Ved overholdelse av diettene vil dette være en lang nok intervensjonsperiode for å kunne se forskjeller mellom gruppens blodlipider, da det er vist at kostholdsendringer kan føre til endringer i lipidprofilen i løpet av få uker (1). Imidlertid må man ta hensyn til andre forhold som kan inntreffe under intervensjonsperioden og som kan ha betydning for resultatene, som endring av spise- og levevaner, i og med at studiene foregår over tid.

Litteraturstudien inkluderer også en systematisk oversiktsartikkel fra Cochrane Library, som er anerkjent for studier av høy kvalitet (29,39). Systematiske oversikter gir en kritisk vurdering av forskning som allerede er publisert i vitenskapelige tidsskrifter, og en oppsummering av forskningen innenfor et fagfelt (7). Fordi studien sammenfatter resultater fra flere studier, gir den en større tyngde enn det én enkeltstudie kan (21). Imidlertid er man avhengig av at det er gjennomført en kritisk vurdering av de inkluderte studiene, for i størst mulig grad å kunne hindre at feilkilder fra primærstudiene overføres til den systematiske oversikten. Eventuelle feilkilder i oversikten vil kunne overføres til denne oppgaven, og kan bidra til at resultatene blir feilaktige, samt at konklusjonen trekkes på et feilaktig grunnlag.

4.7.2 Vurdering av kosthold

For å vurdere overenstemmelse av MeD har tverrsnittstudiene benyttet ulike MeD-scorer. Studien av Carter et al. benyttet en MeD-score utviklet av Panagiotakos et al. mens Mertens et al. benyttet en MeD-score av Trichopoulou et al. (24,25). Vitale et al. derimot benyttet rMeD-score utviklet av Buckland et al. (26).

MeD-scoren av Trichopoulou et al. er basert på de ni matvaregruppene grønnsaker, belgvekster, frukt, fisk, kornprodukter, kjøtt, melkeprodukter, enumettet/mettet fett-ratio og alkohol (40). Totalscore varierer fra 0 til 9, der en høyere score indikerer en høyere overholdelse av MeD. rMeD-scoren av Buckland et al. er basert på mange av de samme matvaregruppene som MeD-scoren til Trichopoulou et al., men komponenten enumettet/mettet fett-ratio er erstattet med olivenolje (41). Totalscore varierer fra 0 til 18, der en høyere score indikerer høyere overholdelse av MeD. MeD-scoren av Panagiotakos er basert på grønnsaker, belgvekster, frukt, fisk og alkohol, som de øvrige MeD-scorene, men er

i tillegg basert på fullkorn, poteter, olivenolje, fjærfe, melkeprodukter med fett og rødt kjøtt. Her varierer totalscore fra 0 til 55, der en høy score indikerer større overholdelse av MeD. I tillegg til at de ulike MeD-scorene er basert på ulike matvaregrupper, er de også ulike i forhold til hvilke matvarer som inngår i de ulike matvaregruppene. Det er også ulikt hvor stor skalaen for utregning av MeD-score er, og den varierer i disse studiene fra 0-9 til 0-55. Når en ser på disse ulikhetene hadde det vært hensiktsmessig med en mer homogen MeD-scoreberegning for bedre å kunne sammenligne studiene.

Fire av de fem primærstudiene har brukt FFQ for å vurdere matinntaket opp mot MeD, og deretter beregne en MeD-score (24,26–28). FFQ er den vanligste metoden for å vurdere kosthold i ernæringsepidemiologiske studier (1) Fordelen med denne metoden er at den er lite belastende for deltakeren, noe som er viktig for at studiene skal kunne få et representativt utvalg (38). Metoden har imidlertid begrensninger, blant annet ved at det lukkede formatet kan gi et for ensartet bilde av deltakerens kosthold, og at enkelte komponenter ikke blir fanget opp. Det kan også være vanskelig å fange opp mulige sesongvariasjoner i kostholdet. Metoden kan derimot være hensiktsmessig når man ønsker å finne ut hvor ofte og i hvilke mengder deltakerne spiser bestemte matvarer, for eksempel i henhold til ulike komponenter i MeD. FFQ er en retrospektiv metode, og en annen svakhet ved denne metoden er at deltakerne kan ha problemer med å huske hvor ofte og hvor mye de vanligvis spiser av de oppgitte matvarene, noe som kan påvirke resultatene.

Studien av Carter et al. har i tillegg til FFQ også brukt 24HR for å kartlegge kostholdet, som i motsetning til FFQ er en åpen metode som gjør det mulig å avdekke flere detaljer ved kostholdet (24,38). Metoden har imidlertid begrensninger ved at den kun gir informasjon om inntak av mat og drikke de siste 24 timene, og reflekterer dermed ikke nødvendigvis det vanlige kostholdet. 24HR er i likhet med FFQ også en retrospektiv metode som det dermed er knyttet mange liknende feilkilder til.

Mertens et al. brukte tre dagers kostregistrering for å vurdere kostholdet i henhold til MeD og deretter beregne en MeD-score (25). Dette er en prospektiv metode. Det er likevel knyttet flere feilkilder til metoden, blant annet under- og overrapportering av henholdsvis usunne og sunne matvarer, og at deltakerne kan endre spisevaner for å gjøre registreringen enklere (38). Metoden gir heller ikke et helhetlig bilde av kostholdet, da registreringen kun varte i tre

dager. Likevel er en styrke ved denne studiens metode at deltakerne ble oppfordret til å veie mat og drikke, noe som gir mer presise målinger (1).

4.7.3 Utvalg

Litteraturstudien inkluderer primærstudier som er gjennomført i henholdsvis USA, Belgia, Italia og to i Spania (24–28). Den systematiske oversikten inkluderer fire studier med deltakere fra USA, to fra Italia, en fra Finland, en fra Spania, en fra Norge, en fra Iran og en fra Storbritannia (29). Deltakerne i studiene kan dermed sies å dekke den vestlige verden til en viss grad, med unntak av studien fra Iran. Denne har imidlertid ingen verdier som avviker fra de andre studiene i oversikten, og den ser dermed ikke ut til å ha påvirket resultatet i noen betydelig retning. Studiene som er gjennomført i middelhavslandene Italia og Spania skiller seg imidlertid fra de andre ved at befolkningen der er mer vant til et middelhavskosthold.

Tverrsnittstudien av Carter et al. inkluderte friske personer mellom 18 og 90 år, mens Mertens et al. inkluderte friske personer mellom 18 og 75 år (24,25). Vitale et al. inkluderte personer med diabetes type 2 mellom 50 og 75 år (26). Estruch et al. og Doménech et al. inkluderte menn mellom 55 og 80 år og kvinner mellom 60 og 80 år med høy risiko for HKS (27,28). Den systematiske oversiktsartikkelen av Rees et al. inkluderte både friske og personer med høy risiko for HKS over 18 år (29). Alle primærstudiene inkluderte både menn og kvinner (24–28). Av de inkluderte studiene i den systematiske oversikten inkluderte tre av dem kun postmenopausale kvinner, en kun kvinner, to kun menn, og de resterende fem både menn og kvinner (29). Studiene av Carter et al. og Mertens et al. hadde relativt like inklusjonskriterier i henhold til alder, og begge studiene inkluderte kun friske personer (24,25). Studiene av Vitale et al., Estruch et al. og Doménech et al. inkluderte alle middelaldrende personer med høy risiko for HKS (26–28). Studien av Rees et al. inkluderer imidlertid et mer heterogent utvalg, noe som gjør det vanskeligere å sammenfatte studiene (29).

Den systematiske oversikten gjennomgikk studier med et utvalg på totalt 52 044 deltakere (29). Utvalgsstørrelsen i primærstudiene varierer fra 235 deltakere til 13 197 deltakere (24–28). Det hadde vært ønskelig med et høyere antall deltakere, spesielt i studien av Doménech et al. der kun 235 deltakere fullførte intervensjonen. Ved å ha inkludert flere deltakere ville det i større grad vært mulig å trekke sikre slutninger (38).

5. Diskusjon

Diskusjonskapittelet tar for seg betydelige funn fra de seks inkluderte studiene i oppgaven, der disse så diskuteres opp mot hverandre og annen litteratur. Deretter vurderes styrker og svakheter ved de enkelte studiene, før potensielle bias og konfunderende faktorer diskuteres.

5.1 Presentasjon av hovedfunn

Litteraturstudien har vurdert resultatene fra seks studier; tre tverrsnittstudier, to RCT-er og en systematisk oversiktsartikkel (24–29). Alle de inkluderte studiene viste at MeD hadde positive effekter på lipidprofilen, men hvilke blodlipider som ble påvirket var imidlertid forskjellig i de ulike studiene. Ved alle studiene var signifikante funn assosiert med positive helsefordeler ved MeD, enten ved helsefordeler knyttet til høy overholdelse av MeD sammenlignet med lav, eller ved helsefordeler ved MeD sammenlignet med en kontrolldiett. Tabell 14 gir en oppsummering av hovedfunnene i de inkluderte studiene i denne oppgaven.

Tabell 14. Oversikt over hovedfunn fra de inkluderte studiene (24–29).

| Studie | TC | HDL | LDL | TG |
|--------|--|--|--|--|
| 1 | Ingen signifikante forskjeller mellom gruppene | Høyere hos menn < 45 år (P = 0,0114) og > 45 år (P = < 0,0001), pre- (P = < 0,0001) og postmenopausale kvinner (P = 0,0005) med høy MeD-score sammenlignet med lav | | Lavere hos postmenopausale kvinner (P = < 0,0001) med høy MeD-score sammenlignet med lav |
| 2 | Ingen signifikante forskjeller mellom gruppene | Høyere hos menn (P = 0,001) med høy MeD-score sammenlignet med lav | Ingen signifikante forskjeller mellom gruppene | |
| 3 | | Høyere (P = 0,032) hos dem med høy MeD-score sammenlignet med lav | Lavere (P = 0,035) hos dem med høy MeD-score sammenlignet med lav | Lavere (P = 0,040) hos dem med høy MeD-score sammenlignet med lav |
| 4 | Lavere hos gruppen MeD + nøtter (P = 0,040) sammenlignet med lavfett | Høyere hos gruppen MeD + nøtter (P = 0,006) og MeD + EVOO (P = < 0,0001) sammenlignet med lavfett | Ingen signifikante forskjeller mellom gruppene | Lavere hos gruppen MeD + nøtter (P = 0,022) sammenlignet med lavfett |
| 5 | Lavere hos gruppen MeD + nøtter (P = 0,043) sammenlignet med lavfett | Ingen signifikante forskjeller mellom gruppene | Ingen signifikante forskjeller mellom gruppene | Ingen signifikante forskjeller mellom gruppene |
| 6 | Lavere hos intervensjonsgruppen med minst to komponenter av MeD (-0,16 95% CI -0,26 til -0,06) sammenlignet med kontroll | Ingen signifikante forskjeller mellom gruppene | Lavere hos intervensjonsgruppen med minst to komponenter av MeD (-0,07 95% CI -0,13 til -0,01) sammenlignet med kontroll | Ingen signifikante forskjeller mellom gruppene |

Blå ruter = signifikante forskjeller mellom gruppene, grå ruter = ingen signifikante forskjeller mellom gruppene, hvite ruter = ikke undersøkt

5.2 Diskusjon av hovedfunn

Mulige årsaksmekanismer til resultatene fra de ulike studiene, samt hvorvidt dette samsvarer med annen litteratur, blir diskutert under.

5.2.1 TC

TC ble undersøkt i fem av de inkluderte studiene (24,25,27–29). Tverrsnittstudiene av Carter et al. og Mertens et al. fant ingen forskjell i TC mellom dem med høy og lav overholdelse av MeD. De to RCT-ene av Estruch et al. og Doménech et al. og den systematiske oversikten av Rees et al. fant lavere TC hos dem med henholdsvis en intervensjon med MeD + nøtter i de to RCT-ene, og MeD sammenlignet med en kontrolldiett i oversiktsartikkelen.

På bakgrunn av at det i begge RCT-ene kun i gruppen MeD + nøtter, og ikke i gruppen MeD + EVOO, ble funnet en forskjell i TC, kan det tenkes at denne forskjellen skyldes tilskuddet av nøtter (27,28). Intervensjonsgruppen MeD + nøtter fikk tilskudd av valnøtter, hasselnøtter og mandler. Valnøtter skiller seg fra de andre ved at de blant annet inneholder mye linolsyre, som i andre studier har vist å kunne redusere TC, og det kan derfor tenkes at reduksjonen i TC for gruppen MeD + nøtter skyldes tilskuddet av valnøtter (42). I den systematiske oversikten fant to av fire studier som klassifiserte seg selv som en intervensjon med MeD redusert TC (29). Den ene av disse beskrev at intervensjonsgruppen fikk tilskudd av valnøtter. Den andre studien beskrev ikke noe konkret relatert til nøtter, men skrev at intervensjonsgruppen fikk tildelt ulike fettkilder. Hvorvidt nøtter eller valnøtter var en del av disse fettkildene er derimot vanskelig å bedømme ut fra metodebeskrivelsen. Grunnen til at det ikke ble funnet noen forskjell i TC ved henholdsvis lav og høy overholdelse av MeD i de to tverrsnittstudiene kan muligens være at de har benyttet MeD-scoringer som ikke inkluderte nøtter, eller der nøtter ble inkludert som en del av matvaregruppen frukt (24,25,41). Det kan derfor tenkes at det ved utregning av MeD-score ikke ble tatt betydelig hensyn til inntak av nøtter.

5.2.2 HDL

Samtlige av de inkluderte studiene i oppgaven undersøkte HDL (24–29). Tverrsnittstudiene fant høyere HDL blant dem med høy MeD-score sammenlignet med lav, men i studien av Mertens et al. ble denne forskjellen kun observert blant menn. RCT-en av Estruch et al. fant høyere HDL hos begge MeD-gruppene sammenlignet med lavfett-gruppen, mens RCT-en av Doménech et al. ikke fant noen signifikante forskjeller mellom gruppene. Den systematiske oversikten av Rees et al. fant heller ingen forskjell i HDL mellom MeD og kontroll.

Det kan tenkes at det i RCT-en av Doménech et al. ikke ble funnet noen forskjell i HDL mellom MeD-gruppene og lavfett-gruppen fordi deltakerne i MeD-gruppene i denne studien hadde en lavere overholdelse av dietten enn deltakerne i studien av Estruch et al (27,28). Deltakerne i MeD-gruppene i studien av Estruch et al. hadde en større økning i overholdelse av MeD fra studiestart enn det deltakerne i studien til Doménech et al. hadde. Dette kan skyldes at studien av Doménech et al. hadde en intervensjonsperiode på ett år, mens studien av Estruch et al. hadde en intervensjonsperiode på tre måneder. Ved en studievarighet på ett år kan det være vanskeligere å opprettholde kostholdsintervensjonen, sammenlignet med tre måneder, og dette kan dermed ha påvirket resultatet. Oversikten av Rees et al. fant heller ingen forskjell i HDL blant MeD og kontroll, og det var kun én av syv studier som undersøkte

HDL som fant høyere HDL blant intervensjonsgruppen (29). Studien som viste effekt hadde en intervensjonsperiode på to år, men hadde hyppig oppfølging gjennom hele intervensjonsperioden, med månedlige oppfølginger det første året og to ganger månedlig det andre året. Studiene i oversikten der det ikke ble funnet noen forskjell mellom gruppene hadde varierende grad av oppfølging, og en intervensjons- og/eller oppfølgingsperiode på tre måneder eller mer. Ved lengre intervensjons- og oppfølgingsperiode kan det være vanskelig å opprettholde kostholdsintervensjonen, noe som kan ha ført til at deltakerne har gått mer tilbake til sitt opprinnelige kosthold (1,38).

Tverrsnittstudiene fant høyere HDL blant dem med høy MeD-score sammenlignet med lav, noe som kan skyldes at disse studiene måler overholdelse av dietten på ett bestemt tidspunkt, og ikke over en lengre periode (24–26). De har imidlertid heller ikke gjennomført en intervensjon, hvilket kan bety at det som rapporteres reflekterer mer eller mindre deres daglige kosthold, selv om det er flere feilkilder knyttet til metodene som er brukt ved innhenting av kostdata.

5.2.3 LDL

Fem av de inkluderte studiene undersøkte LDL (25–29). Tverrsnittstudien av Vitale et al. og den systematiske oversikten av Rees et al. fant statistisk signifikant lavere LDL blant dem med henholdsvis høy MeD-score sammenlignet med lav og MeD sammenlignet med kontroll.

Tverrsnittstudien av Mertens et al. fant ingen signifikant forskjell i LDL mellom dem med høy MeD-score sammenlignet med lav (25). Tverrsnittstudien av Vitale et al. fant derimot lavere LDL blant dem med høy MeD-score sammenlignet med lav (26). Denne forskjellen kan muligens ha sammenheng med hvor studiene er gjennomført. Studien av Mertens et al. er gjennomført i Belgia, mens studien av Vitale et al. er gjennomført i Italia. De to landene kan ha ulike kostholdstradisjoner, og Italia skiller seg ut ved at det er et middelhavsland. MeD er blant annet kjennetegnet ved et høyt inntak av umettet fett, noe som er vist å senke LDL (4,5). Trolig har kanskje deltakerne i Italia normalt et høyere inntak av umettet fett enn deltakerne i Belgia, da de lever i et land med denne kostholdstradisjonen. Hvorvidt det ble funnet en forskjell i LDL eller ikke kan ha sammenheng med hvilke kostfaktorer som utgjorde at deltakerne fikk en høy MeD-score. Det kan tenkes at deltakerne i studien av Mertens et al. som fikk en høy MeD-score fikk denne på bakgrunn av andre faktorer enn et høyt inntak av

umettet fett, som for eksempel høyt inntak av andre matvaregrupper som frukt og grønnsaker eller grove kornprodukter.

RCT-ene av Estruch et al. og Doménech et al. fant ingen statistisk signifikante forskjeller i LDL mellom MeD-gruppene og lavfett-gruppen (27,28). I studien av Estruch et al. fant de statistisk signifikant lavere LDL i begge MeD-gruppene sammenlignet med studiestart, men ingen forskjeller blant lavfett-gruppen. Studien av Doménech et al. fant derimot lavere LDL i alle gruppene sammenlignet med studiestart, men ingen signifikante forskjeller mellom gruppene. I studien av Estruch et al. reduserte lavfett-gruppen mindre i inntaket av mettet fett enn MeD-gruppene, noe som kan ha ført til at denne gruppen ikke fikk signifikant lavere LDL, da det å redusere inntaket av mettet fett har vist å senke LDL (4). I studien av Doménech derimot, var det lavfett-gruppen som reduserte inntaket av mettet fett mest, og dette kan ha ført til at lavfett-gruppen også fikk signifikant lavere LDL sammenlignet med studiestart (28).

Den systematiske oversikten av Rees et al. fant statistisk signifikant lavere LDL hos MeD sammenlignet med kontroll (29). Studiene i oversikten som undersøkte LDL var gjennomført i henholdsvis Iran, USA, Storbritannia og Spania. Studien som er gjennomført i Spania viser ingen forskjell mellom MeD og kontrollgruppen, noe som kan henge sammen med at siden kontrollgruppen skulle følge sitt vanlige kosthold og bodde i et middelhavsland, var dette kostholdet i stor grad likt kostholdet til intervensjonsgruppen med tanke på innhold av ulike fettsyrer. Dette kan ha ført til at det ikke ble funnet noen forskjell mellom gruppene i henhold til LDL. Studiene som fant lavere LDL blant MeD sammenlignet med kontroll var gjennomført i henholdsvis Storbritannia og USA, der de ikke har noen transisjon for MeD, og kanskje heller ikke har et høyt inntak av umettet fett. Dette kan ha ført til at det har blitt større forskjeller i kostholdet mellom intervensjonen og kontrollen, og at det i disse studiene ble funnet en forskjell mellom gruppene.

5.2.4 TG

TG ble undersøkt i fem av studiene (24,26–29). Begge tverrsnittstudiene av Carter et al. og Vitale et al. fant statistisk signifikant lavere TG hos dem med høy MeD-score sammenlignet med lav. I studien av Carter et al. ble denne forskjellen kun observert blant postmenopausale kvinner. RCT-en av Estruch et al. fant lavere TG hos gruppen MeD + nøtter sammenlignet med lavfett. Den andre RCT-en, av Doménech et al., fant ingen signifikante forskjeller i TG

mellom gruppene. Det ble heller ikke funnet noen forskjeller i TG blant MeD sammenlignet med kontroll i den systematiske oversikten av Rees et al.

Det er vist i flere studier at et økt inntak av fiber reduserer TG (43). I tverrsnittstudien av Carter et al. ble det funnet lavere TG hos dem med høy MeD-score sammenlignet med lav blant gruppen postmenopausale kvinner, men ikke blant de øvrige (24). Dette kan skyldes at det i gruppen postmenopausale kvinner var et statistisk signifikant høyere inntak av poteter ved høy MeD-score sammenlignet med lav. Poteter er fiberrike og forskjellen i inntak av denne matvaregruppen kan ha ført til lavere TG blant postmenopausale kvinner med høy MeD-score sammenlignet med lav (44). Blant matvaregruppene fullkorn, frukt, grønnsaker og belgvekster, som også er rike på fiber, var det signifikante forskjeller i inntak ved lav og høy MeD-score blant alle kjønns- og aldersgruppene (24). Av matvaregruppene med mye fiber var det dermed kun poteter som skilte seg ut, og som muligens kan forklare funnet av lavere TG blant postmenopausale kvinner med høy MeD-score sammenlignet med lav. I tverrsnittstudien av Vitale et al. hadde gruppen med høy MeD-score signifikant høyere inntak av matvaregruppene frukt og nøtter, grønnsaker, belgvekster og fullkorn, og også et høyere inntak av fiber enn gruppen med lav MeD-score (26). Dette kan være en medvirkende årsak til at det ble funnet lavere TG blant dem med høy MeD-score, sammenlignet med lav, i denne studien.

I RCT-en av Estruch et al. ble det funnet statistisk signifikant lavere TG blant gruppen MeD + nøtter sammenlignet med kontroll (27). Dette kan muligens ha en sammenheng med at denne gruppen også hadde et statistisk signifikant økt inntak av fiber, noe lavfett-gruppen ikke hadde. Heller ikke gruppen MeD + EVOO hadde et statistisk signifikant økt inntak av fiber, noe som potensielt kan forklare hvorfor det i denne gruppen ikke ble funnet lavere TG. Lavere TG, som ble observert hos deltakerne i gruppen MeD + nøtter, kan også være relatert til et økt inntak av alfalinolensyre som det finnes rikelig av i valnøtter, da et høyt inntak av alfalinolensyre har vært assosiert med lavere TG (42,45). I RCT-en av Doménech et al. hadde gruppen MeD + nøtter også et økt inntak av alfalinolensyre, noe de andre gruppene ikke hadde (28). Det ble imidlertid ikke funnet redusert TG blant noen av gruppene. Dette kan muligens forklares ved at ingen av gruppene økte inntaket av fiber.

5.2.5 Forskjeller i resultater mellom friske personer og personer i høy risiko for HKS

Studiene som er inkludert i oppgaven omfatter både studier gjennomført på friske personer og studier gjennomført på personer med høy risiko for HKS (24–29). Tverrsnittstudiene av Carter et al. og Mertens et al. har begge inkludert friske personer. Tverrsnittstudien av Vitale et al. inkluderte personer med diabetes type 2. RCT-ene av Estruch et al. og Doménech et al. inkluderte personer med høy risiko for HKS, der personer med diabetes type 2 også ble inkludert. Oversiktsartikkelen av Rees et al. derimot, inkluderte RCT-er gjennomført både på friske personer og på personer med høy risiko for HKS.

Når det gjelder HDL, LDL og TG er det ingen klare forskjeller mellom studiene gjennomført på friske personer og på personer med høy risiko for HKS, da det er relativt stor spredning i resultatene (24–29). For TC er det derimot en klarere forskjell mellom studiene som er gjennomført på friske personer og studiene som er gjennomført på personer med høy risiko for HKS. I tverrsnittstudiene av Carter et al. og Mertens et al., som ble gjennomført på friske personer, ble det ikke funnet noen forskjell i TC mellom gruppene med høy MeD-score sammenlignet med lav. I RCT-ene av Estruch et al. og Doménech et al., der deltakere hadde høy risiko for HKS, ble det derimot funnet lavere TC blant gruppen MeD + nøtter sammenlignet med lavfett. Oversikten av Rees et al., som inkluderte RCT-er gjennomført på friske personer og personer i høy risiko for HKS, ble det funnet lavere TC blant MeD sammenlignet med kontroll. Av de fire studiene som definerte seg selv som en intervensjon med MeD var det to av studiene som fant lavere TC blant MeD sammenlignet med kontroll, mens de andre to ikke fant noen forskjell. Begge studiene som fant lavere TC blant MeD-gruppen sammenlignet med kontroll var gjennomført på personer med høy risiko for HKS, mens de to studiene som ikke fant noen forskjell mellom gruppene var gjennomført på friske personer. Det kan dermed virke som om det ved studier gjennomført på friske personer ikke blir funnet lavere TC ved MeD sammenlignet med kontroll eller ved høy MeD-score sammenlignet med lav. Denne forskjellen er også observert i andre studier, blant annet i en metaanalyse som inkluderte seks RCT-er som sammenlignet MeD med lavfett-diett blant personer med høy risiko for HKS og personer med etablert HKS (46). Det ble funnet statistisk signifikant lavere TC blant MeD sammenlignet med lavfett-diett etter to år. Det var imidlertid kun én av studiene som kun inkluderte personer med etablert HKS, og resultatet kan dermed tenkes å gjelde hovedsakelig for personer i risiko for HKS.

At det kun ble funnet lavere TC i studier som inkluderte personer med høy risiko kan skyldes at disse personene i gjennomsnitt hadde en høyere kroppsmasseindeks (KMI) enn de i studiene gjennomført på friske personer, da det har blitt funnet statistisk signifikant positive assosiasjoner mellom høyt TC og KMI (47). I tverrsnittstudien av Mertens et al. hadde de kvinnelige deltakerne en gjennomsnittlig KMI på 24,2, mens mennene hadde en gjennomsnittlig KMI på 25,6 (25). I studien av Carter et al. er derimot ikke informasjon om gjennomsnittlig KMI oppgitt (24). I RCT-en av Estruch et al. hadde deltakerne en gjennomsnittlig KMI fra 27,4 til 30,2 i de ulike gruppene (27). I studien av Doménech et al. hadde de ulike gruppene en gjennomsnittlig KMI som varierte fra 29,5 til 30,4 (28). Blant de fire studiene som klassifiserte seg selv som MeD i den systematiske oversikten av Rees et al. hadde deltakerne i studiene som inkluderte friske personer i gjennomsnitt lavere KMI enn deltakerne i studiene som inkluderte personer med høy risiko for HKS (29). På bakgrunn av at det har blitt funnet en positiv assosiasjon mellom KMI og TC kan det tenkes at deltakerne i studiene gjennomført på personer med høy risiko for HKS hadde høyere TC enn deltakerne i studiene gjort på friske personer (47). Dette viser seg imidlertid ikke helt å stemme hvis man ser på gjennomsnittlig TC blant de ulike gruppene i de inkluderte studiene (24,25,27–29). Imidlertid er det et betydelig antall deltakere i studiene av Estruch et al. og Doménech et al. som bruker lipidsenkende medikamenter, som dermed kan ha ført til at TC er lavere. På bakgrunn av at deltakerne i RCT-ene har en høyere KMI og enten diabetes type 2 eller tre eller flere risikofaktorer for HKS er det grunn til å anta at de generelt sett har en mer usunn livsstil, i og med at de har fått de nevnte risikofaktorene for HKS. Det kan tenkes at de opprinnelig har et mer sunt kosthold enn kostholdet til gjennomsnittet i tverrsnittstudiene gjort på friske personer, da sistnevnte gruppe har en lavere KMI. Ved at de opprinnelig har en mer usunn livsstil kan det føre til at endringer i kostholdet ved å følge MeD gir mer positive effekter enn for personer med en normal KMI. Ved at en gruppe med høy risiko for HKS, som kanskje har en mer ugunstig livsstil, gjennomfører kostholdsendringer kan det føre til at de får større endringer i lipidprofilen, som gir statistisk signifikante funn sammenlignet med friske personer, da de friske personene opprinnelig ikke har like mange ugunstige parametere, som i like stor grad kan forbedres.

5.3 Styrker og svakheter ved de enkelte studiene

Tverrsnittstudien av Carter et al. brukte både FFQ med en måned referanseperiode og 24HR, noe som gir et mer spesifikt bilde av det totale kostholdet enn ved kun å benytte én av metodene (24,38). Begge metodene har imidlertid svakheter og ulike feilkilder knyttet til seg.

Studien er en substudie av NHANNES III-studien, og det ble ikke utarbeidet et nytt FFQ tilpasset MeD. Det hadde vært fordelaktig om FFQ var tilpasset MeD for lettere å kunne beregne en MeD-score og vurdere overholdelse av MeD. En annen svakhet ved studien var at det var færre deltakere i gruppen postmenopausale kvinner enn i de andre gruppene, selv om denne gruppen likevel hadde et betydelig antall deltakere. Studien har imidlertid benyttet valide metoder, og det er justert for mulige konfunderende faktorer som sosioøkonomisk status og medisinbruk i resultatene, noe som er med på å styrke studiens kvalitet.

Mertens et al. baserte vurderingen av kostholdet opp mot MeD på bakgrunn av tre dagers kostregistrering (25). Det hadde trolig vært hensiktsmessig å benytte en annen metode for vurdering av kosthold da denne i liten grad reflekterer det helhetlige kostholdet (1). Denne metoden er, i liket med andre metoder for kostholdsregistrering, også utsatt for ulike bias. Studien har justert for kjente konfunderende faktorer, men faktorer som forurensning, stress, økonomiske og genetiske faktorer var ukjent, og ikke justert for. Informasjon om hvorvidt kvinnene var pre- eller postmenopausale var heller ikke tilgjengelig. Fordi lipidnivåene er høyere hos postmenopausale kvinner sammenlignet med premenopausale kvinner, hadde det vært hensiktsmessig å kunne justere for denne mulige konfunderende faktoren (8). Studien har imidlertid brukt standardiserte metoder for innsamling og vurdering av kosthold, og ved gjennomføringen av de antropometriske målingene, noe som er med på å styrke den metodiske kvaliteten.

Studien av Vitale et al. inkluderte kun personer med diabetes type 2 (26). Den skiller seg derfor fra de andre inkluderte studiene med hensyn til utvalget. Imidlertid har flere av de andre studiene også inkludert personer med diabetes type 2 ved at de har en økt risiko for HKS. Styrker ved studien er at den har et relativt stort antall deltakere, og de er fra mange ulike diabetesklinikker. Det er benyttet standardiserte metoder for innhenting av kostdata og for biokjemiske målinger. Imidlertid har studien et tverrsnittdesign og kan dermed ikke påvise årsakssammenhenger. Den undersøker i liket med de andre tverrsnittstudiene også kun myke endepunkter, og sier dermed ikke noe om hvem som utvikler HKS. I tillegg ble kostholdsdata kun samlet inn en gang, hvilket gjør det vanskelig å oppdage forskjeller i kostholdet ved ulike årstider. Det opplyses heller ikke om hvorvidt det er justert for potensielle konfunderende faktorer, noe som anses som en svakhet, men det opplyses om at det ikke er noen forskjeller mellom gruppene når det gjelder bruk av lipidsenkende medikamenter.

RCT-en gjennomført av Estruch et al. er ikke blindet, noe som svekker den metodiske kvaliteten (27). Det er imidlertid vanskelig å blinde kostholdsintervensjoner (1). En annen svakhet er at deltakerne i MeD-gruppene får mer veiledning enn lavfett-gruppen, og i tillegg gratis matvarer i form av EVOO eller nøtter, avhengig av hvilken MeD-gruppe de tilhører (27). Studien gir ikke en oversikt over hvorvidt gruppene var like ved studiestart, men det står skrevet at gruppene var balanserte i forhold til etnisk opprinnelse, demografiske karakteristikk, fedme og ulike risikofaktorer ved start. Studien er gjennomført i Spania, der det ikke er vanlig med et lavfett-kosthold (5). Lavfett-gruppen hadde kun en liten reduksjon i fettinntaket, noe som kan være årsak til at de ulike gruppene ikke skilte seg så mye fra hverandre selv om de skulle spise i henhold til ulike dietter (27). En svakhet med studien er at alle gruppene gjennomførte en intervensjon og at det dermed ikke var noen ren kontrollgruppe. Dette hadde imidlertid trolig vært vanskelig å gjennomføre da studien ble gjennomført i et middelhavsland.

Studien av Doménech et al. har mange av de samme styrkene og svakhetene som studien av Estruch et al, da intervensjonen i stor grad er lik (28). Imidlertid inkluderer den vitenskapelige artikkelen en oversikt over gruppene ved studiestart, der det fremkommer at det ikke er noen forskjeller mellom disse. En svakhet ved denne studien var en større dropout blant lavfett-gruppen enn i de to MeD-gruppene, noe som kan ha påvirket resultatene, da studien i utgangspunktet hadde relativt få deltakere. Denne studien er også gjennomført i Spania, noe som kan ha gjort overholdelsen av en lavfett-diett vanskelig, da dette ikke er deres vanlige kosthold. I likhet med studien av Estruch et al. var det heller ikke her noen ren kontrollgruppe.

Styrker ved den systematiske oversikten av Rees et al. er at den har en omfattende søkestrategi og en nøye vurdering av de inkluderte studienes metodiske kvalitet (29). De fant det imidlertid vanskelig å sammenstille resultatene fra de ulike studiene, da disse var for heterogene, men man har likevel utført en meta-analyse der man anså det som mulig. Både blant resultatene fra de inkluderte studiene i oversikten og blant resultatene fra subanalysene var det konfidensintervaller som gikk til tallet null, noe som anses som en svakhet med resultatene og gjør at det er vanskelig å bedømme hvorvidt det er en signifikant forskjell mellom gruppene eller ikke. Hvorvidt disse funnene skulle bli omtalt som statistisk signifikante i oppgaven ble diskutert med fagavdelingen ved Institutt for helsefag ved Høgskolen Kristiania, og det ble gitt en anbefaling om å tolke disse funnene som statistisk

signifikante forskjeller, noe som ble fulgt. Videre var en svakhet ved oversikten at ikke alle de inkluderte studiene var intervensjoner med MeD, da studiene ble inkludert på bakgrunn av at intervensjonsdietten besto av minst to komponenter i MeD. Dette førte til at studier gjort på en del andre dietter også ble inkludert, noe som kan ha påvirket resultatet. Oversikten hadde i tillegg relativt strenge inklusjonskriterier, som resulterte i at flere studier med mulig relevans for problemstillingen ble ekskludert. For at oversikten skulle fått større tyngde og gitt en større mulighet for å trekke slutninger hadde det vært hensiktsmessig å ha inkludert flere studier og at disse var mer homogene.

5.4 Bias

Bias omhandler skjevheter i forskningen som kan medføre at resultater eller slutninger ikke samsvarer med virkeligheten (48). Dette kan oppstå på bakgrunn av flere ting, blant annet feil eller unøyaktigheter ved utvelgelsen av studiedeltakere, valg av studiemetode eller i vurderingen av resultatene. I samtlige av de inkluderte primærstudiene ble det brukt selvrappoteringsverktøy i form av FFQ eller tre dagers kostregistrering, og en av studiene benyttet i tillegg 24HR for å vurdere kostholdets overholdelse av MeD (24–28). En vanlig feilkilde ved disse metodene er over- og underrapportering av mat- og drikkeinntak, som kan føre til en feilaktig MeD-score, og igjen påvirke resultatene (38).

Målemetodene som er benyttet ved de antropometriske målingene kan også være påvirket av bias. Dersom de antropometriske målingene ikke har blitt gjennomført på en riktig måte med valid måleutstyr, kan dette ha påvirket resultatene. Samtlige av de inkluderte primærstudiene har imidlertid nøye beskrevet hvordan målingene ble gjennomført og at det er benyttet standardiserte målemetoder, noe som er med på å styrke studienes kvalitet (24–28).

Litteratursøket som ble gjennomført i forbindelse med oppgaven kan ha blitt påvirket av publikasjonsbias, som omhandler at det generelt er lettere å få publisert forskning som viser at noe har en effekt, enn forskning som ikke viser effekt (33). Dette kan føre til at studier som viser en positiv effekt av MeD på lipidprofil blir publisert, mens studier som ikke viser noen effekt ikke blir publisert. Dette kan føre til en skjevhet i de inkluderte studiene, som igjen påvirker resultatet. Publikasjonsbias kan også ha påvirket resultatene og konklusjonen til den systematiske oversiktsartikkelen, da den sammenfatter resultater fra flere studier.

5.5 Konfunderende faktorer

Konfundering er en vanlig feilkilde innen medisinsk og helsefaglig forskning (48). Å ikke ta hensyn til konfunderende faktorer kan medføre at man rapporterer for sterk eller for svak sammenheng, men det kan også føre til at man rapporterer sammenhenger som ikke er reelle, eller at man ikke klarer å påvise sammenhenger som er reelle (49).

Primærstudiene som er inkludert i denne oppgaven har justert for mulige konfunderende variabler i ulik grad (24–28). Tverrsnittstudien av Vitale et al. opplyser ikke om hvorvidt det er justert for potensielle konfunderende faktorer, men opplyser om at det ikke er noen forskjeller mellom gruppene i henhold til bruk av lipidsenkende medikamenter. Studien av Doménech et al. opplyser om at det ikke var noen forskjeller mellom gruppene ved start i henhold til demografiske eller antropometriske karakteristikk, eller i kardiovaskulære risikofaktorer, og at det derfor ikke ble justert for disse faktorene i analysene. De resterende studiene beskriver at de har justert for potensielle konfunderende faktorer. Det kan imidlertid finnes konfunderende faktorer som ikke er fanget opp, og derfor ikke er justert for, og disse kan føre til skjevheter i resultatene og konklusjonene.

5.6 Betydning av funn og behov for videre forskning

Samtlige av de inkluderte studiene indikerer at MeD kan ha en gunstig effekt på lipidprofil (24–29). MeD samsvarer i stor grad med «Kostråd for å fremme folkehelsen og forebygge kroniske sykdommer» fra Helsedirektoratet, og det var derfor antatt at resultatene skulle peke i retning av positive endringer i lipidprofil (43). Det er imidlertid spredning i resultatene i de inkluderte studiene med hensyn til hvilke blodlipider som endres i en positiv retning (24–29). Derfor er det behov for mer forskning på området for i større grad å kunne trekke sikre slutninger om hvilke blodlipider som endres, og i hvilken grad lipidprofilen endres i positiv retning ved overholdelse av MeD.

I dag lever en femtedel av befolkningen med etablert HKS eller med høy risiko for disse sykdommene, og denne andelen kommer til å øke (2). Flere risikofaktorer, blant annet en ugunstig lipidprofil, øker risikoen for HKS. Det vil være hensiktsmessig å undersøke nærmere kostholdets betydning for lipidprofilen, og hvordan kostholdet kan være med på å fremme en hensiktsmessig lipidprofil, og dermed være med på å forebygge HKS. MeD har i flere studier vist å redusere forekomsten av HKS (4,6). I hvilken grad MeD påvirker lipidprofilen er

derimot ikke entydig blant de inkluderte studiene i oppgaven, og det vil derfor være hensiktsmessig å undersøke MeDs påvirkning på lipidprofilen nærmere (24–29).

Blant de inkluderte studiene i oppgaven er det få klare forskjeller mellom studiene som er gjennomført på friske personer og studiene som er gjennomført på personer med høy risiko for HKS, bortsett fra TC (24–29). Videre vil det være fordelaktig å gjennomføre flere studier der man undersøker effekten av MeD både på friske personer og personer med høy risiko for HKS, for nærmere å undersøke hvorvidt MeD påvirker lipidprofilen forskjellig blant personer med ulik risiko for HKS. Det er også et behov for flere studier med lengre varighet og med flere deltakere for i større grad å kunne trekke riktige slutninger.

To av de inkluderte studiene i denne oppgaven undersøkte MeD med tilskudd av EVOO eller nøtter, og det vil være hensiktsmessig å gjennomføre flere studier på MeD både med og uten tilskudd av enkeltkomponenter for å vurdere hvorvidt det er tilskuddet av enkeltkomponentene eller dietten i seg selv som kan påvirke lipidprofilen i en gunstig retning (27,28).

6. Konklusjon

Denne litteraturstudien har undersøkt sammenhengen mellom MeD og lipidprofil. Formålet med oppgaven var å besvare følgende problemstilling: «I hvilken grad påvirker middelhavsdietten lipidprofilen?»

Utvalgte studier har relativt stor spredning i metode og til dels resultater (24–29). Dette fremkommer også gjennom den systematiske oversiktsartikkelen av Rees et al. der det ved enkelte blodlipider ikke var mulig å sammenstille resultatene fra de ulike studiene fordi de var for heterogene. Det finnes flere studier som undersøker MeD knyttet til risiko for å utvikle HKS eller risiko for død av HKS, men et fåtall av disse fokuserer i hovedsak på endringer av lipidprofilen. Det er av den grunn behov for mer forskning på i hvilken grad MeD påvirker lipidprofilen, for bedre å kunne bedømme hvorvidt denne dietten kan bedre lipidprofilen og dermed virke forebyggende for blant annet HKS. Det er imidlertid også behov for en større enighet blant forskere om definisjonen av MeD, for lettere å kunne sammenstille og vurdere resultater fra ulike studier. Nåværende forskning på MeD og lipidprofil er i stor grad gjennomført over kortere tidsperioder, og det vil være gunstig med flere lengre studier for å undersøke effekten over tid. Også flere intervensjonsstudier med tilskudd av enkeltkomponenter som EVOO eller nøtter, og studier uten tilskudd av enkeltkomponenter, vil være fordelaktig for å vurdere hvorvidt det er MeD eller enkeltkomponentene som kan påvirke lipidprofilen i positiv retning.

Basert på resultatene av de inkluderte studiene i oppgaven ser det ut til at MeD kan ha en positiv virkning på lipidprofilen hos friske personer eller personer i høy risiko for HKS (24–29). Ingen av studiene finner en negativ virkning av MeD på lipidprofilen. Imidlertid er det på bakgrunn av den store spredningen i resultatene behov for mer forskning for å kunne konstatere at MeD virker gunstig på lipidprofilen og hvilke blodlipider dietten påvirker i positiv retning.

Referanseliste

1. Drevon CA, Blomhoff R, red. Mat og medisin: lærebok i generell og klinisk ernæring. 6. utg. Kristiansand: Cappelen Damm høyskoleforlag; 2012. 540 s.
2. Folkehelseinstituttet. Hjerte- og karsykdommer [Internett]. [sitert 29. januar 2019]. Tilgjengelig på: <http://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/Hjerte-kar/>
3. Folkehelseinstituttet. Dødsårsaksregisterets statistikkbank [Internett]. [sitert 16. mars 2019]. Tilgjengelig på: <http://statistikkbank.fhi.no/dar/>
4. Nasjonal faglig retningslinje for forebygging av hjerte- og karsykdom. Oslo: Helsedirektoratet; 2017.
5. Trichopoulou A, Martínez-González MA, Tong TY, Forouhi NG, Khandelwal S, Prabhakaran D et al. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. BMC Med. 24. juli 2014;12.
6. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Convias MI, Corella D, Aròs F et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. N Engl J Med. 21. juni 2018;378(25):e34.
7. Dalland O. Metode og oppgaveskriving for studenter. 5. utg. Oslo: Gyldendal akademisk; 2014. 257 s.
8. Nasjonalforeningen for folkehelsen. Høyt kolesterol [Internett]. [sitert 31. januar 2019]. Tilgjengelig på: <http://nasjonalforeningen.no/forebygging/hoyt-kolesterol/>
9. Sand O, Saastad ØV, Haug E, Bjålie JG, Toverud KC. Menneskekroppen: fysiologi og anatomi. 2. utg. Oslo: Gyldendal akademisk; 2006. 544 s.
10. Øyri LKL, Johansen D, Holven KB, Bogsrud MP, Ellingvåg A, Strøm EC. Kostholdsråd ved høye blodlipider. Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi, Lipidklinikken, Oslo Universitetssykehus; 2016. Report No.: 1.

11. Til deg som har høye triglyserider. Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi, Lipidklinikken, Oslo Universitetssykehus; 2010.
12. Helsenorge. Hypertriglyseridemi [Internett]. [sitert 16. mars 2019]. Tilgjengelig på: <https://helsenorge.no/sykdom/hjerte-og-kar/hypertriglyseridemi>
13. Hexeberg S, Retterstøl K. Hypertriglyseridemi – diagnostikk, risiko og behandling. Tidsskr Nor Legeforen. 2004;124:2746–9.
14. Nordheim OF, Gjeldsvik B, Kjeldsen SE, et al. Nasjonale retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. Oslo: Helsedirektoratet; 2009. (IS-1550).
15. Ruge B, Balshem H, Sehgal R, Relevo R, Gorman P, Helfand M. Lipid Conversion Factors. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011.
16. Kostråd om fett - en oppdatering og vurdering av kunnskapsgrunnet. Oslo: Nasjonalt råd for ernæring; 2017. (IS-2625).
17. Mahan LK, Raymond JL. Krauses Food and the Nutrition Care Process. 14. utg. St. Louis, Mo: Elsevier Saunders; 2017. 1134 s.
18. Norsk Helseinformatikk. Dette er middelhavsdietten [Internett]. [sitert 14. januar 2019]. Tilgjengelig på: <https://nhi.no/kosthold/ernaring/dette-er-middelhavsdietten/>
19. Oldways. Mediterranean Diet [Internett]. [sitert 16. mars 2019]. Tilgjengelig på: <https://oldwayspt.org/>
20. Dalland O. Metode og oppgaveskriving. 6. utg. Oslo: Gyldendal akademisk; 2017. 267 s.
21. Laake P, Olsen HR, Benestad HB (red.). Forskning i medisin og biofag. 2. utg. Oslo: Gyldendal; 2008.
22. Forsberg C, Wengström Y. Att göra systematiska litteraturstudier: värdering, analys och presentation av omvårdnadsforskning. 2. utg. Stockholm: Natur och kultur; 2008. 216 s.

23. Folkehelseinstituttet. Sjekklistor for vurdering av forskningsartiklar [Internett]. [sitert 30. januar 2019]. Tilgjengelig på: <http://www.fhi.no/kk/oppsummert-forskning-for-helsetjenesten/sjekklistor-for-vurdering-av-forskningsartiklar/>
24. Carter SJ, Roberts MB, Salter J, Eaton CB. Relationship between Mediterranean Diet Score and atherothrombotic risk: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988–1994. *Atherosclerosis*. 1. juni 2010;210(2):630–6.
25. Mertens E, Mullie P, Deforche B, Lefevre J, Charlier R, Huybrechts I et al. Cross-sectional study on the relationship between the Mediterranean Diet Score and blood lipids. *Nutr J*. 4. september 2014;13:88.
26. Vitale M, Masulli M, Calabrese I, Rivellese AA, Bonora E, Signorini S et al. Impact of a Mediterranean Dietary Pattern and Its Components on Cardiovascular Risk Factors, Glucose Control, and Body Weight in People with Type 2 Diabetes: A Real-Life Study. *Nutrients*. august 2018;10(8):1067.
27. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó, Ruiz-Gutiérrez V, Convas MI et al. Effects of a Mediterranean-Style Diet on Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 4. juli 2006;145(1):1–11.
28. Doménech M, Roman P, Lapetra J, García de la Corte FJ, Sala-Vila A et al. Mediterranean Diet Reduces 24-Hour Ambulatory Blood Pressure, Blood Glucose, and Lipids. *Hypertension*. 1. juli 2014;64(1):69–76.
29. Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M et al. «Mediterranean» dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8).
30. Universitetet i Oslo. Forskningsetikk [Internett]. [sitert 16. mars 2019]. Tilgjengelig på: <https://www.uio.no/om/regelverk/etiske-retningslinjer/forskningsetikk.html>

31. Sønderland K. Helseforskningsloven [Internett]. De nasjonale forskningsetiske komiteene. [sitert 16. mars 2019]. Tilgjengelig på: <http://www.etikkom.no/FBIB/Praktisk/Lover-og-retningslinjer/Helseforskningsloven/>
32. Førde R. Helsinkideklarasjonen [Internett]. De nasjonale forskningsetiske komiteene. [sitert 16. mars 2019]. Tilgjengelig på: <http://www.etikkom.no/FBIB/Praktisk/Lover-og-retningslinjer/Helsinkideklarasjonen/>
33. Norsk Helseinformatikk. Metaanalyser [Internett]. [sitert 22. mars 2019]. Tilgjengelig på: <https://nhi.no/rettigheter-og-helsetjeneste/om-forskning/metaanalyser/>
34. Norsk senter for forskningsdata. Publiseringskanaler [Internett]. [sitert 16. mars 2019]. Tilgjengelig på: <https://dbh.nsd.uib.no/publiseringskanaler/OmKriterier>
35. Aronsen M, Jensenius AR. «Røvertidsskriftene» er bare toppen av isfjellet [Internett]. Aftenposten. [sitert 2. april 2019]. Tilgjengelig på: <https://www.aftenposten.no/article/ap-RxdJVW.html>
36. Time JK, Jakobsen HØ, Indregard S. «Hvis vi ikke kan stole på systemet vårt, så vet ikke jeg.» [Internett]. Morgenbladet. [sitert 2. april 2019]. Tilgjengelig på: <https://morgenbladet.no/aktuelt/2018/11/hvis-vi-ikke-kan-stole-pa-systemet-vart-sa-vet-ikke-jeg>
37. Beall's List of Predatory Journals and Publishers [Internett]. [sitert 2. april 2019]. Tilgjengelig på: <https://beallslit.weebly.com/>
38. Laake P., Hjartåker A., Thelle DS., Veierød MB. Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder. 1. utg. Oslo: Gyldendal akademisk; 2013. 551 s.
39. Helsebiblioteket. Cochrane Library [Internett]. [sitert 22. mars 2019]. Tilgjengelig på: <https://www.helsebiblioteket.no/databaser/alle-databaser/cochrane-library>
40. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *N Engl J Med*. 26. juni 2003;348(26):2599–608.

41. Olmedo-Requena R, González-Donquiles C, Dávila-Batista V, Romaguera D, Castelló A, Molina de la Torre AJ et al. Agreement among Mediterranean Diet Pattern Adherence Indexes: MCC-Spain Study. *Nutrients*. mars 2019;11(3):488.
42. Johnson LK, Hjermann I, Tonstad S. Kosthold og sekundærforebygging av koronar hjertesykdom – er våre anbefalinger gode nok? *Tidsskr Nor Legeforen*. 30. april 2001;121:1090–8.
43. Nasjonalt råd for ernæring. Kostråd for å fremme folkehelsen og forebygge kroniske sykdommer i Norge: metodologi og vitenskapelig kunnskapsgrunnlag. Oslo: Helsedirektoratet; 2011. (IS-1881).
44. Matportalen. Kostfiber [Internett]. Helsedirektoratet. [sitert 23. april 2019]. Tilgjengelig på: http://www.matportalen.no/kosthold_og_helse/tema/naringsstoffer/kostfiber
45. de Lorgeril M, Renaud S, Mammelle S, Salen P, Martin JL, Monjaud I et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet Lond Engl*. 11. juni 1994;343(8911):1454–9.
46. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R et al. Meta-Analysis Comparing Mediterranean to Low-Fat Diets for Modification of Cardiovascular Risk Factors. *Am J Med*. 1. september 2011;124(9):841-851.e2.
47. Gostynski M, Gutzwiller F, Kuulasmaa K, Döring A, Ferrario M, Grafnetter D et al. Analysis of the relationship between total cholesterol, age, body mass index among males and females in the WHO MONICA Project. *Int J Obes*. august 2004;28(8):1082–90.
48. Staff A. Bias [Internett]. De nasjonale forskningsetiske komiteene. [sitert 22. mars 2019]. Tilgjengelig på: <http://www.etikkom.no/FBIB/Temaer/Spesielle-problemomrader/Bias/>
49. Aalen OO (red.), Frigessi A., Moger TA., Scheel I., Skovlund E., Veierød MB. Statistiske metoder i medisin og helsefag. 2. utg. Oslo: Gyldendal akademisk; 2018. 351 s.