

Effekten av probiotikasupplementering vid graviditetsdiabetes

- en systematisk översiktsartikel

Jeanette Almsberg, Martina Davitkova och
Alexander Giannini

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Anna Winkvist

Examinator: Frode Slinde

2017-04-05

Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Sammanfattning

Titel:	Effekten av probiotikasupplementering vid graviditetsdiabetes
Författare:	Jeanette Almsberg, Martina Davitkova & Alexander Giannini
Handledare:	Anna Winkvist
Examinator:	Frode Slinde
Linje:	Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete:	Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum:	2017-04-05

Bakgrund Graviditetsdiabetes (GDM) definieras som nedsatt glukostolerans som först upptäcks under graviditet och är ofta en riskfaktor för att senare i livet utveckla diabetes typ 2. I Sverige är prevalensen för GDM cirka två procent. Studier har tidigare undersökt probiotika i förebyggande syfte och visades då ha positiv effekt på blodglukos- och insulinnivåer. Probiotika verkar dels genom att minska glukosabsorptionen, då glukos används som primär energikälla och detta medför i sin tur att blodglukos- och insulinnivåerna påverkas.

Syfte Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att undersöka det vetenskapliga underlaget för vilken effekt probiotisk supplementering har på kvinnor med diagnostiserad GDM.

Sökväg Databaserna PubMed, Scopus och Cochrane användes vid litteratursökningen. Sökord och MeSH-termer användes i olika kombinationer, bland annat: probiotics, probiotic, lactobacillus, bifidobacterium, gestational diabetes, pregnancy diabetes och gestationsdiabetes.

Urvalskriterier Inklusionskriterier var probiotikasupplementering på kvinnor med diagnostiserad GDM, RCT- och humanstudier samt studier tillgängliga på svenska eller engelska. Exklusionskriterier var studier där probiotika använts i förebyggande syfte för GDM, djurstudier och studier gjorda på patienter diagnostiserade med olika typer av diabetes (diabetes mellitus typ 1 och 2, LADA och MODY).

Datainsamling och analys Totalt fyra studier identifierades och granskades med hjälp av ”Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier” av statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). En studie bedömdes vara av hög kvalitet och resterande tre studier bedömdes vara av medelhög/hög kvalitet. De valda effektmåtten, fasteblodglukos (FBG), insulinresistens och insulinkänslighet, evidensgraderades med hjälp av Göteborgs universitets mall ”Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE”.

Resultat Det fanns signifikant förbättring på FBG i två av fyra studier. De studier som inte visade signifikans pekade åt motsatt håll. Evidensstyrkan för FBG graderades som låg (++) . Tre av fyra studier visade en signifikant förbättring på effektmåttet insulinresistens. Evidensstyrkan bedömdes som måttlig (+++). En av två studier visade signifikant förbättring på insulinkänsligheten och den andra studien pekade åt samma håll. Effektmåttet graderades som låg (++) .

Slutsats Det finns måttlig evidens för att probiotika har en positiv effekt på insulinresistens och låg evidens för positiv effekt på FBG och insulinkänslighet.

Nyckelord Probiotika, probiotikasupplementering, graviditetsdiabetes, diabetes.

Abstract

Title: The effect of probiotic supplementation on gestational diabetes
Author: Jeanette Almsberg, Martina Davitkova & Alexander Giannini
Supervisor: Anna Winkvist
Examiner: Frode Slinde
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits
Date: April 5, 2017

Background Gestational diabetes (GDM) is defined as glucose intolerance first detected during pregnancy, and is often a risk factor for developing diabetes mellitus type 2 later in life. The prevalence is about two percent in Sweden. Previous studies have examined probiotics as prevention for GDM and they were proven to have a positive effect on blood glucose and insulin levels. Probiotics use glucose as their primary energy source and therefore reduces glucose absorption which also affects blood glucose and insulin levels.

Objective The aim of this systematic review was to examine the scientific evidence for the effect of probiotic supplementation in women with diagnosed GDM.

Search strategy The databases PubMed, Scopus and Cochrane were used in the literature search. Keywords and MeSH terms were used in various combinations and include: probiotics, probiotic, lactobacillus, bifidobacterium, gestational diabetes, pregnancy diabetes, and gestational diabetes.

Selection criteria Inclusion criteria were studies examining probiotic supplementation in women diagnosed with GDM, RCT studies, human studies and studies available in English or Swedish. Exclusion criteria were studies in which probiotics had been used in the prevention of GDM, animal studies and studies in patients with previously diagnosed diabetes before intervention (type 1 and 2 diabetes mellitus, LADA and MODY).

Data collection and analysis A total of four studies were identified and examined with the template "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier" by the Swedish agency for health technology assessment and assessment of social services (SBU). One study was considered to be of high quality and the remaining three studies were considered to be of moderate/high quality. The selected endpoints were fasting blood glucose (FBG), insulin resistance and insulin sensitivity. Evidence was graded using the University of Gothenburg template "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE".

Main results There was a significant improvement in FBG in two out of four studies. The remaining two studies did not show significance and pointed in the opposite direction. The strength of evidence was rated as low (++) . Three out of four studies showed a significant improvement in insulin resistance. The strength of evidence was rated as moderate (+++). One out of two studies showed significant improvement in insulin sensitivity and the other study pointed in the same direction. The strength of evidence was rated as low (++) .

Conclusions There is moderate evidence that probiotics have a positive effect on insulin resistance and low evidence for the positive effect on FBG and insulin sensitivity.

Keywords Probiotics, probiotic supplementation, gestational diabetes, diabetes.

Förkortningar och ordförklaringar

CFU	Kolonibildande enheter (colony forming units)
FBG	Fasteblodglukos (fasting blood glucose)
GDM	Graviditetsdiabetes (gestational diabetes mellitus)
HOMA - IR	Mätning av insulinresistens (homeostatic model of assessment – estimated insulin resistance)
IGT	Nedsatt glukostolerans (impaired glucose tolerance)
ITT	ITT-analys – en beräkningsmetod där alla personer som randomiserats följs upp inom sin behandlingsgrupp, oavsett om de har erhållit den korrekta behandlingen eller inte (intention-to-treat)
LADA	Form av autoimmun diabetes mellitus (latent autoimmun diabetes of the adult)
MeSH	Kontrollerade medicinska sökord (medical subject headings)
MODY	Form av diabetes mellitus typ 2 hos unga (maturity onset diabetes in young)
OGTT	Oralt glukostoleranstest (oral glucose tolerance test)
PP	Per protokollanalys – en beräkningsmetod där enbart de personer som har följt hela studieprotokollet ingår i resultatet (per protocol)
QUICKI	Mätning av insulinkänslighet (quantitative insulin sensitivity check index)
T1DM	Diabetes mellitus typ 1 (type 1 diabetes mellitus)
T2DM	Diabetes mellitus typ 2 (type 2 diabetes mellitus)

Innehållsförteckning

1. Introduktion	6
1.1 Bakgrund	6
1.1.1 Glukosmetabolismen under graviditet.....	6
1.1.2 Graviditetsdiabetes	6
1.1.3 Diagnoskriterier för GDM	6
1.1.4 GDM – prevalens och risker	7
1.1.5 GDM – behandling.....	7
1.1.6 Probiotika och graviditet	7
1.2 Problemformulering	8
1.3 Syfte	8
1.4 Frågeställning	8
2. Metod.....	9
2.1 Inklusions- och exklusionskriterier	9
2.2 Datainsamlingsmetod	9
2.2.1 PubMed	9
2.2.2 Scopus	9
2.3 Databearbetning.....	11
2.4 Granskning av relevans och kvalitet	11
3. Resultat	12
3.1 Enskilda studiers kvalitet	12
3.1.1 Beskrivning av Dolatkhah et al., Iran, 2015 (21).....	12
3.1.2 Beskrivning av Jafarnejad et al., Iran, 2016. (22).....	13
3.1.3 Beskrivning av Karamali et al., Iran, 2016 (23)	13
3.1.4 Beskrivning av Lindsay et al., Irland, 2015 (24)	14
3.2 Evidensgradering enligt GRADE	18
3.2.1 Sammanställning av resultat	18
4. Diskussion.....	19
4.1 Diskussion av metod	19
4.2 Diskussion av resultat	20
4.2.1 Studiernas begränsningar och styrkor.....	20
4.2.2 Hållbar utveckling.....	21
4.2.3 Globalt, etniskt och jämställt perspektiv.....	22
4.2.4 Mänskliga rättigheter	22
4.3 Slutsats	22
Referenslista	23

1. Introduktion

1.1 Bakgrund

1.1.1 Glukosmetabolismen under graviditet

Vid en normal graviditet sker en progressiv ökning av insulinresistensen, till nivåer som liknar de hos patienter med diabetes mellitus typ 2 (T2DM; type 2 diabetes mellitus). Det brukar ske ungefär vid mitten av graviditeten till den tredje trimestern. Denna insulinresistens tycks uppkomma till följd av en ökad fettmassa hos modern och insulinkänslighetsnedsättande hormoner från placentan. Att moderns insulinresistens snabbt går tillbaka efter förlossningen tyder på att det främst är placentahormonerna som är av betydelse (1). För att kompensera för insulinresistensen under graviditet, ökar de pankreatiska β -cellerna därför sin produktion av insulin. När det kommer till insulinresistensen är förändringarna i blodglukosnivåerna små under graviditeten. Det är denna plasticitet hos β -cellerna i förhållande till den progressiva insulinresistensen som är det utmärkande för en normal blodglukosreglering under graviditeten (1).

1.1.2 Graviditetsdiabetes

Graviditetsdiabetes (GDM; gestational diabetes mellitus) definieras som nedsatt glukostolerans (IGT; impaired glucose tolerance) som först upptäcks under graviditet och kan därför anses vara en form av hyperglykemi. Hyperglykemi är följden av att kroppen inte producerar tillräckligt med insulin för normal blodglukosreglering (1). Sent i graviditeten är insulinbehovet stort, men skiljer sig inte nämnvärt mellan kvinnor med GDM och de utan. På gruppnivå är det liknande insulinsvar i båda grupper eller bara något nedsatt hos kvinnor med tidigare GDM. Även när kvinnor med tidigare GDM inte är gravida, ses förhöjd insulinresistens i denna grupp jämfört med normala kvinnor (1). Däremot när insulinnivåer ställs mot varje individs insulinresistens hittas vanligtvis stora defekter i de pankreatiska β -cellerna hos kvinnor med GDM. Anledningarna bakom defekten och den nedsatta β -cellsfunktionen hos kvinnor med GDM är inte helt fastställd och det kan finnas många olika tänkbara förklaringsmodeller såsom genetik, autoimmunitet och en bakomliggande insulinresistens (1).

1.1.3 Diagnoskriterier för GDM

Det råder i de flesta fall enighet kring att ett oralt glukostoleranstest (OGTT; oral glucose tolerance test) ska utföras, men utöver det saknas konsensus kring hur GDM-diagnosen ska ställas. Diskrepansen gäller skillnad i dosering på glukostest samt vilka värden som ska räknas som GDM (2). Dessa faktorer har varierat beroende på vilken population testet utförts på. Forskargruppen i studien Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) genomförde en studie ämnad för att bland annat ta reda på lämpliga diagnoskriterier för GDM. Riktvärdena de kom fram till var för ett 75 grams OGTT, där blodprov tas vid tre tillfällen under två timmar. HAPO:s riktvärden är baserade på testets prediktiva förmåga att utse graviditetskomplikationer (2). WHO har i sina rekommendationer utgått från HAPO (3). Våren 2015 kom Socialstyrelsen med nationella riktlinjer för screening samt diagnostiskt värde för GDM i Sverige. Socialstyrelsen ansluter sig till WHO:s rekommendationer. Dessa värden anges som beslutsstöd för att kunna ge råd om kost och motion (4). Se tabell 1 för olika riktvärden.

Tabell 1: Riktvärden för GDM enligt Socialstyrelsen, WHO och HAPO-studien (2-4)

OGTT	Socialstyrelsen	WHO	HAPO-studien
Fastebloodglukos	≥ 5,1 mmol/l	5,1-6,9 mmol/l (92-125 mg/dl)	5,1 mmol/l (92 mg/dl)
1 timme efter 75 g glukosbelastning	≥ 10,0 mmol/l	≥ 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	10 mmol/l (180 mg/dl)
2 timmar efter 75 g glukosbelastning	≥ 8,5 mmol/l.	8,5-11,0 mmol/l (153-199 mg/dl)	8,5 mmol/l (153 mg/dl)

GDM är en vanligt förekommande graviditetskomplikation och ofta en riskfaktor för att senare i livet utveckla T2DM (1, 5). GDM upptäcks genom screening av gravida kvinnor vid andra kliniska riskfaktorer som övervikt, ärftlighet, tidigare förlossning av barn med hög födelsevikt samt kvinnor med tidigare IGT testas (1). I screeningen räknas alla grader av IGT som uppfyller riktlinjerna för GDM (se tabell 1) (6). Denna screening brukar i Sverige vanligtvis ske i graviditetsvecka 12-14 genom OGTT samt ytterligare ett test i vecka 28-32 om första testet visade normalt resultat. Som regel utförs dessutom slumpvisa mätningar av blodglukos fyra till sex gånger under en graviditet och vid ett förhöjt sådant (≥ 9 mmol/L), bör det leda till vidare utredning med OGTT (7).

1.1.4 GDM – prevalens och risker

I populationer med låg risk för T2DM, är förekomsten av GDM också låg. I Sverige ligger den på runt två procent. I populationer med hög risk för T2DM kan GDM-prevalensen däremot ligga på 5-13 procent. Prevalensen av GDM i en population följer alltså i princip prevalensen för T2DM (5).

GDM är förknippat med en del risker, däribland högre förekomst av morbiditet hos modern, ökad risk för T2DM efter förlossningen och ökad risk för spädbarnet att drabbas av komplikationer. Barnet löper även ökad risk att drabbas av diabetes och övervikt senare i livet, på grund av den långvariga exponeringen av hyperglykemi i livmodern (2).

1.1.5 GDM – behandling

Den primära behandlingen av GDM i Sverige är livsstilsförändringar genom kostbehandling. Den kostbehandling som ges sträcker sig till gravida i Sverige och innefattar en näringsrik mat med mycket mineraler och vitaminer och inte mer kalorier än nödvändigt. Råden innefattar bland annat 500 g frukt och grönt om dagen, fisk två till tre gånger i veckan och nyckelhålmärkta livsmedel (8). Insulin kan sättas in vid otillfredsställande blodglukosnivåer. I och med den ökade risken för diabetes och övervikt hos kvinnor med GDM, prioriteras glukos-screening och förändring av livsstil i de nationella riktlinjerna för denna patientgrupp (9). Det har tidigare varit oklart huruvida fysisk aktivitet under GDM har en positiv påverkan (10, 11), men nyligen publicerades en kohortstudie där 971 kvinnor med nydiagnostiserad GDM deltog. Slutsatsen var att hög mängd fysisk aktivitet med måttlig intensitet, associerades med en ökad chans att förbättra blodglukosvärden (12).

1.1.6 Probiotika och graviditet

Probiotika definieras enligt FAO som ”live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host” (13). Människans tarm koloniserar av runt 100 biljoner (10^{14}) mikroorganismer, varav minst 1000 olika arter samverkar i kolon (14).

De flesta probiotika liknar de mikroorganismer som finns naturligt i människans gastrointestinala kanal. Probiotika förekommer också naturligt i fermenterade livsmedel, till exempel i yogurt, surkål, inlagda grönsaker och miso (15). Den hittills identifierade probiotikan inkluderar de olika arterna *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus*, *Saccharomyces*, *Lactobacillus* och *Bifidobacterium*. Stora kolonier av arterna *Lactobacillus* eller *Bifidobacterium* i tarmen ses i allmänhet som ett tecken på en sund tarm. Därav har dessa arter varit fokus för studier som undersökt rollen av probiotika och dess effekt på tarmhälsa (15). Det har rapporterats många hälsofördelar med probiotika, däribland dess effekt på diarré, postoperativa komplikationer, irritable tarm, inflammatorisk tarmsjukdom, hjärt-kärlsjukdom och den mukosala immuniteten (13, 15).

Under loppet av en graviditet genomgår kroppen naturligt en hormonell, immunologisk och metabol förändring (16). Det finns forskning som pekar på att en förändring i tarmfloran under graviditeten kan inverka på moderns metabolism. Det har även påvisats att probiotika ger en inverkan på blodglukos- och insulinnivåer genom minskad glukosabsorption (17), detta genom att probiotika använder glukos som primär energikälla. Metabola förändringar under graviditeten är nödvändiga för både utvecklingen och tillväxten av fostret, samt för de fysiologiska förändringarna som graviditeten utgör. Det har därför funnits ett avsevärt intresse inom forskning för att undersöka kolhydratmetabolismen under en graviditet vid diabetes, då tillståndet är en av de faktorer som påverkar glukosmetabolismen mest (18). Lindsay et al. har bland annat undersökt probiotikans effekt som prevention av GDM. Resultatet tyder på att probiotika under graviditeten signifikant skulle kunna minska nivåerna av fastblodglukos (FBG) hos mödrarna. Dessutom påvisades det att probiotika skulle kunna minska insjuknandet av GDM (19).

1.2 Problemformulering

I dagsläget är det cirka två procent av Sveriges gravida som drabbas av GDM, men globalt sett varierar prevalensen (20). GDM är en vanligt förekommande graviditetskomplikation och ofta en riskfaktor för att senare i livet utveckla T2DM (1, 5). Även andra risker förknippas med GDM, såsom ökad morbiditet hos modern, skador på spädbarnet vid födseln samt en hög födelsevikt hos barnet (2). Att använda probiotika som behandling vid GDM skulle kunna vara av värde för de drabbade, då den har visats verka genom att minska glukosabsorptionen. Probiotika använder glukos som primär energikälla, vilket kan medföra att blodglukos- och insulinnivåerna påverkas till det bättre (17). Probiotikans förebyggande effekt på GDM har tidigare undersökts av bland annat Lindsay et al. (19). Det finns däremot få studier där probiotikas effekt vid diagnostiserad GDM har undersökts (21-24). Behovet av en systematisk översiktsartikel som undersöker evidensen för probiotikas effekt vid redan diagnostiserad GDM kan därför vara av intresse.

1.3 Syfte

Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att undersöka det vetenskapliga underlaget för vilken effekt probiotisk supplementering har på diagnostiserad GDM.

1.4 Frågeställning

Har probiotikasupplementering vid GDM effekt på FBG, insulinresistens och insulinkänslighet?

2. Metod

I denna systematiska översiktsartikel har datainsamling utförts genom litteratursökningar i databaserna Pubmed, Scopus och Cochrane. I tabell 2 kan dessa sökningar utläsas. Utvalda artiklar kvalitetsgranskats med mallar från statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) (25) och därefter har resultat och kvalitet vägts samman med GRADE.

2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

Inklusionskriterier vid urval av studier var interventioner med probiotisk supplementering på kvinnor med diagnostiserad GDM, RCT- och humanstudier samt studier tillgängliga på svenska eller engelska. Exklusionskriterier var studier där probiotika använts i förebyggande syfte för GDM, djurstudier och studier gällande patienter med diagnostiserad diabetes innan intervention (diabetes mellitus typ 1 (T1DM), T2DM, LADA; latent autoimmun diabetes of the adult, eller MODY; maturity onset diabetes in young).

2.2 Datainsamlingsmetod

Litteratursökningen baserades på sökningar i databaserna PubMed och Scopus (se tabell 2). Totalt sex sökningar utfördes i databaserna med hjälp av olika MeSH-termer (26) och kombinationer av sökord. Ytterligare en sökning utfördes i databasen Cochrane, men då den endast uppgav dubletter och inga nya resultat har denna sökning utelutits ur tabellen.

2.2.1 PubMed

För att säkerställa en relevant litteratursökning användes MeSH-termer och olika sökfilter för att begränsa antalet träffar i PubMed. Termerna söktes på Karolinska institutets hemsida (26). De sökfilter som användes som begränsningar vid sökningen var RCT-studier, clinical trials, humanstudier och studier på svenska och engelska. Litteratursökningen i PubMed gav totalt två studier som ansågs kunna uppfylla kriterierna och dessa lästes sedan i fulltext.

2.2.2 Scopus

Vid sökning i Scopus användes samma sökord som i PubMed. För att undvika att relevanta studier utelöts, användes inga sökfilter i denna databas. Ytterligare avgränsningar som RCT-studier, humanstudier och studier på svenska och engelska utfördes manuellt via genomgång av rubriker och abstracts. Litteratursökningen i Scopus gav totalt två studier som ansågs kunna uppfylla kriterierna och dessa lästes sedan i fulltext.

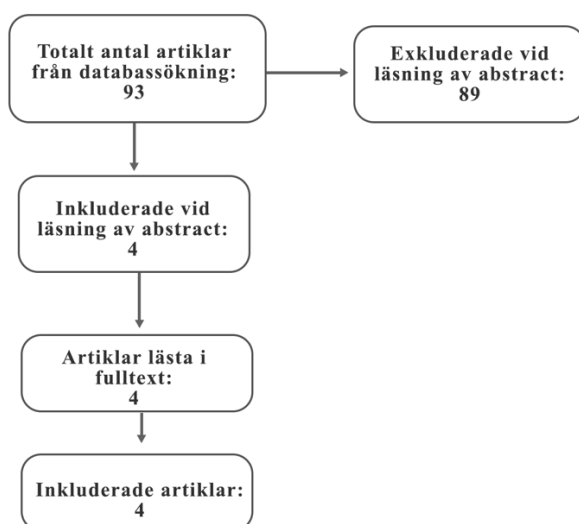
Tabell 2: Beskrivning av litteratursökning

Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda träffar*	Referenser till utvalda studier
1	PubMed	170124	Probiotics AND (gestational diabetes OR pregnancy diabetes)	RCT, clinical trial, engelska eller svenska humanstudier	7	2	Dolatkhah et al. (21) Lindsay et al. (24)
2	Scopus	170124	Probiotics AND (gestational diabetes OR pregnancy diabetes)	-	30	4 (2)	Dolatkhah et al. (21) Jafarnejad et al. (22) Karamali et al. (23) Lindsay et al. (24)
3	PubMed	170126	(Probiotics OR probiotic OR lactobacillus OR bifidobacterium) AND (gestational diabetes OR pregnancy diabetes OR gestationsdiabetes)	RCT, clinical trial, engelska eller svenska humanstudier	7	2 (2)	Dolatkhah et al. (21) Lindsay et al. (24)
4	Scopus	170126	(Probiotics OR probiotic OR lactobacillus OR bifidobacterium) AND (gestational diabetes OR pregnancy diabetes OR gestationsdiabetes)	-	43	4 (4)	Dolatkhah et al. (21) Jafarnejad et al. (22) Karamali et al. (23) Lindsay et al. (24)
5	PubMed	170130	(probiotics OR probiotic OR lactobacillus OR bifidobacterium) AND (gestational diabetes OR pregnancy diabetes OR gestationsdiabetes) AND (insulin sensitivity OR fasting plasma glucose OR FPG OR FBS OR fasting blood sugar OR insulin resistance)	RCT, clinical trial, engelska eller svenska humanstudier	4	2 (2)	Dolatkhah et al. (21) Lindsay et al. (24)
6	Scopus	170130	(probiotics OR probiotic OR lactobacillus OR bifidobacterium) AND (gestational diabetes OR pregnancy diabetes OR gestationsdiabetes) AND (insulin sensitivity OR fasting plasma glucose OR FPG OR FBS OR fasting blood sugar OR insulin resistance)		2	1 (1)	Karamali et al. (23)
Totalt antal träffar:				93		
Totalt utvalda studier:						4	

*Dubletter anges inom parentes.

2.3 Databearbetning

Urvalsprocessen utfördes genom att läsa titeln på alla originalartiklar som uppkom vid sökningarna. Efter det lästes abstract och ytterligare exkludering gjordes. De återstående RCT-studierna lästes i fulltext och sedan togs beslutet om läst studie uppnådde de valda inklusionskriterierna. Totalt fyra studier lästes i fulltext och av dessa ansågs samtliga uppnå de på förhand bestämda inklusionskriterierna (21-24). En av studierna inkluderade både nedsatt glukostolerans och GDM i samma interventionsgrupp. Begreppet IGT under graviditet och definition av GDM orsakade tveksamhet huruvida studien kunde inkluderas i denna systematiska översiktsartikel. Efter kontakt klargjordes det av kontaktansvarig för Lindsay et al. att deras värden för IGT i andra forskningscentra räknas som GDM. Studien inkluderades därefter i denna systematiska översiktsartikel (24). De studier som genomgick den slutgiltiga kvalitetsgranskningen var Dolatkhan et al. (21), Jafarnejad et al. (22), Karamali et al. (23) och Lindsay et al. (24). För en schematisk process av urvalet av originalartiklar, se figur 1.



Figur 1: Flödesschema för urvalsprocess av artiklar

2.4 Granskning av relevans och kvalitet

De utvalda studierna kvalitetsgranskades enskilt av tre oberoende granskare. Först utfördes granskningen av varje artikel i sin helhet, samt för varje utvalt effektmått, med hjälp av SBU:s ”Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier” (25). Granskningen bedömde selektions-, behandlings-, bedömnings-, bortfalls-, rapporterings- och intressekonfliktsbias. Mallen användes för att göra en sammanfattande bedömning av studiekvalitet utifrån låg, medelhög eller hög studiekvalitet.

Slutligen utfördes en evidensgradering för studiernas sammanlagda resultat och för varje effektmått med hjälp av mallen ”Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE” från Göteborgs universitet. De tre oberoende granskarna kom gemensamt fram till ett beslut gällande evidensgradering för de utvalda effektmåtten. Bedömningen gjordes gällande risk för bias, överförbarhet, överensstämmelse, precision och publikationsbias. Evidensgraderingen redovisas som antingen hög (++++), måttlig (+++), låg (++) eller mycket låg (+) evidensstyrka för enskilt effektmått.

3. Resultat

3.1 Enskilda studiers kvalitet

Vid granskningen av studierna bedömdes en studie vara av hög studiekvalitet och resterande tre studier bedömdes vara av medelhög/hög studiekvalitet. Nedan sammanfattas respektive studie i löpande text samt i tabell 3a och 3b.

3.1.1 Beskrivning av Dolatkhah et al., Iran, 2015 (21)

Syfte Syftet med studien var att med probiotisk supplementering, i form av kapsel innehållande fyra olika bakteriestammar, utvärdera effekten på glukosmetabolism och viktförändring på kvinnor med nydiagnostiserad GDM.

Studiedesign Totalt 64 kvinnor med nydiagnostiserad GDM rekryterades till en åtta veckors dubbelblindad randomiserad klinisk kontrollerad studie. Inklusionskriterier var att deltagarna skulle vara förstföderskor, nydiagnostiserad GDM under graviditetsvecka 24-28, ålder 18-45, FBG 92-126 mg/dl tidigt i diagnosen, BMI > 18,5 kg/m², ingen historik av T2DM eller kroniska sjukdomar, ingen rökning eller alkoholkonsumtion, ingen användning av probiotika i livsmedel två veckor före prövning, ingen användning av antibiotika en månad före prövning, inga gastrointestinala problem en månad före prövning och ingen användning av glukokortikoider eller immunvägande mediciner. Exklusionskriterier var behov av insulin och andra diabetesmediciner under studieperioden.

Vid studiens start fick alla deltagare en detaljerad beskrivning av studiens syfte och metod, båda grupper fick liknande kostråd och svarade på ett allmänt frågeformulär. Vikt, längd och blodtryck mättes, men även viss information insamlades om kostvanor och vikt före graviditet. Tre icke på varandra följande dagars 24-h recall-formulär gjordes vid studiens start, mitt och avslut. Efter blodprov och gruppindelning, erhöll studiedeltagarna paket med två veckors ranson kapslar med antingen probiotika eller placebo. De primära effektmått innefattade FBG, fasteinsulin, insulinresistens och insulinkänslighet mättes vid studiens start och slut. De sekundära effektmått innefattade bland annat vikt. Deltagarna kategoriserades i tre grupper enligt nivå låg, moderat och hög fysisk aktivitet vid studiens start. Därefter randomiserades de till en probiotika- eller placebo-grupp genom blockrandomisering, stratifierat efter FBG före graviditeten och BMI. Kontrollgruppen intog dagligen en placebokapsel, medan interventionsgruppen dagligen intog en probiotikakapsel med fyra frystorkade bakteriestammar.

Resultat Två i probiotikagruppen avbröt på grund av ovilja att fullfölja, en på grund av förtidig förlossning och två för att de behövde medicin. I placebo-gruppen avbröt en deltagare på grund av ovilja att fullfölja och två för att de behövde medicin. Dessa åtta uteslöts och därmed analyserades 56 av de 64 kvinnorna. FBG minskade signifikant i både interventions- och kontrollgrupp och minskningen var signifikant större i probiotika- än placebo-gruppen ($p < 0,05$). Insulinresistens i probiotikagruppen visade en signifikant minskning ($p < 0,05$) medan placebo-gruppen visade en ökning, men denna förändring var inte statistiskt signifikant. Skillnaden mellan grupperna var signifikant ($p < 0,05$). Insulinkänsligheten ökade i båda grupper, men efter baslinjejusteringar var det ingen signifikant skillnad mellan probiotika- och placebo-grupp. Författarna drog slutsatsen att probiotikasupplementering verkar ha effekt på glukosmetabolism hos kvinnor med GDM.

Studiekvalitet Studiekvaliteten bedömdes som hög gällande alla tre effektmått, med låg risk för systematiska fel. Risk för selektions-, behandlings-, bedömnings-, bortfalls- och intressekonfliktsbias bedömdes som låg.

3.1.2 Beskrivning av Jafarnejad et al., Iran, 2016. (22)

Syfte Studiens syfte var att undersöka effekterna av en mixtur probiotiska mikrober på glykemisk kontroll och inflammatoriska markörer hos kvinnor med GDM.

Studiedesign Alla deltagare i studien var diagnostiserade med GDM innan de ombads medverka. Inklusionskriterierna var kvinnor med GDM och diagnosen baserades på följande kriterier: 2 timmars 75 g OGTT: venös FBG-nivå $\geq 5,5$ mmol/l⁻¹ eller 2 timmars 75 g OGTT: venöst blodglukos $\geq 8,0$ mmol/l⁻¹. Exklusionskriterier var ovilja att fullfölja föreskriven intervention, tidigare GDM eller T1DM/T2DM, behov av insulinbehandling samt andra sjukdomar relaterade till graviditet, bortsett från fetma, högt blodtryck och dyslipidemi. I denna dubbelblindade randomiserade kliniska kontrollerade studie var det totalt 82 deltagare som genom en blockrandomisering i förhållande 1:1 blev tilldelade att antingen inta en kapsel med frystorkad probiotika innehållande åtta frystorkade bakteriestammar eller placebokapsel. Under åtta veckor fick både probiotika- och placebogrupperna inta kapslar två gånger dagligen. Patienterna fick en två veckors ranson av sina probiotika- eller placebokapslar varannan vecka. Deltagarna ombads att avstå från yoghurt eller andra fermenterade livsmedel och/eller supplement tio dagar innan studiens start. De ombads också att behålla sina vanliga matvanor under studiens gång och att undvika ett eventuellt intag av fermenterade livsmedel samt probiotikasupplement andra än vad som delades ut av forskarna. Samtal för uppföljning och kontroll av följsamhet skedde veckovis och insamling av antropometriska mätningar samt FBG-värden togs vid start och slut av studien. Näringsintaget beräknades för tre dagar med en 24-h recall vid studiens start och slut. De primära effektmåten var glykemisk status och mätte FBG, HbA1c, insulin och insulinresistens. Sekundära effektmått var inflammationsmarkörer.

Resultat Från probiotikagrupperna föll två deltagare bort på grund av påbörjad insulinbehandling och två på grund av förtidig förlossning. Från placebogrupperna föll fem deltagare bort på grund av insulinbehandling och en på grund av förtidig förlossning. Studien analyserade totalt 72 deltagare. Efter åtta veckor var FBG och insulinresistens förändrade i båda grupper (p>0.005). Mellan probiotika- och placebogrupperna visades ingen signifikant skillnad på FBG, men däremot sågs en signifikant skillnad mellan grupperna gällande insulinresistens där probiotikagrupperna visade på en minskning. Författarna drog slutsatsen att fler randomiserade studier behövs för att till fullo belysa de potentiella effekterna av probiotika hos kvinnor med GDM, men att supplementering av probiotika hos dessa kvinnor kan ha fördelar på den glykemiska kontrollen.

Studiekvalitet Studiekvaliteten bedömdes som medelhög/hög. Risk för rapporteringsbias ansågs vara medelhög, då det i studien framkom att det fanns ett studieprotokoll, men detta kunde inte artikelförfattarna hitta. Det var svårt att bedöma om studien redovisat det som i förväg angivits och om utfallsmåten redovisats fullständigt enligt protokollet. Studien bedömdes därför vara av medelhög/hög kvalitet gällande båda effektmått.

3.1.3 Beskrivning av Karamali et al., Iran, 2016 (23)

Syfte Studiens syfte var att undersöka vilka effekter probiotisk supplementering har på glykemisk kontroll och lipider hos patienter med GDM.

Studiedesign Totalt 60 kvinnor deltog i denna randomiserade dubbelblindade kliniska kontrollerade studie. Inklusionskriterier var förstföderskor utan historik av diabetes, ålder 18-40, diagnostiserade med GDM i graviditetsvecka 24-28 utifrån ett 2 timmars 75 g OGTT. Diagnosen baserades på följande kriterier: FBG ≥ 92 mg/dl, 1 timmes OGTT ≥ 180 mg/dl eller 2 timmars OGTT ≥ 153 mg/dl. Innan studien exkluderades kvinnor med för tidig vattenavgång (PPROM), placentaavlossning, preeklampsi, eklampsi, hypo- eller hypertyreos, T2DM, familjehistorik av GDM, njur- eller leversjukdom, rökare samt de som intog probiotika, antibiotika, glukokortikoider eller behövde insulinbehandling. Vid baslinjen utfördes en stratifiering baserad på deltagarnas BMI och ålder. Därefter randomiserades de 60 kvinnorna in i två grupper, där den ena gruppen tilldelades probiotikakapsel innehållande tre frystorkade bakteriestammar och den andra tilldelades en placebokapsel. I början av den sex veckor långa studien ombads deltagarna att inte ändra sina vanliga levnadsmönster gällande kost och fysisk aktivitet samt att undvika andra tillskott än vad som blivit tilldelat. Deltagarna ombads även att om möjligt avstå från förtäring av läkemedel som eventuellt kunde påverka resultatet av studien. Vid studiens start, mitt och avslut utfördes en tredagars kost- och aktivitetsdagbok. Med två veckors mellanrum fick deltagarna tillräckligt med probiotika eller placebo för att det skulle räcka tre dagar efter deras nästa planerade besök. De blev ombudda att lämna tillbaka alla oanvända kapslar. För att öka följsamheten fick deltagarna dagliga sms-påminnelser. De primära effektmåten var insulin samt insulinresistens och de sekundära effektmåten var triglycerider samt HDL-kolesterol. FBG angavs inte som effektmått i studieprotokollet, men ett FBG-värde togs i början och i slutet av studien.

Resultat Sex kvinnor exkluderades från placebogruppen, samtliga av personliga skäl. Samtliga 60 deltagare med GDM analyserades. I slutet av studien sågs en signifikant sänkning hos probiotikagruppen jämfört med placebogruppen avseende FBG ($p < 0,01$), insulinresistens ($P = 0,003$) samt en signifikant ökning i insulinkänsligheten ($p = 0,007$).

Studiekvalitet Studiekvaliteten bedömdes vara medelhög/hög. Risk för rapporteringsbias ansågs vara medelhög, då det framkom att studieprotokollet var publicerat retrospektivt. Risken för bortfallsbias bedömdes som låg/medelhög då den statistiska hanteringen av bortfallet inte ansågs vara adekvat. Studien bedömdes ha medelhög/hög kvalitet gällande alla tre effektmått.

3.1.4 Beskrivning av Lindsay et al., Irland, 2015 (24)

Syfte Studiens syfte var att undersöka effekterna av en probiotisk kapsel på gravida kvinnors metabola värden och graviditetsutfall hos patienter med GDM.

Studiedesign Totalt 149 kvinnor deltog i denna dubbelblindade randomiserade kontrollerade studie med nydiagnostiserad IGT (ett förhöjt värde) eller GDM (två förhöjda värden) efter ett 3-timmars 100 g glukostoleranstest. Inklusionskriterier var en ny diagnos av antingen IGT eller GDM, ålder > 18 år, < 34 gravidveckor, förstföderskor och kvinnor som talade flytande engelska. Exklusionskriterier var kvinnor med tidigare GDM, ≥ 34 gravidveckor, multipel graviditet eller fosteranomali, påbörjad insulin- eller metforminbehandling omedelbart efter diagnos eller bristande engelsk språkförståelse. Efter en randomisering i förhållandet 1:1, blev deltagarna tilldelade att antingen inta en probiotikakapsel innehållande 100 mg frystorkad bakteriestam eller en placebokapsel. Varje burk som tilldelades innehöll kapslar för 14 dagar och kvinnorna ombads att inta en kapsel dagligen efter måltid samt förvara burkarna i kylen. Följsamheten försäkrades genom att räkna antal kapslar. Deltagarna i studien genomgick den rutinemässiga kliniska vården för GDM-diagnostiserade kvinnor på sjukhuset. Där fick deltagarna bland annat råd om en kost på lågt glykemiskt index (GI-kost) samt kontroll av

blodglukosvärden varannan vecka. Dietisten i forskningsgruppen gav varje deltagare livsstilsrådgivning. För att minska risken för felaktiga resultat i studien, erhöll deltagarna även ett informationsblad som beskrev fermenterade livsmedel innehållande probiotika samt supplement att undvika under deras graviditet. En lämplig yoghurt utan probiotika och med låg sockerhalt rekommenderas för att säkerställa att den låga GI-kosten följdes. I början av studien ombads deltagarna att fylla i en tredagars kostdagbok. FBG mättes i början och ungefär sex veckor in i studien. Uppgifter om eventuell läkemedelsbehandling (insulin eller metformin) samt deltagarnas självrapporterade användning av antibiotika under interventionen registrerades. Det primära effektmåttet var att undersöka skillnaden i FBG vid interventionens slut, där alla 149 deltagare blev analyserade. Kvinnor som påbörjade läkemedelsbehandling i form av insulin eller metformin uteslöts vid analys av insulinresistens och insulinkänslighet, vilket gjorde att endast 100 deltog på dessa mått. De sekundära effektmåtten var förändringar i insulin, C-peptid, HOMA, lipider, krav på farmakologisk behandling och neonatal antropometri.

Resultat Totalt 149 kvinnor analyserades enligt "intention-to-treat" (ITT) gällande FBG. Bland dessa fullföljde 115 kvinnor studien, 57 deltagare i probiotikagruppen och 58 i placebogruppen. Det var 15 kvinnor som exkluderades från "per-protocol" (PP), för att de påbörjade läkemedelsbehandling, analysen gällde då FBG, insulinresistens och insulinkänslighet. Bland dessa 100 kvinnor som behandlats med kost och livsstilsåtgärd sågs en signifikant sänkning av FBG i både probiotika ($p < 0,001$) och placebogruppen ($p < 0,001$), men ingen signifikant skillnad mellan grupperna när det kom till FBG i slutet av studien. Det sågs heller ingen skillnad i nivåerna mellan grupperna gällande insulinresistens. Författarna drog slutsatsen att probiotikakapseln inte hade någon effekt på den glykemiska kontrollen hos kvinnor med onormal glukostolerans.

Studiekvalitet Studiekvaliteten bedömdes vara medelhög/hög. Det förelåg en medelhög risk i bortfallsbias, då bortfallet var högt och oklarhet i varför ett effektmått uteslöts vid ITT analysen. Studiekvaliteten bedömdes därför vara medelhög/hög gällande alla tre effektmått.

Tabell 3a: Beskrivning av studier

Författare, år	Dolatkah et al., 2015 (21)	Jafarnejad et al., 2016 (22)	Karamali et al., 2016 (23)	Lindsay et al., 2015 (24)
Studiedesign:	RCT	RCT	RCT	RCT
Studiepopulation vid baslinjen	Iran n ¹ : 64 Ålder: 18-45 år I ² : 32 Medelålder: 28 år K ³ : 32 Medelålder: 26 år	Iran n: 82 Ålder: - I: 41 Medelålder: 32 år K: 41 Medelålder: 32 år	Iran n: 60 Ålder: 18-40 år I: 30 Medelålder: 30 år K: 30 Medelålder: 32 år	Irland n: 149 (ITT) Ålder: 18-45 år I: 74 (ITT) Medelålder: - K: 75 (ITT) Medelålder: -
Intervention	I: Probiotikakapsel innehållande fyra olika bakteriestammar (4 biocap>4×10 ⁹ CFU/kapsel): Lactobacillus acidophilus LA-5, Bifidobacterium BB-12, Streptococcus thermophilus STY-31 och Lactobacillus delbrueckii bulgaricus LBY-27 En kapsel per dag K: Placebokapsel en gång per dag Åtta veckor intervention	I: Probiotikakapsel innehållande åtta olika bakteriestammar (112,5×10 ⁹ CFU/kapsel): Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus para-casei, och Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus Två kapslar per dag K: Placebokapsel innehållande 40 g mikrokristallin cellulosa, två gånger per dag Åtta veckor intervention	I: Probiotikakapsel innehållande tre olika bakteriestammar: Lactobacillus acidophilus (2×10 ⁹ CFU/g), Lactobacillus casei (2×10 ⁹ CFU/g) och Bifidobacterium bifidum (2×10 ⁹ CFU/g) En kapsel per dag K: Placebokapsel innehållande stärkelse, en gång per dag Sex veckor intervention	I: Probiotikakapsel innehållande en bakteriestam (100 mg, varav måldos var 10 ⁹ CFU): Lactobacillus salivarius UCC118 En kapsel per dag K: Placebokapsel en gång per dag Åtta veckor intervention
Övrigt (bortfall, syfte, biverkningar)	Bortfall: åtta deltagare Studien mätte effekt av probiotika på glukosmetabolism och viktuppgång hos kvinnor med GDM. Inga biverkningar rapporterades	Bortfall: tio deltagare Studien mätte effekt av probiotika på glykemisk kontroll och inflammatoriska markörer hos kvinnor med GDM. Inga biverkningar rapporterades	Bortfall: sex deltagare Studien mätte effekt av probiotika glykemisk kontroll samt lipider hos kvinnor med GDM. Inga biverkningar rapporterades	Bortfall: 49 deltagare (PP) Studien mätte effekt av probiotisk supplementering på glykemisk kontroll och lipider hos patienter med GDM. Inga biverkningar rapporterades

¹ Antal deltagare.

² Interventionsgrupp.

³ Kontrollgrupp.

Tabell 3b: Beskrivning av studier, effektmåttens resultat

Författare, år	Dolatkhah et al., 2015 (21)	Jafarnejad et al., 2016 (22)	Karamali et al., 2016 (23)	Lindsay et al., 2015 (24)
Fasteblodglukos (mg/dl)	I: Absolut skillnad från första veckan till slutet av studien: -15,27 K: Absolut skillnad från första veckan till slutet av studien: -7,30 P-värde* = 0,02	I: Förändring från första veckan till slutet av studien: $-2,3 \pm 4,1$ K: Förändring från första veckan till slutet av studien: $-4,8 \pm 3,6$ P-värde = 0,42	I: Förändring från första veckan till slutet av studien: $-9,2 \pm 9,2$ K: Förändring från första veckan till slutet av studien: $1,1 \pm 12,2$ P-värde < 0,001	I: Förändring från första veckan till slutet av studien: -3,42 K: Förändring från första veckan till slutet av studien: -4,86 ITT Post intervention FBG ($83,8 \pm 8,8$ mg/dl) P-värde = 0,373 (ITT) P-värde = 0,588 (PP)
Insulinresistens (HOMA-IR)	I: Absolut skillnad från första veckan till slutet av studien: -0,40 K: Absolut skillnad från första veckan till slutet av studien: 0,01 P-värde = 0,03	I: Förändring från första veckan till slutet av studien: $-0,6 \pm 1,4$ K: Förändring från första veckan till slutet av studien: $0,5 \pm 1,2$ P-värde = 0,03	I: Förändring från första veckan till slutet av studien: $-0,4 \pm 0,9$ K: Förändring från första veckan till slutet av studien: $1,1 \pm 2,5$ P-värde = 0,003	I: Förändring från första veckan till slutet av studien: 2,95 till 2,65 (PP) K: Förändring från första veckan till slutet av studien: 3,27 till 2,85 (PP) (Insulinresistens mättes inte i ITT) P-värde = 0,875 (PP)
Insulinkänslighet (QUICKI)	I: Absolut skillnad från första veckan till slutet av studien: 0,008 K: Absolut skillnad från första veckan till slutet av studien: 0,002 P-värde = 0,16	Studien mätte inte effektmåttet	I: Förändring från första veckan till slutet av studien: $+0,007 \pm 0,01$ K: Förändring från första veckan till slutet av studien: $-0,01 \pm 0,02$ P-värde = 0,007	Studien mätte inte effektmåttet
Studie kvalitet	Hög gällande alla tre effektmått	Medelhög/hög gällande båda effektmått	Medelhög/hög gällande båda effektmått	Medelhög/hög gällande båda effektmått

* Tabellens p-värden anges för skillnad mellan grupperna.

3.2 Evidensgradering enligt GRADE

Tre effektmått granskades i denna systematiska översiktsartikel. Tre studier mätte FBG, fyra studier mätte insulinresistens och två mätte insulinkänslighet. I tabell fyra visas resultatet från de fyra RCT-studiernas evidensgraderingar på dessa utfallsmått samt förklaringar av dessa.

Tabell 4: Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått:	Fastblodglukos	Insulinresistens	Insulinkänslighet
Antal studier (antal deltagare)	4 (n = 355)	4 (n = 355)	2 (n = 124)
Risk för bias	Vissa begränsningar (?)	Vissa begränsningar (?)	Vissa begränsningar (?)
Överensstämmelse	Bekymmersam heterogenitet (-1)	Viss heterogenitet (?)	Viss heterogenitet (?)
Överförbarhet	Viss osäkerhet (?)	Viss osäkerhet (?)	Viss osäkerhet (?)
Precision	Inga problem	Inga problem	Inga problem
Publikationsbias	Inga problem	Inga problem	Inga problem
Nedgradering p g a (?)	-1	-1	-1
Evidensstyrka	++ Låg evidensstyrka	+++ Måttlig evidensstyrka	++ Låg evidensstyrka

3.2.1 Sammanställning av resultat

Det fanns vissa begränsningar i studierna, då risk för bias ansågs föreligga på grund av brister i rapportering och bortfall. En av studierna uppgav att ett studieprotokoll hade gjorts, men detta gick inte att hitta (22). I en annan studie hade protokollet publicerats retrospektivt och insulinkänslighet angavs inte som utfallsmått i studieprotokollet, men undersöktes ändå (23). Insulinkänslighet angavs inte som utfallsmått i en av studiernas studieprotokoll, men undersöktes ändå (23). Dessa faktorer skapade oklarheter kring vilka effektmått som angivits i förväg i de två studierna (22, 23). I en studie var bortfallet obalanserat mellan grupperna, vilket ökade risken för bortfallsbias (23). En av studierna hade ett högt bortfall, vilket också ökade risk för bortfallsbias (24). Det rådde viss osäkerhet i överförbarheten hos samtliga studiers utvalda effektmått, då två av studierna (21, 24) utförde kostrådgivning under interventionen och de andra två (22, 23) bad deltagarna att äta som de brukade. Det fanns en viss heterogenitet i överensstämmelsen mellan samtliga studier, då de använde sig av olika probiotika. En studie bedömdes ha hög studiekvalitet och resterande tre studier bedömdes vara av medelhög/hög studiekvalitet. Inga problem fanns gällande precision och publikationsbias.

Evidensstyrkan bedömdes som låg (++) för probiotikas effekt på FBG hos kvinnor med GDM. Detta baserades på fyra studier. Det rådde bekymmersam heterogenitet gällande överensstämmelsen, då två studier pekade åt samma håll och visade en signifikant skillnad mellan grupperna till probiotikas fördel (21, 23). I de två andra studierna visades ingen signifikans och studierna gick åt motsatt håll (22, 24). Inga biverkningar rapporterades. Evidensstyrkan nedgraderades med två steg och bedömdes därför vara låg.

Evidensstyrkan bedömdes som måttlig (+++) för probiotikas effekt på insulinresistens hos kvinnor med GDM. Fyra studier låg till grund för detta (21-24). Tre av dessa visade på en signifikant skillnad mellan grupperna till probiotikas fördel (21-23). En studie visade ingen signifikans och pekade svagt åt motsatt håll (24). Inga biverkningar rapporterades. Evidensstyrkan nedgraderades med ett steg och bedömdes därför vara måttlig.

Evidensstyrkan bedömdes som låg (++) för probiotikas effekt på insulinkänslighet hos kvinnor med GDM. Två studier låg till grund för detta (21, 23). En studie visade en signifikant skillnad mellan grupperna till probiotikans fördel (23) och en studie visade ingen signifikant skillnad, men pekade ytterst svagt åt samma håll (21). Inga biverkningar rapporterades. Evidensstyrkan nedgraderades med två steg och bedömdes därför vara låg.

4. Diskussion

Fyra studier, en med hög studiekvalitet och resterande tre med medelhög/hög studiekvalitet, ligger till grund för denna systematiska översiktsartikel (21-24). Syftet var att utforska huruvida probiotika har effekt på kvinnor med GDM. Evidensstyrkan bedömdes som låg för FBG och insulinkänslighet och måttlig för insulinresistens.

4.1 Diskussion av metod

I denna översiktsartikel har fyra studier uppnått uppställda inklusions- och exklusionskriterier. Inklusionskriterier var att studierna skulle vara RCT- och humanstudier, undersöka effekten av probiotisk supplementering vid diagnostiserad GDM samt att studierna fanns tillgängliga på svenska eller engelska. Exklusionskriterier var studier där interventionsgruppen innehöll patienter diagnostiserade med tidigare diabetes, studier där probiotika hade använts som supplement i förebyggande syfte för GDM samt djurstudier. Studierna identifierades genom systematiska sökningar i databaserna PubMed, Scopus samt Cochrane med lämpliga MeSH-termer och olika sökfilter.

Till en början inkluderades fyra studier, varav en inkluderade patienter med IGT och GDM. På grund av bristande förståelse kring GDM:s definition, uppstod viss osäkerhet huruvida denna studie skulle inkluderas i resultatet. Studien verkade ändå relevant för frågeställningen och för ytterligare förståelse kontaktades ansvarig för studien. Det framkom att IGT i deras studie överensstämmer med vad som i andra studier räknas som GDM. Därför togs beslutet att inkludera studien i översiktsartikeln. På så sätt ökar antal studier, deltagare och länder, vilket kan anses vara en styrka i besvarandet av frågeställning och syfte. Om svar från kontaktansvarig uteblivit, skulle studien dock exkluderas och översiktsartikelns resultat hade sett annorlunda ut. En ytterligare svaghet var författarnas begränsade kunskap angående probiotika och dess effekter, vilket kan ha påverkat val av studier. Det är möjligt att bakteriestammarna inte går att jämföra när de är olika eller när de doseras i olika mängd.

Nästa steg i metoden var kvalitetsgranskningen av studierna. Detta utfördes utifrån standardiserade mallar från SBU och Göteborgs universitet, vilka användes för att göra en så rättvisande bedömning som möjligt. Separata granskningar gjordes av författarna innan gemensam diskussion, vilket medförde olika infallsvinklar och givande diskussioner kring studiernas kvalitet. En svaghet med detta kvalitetsgranskningsförfarande är dock att granskningen blir subjektiv och andra författare hade kanske dragit andra slutsatser. Genom diskussion med handledaren om vad som eftersträvas i en granskning har det yttersta gjorts för att göra en så saklig bedömning av studiekvalitet som möjligt. Eftersom studierna valts ut av författarna kan det ha en viss påverkan på granskningen. En styrka i sökningsförfarandet är att de största medicinska databaserna använts och risken att någon relevant studie missats torde vara liten, men den finns. Då endast studier skrivna på svenska eller engelska inkluderats, finns även här en risk att studier kan ha fallit bort.

Effektmåtten FBG, insulinresistens och insulinkänslighet valdes ut, då de representerar de värden som vanligtvis mäts vid diabetes. De valda effektmåtten fanns att utläsa i nästan alla inkluderade studier i denna systematiska översiktsartikel, vilket underlättar för både jämförelser och slutsats. Med detta metodförfarande får det anses att resultatet borde spegla verkligheten.

4.2 Diskussion av resultat

4.2.1 Studiernas begränsningar och styrkor

Översiktsartikelns största styrka är de inkluderade studiernas höga studiekvalitet var för sig. Det förekom dock skillnader i resultaten mellan de olika studierna, vilket innebar att evidensgraderingarna blev relativt låga, särskilt för effektmåttet FBG. Det fanns också variationer i dosmängd, val av bakteriestammar och längd på interventionsperiod.

Det kan finnas flera anledningar till motstridiga resultat, utöver möjligheten att probiotikakapslarna inte skulle ha någon effekt. I alla fyra studier blev deltagarna instruerade att undvika fermenterade livsmedel och supplement som innehöll probiotika, men i två av studierna (22, 23) ombads deltagarna att äta och leva som vanligt, medan resterande två (21, 24) innefattade kostråd. Detta i sin tur väckte ytterligare frågor, nämligen hur dessa kostråd såg ut. I Lindsay et al. (24) fick deltagarna råd om GI-kost, men om de faktiskt följde råden är oklart. Dessutom var förändringarna i effektmått snarlika för såväl probiotika- som kontrollgrupp, vilket kan vara ett tecken på placeboeffekt, men det skulle lika gärna kunna bero på GI-kosten. I Dolatkhah et al. (21) framkom ingen information om vilka kostråd som ordinerades. Dessa skillnader i interventionerna kan ha haft stor påverkan. Studierna registrerar kostdata med 24-h recall, alternativt kostdagbok, vilket möjligen är till studiernas fördel, men läsarna får inte veta hur. Dolatkhah et al. var även den enda studie som stratifierade för fysisk aktivitet (21), även om Karamali et al. inkluderade fysisk aktivitetsdagbok för deltagarna (23). Det framkommer inte tydligt i Lindsay et al. hur den fysiska aktiviteten sett ut, endast livsstilsråd nämns, där fysisk aktivitet får antas ingå eftersom "exercise" nämns i sammanfattningen (24). Jafarnejad et al. nämner ingenting om fysisk aktivitet (22). Alla dessa skillnader och oklarheter komplicerar vad som hade kunnat bli en än mer intressant jämförelse, eftersom fysisk aktivitet nämns som möjlig påverkansfaktor i översiktsartikelns bakgrund. Det kan tyckas att det hade kunnat vara av intresse även inom studierna att jämföra fysisk aktivitet i probiotika- och placebogrupp, men å andra sidan kan det också anses vara relevant att hålla sig till en intervention om de endast ville se effekt av probiotikakapslarna. I Lindsay et al. är GI-kost och livsstilsråd en del av standardbehandlingen (24), medan det inte framkommer hur det ser ut i de övriga studierna (21-23). Om probiotisk supplementering i form av kapsel är lik den som finns naturligt i probiotiska livsmedel, kan det då skilja sig i supplementeringseffekt beroende på hur den vanliga kosten ser ut? Vilken kost som innehåller mer eller mindre probiotiska livsmedel i olika länder och populationer är svårt att uttala sig om, vilket skapar ytterligare behov av samstämmiga studier.

Utöver faktumet att de fyra studierna haft olika kost- och aktivitetsråd, är det oklart hur de olika bakteriestammarna påverkar på individ- och gruppnivå. Enligt Butel försvåras sammanställning av resultat i olika studier vid användning av olika probiotikastammar, vidare är det viktigt att välja "rätt" probiotikastam då deras effekt beror på bakterieart (27). Eftersom samtliga studier i denna översiktsartikel har använt sig av olika stammar av probiotiska bakterier får detta därför anses vara en svaghet, då heterogeniteten ökar. Utifrån detta blir

det problematiskt att dra klara slutsatser kring probiotikas effekt på GDM. Det som däremot kan ses som en styrka är att alla studier använde sig av frystorkad probiotika i form av kapslar. Skillnaden mellan resultat i de olika studierna skulle alltså kunna antas ha att göra med vilken typ av probiotika som användes i interventionen och önskvärt hade varit om samtliga studier hade använt sig av samma typ av probiotika för att få högre evidensstyrka.

Möjligtvis kan även årstid ha påverkat kvinnornas kostintag. Studierna där deltagarna rekryterades under maj/juni fram till oktober (21, 22) innefattade möjligen andra kostvanor än studien som rekryterade GDM-diagnostiserade kvinnor november till januari (23) och inom den sista studien varierade kostvanorna kanske inte bara i jämförelse med de andra studierna, utan även inom sin egen studie. Lindsay et al. rekryterade nämligen under två års tid. Att deltagarnas matvanor jämnades ut under helår, istället för att registreras under en viss period på året som i de andra tre studierna, kanske gav ett jämnare resultat (24). Det är svårt att jämföra de olika studierna när kost, fysisk aktivitet och utomstående variabler som till exempel registreringsårstid varierade.

Det har inte utförts fekalprover eller tester i tarmfloran för att mäta compliance och visa på eventuell effekt av probiotikainterventionen, vilket kan ses som en svaghet i studiernas resultat.

Alla studier hade ungefär samma längd på intervention. Graviditet pågår under begränsad tid och därför blir tidsspannet för intervention snävt. Författarna i denna översiktsartikel anser därför att studierna har lämpliga tidsperioder som borde vara optimala för att nå ett rättvisande resultat. Ser man till generella riktlinjer enligt SBU är studiernas bortfall inte optimalt (25). Tre av studierna låg runt tio procent (21-23) medan den sista låg på nästan det dubbla (24), men för aktuell population är den möjligtvis godkänd.

I en RCT-studie med gravida kvinnor utan GDM av Laitinen et al. konstaterades det att värdena för blodglukosnivåer, insulinresistens samt insulinkänslighet var mest fördelaktiga i probiotikagruppen. Resultatet visade att det gick att nå förbättrade blodglukosvärden i samband med kostrådgivning i kombination med probiotika hos normoglykemiska gravida kvinnor (28). Kanske kan resultatet i Lindsay et al. (24) bero på att kvinnor med GDM har en annan metabolism och/eller att kostrådgivningen såg annorlunda ut.

4.2.2 Hållbar utveckling

Likt många andra faktorer, har läkemedel en påverkan på miljön. Detta kan ses både i framställning, forskning, försäljning, hantering och avfallshantering. Utsläppen är som störst vid användning av läkemedel, eftersom rester och substanser utsöndras via kroppen och vidare ut genom avloppssystemen. Detta påverkar inte bara människa och natur, utan också djur och andra organismer som kommer i kontakt med dessa (29). De inkluderade studierna i denna systematiska översiktsartikel har använt sig av frystorkade probiotikakapslar. Frystorkning anses vara en av de bättre metoderna för att bevara mikroorganismer, men å andra sidan är processen dyr (30). Det kan ses som ett problem för den underprivilegerade befolkningen, då kostnaden för dessa kapslar kan vara utom räckhåll. I de flesta fall kan läkemedelsbehandling behövas för att kontrollera GDM och andra former av diabetes, men det skulle ur ett ekonomiskt perspektiv kunna vara ett billigare alternativ att använda sig av probiotika (förutsatt verksamt effekt). Det tål även att diskuteras hur probiotikan kan göras mer tillgänglig för alla, till exempel genom att istället använda sig av naturligt förekommande probiotika i livsmedel. Ännu saknas det underlag som undersöker naturligt förekommande probiotika i kosten och dess effekt på GDM. Studierna i denna översiktsartikel har medvetet

uteslutit livsmedel innehållande naturligt förekommande probiotika för att inte påverka resultatet från kapselinterventionen. Om probiotika i form av kapsel eller livsmedel kan användas som behandling istället för läkemedel, skulle det potentiellt kunna gynna både ekonomi, hållbarhet och vårdresurser.

4.2.3 Globalt, etniskt och jämställt perspektiv

Globalt sett ökar prevalensen av diabetes och prevalensen av GDM följer insjuknandet av T2DM (5). I en kohortstudie av Hedderston et al. undersöks etniska skillnader i förekomsten av GDM utifrån BMI. Författarna för den föreliggande studien kom fram till att fetma är en stark riskfaktor för GDM i alla etniska grupper, men speciellt hos icke-asiatiska grupper. Däremot sågs det att asiatiska kvinnor löper större risk att drabbas av GDM på ett lägre BMI, men orsaken är ännu oklar (31). Vidare kan koppling dras till denna systematiska översiktartikels inkluderade studier, där tre av dessa undersöker GDM på kvinnor i Asien (17-19) och en studie undersöker kvinnor i Europa (20). Om asiatiska kvinnor har större risk att drabbas av GDM på ett lägre BMI kan det resoneras kring vad som står till grund för detta. Om orsaken är kost- och livsstilsvanor eller ärftliga egenskaper kan det då också ha påverkat interventionernas resultat? Levnadsvanor och miljö är en faktor som kan tänkas påverka och det kan därför i framtiden behövas fler samstämmiga studier med bättre överförbarhet för att påvisa hur en kostintervention med till exempel probiotika påverkar metabolismen hos kvinnor med olika etniciteter. I översiktsartikeln är det svårt att diskutera jämlikhetsperspektivet nämnvärt, då endast de med kvinnligt biologiskt kön kan bli gravida. Dock finns det i dagsläget möjlighet för svenska HBTQ-personer att bli gravida, då steriliseringskravet vid könsbyte avskaffades 2013 (32). Denna grupp skulle då kunna tänkas ingå i studier, vilket kan vara en intressant jämförelse ur ett jämlikhetsperspektiv.

4.2.4 Mänskliga rättigheter

På regeringens webbplats för mänskliga rättigheter beskrivs rätten till hälsa som en viktig aspekt för att kunna leva ett skäligt liv. Bland de insatser som förväntas uppnås av länder världen över finns kriterier om att bland annat förbättra samhällets hälsovård, främja barns utveckling, tillgodose tillgång till sjukvård och förebygga sjukdomar (33). I Irans konstitution för rätten till bästa uppnåeliga hälsa görs ingen skillnad könen emellan, men denna rättighet ser dock annorlunda ut i praktiken. Fadern har en viktig roll när det kommer till barnets hälsa och är den som måste konsulteras vid behov av medicinsk vård, medan moderns rättigheter att besluta om barns vård oftast förbises (34). Forskning som bedrivs inom nutrition och som kan tänkas främja hälsa kan därför spela en stor roll i länder där medicinsk vård är begränsad eller ojämnt fördelad mellan könen. Om möjligheten finns att använda sig av livsstils- och koståtgärder skulle det kunna vara ett behjälpligt verktyg för den enskilde individen att lättare främja sin egen goda hälsa.

4.3 Slutsats

Det finns låg evidens (++) för att probiotika har positiv effekt på FBG-värden och en måttlig (+++) evidens för positiv påverkan på insulinresistens hos kvinnor med GDM. Låg evidens (++) anses föreligga för att probiotika har effekt på insulinkänsligheten hos kvinnor med GDM. Det finns ett behov av ytterligare forskning och studier med större samstämmighet gällande bakteriestammar för att kunna dra en slutgiltig slutsats kring probiotikas effekt på GDM.

Referenslista

1. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*. 2005 Mar;115(3):485-91.
2. Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010 Jun;202(6):654.e1-6.
3. World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy [Internet] [PDF]. Geneva, Switzerland 2013 [2017-02-10]. Tillgänglig från:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf?ua=1.
4. Socialstyrelsen. Nationella gränsvärden för graviditetsdiabetes [Internet]: Socialstyrelsen; 2015 [2017-01-30]. Tillgänglig från:
<http://www.socialstyrelsen.se/nyheter/2015mars/nationellagransvardenförgraviditetsdiabetes>.
5. Hunt KJ, Schuller KL. The increasing prevalence of diabetes in pregnancy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2007 Jun;34(2):173-99, vii.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [Internet]: American Diabetes Association 2010 [2017-02-16]. S62-S7]. Tillgänglig från:
http://care.diabetesjournals.org/content/33/Supplement_1/S62.full.
7. Andersson L, Andén, A. Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning [Internet]: Läkemedelsverket; 2015 [2017-02-15]. Tillgänglig från:
https://lakemedelsboken.se/kapitel/gynekologi/sjukdomar_och_lakemedel_under_graviditet_och_amning.html - 36254.
8. Livsmedelsverket. Gravida [Internet]: Livsmedelsverket; 2017 [2017-04-07]. Tillgänglig från: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/kostrad-och-matvanor/gravida/>.
9. Berne C, Fritz, T. Diabetes Mellitus [Internet]: Läkemedelsverket; 2015 [2017-02-15]. Tillgänglig från: https://lakemedelsboken.se/kapitel/endokrinologi/diabetes_mellitus.html - k1_12.
10. Ceysens G, Rouiller D, Boulvain M. Exercise for diabetic pregnant women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006 Jul 19(3):Cd004225.
11. Artal R. The role of exercise in reducing the risks of gestational diabetes mellitus in obese women. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2015 Jan;29(1):123-32.
12. Ehrlich SF, Hedderson MM, Brown SD, Sternfeld B, Chasan-Taber L, Feng J, et al. Moderate intensity sports and exercise is associated with glycaemic control in women with gestational diabetes. *Diabetes & metabolism*. 2017 Feb 23.
13. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Probiotics in Food - Health and nutritional properties and guidelines for evaluation [Internet] [PDF]. Rome, Italy FAO & WHO; 2006 [2017-02-14]. Tillgänglig från:
<http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>.
14. Drago L, Toscano M, De Grandi R, Casini V, Pace F. Persisting changes of intestinal microbiota after bowel lavage and colonoscopy. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2016 May;28(5):532-7.
15. Fung W-Y, Lye H-S, Lim T-J, Kuan C-Y, Liong M-T. Roles of Probiotic on Gut Health [Internet]: Springer; 2011 [2017-02-15]. 139-65]. Tillgänglig från:
<http://dl.umsu.ac.ir/bitstream/Hannan/899/1/9783642208379.pdf>.
16. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Backhed HK, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012 Aug 03;150(3):470-80.
17. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, Naghibi Rad M, Rahimi Foroushani A, Khorammian H, et al. Effect of daily consumption of probiotic yoghurt on insulin resistance in pregnant

- women: a randomized controlled trial. *European journal of clinical nutrition*. 2013 Jan;67(1):71-4.
18. Hadden DR, McLaughlin C. Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2009 Apr;14(2):66-71.
19. Lindsay KL, Walsh CA, Brennan L, McAuliffe FM. Probiotics in pregnancy and maternal outcomes: a systematic review. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2013 May;26(8):772-8.
20. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Current diabetes reports*. 2016 Jan;16(1):7.
21. Dolatkah N, Hajifaraji M, Abbasalizadeh F, Aghamohammadzadeh N, Mehrabi Y, Abbasi MM. Is there a value for probiotic supplements in gestational diabetes mellitus? A randomized clinical trial. *Journal of health, population, and nutrition*. 2015 Nov 25;33:25.
22. Jafarnejad S, Saremi S, Jafarnejad F, Arab A. Effects of a Multispecies Probiotic Mixture on Glycemic Control and Inflammatory Status in Women with Gestational Diabetes: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of nutrition and metabolism*. 2016;2016:5190846.
23. Karamali M, Dadkhah F, Sadrkhanlou M, Jamilian M, Ahmadi S, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes & metabolism*. 2016 Sep;42(4):234-41.
24. Lindsay KL, Brennan L, Kennelly MA, Maguire OC, Smith T, Curran S, et al. Impact of probiotics in women with gestational diabetes mellitus on metabolic health: a randomized controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015 Apr;212(4):496.e1-11.
25. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier [Internet] Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2014 [2017-02-15]. SBU-mall]. Tillgänglig från: http://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall_randomiserade_studier.pdf.
26. Karolinska Institutets Universitetsbibliotek. Svensk MeSH [Internet] Stockholm: Karolinska Institutet 2016 [2017-01-24]. Tillgänglig från: <https://mesh.kib.ki.se/>.
27. Butel MJ. Probiotics, gut microbiota and health. *Medecine et maladies infectieuses*. 2014 Jan;44(1):1-8.
28. Laitinen K, Poussa T, Isolauri E. Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial. *The British journal of nutrition*. 2009 Jun;101(11):1679-87.
29. Farmaceutiska specialiteter i Sverige (FASS). Fakta för forskrivare: Läkemedel och miljö [Internet]: Läkemedelsindustriföreningens Service AB (LIF),; 2016 [2017-03-10]. Tillgänglig från: https://www.fass.se/LIF/healthcarefacts;jsessionid=qvqAWSqYoFM2WgY3u77nR_sAhd3CKQFujBlyXA03BUqAjPdYUYzf!1239654395?docId=46900&userType=0.
30. Joshi VS, Thorat BN. Formulation and cost-effective drying of probiotic yeast. *Drying Technology*. 2011;29(7):749-57.
31. Hedderson M, Ehrlich S, Sridhar S, Darbinian J, Moore S, Ferrara A. Racial/ethnic disparities in the prevalence of gestational diabetes mellitus by BMI. *Diabetes Care*. 2012 Jul;35(7):1492-8.
32. Sveriges Riksdag. Upphävande av kravet på sterilisering för ändrad könstillhörighet: Socialutskottets betänkande 2012/13:SoU24 [Internet] Stockholm 2013 [2017-03-27]. Tillgänglig från: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/arende/debatt-om-forslag/upphavande-av-kravet-pa-sterilisering-for-andrad_H001SoU24.

33. Regeringskansliet. Mänskliga rättigheter - Rätten till hälsa [Internet] [2017-03-10]. Tillgänglig från: <http://manskligarattigheter.dynamaster.se/sv/de-manskliga-rattigheterna/vilka-rattigheter-finns-det/ratten-till-halsa>.
34. Regeringskansliet. UD:s rapporter om mänskliga rättigheter - Iran [Internet] 2011 [2017-03-10]. Tillgänglig från: <http://www.manskligarattigheter.se/sv/manskliga-rattigheter-i-varlden/ud-s-rapporter-om-manskliga-rattigheter/mellanostern-och-nordafrika?c=Iran>.