

Effekt på HbA1c vid intag av probiotikastammarna *Lactobacillus* *Acidophilus* och *Bifidobacterium* *Lactis* hos individer med typ 2 diabetes mellitus

En systematisk litteraturöversikt

Mathilda Forsby och Petra Sjöholm

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Anna Winkvist

Examinator: Frode Slinde

2018-03-27

Sahlgrenska akademien



Sammanfattning

Titel: Effekt på HbA1c vid intag av probiotikastammarna *Lactobacillus acidophilus* & *Bifidobacterium lactis* hos individer med typ 2 diabetes mellitus.
Författare: Mathilda Forsby & Petra Sjöholm
Handledare: Anna Winkvist
Examinator: Frode Slinde
Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete: Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum: 2018-03-27

Bakgrund Diabetes är en kronisk sjukdom med utbredning över hela världen, i Sverige är prevalensen 4-5 %. Typ 2 diabetes är den vanligaste formen av diabetes och sjukdomen kan leda till allvarliga komplikationer. HbA1c används som mått för att utvärdera effekten av diabetesbehandling. Probiotika är enligt WHO levande organismer som vid intag kan förbättra hälsan. Tidigare studier indikerar att det kan ha gynnsam effekt på diabeteskontroll.

Syfte Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att granska tillgänglig vetenskaplig litteratur om huruvida det finns belegg för att probiotika i form av en kombination av *Lactobacillus acidophilus* La-5 och *Bifidobacterium lactis* Bb-12 kan rekommenderas för en förbättrad glukoskontroll hos vuxna personer med diabetes mellitus typ 2.

Sökväg Litteratursökningen gjordes i databaserna PubMed, Scopus och Cochrane.

Urvalskriterier RCT, humanstudier, studier på svenska och engelska, personer med diabetes typ 2, vuxna mellan 18 och 70 år, probiotikasupplementering med en kombination av stammarna *Lactobacillus acidophilus* La-5 och *Bifidobacterium lactis* Bb-12. Exklusionskriterier var studier gjorda på barn, gravida, personer >70 år, insulinbehandlad diabetes samt andra sjukdomar än diabetes typ 2.

Datansamling och analys Totalt tre studier granskades med hjälp av "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier" från SBU. Studierna bedömdes ha medelhög och hög studiekvalitet. Vidare användes mallen "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE" från Göteborgs universitet, för att bedöma evidensstyrkan för valt effektmått; HbA1c.

Resultat Evidensstyrkan för valt effektmått, HbA1c, bedömdes vara måttlig (+++). Efter sex till åtta veckor med intag av probiotikastammarna *Lactobacillus acidophilus* La-5 och *Bifidobacterium lactis* Bb-12 kunde man se en signifikant förbättring av HbA1c mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp.

Slutsats Det finns måttlig evidens för att HbA1c minskas vid intag av en kombination av probiotikastammarna *Lactobacillus acidophilus* La-5 och *Bifidobacterium lactis* Bb-12.

Nyckelord: Probiotika, diabetes mellitus typ 2, HbA1c, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*

Abstract

Title: The Effect on HbA1c of intake of *Lactobacillus acidophilus* & *Bifidobacterium lactis* in individuals with type 2 diabetes mellitus.
Author: Mathilda Forsby & Petra Sjöholm
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: May 27, 2018

Background Diabetes is a chronic disease spreading across the world, the prevalence in Sweden is 4-5%. The most common form is type 2 diabetes, which can have serious complications. HbA1c is a marker used to evaluate the long-term effect of diabetes treatment. According to WHO, probiotics are living organisms which, when consumed, can improve health. Prior research indicate that probiotics may have beneficial effects on controlling diabetes.

Objective The aim of this systematic review was to evaluate available scientific evidence of whether a combination of *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium lactis* Bb-12 could improve glucose control in individuals with type 2 diabetes and thus be recommended.

Search strategy Literature searches were performed in PubMed, Scopus and Cochrane.

Selection criteria RCT, human studies, in Swedish and English, individuals with type 2 diabetes, adults between 18 and 70 y/o, probiotic supplementation of the combination *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium* Bb-12. Exclusion criteria were research performed on children, pregnant, individuals > 70 y/o, diabetes currently treated with insulin and additional diseases other than type 2 diabetes.

Data collection and analysis Three articles were examined using the template for quality assessment of randomized trials provided by SBU, which were deemed moderately high or high quality. Further, the GRADE template designed to estimate the collective study quality provided by Gothenburg university was used to evaluate the strength of evidence for the endpoint measurement, HbA1c.

Main results Evidence for lowering HbA1c was considered moderate (+++). An intake of *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium lactis* Bb-12 resulted in a significant improvement of HbA1c between intervention groups and control groups after an intake for six to eight weeks.

Conclusions There is moderate evidence suggesting a reduction in HbA1c with intake of a combination of *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium* Bb-12.

Keywords: Probiotika, diabetes mellitus typ 2, HbA1c, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*

Förkortningar

ADA	American Diabetes Association
CFU	Colony Forming Units (kolonibildande enhet)
EASD	European Association for the Study of Diabetes
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
MeSH	Medical Subject Headings
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
SBU	Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
T2DM	Diabetes mellitus typ 2
WHO	World Health Organization

Ordförklaringar

HbA1c	glykerat hemoglobin; mått som speglar medelblodssockret under en längre tid
Hyperglykemi	höga blodglukosnivåer i blodet.
Prebiotika	icke levande livsmedelskomponent som främjar tillväxten av bakterier i tarmen.
Probiotika	levande mikroorganismer som vid konsumtion av lämplig mängd och art kan ha gynnsamma effekter på hälsan.
Synbiotika	en kombination av prebiotika och probiotika.

Innehållsförteckning

Sammanfattning	2
Abstract	3
Förkortningar	4
Ordförklaringar	4
Introduktion.....	7
Diagnos	7
Behandling diabetes typ 2.....	8
Kostråd diabetes typ 2	8
Mikrobiota	8
Probiotika.....	9
Hälsoeffekter av probiotika.....	9
Probiotiska produkter	10
Problemformulering	10
Syfte	10
Frågeställning.....	10
Metod.....	10
Inklusions- och exklusionskriterier	11
Datainsamlingsmetod.....	11
Databearbetning.....	12
Granskning av relevans och kvalitet	12
Resultat	13
Enskilda studiers resultat	13
Ejtahed et al. (2012). Probiotic yoghurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients (24).....	13
Mohamadshahi et al. (2014). Effects of probiotic yoghurt consumption on lipid profile in type 2 diabetic patients: A randomized controlled clinical trial (26).....	14
Tonucci et al. (2017). Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (23).....	15
Evidensgradering enligt GRADE	18
Sammanställning av resultat	18
Diskussion.....	19
Metoddiskussion	20
Resultatdiskussion.....	21

Slutsats	23
Referenser	23
Appendix	26

Introduktion

Diabetes är en kronisk och allvarlig sjukdom som uppstår antingen när pankreas producerar otillräckligt med insulin eller när kroppen är oförmögen att använda insulinet på ett effektivt sätt. Insulin är ett hormon som behövs för kroppens reglering av glukosmängd till cellerna. Under de senaste årtiondena har både antalet nya fall och förekomsten av diabetes ökat. År 2014 beräknades 422 miljoner vuxna världen över leva med diabetes, vilket kan jämföras 108 miljoner år 1980 (1). I Sverige är prevalensen av diabetes 4-5 % (2).

Det finns främst två typer av diabetes: typ 1 och typ 2 (1). Diabetes typ 1 är en autoimmun sjukdom som påverkar betacellerna, vilka producerar insulin i pankreas. Detta leder till att insulinproduktionen upphör. För att överleva krävs tillförsel av insulin i relation till glukoskoncentrationen i blodet (1).

Diabetes typ 2 är den vanligaste formen av diabetes och utgör ca 90 % av alla sjukdomsfallen (3). Sjukdomen karaktäriseras av insulinresistens och/eller insulinbrist, genom en minskad betacellsfunktion. Insulinresistensen leder till ett minskat upptag av glukos i skelettmuskulaturen samt ökad produktion av glukos i levern (4). Insjuknande i diabetes typ 2 styrs både av genetiska och metabola faktorer. Etnicitet, hereditet av sjukdomen, tidigare graviditetsdiabetes, hög ålder, övervikt, ohälsosamma kostvanor, fysisk inaktivitet och rökning är alla riskfaktorer till att insjukna i diabetes typ 2 (1). Förhöjda nivåer av blodglukos kan ge allvarliga mikro- och makrovaskulära komplikationer. Vid en försämrad blodglukoskontroll under längre tid ökar risken för att insjukna i hjärt- och kärlsjukdom, vilket kan leda till en förtida död (5). En stor studie från Reykjavik, Island, publicerad 1998, visar att risken att dö i hjärt-kärlsjukdom är fördubblad vid icke-insulinberoende diabetes, jämfört med personer utan diabetes. Risken ökade för båda könen, oberoende andra riskfaktorer (6).

Diagnos

Diabetes mellitus klassificeras som ett tillstånd med kronisk hyperglykemi (2). Vid diagnostisering av diabetes mäts glukoskoncentrationen i plasma vid fasta eller två timmar efter peroral glukosbelastning, venöst eller kapillärt. För diagnos krävs minst två förhöjda värden, mätta vid olika tidpunkter. I fasta, är en glukoskoncentration i plasma $\geq 7,0$ mmol/L klassat som diabetes både vid venös och kapillär provtagning. Efter två timmar peroral glukosbelastning klassas ett plasmaglukosvärde, mätt venöst, $\geq 11,1$ mmol/L som diabetes, motsvarande ett plasmaglukosvärde mätt kapillärt $\geq 12,2$ mmol/L. Diagnos kan också ställas vid symtom, samtidigt som ett plasmaglukosvärde ≥ 11 mmol/L, som ej mätts i fasta, uppmätts (1).

HbA1c, eller glykerat hemoglobin, är ett mått som speglar medelblodssockret under en längre tid. Värdet visar hur mycket glukos som är bundet till proteinet hemoglobin (som finns i de röda blodkropparna). De röda blodkropparna har en livslängd på 120 dagar, vilket gör det möjligt att mäta glukoskoncentrationen för de senaste två till tre månaderna. Ju högre glukoskoncentrationen i blodet är, desto mer hemoglobin glykeras. Ett högt värde av HbA1c tyder därför på att det genomsnittliga värdet för blodglukos har varit högt de senaste två till tre månaderna. HbA1c

används som mått för att utvärdera hur eventuell behandling har effekt (7). Eftersom HbA1c kan mätas när som helst under dygnet och inte är beroende av några förberedelser som exempelvis fasta, kan det användas som ett alternativ till plasmaglukos för att diagnostisera diabetes. Ett HbA1c ≥ 48 mmol/mol (6.5 %) är ett gränsvärde för diagnos enligt World Health Organization (WHO). De påpekar dock att ett värde under 48 mmol/mol inte utesluter diabetes om övriga validerade mätmetoder ger indikation för sjukdomen (8). Riktvärde för HbA1c vid diabetes är 52 mmol/mol, men bör bedömas individuellt utefter risk för komplikationer, duration och debut av sjukdomen samt ålder (5).

HbA1c har tidigare angivits i procent efter olika referenssystem världen över. I Sverige användes systemet Mono-S till skillnad från i USA där National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) användes, och används än idag. För att få ett mer standardiserat värde internationellt, anges HbA1c i mmol/mol efter IFCC-systemet (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) (9). För att jämföra HbA1c mellan de olika referenssystemen används en ekvation. Förhållandet mellan NGSP (%) och IFCC (mmol/mol) beskrivs så här: $NGSP = (0.09148 * IFCC) + 2.152$. För tidigare svenska referenssystemet Mono-S visas förhållandet på det här sättet: $Mono-S = 0.09890 * IFCC + 0.844$ (10). Olika studier använder de olika sätten att definiera HbA1c. Förhållandet mellan HbA1c mätt enligt referenssystemet IFCC och NGSP (10) redovisas i appendix 1.

Behandling diabetes typ 2

Vid insjuknande i diabetes typ 2 ges i första hand råd om förändrade kost- och motionsvanor. När råden inte är tillräckliga för att kontrollera blodglukosnivån ges läkemedel. Förstahandsläkemedel för behandling av diabetes typ 2 är Metformin (5). Metformin sänker glukoskoncentrationen i blodet genom att öka upptaget av glukos i cellerna samt minska nybildning av glukos i levern (2). Om målvärden inte uppnås med enbart Metformin ges insulin eller andra läkemedel som har glukossänkande effekt (5).

Kostråd diabetes typ 2

Kostbehandling har en central roll i diabetesbehandlingen. Genom att anpassa energiintaget efter behov och ändra till hälsosamma matvanor ses positiv effekt på blodsocker, diabeteskomplikationer och metabol kontroll. I kostbehandling vid diabetes ges stor hänsyn till individuella preferenser (11). European Association for the Study of Diabetes (EASD) och American Diabetes Association (ADA) är eniga om att lämpligt energiintag och en kost rik på frukt, grönsaker, baljväxter, fullkornsprodukter samt fleromättat fett har större betydelse än energiprocentfördelningen av makronutrientier (12, 13). I SBU's systematiska översiktsartikel "Mat vid diabetes" beskrivs evidensen för olika kosters effekt på diabetes (11). Gemensamt för dessa kostar är att de är rika på frukt, grönsaker, baljväxter, fullkorn och fisk (14).

Mikrobiota

Mikrobiota är organismer som lever i vår kropp. I tarmen finns ca 1.5 kg bakterier som ingår i tarmfloran. Tarmfloran formas delvis under människans uppväxt och dess sammansättning kan se olika ut (15). Under barnets första år förändras bakteriefloran i tarmen mycket. I början består

tarmfloran till stor del av bakterier ämnade att bryta ner komponenter i bröstmjölk – *Bifidobakterier*. Intag av prebiotika, polysackarider, d.v.s. livsmedel som människokroppen inte själv kan bryta ner leder till tillväxt av bakteriestammar som kan bryta ner dem – *Bacteroides*, *Clostridium* och *Rumnicoccus*. Samtidigt minskar andel *Bifidobakterier* och *Enterobacteriaceae*. Efterhand som annan mat introduceras så blir tarmfloran alltmer varierad. Bakteriefloren ansvarar bl.a. för att bilda protein och enzymer som deltar i nedbrytning av mat och upptag av energi (15).

Man har kunnat se en förändrad sammansättning av kvoten mellan bakteriestammarna *Bacteriodes* och *Firmicutes* hos individer med fetma där ökad vikt associerats med högre andel *Firmicutes*. *Firmicutes* är bättre än *Bacteriodes* på att frigöra energi från maten. Enligt studier leder detta i slutändan till insulinresistens, ökade blodglukos- och leptinvärden samt ökad lipogenes i levern (15). Andra bakteriestammar har t.ex. setts öka aktivering av inflammatoriska reaktioner genom sin effekt på fettmetabolism, makrofager, blodkärl m.m. (15). Det är alltså tydligt att sammansättningen av bakteriefloren i tarmen har potentiell effekt på flera faktorer som spelar in i den metabola hälsan, däribland fetma och diabetes typ 2. Det behövs dock mer studier för att helt fastställa dessa effekter.

Probiotika

Probiotika är enligt WHO levande organismer som vid intag kan förbättra hälsan hos individen. Enligt WHO måste man titta enskilt på en bakterieart för att kunna avgöra dess effekt då varje stam är unik. WHO/FAO har kommit fram till att det finns tillräckligt med vetenskapligt underlag för att påstå att probiotika har positiva effekter på hälsan, men påpekar samtidigt att det saknas mycket forskning om specifika effekter och funktioner (16). Det behövs också mer forskning på specifika bakteriestammar, eftersom varje stam är unik. Probiotika är främst grampositiva bakterier från stammarna *Lactobacillus* eller *Bifidobacterium* (16). Även *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus* och *Sacharomyces* kan räknas som probiotiska bakteriestammar (17). God förekomst av *Lactobacillus* och *Bifidobacterium* i tarmen har antagits vara ett tecken på en hälsosam tarm och dessa två stammar har fått ökad uppmärksamhet i studier (17). Prebiotika skiljer sig från probiotika eftersom det är livsmedel som är svårnedbrytbara av människokroppens egna mekanismer och som främjar tillväxt av specifika bakteriekulturer som redan finns i tarmen och på så sätt förbättrar hälsan. Prebiotika och probiotika är alltså verksamma tillsammans och kallas ofta för synbiotika (16).

Hälsoeffekter av probiotika

Det finns tillräckligt med forskning för att säga att probiotika positivt kan påverka hälsan och det har gjorts flera satsningar på studier som undersöker detta. WHO/FAO menar dock att man måste undersöka bakterierna specifikt för att helt klarlägga huruvida de har någon hälsoeffekt. Man har också sett i olika studier att probiotika har effekt och i andra att det inte har effekt på olika metabola utfall (16). Till exempel kunde man i en studie inte se en förbättring av HbA1c vid intag av *Lactobacillus Reuteri*, men däremot en förbättring av insulinkänsligheten (18). En annan studie visade att intag av probiotisk sojamjölk innehållande *Lactobacillus Planetarium* inte hade effekt på TNF- α , adiponectin och fastglukos, medan man såg en förändring i HDL och LDL (19). Detta pekar på att olika bakterier har varierande effekt på olika utfall. Det är alltså irrelevant att se på probiotiska bakterier i helhet när man tittar på hälsoutfall hos individen. Risken om man undviker lägga fokus på

specifika stammar i studierna är att man riskerar att dra felaktiga slutsatser om effekten av probiotika.

Probiotiska produkter

När man tillverkar yoghurt tillsätter man bakteriekultur i mjölk för att bryta ner mjölksocker till mjölksyra. Det gör att mjölken tjocknar och blir syrligare. Bakterier som tillsätts är *Lactobacillus bulgaricus* och *Streptococcus thermophilus*, vilka är ett kriterium för att produkten ska bli yoghurt (17, 20). Innan bakterierna tillsätts har mjölken pastöriserats och homogeniserats. Förtjockningen sker när produkten når pH 5. Yoghurt kan tillverkas i en stor tank där man rör produkten under tillverkning - detta ger en tjock och krämig konsistens. Yoghurt kan också tillverkas direkt i förpackningen och den rörs då inte runt under fermenteringen. Detta ger en fastare och tjockare produkt (20). Enligt Kailasapathy och Chin (21) överlever dock inte *Lactobacillus bulgaricus* och *Streptococcus thermophilus* kroppens digestionssystem då de förstörs av gallsyran. Däremot kan *Lactobacillus acidophilus* och *Bifidobacterium*, som tillsätts i flera probiotiska produkter, överleva bättre (21). För att öka chanserna att en tillräcklig mängd probiotika överlever tillsätter många producenter ett överskott på åtminstone en miljon celler av probiotiska bakteriekulturer. (21).

Problemformulering

Probiotika har setts kunna påverka hälsan, inte minst den metabola hälsan. Det finns en mångfald av olika bakteriestammar som verkar ha olika effekt. *Lactobacillus acidophilus* och *Bifidobacterium lactis* är två stammar som bland annat används i fermenterad yoghurt och mjölk. Diabetes typ 2 är starkt kopplat till livsstilsfaktorer så som kost och motion. Ett högt HbA1c tyder på att blodglukosvärdet varit högt de senaste två till tre månaderna och kan vara en indikation på ökad risk för mikro- och makrovaskulära komplikationer och en för tidig död. I den här översikten lades fokus på två kända bakteriestammar som är förekommande i tillgängliga produkter på marknaden. Kan dessa två probiotikastammar tillsammans påverka HbA1c hos individer med diabetes mellitus typ 2?

Syfte

Syftet med den här systematiska översiktsartikeln var att granska tillgänglig vetenskaplig litteratur om huruvida det finns belegg för att probiotika i form av en kombination av *Lactobacillus acidophilus* La-5 och *Bifidobacterium lactis* Bb-12 kan rekommenderas för en förbättrad glukoskontroll hos vuxna personer med diabetes mellitus typ 2.

Frågeställning

Kan *Lactobacillus acidophilus* La-5 och *Bifidobacterium lactis* Bb-12 påverka HbA1c hos vuxna med typ 2 diabetes mellitus?

Metod

För att hitta relevant vetenskaplig litteratur har en systematisk litteratursökning gjorts. Den här systematiska översiktsartikeln är baserad på artiklar från sökningar med förutbestämda termer som återfinns i kapitlet om datainsamlingsmetod. Dessa artiklar har analyserats och graderats enligt SBUs granskningsmallar och GRADE som beskrivs härnedan.

Inklusions- och exklusionskriterier

Vid val av artiklar bestämdes randomiserade kontrollerade studier (RCT) och humanstudier som inklusionskrav. Ytterligare inklusionskriterier var att interventionen gjordes på; personer med diabetes mellitus typ 2, vuxna mellan 18 och 70 år och att man i interventionen använt sig av supplementering med en kombination av probiotikastammarna *Lactobacillus acidophilus* La-5 och *Bifidobacterium lactis* Bb-12. Enbart studier skrivna på engelska och svenska inkluderades. Exklusionskriterier var studier gjorda på barn, gravida, personer >70 år, insulinbehandlad diabetes samt andra sjukdomar än diabetes typ 2.

Datansamlingsmetod

Litteratursökningen genomfördes av två oberoende personer i databaserna PubMed, Scopus och Cochrane, vilka redovisas i tabell 1. Totalt sex sökningar utträttades 22/1, 24/1 och 2/2 2018. Sökningarna i PubMed utfördes med hjälp av relevanta MeSH-termer, hämtade från Karolinska Institutet (22). MeSH-termer som användes var “diabetes mellitus, type 2”, “lactobacillus acidophilus”, “bifidobacterium” och “bifidobacterium animalis”. Sökfilter som användes var randomized controlled trial. Samma MeSH-termer användes som fri sökning i databaserna Scopus och Cochrane. För att begränsa sökningarna användes termen “AND”. Sökfiltret article användes vid sökning i Scopus, inget sökfilter i Cochrane nyttjades. Se tabell 1 för en tydligare översikt där datum för sökningar, sökord, avgränsningar och antal träffar redovisas.

Tabell 1: litteratursökning i databaser

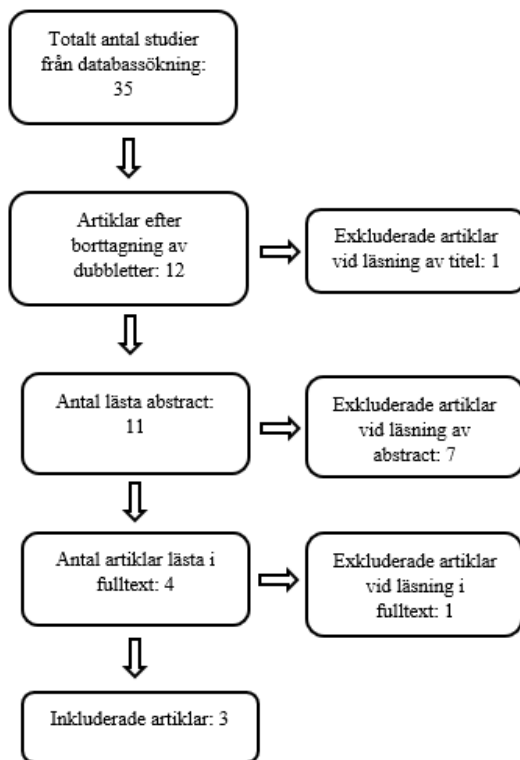
Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar*	Referenser till utvalda artiklar
1	PubMed	22/1-18	Diabetes Mellitus, type 2 AND Lactobacillus Acidophilus AND Bifidobacterium	Randomized Controlled Trial	5	1	Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. <i>Nutrition</i> . 2012;28(5):539-43.
2	Scopus	22/1-18	Diabetes AND Mellitus AND type 2 AND lactobacillus AND acidophilus AND Bifidobacterium	Article	12	3 (1)	Ejtahed HS et al. (2012) Se ovan. Mohamadshahi M, Veissi M, Haidari F, Javid A, Mohammadi F, Shirbeigi E. Effects of probiotic yogurt consumption on lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized controlled clinical trial. <i>Journal of research in medical sciences</i> . 2014; 19(6):[531-6 pp]. Tonucci LB, Olbrich dos Santos KM, Licursi de Oliveira L, Rocha Ribeiro SM, Duarte Martino HS. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Clinical Nutrition</i> . 2017;36(1):85-92.
3	Cochrane	22/1-18	Lactobacillus Acidophilus AND Bifidobacterium AND diabetes mellitus, type 2	Ingen	10	2 (2)	Ejtahed HS et al. (2012). Se ovan. Mohamadshahi M et al. (2014). Se ovan.
4	Scopus	24/1-18	Diabetes AND Mellitus AND type 2 AND Lactobacillus AND Acidophilus AND Bifidobacterium AND Animalis	Article	6	3 (3)	Ejtahed HS et al. (2012) Se ovan. Mohamadshahi M et al. (2014). Se ovan. Tonucci LB et al. (2017). Se ovan.
5	PubMed	2/2-18	Diabetes, type 2 AND Lactobacillus Acidophilus AND	Ingen	0	0	

			Bifidobacterium Animalis				
6	Cochrane	2/2-18	Lactobacillus Acidophilus AND Bifidobacterium animalis AND diabetes mellitus, type 2	Ingen	2	1 (1)	Mohamadshahi M et al. (2014). Se ovan.
Totalt antal träffar:					35		
Totalt antal utvalda studier:						3	

*Dubletter anges inom parentes.

Databearbetning

Urvalsprocessen startade med att granska alla titlarna som gav träff i de olika litteratursökningarna. Vidare lästes elva abstract som sedan resulterade i fyra artiklar (23-26). De fyra artiklarna lästes i fulltext för att bedöma om de uppfyllde de valda inklusionskriterierna. Inkluderade och exkluderade studier redovisas vidare i appendix 2. I figur 1 illustreras urvalsprocessen.



Figur 1. Flödesschema för urvalsprocess av artiklar.

Granskning av relevans och kvalitet

Totalt tre artiklar (23, 24, 26) bedömdes överensstämma med valda inklusions- och exklusionskriterier. Den fjärde som lästes i fulltext exkluderades då HbA1c inte fanns med som utfallsmått (25). De tre artiklarna analyserades enligt SBU:s mall för kvalitetsgranskning av

randomiserade kontrollerade studier (27). Granskningen av samtliga artiklar gjordes av de två författarna till den här översiktsartikeln, oberoende varandra. De ifyllda mallarna diskuterades sedan för att slutligen bestämma för varje artikel om de var av hög, medelhög eller låg studiekvalitet. Efter att studiekvalitet för varje studie bestämts gjordes en bedömning av den samlade evidensstyrkan för underlaget enligt GRADE (27) med hjälp av mallen "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE" från Göteborgs Universitet. Evidensstyrkan för valt effektmått enligt GRADE redovisas som hög (+++), måttlig (++), låg (+) samt mycket låg (+) (27). Bedömningen av evidensgraderingen gjordes först individuellt av de två oberoende granskarna och sedan drogs en gemensam slutsats.

Resultat

I det här kapitlet sammanfattas de utvalda studierna och den bedömda studiekvaliteten för varje studie redovisas. Sammanfattat bedömdes alla studierna vara utförda och redovisade på ett tillräckligt bra sätt för att anses vara av medelhög och hög studiekvalitet. I tabell 2 ges en översikt över studiernas studiedesign, studiepopulation, effektmått, intervention m.m.

Enskilda studiers resultat

Ejtahed et al. (2012). Probiotic yoghurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients (24).

Syfte: Att bedöma effekterna på blodglukos och antioxidantstatus av probiotisk och konventionell yoghurt hos patienter med diabetes typ 2.

Studiedesign: Totalt 64 patienter med Diabetes mellitus typ 2 (T2DM), i åldern 30-60 och med ett BMI lägre än 35 kg/m², rekryterades till en dubbelblindad randomiserad kontrollerad klinisk studie, vilken omfattade sex veckors intervention. Studien inkluderade patienter som hade varit diagnostiserade med T2DM i minst ett år. Exklusionskriterier var rökning, graviditet eller amning, nuvarande njur-, lever- eller inflammatorisk tarmsjukdom, sköldkörtelstörning, immunbristsjukdom och laktosintolerans. Studiedeltagarna fick inte heller vara i behov av insulinbehandling, bruka kosttillskott, östrogen, progesteron eller diuretika samt undvika att inta probiotisk yoghurt eller andra probiotiska produkter två månader innan studiens start.

Intervention: Interventionen bestod av två grupper dit deltagarna blockrandomiserades efter kön och ålder. Varje grupp bestod av 32 deltagare, vilka blev tilldelade 300 g yoghurt/dag under sex veckor. Både kontrollgruppen och interventionsgruppen försågs med en yoghurt innehållande bakteriestammarna *Lactobacillus bulgaricus* och *Streptococcus thermophilus*. Interventionsgruppens yoghurt innehöll dessutom 7.23×10^6 cfu/g *Lactobacillus acidophilus* La-5 och 6.04×10^6 cfu/g *Bifidobacterium lactis* Bb-12 (dag 1). I övrigt var yoghurtarna identiska i innehåll, smak och utseende. En vecka innan studiens start blev deltagarna informerade att undvika all form av yoghurt och fermenterade produkter. Yoghurten delades ut veckovis och deltagarna upplystes att yoghurten skulle förvaras i kylskåp. Följsamheten till studien kontrollerades en gång per vecka via telefonintervju. I början och i slutet av studien samlades information om kostvanor, antropometriska mått och blodprov in. Kostvanorna mättes genom en tre dagar lång 24h-recall.

Resultat: Fyra deltagare exkluderades från studien då de behövde ändra sin medicinering eller inte konsumerade yoghurt enligt studieplanen. Därmed analyserades totalt 60 deltagare (23 män och 37 kvinnor), 30 i vardera grupp. Fördelningen gällande ålder, kön, vikt och BMI vid baslinjen skiljde sig inte mellan de två grupperna ($p > 0.05$). Däremot skiljde sig varaktigheten av T2DM mellan kontroll- och interventionsgruppen ($p = 0.039$). Inga signifikanta skillnader gällande energintag, näringsintag eller BMI hittades vid baslinjen eller i slutet av studien, varken mellan de två grupperna eller inom grupperna. Den enda förändringen man såg gällande näringsintag var att båda grupperna ökade intaget av protein, zink, kalcium och fosfor signifikant under studiens gång ($p > 0.01$). Vid studiens start rådde det inga signifikanta skillnader i HbA1c mellan kontroll- och interventionsgruppen ($p > 0.05$). Efter sex veckors intervention hade HbA1c minskat signifikant i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen ($p = 0.019$). I interventionsgruppen minskade HbA1c från baslinjen till slutet av studien, dock ej signifikant ($p = 0.230$). Däremot ökade HbA1c signifikant i kontrollgruppen under studietiden ($p = 0.003$).

Studiekvalitet: Studiekvaliteten bedömdes vara hög. Studien bedömdes ha låg risk för systematiska fel då randomiseringsprocessen skedde på ett adekvat sätt, både studiedeltagarna och behandlarna var blindade, bortfallet var tillfredsställande lågt samt studien följde ett i förväg publicerat studieprotokoll. Yoghurten till interventions- och kontrollgruppen försågs av the Iran Dairy Industries Company, men då det inte gick att utläsa att företaget har påverkat resultatet i studien sågs en låg risk för intressekonfliktbias.

Mohamadshahi et al. (2014). Effects of probiotic yoghurt consumption on lipid profile in type 2 diabetic patients: A randomized controlled clinical trial (26).

Syfte: Att jämföra effekten av probiotisk och konventionell yoghurt på lipidprofil hos patienter med diabetes typ 2.

Studiedesign: Studien var en dubbelblindad randomiserad kontrollerad klinisk studie, varade under åtta veckor och omfattades av totalt 44 deltagare med diabetes typ 2. Deltagarna som inkluderades var både kvinnor och män med BMI > 25 samt serum LDL-C nivåer ≥ 100 mg/dl. Exklusionskriterier var insulinbehandling, förändringar i medicinering, rökning, laktosintolerans, sköldkörtelstörningar, kroniska inflammatoriska sjukdomar, hjärt-och kärlsjukdom samt minskad njurfunktion. Även amning, gravida och deltagare som följde ett viktminskning- eller viktökningsprogram exkluderades.

Intervention: Deltagarna delades upp i två grupper genom blockrandomisering. Interventionsgruppen tilldelades 300 g yoghurt innehållandes 3.7×10^6 cfu/mg av probiotikastammarna *Lactobacillus acidophilus* La-5 och *Bifidobacterium lactis* Bb-12 att äta per dag under åtta veckors tid. Kontrollgruppen försågs med samma mängd yoghurt men utan de probiotiska bakteriestammarna. Den konventionella yoghurten innehöll istället startern *Lactobacillus bulgaricus* och *Streptococcus thermophilus*. Yoghurten i interventions- och kontrollgruppen hade likadant utseende och samma smak. Deltagarna i de båda grupperna instruerades att äta yoghurten uppdelat vid två tillfällen per dag – till lunch och till middag. De informerades även att bibehålla sin normala livsstil, fysiska aktivitet, kostvanor samt undvika att äta andra probiotiska och fermenterade

produkter under studiens gång. Yoghurten delades ut veckovis, deltagarna instruerades att förvara den i kylskåp. Följsamheten kontrollerades två gånger i veckan via telefonintervjuer. Antropometriska mått, kostintag och biokemiska data samlades in före och efter interventionen. Kostintag mättes genom en tredagars matdagbok.

Resultat: I studien fullföljde 42 av 44 deltagare undersökningen (11 män, 31 kvinnor). Anledning till bortfall anges inte. Inga av deltagarna rapporterade problem med tolerans. Inga signifikanta skillnader mellan kontroll- och interventionsgrupp fanns vid baslinjen vad gäller antropometriska mått, näringsintag eller fysisk aktivitet. Efter åtta veckor hade proteinintaget ökat signifikant i kontrollgruppen, men inte i interventionsgruppen. I slutet av interventionen såg man en signifikant sänkning av HbA1c i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen ($p=0.038$).

Studiekvalitet: Studiekvaliteten bedömdes vara medelhög. Studien var dubbelblindad och randomiserad i block samt visade ett lågt bortfall (4.5%). Inget studieprotokoll kunde dock hittas och värden för HbA1c vid baslinjen saknades, vilket påverkar bedömningen av studiekvaliteten. Studien finansierades av *Nutrition and Metabolic Diseases Research Center and Student Research Committee*, därför bedöms risken för intressekonfliktbias vara låg. Yoghurten tillverkades speciellt för studien av Pega Dairy Industries Co i Iran, vilket troligtvis inte påverkat resultatet. En producent av yoghurt är en förutsättning för att studien ska kunna genomföras.

Tonucci et al. (2017). Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (23).

Syfte: Att undersöka effekten av probiotika på glykemisk kontroll, lipidprofil, inflammation, oxidativ stress och short chain fatty acids vid diabetes typ 2.

Studiedesign: Totalt rekryterades 50 deltagare med T2DM i åldern 35 – 60 och BMI under 35 kg/m². Studien var en dubbelblindad randomiserad kontrollerad klinisk studie som varade i sex veckor. Inklusionskriterier var diabetesdiagnos sedan minst ett år tillbaka. Exklusionskriterier var kroniska sjukdomar, mag-tarmsjukdom, njurssjukdom, haematologisk sjukdom, tidigare cancerdiagnos och kardiovaskulära sjukdomar. Även de som fått behandling med insulin, DPP-4 inhibitor, GLP-1 analog, rökt, intagit probiotika, tillskott, antibiotika, antiinflammatorisk medicin eller antiobesitas medicinering de senaste tre månaderna exkluderades. Slutligen exkluderades även gravida och ammande.

Intervention: Deltagarna delades in i grupper i block om fyra genom datorrandomisering (Research Randomizer version 4.0) – antingen till probiotika- eller kontrollgrupp. Randomiseringen stratifierades efter kön. Varje grupp bestod av 25 deltagare. Deltagarna fick i sex veckor äta antingen 120 g/dag fermenterad getmjölk innehållandes 1×10^9 cfu/g *Lactobacillus acidophilus* och 1×10^9 cfu/g *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* Bb-12 (intervention) eller 120 g/dag konventionell fermenterad getmjölk innehållandes *Streptococcus thermophilus* TA-40 (kontroll) vilka skulle intas till frukost. Båda mjölkprodukterna smaksattes med vindruvsjuice och testades för smak och kvalitet. Deltagarna fick mjölk levererad varannan vecka och instruerades att förvara den i kylskåp. De fick även instruktioner om att följa sin vanliga diet, fysisk aktivitetsnivå, undvika förändringar i

medicinering samt undvika ovanliga eller överflödiga intag av mat och alkohol. Deltagarna kontaktades en gång per vecka för att följa upp följsamhet och fånga upp eventuella inträffade hälsoförändringar. Antropometriska mått och information om kostvanor samlades in vid studiens start och efter sex veckor. Biokemiska data samlades in via blodprov efter tolv timmars nattfasta. Kostintaget mättes genom en matdagbok. Slutligen samlades även avföringsprov in för analys av short chain fatty acids.

Resultat: Av de 50 rekryterade deltagarna exkluderades två stycken i interventionsgruppen; en på grund av förändring i medicinering, en på grund av oregelbunden konsumtion av fermenterad mjölk. Tre stycken exkluderades från kontrollgruppen; en på grund av förändring av medicinering, en på grund av användning av antibiotika och en på grund av negativa bieffekter (magont). Totalt fullföljde 45 deltagare studien (26 män, 19 kvinnor). Vid baslinjen fanns inga signifikanta skillnader mellan kontroll- och interventionsgrupp förutom för HbA1c, som var något högre för interventionsgruppen (6.07 jämfört med 5.35, $p>0.04$). Man såg heller inte några signifikanta förändringar i mat- och näringsintag under studiens gång.

Efter sex veckor såg författarna en tendens till sänkt HbA1c ($p>0.06$) i interventionsgruppen, men inte i kontrollgruppen. När man jämförde medelförändringen mellan interventionsgruppen och kontrollgruppen såg man en signifikant skillnad mellan baslinjen och vecka sex ($p=0.02$). Inga signifikanta förändringar i fasteglukos, insulin och insulinresistens sågs.

Studiekvalitet: Studiekvaliteten bedömdes som hög enligt SBU:s granskningsmall trots att studieprotokoll inte kunde hittas. Bedömningen baserades på att risk för behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias och intressekonfliktbias var låga medan rapporteringsbias och selektionsbias var medelhöga till låga. Studien var dubbelblindad och randomiserad på ett adekvat sätt och bortfallet var acceptabelt lågt (10%). Författarna till studien rapporterade själva att ingen intressekonflikt fanns. Att de samarbetat med EMBRAPA (Brazilian Agricultural Research Corporation) bedöms som nödvändigt för att framställa testprodukt och placebo.

Tabell 2. Beskrivning av studier.

Författare, år, land	Ejtahed et al., 2012. Iran.	Mohamadshahi et. al., 2014. Iran.	Tonucci et al., 2017. Brasilien.
Studiedesign	RCT, parallellstudie	RCT, parallellstudie	RCT, parallellstudie
Studiepopulation vid baslinjen	T2DM n ¹ : 64 (60) Ålder: 30-60 år Ålder: (medel): 51 år Män/kvinnor: 23/37 I ² : 30 Medelålder: 50.87 år Män/kvinnor: 11/19 BMI (medel): 28.95 kg/m ² K ³ : 30	T2DM n ¹ : 44 (42) Ålder: 30-60 år Ålder: (medel): 51 år Män/kvinnor: 11/31 I ² : 21 Medelålder: - Män/kvinnor: - BMI (medel): 28.36 kg/m ² K ³ : 21	T2DM n ¹ : 50 (45) Ålder: 35-60 år Män/kvinnor: 26/19 I ² : 23 Medelålder: 51.83 år Män/kvinnor:12/11 BMI (medel): 27.49 kg/m ² K ³ : 22

	Medelålder: 51.00 år Män/kvinnor: 12/18 BMI (medel): 29.14 kg/m ²	Medelålder: - Män/kvinnor: - BMI (medel): 29.22 kg/m ²	Medelålder: 50.95 år Män/kvinnor: 14/8 BMI (medel): 27.94 kg/m ²
Intervention	I+K: 300 g yoghurt/d innehållande <i>Lactobaciullus bulgaricus</i> & <i>Streptococcus thermophilus</i> . I: Berikning med <i>Lactobaciullus acidophilus</i> La-5 7.23×10^6 cfu/g (dag 1) & <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12 6.04×10^6 cfu/g (dag 1).	I: 300 g yoghurt/d innehållande 3.7×10^6 cfu/mg <i>Lactobaciullus acidophilus</i> La-5 & 3.7×10^6 cfu/mg <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12. K: 300 g yoghurt/d innehållande <i>Lactobaciullus bulgaricus</i> & <i>Streptococcus thermophilus</i> .	I+K:120 g fermenterad getmjölk innehållande <i>Streptococcus thermophilus</i> TA-40. I: Berikning med 10^9 cfu/g <i>Lactobaciullus acidophilus</i> La-5 & 10^9 cfu/g <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12.
Studieperiod	Sex veckor	Åtta veckor	Sex veckor
Resultat, effektmått HbA1c i %	I: 7.29-7.17 p-värde = 0.230 (v. 0 - v. 6) K: 6.87-7.17 p-värde < 0.01 (v. 0 - v. 6) Skillnad i slutvärde mellan I & K: p-värde = 0.019	I: 7.09 ±1.23 (v. 8) K: 8.09 ±1.58 (v. 8) Skillnad i slutvärde mellan I & K: p-värde = 0.038	I: -0.67 (6.07-5.40) p-värde = 0.060 (v. 0 - v. 6) K: 0.11 (5.35-5.66) p-värde: 0.82 (v. 0 - v. 6) Skillnad mellan förändringar inom grupperna I & K: p-värde = 0.020
Övrigt (bortfall, biverkningar)	Bortfall: totalt 4 av 64. 6 % (I: 2, K: 2). Inga biverkningar rapporterades.	Bortfall: totalt 2 av 44. 5 % (I: 1, K: 1). Inga biverkningar rapporterades.	Bortfall: totalt 5 av 50. 10 % (I: 2, K: 3). 1 deltagare (K) rapporterade obehag från magen.
Studiekvalitet	Hög	Medelhög	Hög

CFU: Colony Forming Unit

T2DM: Diabetes Mellitus typ 2

¹Antal rekryterade deltagare (antal som fullföljde)

²Interventionsgrupp

³Kontrollgrupp

p-värde <0.05 signifikans

Evidensgradering enligt GRADE

Sammanställning av resultat

Evidensgraderingen utgick från starkt (++++) underlag då samtliga studier var randomiserade kontrollerade kliniska studier. Efter analys av studierna bedömdes eventuella brister i det samlade underlaget. Det samlade underlaget för en positiv effekt av probiotikakulturerna *Lactobacillus acidophilus* La-5 och *Bifidobacterium lactis* Bb-12 på HbA1c bedömdes ha måttlig evidensstyrka (+++) till följd av vissa brister i heterogenitet, precision och överförbarhet. En sammanfattning av GRADE-bedömningen hittas i tabell 3.

Tabell 3: Sammanfattning av GRADE-bedömning

Effektmått:	HbA1c
Antal studier:	3
Antal deltagare	(n ₁ = 158) (n ₂ = 147)
Risk för bias:	Vissa begränsningar (?)
Överensstämmelse:	Inga problem (0)
Överförbarhet:	Viss osäkerhet (?)
Precision:	Vissa problem med precision (?)
Publikationsbias:	Inga problem (0)
Nedgradering p.g.a. (?)	-1
Evidensstyrka:	Måttlig (+++)

n¹ = antal deltagare vid studiestart

n² = antal deltagare efter bortfall

Risk för bias: Totalt rekryterades 158 deltagare till de tre studierna. Efter bortfall var det 147 deltagare som fullföljde studierna. Urvalsmetoder och utförande var relativt lika i de tre studierna där samtliga utgick från randomisering i block. Alla interventionsgrupper behandlades med en fermenterad mejeriprodukt med tillsatt probiotikakultur innehållandes *Lactobacillus acidophilus* La-5 och *Bifidobacterium lactis* Bb-12. Förutom intervention blev samtliga studiedeltagarna informerade att behålla sin livsstil. Bortfallet för alla tre studier var tillfredställande lågt ($\leq 10\%$). Inga intressekonflikter kunde upptäckas och risken för bedömnings- och rapporteringsbias uppskattades vara låg i samtliga studier. I en av studierna (26) redovisades inte HbA1c för studiedeltagarna vid baslinjen, vilket kan påverka bedömningen gällande risk för bias. Studieprotokoll fanns redovisat i två av studierna (23, 24) men i en av studierna gick detta ej att hitta (23), vilket kan ge en osäkerhet vid bedömning på vissa punkter. I studien där inget studieprotokoll stod angivet (26) kontaktades forskargruppen via mail, men svar uteblev.

Överensstämmelse mellan studierna: Resultaten i studierna redovisades på något olika sätt vilket gör det samlade underlaget mer svårtolkat. En studie redovisade enbart HbA1c mellan intervention- och kontrollgruppen efter studiens slut (26). I de andra två studierna redovisades HbA1c vid studiens start och slut i de olika grupperna samt p-värde mellan interventions- och kontrollgruppen

(23, 24). Konfidensintervallet för HbA1c i samtliga studier och jämförelser överlappade. Det redovisades en statistisk signifikant skillnad i samtliga studier mellan interventions- och kontrollgruppen vid studiens slut. HbA1c i interventionsgruppen under studiens gång minskade men var dock inte signifikant (23, 24).

Överförbarhet: Viss osäkerhet fanns eftersom innehåll av startkulturerna i interventionsprodukten redovisades på olika sätt. I en studie beskrivs inte när mätning av probiotikahalten gjordes (26), i en redovisades probiotikainnehållet dag 1 och dag 7 (24) och i en redovisades innehållet för dag 1, 7 och 14 (26). Interventionstiden var kort i samtliga studier (sex till åtta veckor). Effektmåttet bedömdes som relevant vad gäller probiotika och effekt på T2DM, samma effektmått återfinns i samtliga studier.

Precision: Grupperna var små, men samtliga studier hade utfört statistiska beräkningar för att avgöra hur stora grupper som krävdes för att hålla statistisk styrka. Även efter bortfall var grupperna tillräckligt stora. I två studier var variationsvidden på HbA1c stor i interventionsgruppen både före och efter intervention (5.4 - 7.0 respektive 5.1 - 7.3 (23) och 6.08 - 8.5 respektive 5.93 - 8.41 (24)). I en av studierna var variationsvidden svår att utläsa eftersom resultatet för HbA1c endast redovisades i text som skillnad mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp efter intervention. Variationsvidden var vid studiens slut 5.81 - 8.32 i interventionsgruppen (26).

Publikationsbias: Ingen risk för publikationsbias bedömdes för någon studie. Samtliga studier var relativt lika och utförda av olika forskargrupper från olika länder (två studier från Iran, en från Brasilien) och i samarbete med olika mejeriproducenter.

Diskussion

Diabetes typ 2 är en sjukdom vars prevalens ökar kraftigt globalt. Sjukdomen påverkar inte bara människors välmående utan utgör stor ekonomisk belastning för sjukvården. Nyttan av forskning på prevention och nya behandlingsmetoder är därmed stor. I FN:s konventioner om mänskliga rättigheter *Rätten till hälsa* fastslås det att varje stat har en skyldighet att genom sin politik förebygga sjukdomar och ge tillgång till sjukvård för att åstadkomma bästa möjliga hälsa för befolkningen (28). I Sverige speglas denna rättighet i patientlagen, vilken är en av lagarna som svensk sjukvård styrs av. I lagen fastställs det att vård ska ges på lika villkor för hela befolkningen. Patienten ska så långt som möjligt få vara delaktig i sin behandling och delges information om behandlingsalternativ som är utformade efter vetenskap och beprövad erfarenhet (29). Hälso- och sjukvårdspersonal behöver således hållas uppdaterade om nya behandlingsmetoder för att möta patientens rätt till adekvat vård.

Huruvida socioekonomisk status påverkar utbredningen av T2DM kan diskuteras. I en studie gjord i Taiwan visade det sig att låginkomsttagare hade 50% högre risk att drabbas av sjukdomen jämfört med medelinkomsttagare. Fattigdom associerades också med fördröjd diagnos, inadekvat diabetesvård och sjukdomshantering (30). I en annan studie visade sig utbildning och inkomst inte vara signifikant relaterat till diagnos och behandling i flera länder. Sjukvårdsförsäkring var dock viktig för diagnostisering och hantering av diabetes i USA, Mexiko och Colombia (31).

För att minska den ekonomiska belastningen av diabetesbehandlingen kan man diskutera kostnaden av medicineringen. Det är möjligt att konsumtion av probiotiska livsmedel kan minska behovet av medicinering om det förbättrar blodsockerkontrollen. I den här översiktsartikeln har det inte gjorts någon ekonomisk kalkylation för kostnad av probiotiska livsmedel jämte kostnad för medicinering, men det är möjligt att konsumtion av probiotiska livsmedel hade kunnat sänka kostnaden för medicin för individer med typ 2 diabetes. Det kan också öka trygghetskänslan om man ökar förtroendet för individens egen förmåga att kontrollera sin diabetes vilket ett stabilare HbA1c kan medföra (32). I framtiden skulle det även vara av intresse att undersöka probiotikans effekt jämfört med läkemedel. Förutom att tillsätta probiotika i livsmedel kan probiotika frystorkas och säljas i kapslar. Frystorkning som metod anses bevara mikroorganismerna väl, å andra sidan är processen dyr (33).

Läkemedel har, likt många andra produkter, en påverkan på miljön. Detta gäller i alla led, från forskning och framställning till konsumtion och avfall. Det är främst användning av läkemedel som har en negativ miljöpåverkan genom utsläpp av rests substanser som utsöndras via urin och avföring. Läkemedelsresterna når avloppsreningsverken, där det som inte elimineras leds till vattendrag och påverkar de vattenlevande organismerna (34).

I studierna som granskats i den här översiktsartikeln har probiotika tillsatts i en mjölkprodukt. Att använda produkter som t.ex. yoghurt och fermenterad mjölk, som redan går att köpa i dagligvarubutiker, gör det lättillgängligt och enkelt för konsumenter att ta del av de eventuella hälsoeffekterna. Mjölkprodukter från kor belastar dock klimatet framförallt genom utsläpp av metangaser som produceras vid kornas fodermältning (35).

Mekanismerna bakom effekten av probiotika hos personer med diabetes är inte helt klarlagd och det kan finnas flera förklaringar av betydelse. En mekanism bakom sänkta blodsockernivåer kan vara att probiotika påverkar tarmbakterierna att producera gastriskt hämmande hormon samt glukagonliknande peptid-1 (GLP-1). Dessa stimulerar frisättningen av insulin och ökar upptaget av glukos i muskler och lever (36). Det finns även en teori om att en bättre glykemisk kontroll hos diabetespatienter kan kopplas till minskade halter av proinflammatoriska ämnen samt minskade nivåer av biomarkörer för oxidativ stress. Intag av synbiotika, som delvis innehåller probiotika, har visat sig påverka dessa faktorer hos individer med diabetes (37). Slutligen verkar tarmfloras sammansättning påverka näringsupptaget och det är möjligt att en bakterieflora som påverkats av sjukdom eller kronisk inflammation så som T2DM kan öka upptaget av snabba kolhydrater, vilket förutom att påverka vikten och ansamling av fettsyror i levern, även kan påverka blodsockret, vilket då återspeglas i HbA1c (15).

Metoddiskussion

Litteratursökningen var till en början bred och gav sökresultat som var svåra att standardisera. Utifrån de fynd som gjordes i sökningarna insamlades dock information om probiotika och dess effekt vid diabetes. Det har tidigare gjorts flera metaanalyser och systematiska översiktsartiklar om probiotikans effekt på diabetes, vilka har visats genom en minskning av HbA1c (38-41). Författarna till dessa artiklar har sammanställt studier med flera olika probiotikastammar. Eftersom de olika probiotikastammarna har visat sig ha varierande effekt är det svårt att formulera en generell slutsats

om vilken eller vilka probiotikastammar som har effekt på diabetes samt vilken mängd som bör rekommenderas. Den här systematiska översiktsartikeln begränsades därför till två bakteriestammar. När lämpliga stammar valts ut så utfördes en standardiserad sökprocess med på förhand utvalda söktermer, inklusions- och exklusionskriterier. För att minska risken för att missa viktiga studier gjordes liknande sökningar i tre olika databaser. Det är dock svårt att med säkerhet säga att all tillgänglig vetenskaplig litteratur inom utvalt ämne har hittats. Inklusionskriterier valdes dels efter vad författarna ansåg viktigt och dels vad som tros kunna påverka hälsan och påverkan på utvalt effektmått. Det är möjligt att ytterligare inklusions- eller exklusionskriterier borde ha definierats eller att vissa kriterier uteslöt studier som kunnat ge ytterligare information.

Redan från början bestämdes att HbA1c skulle användas som primärt effektmått. HbA1c visar den genomsnittliga blodglukosnivån under en längre period. Målet för diabetsbehandlingen är att förbättra sjukdomstillståndet genom att bl.a. hålla blodsockret på en jämn nivå. När blodsockret är stabilt, enligt det individuella målet, ses en minskad risk för diabeteskomplikationer och insjuknande i hjärt-kärlsjukdom. Det diskuterades om ytterligare effektmått var av värde – då framförallt fasteglukosvärde och blodfetter. Efter att ha granskat tillgänglig litteratur togs beslut om att HbA1c var det som bäst besvarade frågeställningen. Man kan fortfarande titta på fasteglukos för att studera effekten av probiotika framförallt på ytterst kort sikt, men i slutändan är det mest intressant att veta om probiotika kan ha positiv effekt på den långsiktiga hälsan hos individen.

Bedömningar så som GRADE är, även om man försökt standardisera dem genom protokoll, ofta individuella och kan påverkas av tidigare erfarenhet och kunskap. Det är därför svårt att säga om andra författare hade kommit fram till samma slutsatser vad gäller GRADE och granskning enligt SBU:s granskningsmallar. Granskningen gjordes därför först enskilt av två olika personer som sedan diskuterade sina bedömningar och utifrån det fattades ett gemensamt slutgiltigt beslut om kvalitet och studiernas evidensstyrka (27).

Resultatdiskussion

De tre artiklarna som ligger till grund för den här översiktsartikeln bedömdes ha medelhög och hög studiekvalitet enligt SBU:s granskningsmall och måttlig evidensstyrka (+++) enligt GRADE (27). Alla tre studierna erhöll ett resultat som visade att en kombination av probiotikastammarna *Lactobacillus acidophilus* La-5 och *Bifidobacterium lactis* Bb-12 minskar HbA1c. Översiktsartikelns styrka är att de ingående studierna har liknande studiedesign. Studierna består av deltagare som är randomiserade till en interventionsgrupp och en kontrollgrupp. Interventionsgruppen har fått samma kombination av probiotikastammar, vilka i alla studierna har tillsatts i en mjölkprodukt. Däremot skiljde sig mängden mjölkprodukt och mängden tillsatt bakteriekultur i de olika studierna. I en av studierna (26) var det oklart om även interventionsgruppen fick i sig startkulturen *Streptococcus thermophilus*, vilket i så fall kan leda till en underskattning av resultatet.

I samtliga studier kunde man se en signifikant förbättring av HbA1c efter en period på sex till åtta veckor av probiotisk yoghurt eller getmjölk mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp. I en av studierna (24) sågs en signifikant ökning av HbA1c i kontrollgruppen efter studiens slut. En ökning av HbA1c i kontrollgruppen indikerar en effekt av probiotikastammarna interventionsgruppen intog, eftersom de både grupperna var likartat sammansatta vid studiens start och kontrollgruppens

inadekvata HbA1c-kontroll inte bromsades i samma utsträckning som interventionsgruppens. Det fanns inte en signifikant skillnad i HbA1c i samma utsträckning inom interventionsgrupperna före och efter behandlingarna. I en av artiklarna såg man dock nästan en signifikant skillnad före och efter intervention inom interventionsgruppen (p -värde 0.06) (23). Kanske hade detta blivit tydligare om grupperna var större så att man fått större precision. Att hitta en statistisk skillnad inom interventionsgrupp är intressant, men att se skillnad mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp är värdefullt eftersom grupperna vid baslinjen är så pass lika att det inte ska påverka. Kontrollgruppen är till för att försäkra sig om att förändringen inte är en placeboeffekt. Resultaten i studierna i den här översiktsartikeln pekar åt samma håll.

Det kan finnas brister i resultatet som kan ha påverkat bedömningen. Det är t.ex. i vissa fall inte HbA1c som är primärt utfall i studierna (26). Detta kan ha betydelse då studierna troligtvis är utformade för att på bästa sätt fånga resultat för det primära utfallet. Övriga utfall redovisas trots allt, men om man haft dem som primära utfall hade kanske population, studiestorlek och behandlingar varit annorlunda. En av anledningarna till att den här översiktsartikeln fokuserar på HbA1c är dock att det är ett standardiserat effektmått som mäts via blodprov vilket minskar risken för påverkan av bias och andra faktorer så länge mätningen görs på ett standardiserat sätt. I en av artiklarna (26) redovisas inte värden för HbA1c vid baslinjen, ett skäl till detta skulle kunna vara HbA1c inte var studiens primära utfallsmått. Det blir därför svårt att jämföra eventuella skillnader i baslinjevärden mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp. Det är av intresse att diskutera att HbA1c var högre i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen vid baslinjen i en av studierna (23). Ett högre HbA1c vid studiens start kan vara en av anledningarna till minskningen av HbA1c i interventionsgruppen vid studiens slut, det förklarar dock inte ökningen av HbA1c i kontrollgruppen. Målet för vad ett optimalt HbA1c vid diabetes typ 2 är individuellt. I en av studierna är HbA1c redan vid start i de båda grupperna inom referensramen för ett bra värde, vilket kan ha påverkat resultatet (23). Kanske är effekten av probiotikasupplementering större vid ett högre HbA1c.

För att probiotika ska ha effekt behöver bakterierna vara levande. Därför tillsätts en stor mängd bakteriekultur till produkten och tillverkningen sker vid optimala temperaturer. Alla studiedeltagare blev informerade om att förvara mjölkprodukterna i kylskåp och fick sina produkter levererade varje eller varannan vecka. Huruvida resultatet är överförbart till målpopulationen kan påverkas av transportmetod från butik till hemmet samt tillgång till kylskåp vilket kan påverka överlevnaden av bakterierna i produkten (21).

Studierna vi har granskat studerar ett stickprov av både män och kvinnor från olika länder, med diabetes typ 2, vilket ger en ökad överförbarhet till målpopulationen. Deltagarna var inte inlagda på sjukhus, vilket kan ha påverkat följsamheten då det är lättare att kontrollera intag när man är inlagd. Diabetes typ 2 är dock en sjukdom som oftast inte kräver slutenvård. Studierna är utförda av olika forskargrupper vilket minskar risken för intressekonfliktbias.

Studiedeltagarna blev instruerade att behålla sin vanliga livsstil utöver interventionen. I två studier fick de även information om att utesluta övrig probiotikasupplementering och fermenterade produkter (24, 26). Trots att information från 24-h recall och kostdagböcker redovisades i studierna

är det svårt att bedöma om det rapporterade intaget överensstämmer med det verkliga intaget. Då HbA1c är ett mått som speglar blodsockret under de senaste två till tre månaderna (med god precision för de senaste fyra till sex veckorna (42)) och studierna sträcker sig under sex till åtta veckor hade det varit intressant att följa framtida studiedeltagare under en längre tid. En längre studieperiod ger chans till fler mätningar av HbA1c.

Slutsats

Det är tydligt att tillförande av probiotika kan ha effekt på HbA1c. Det nuvarande kunskapsläget utifrån tillgängligt vetenskapligt underlag talar dock för att detta är en komplex fråga. Inte minst för att det finns en mångfald av olika probiotiska stammar som alla verkar ha olika effekt. Det finns vetenskapligt underlag som styrker att HbA1c minskar av intag av *Lactobacillus acidophilus* La-5 och *Bifidobacterium lactis* Bb-12 hos individer med typ 2 diabetes (+++). Det behövs dock studier som sträcker sig över längre tid för att fastställa långtidseffekten på HbA1c. Då man inte kunnat se några negativa bieffekter finns det ingen anledning att avråda individer med typ 2 diabetes från att konsumera probiotiska produkter.

Referenser

1. WHO. Global Report on Diabetes. Geneva: World Health Organization; 2016
2. Berne C FT. Läkemedlsboken: Diabetes Mellitus: Läkemedelsverket; 2015 [Updated 2015-08-27; Cited 2018-02-01]. Available from: https://lakemedelsboken.se/kapitel/endokrinologi/diabetes_mellitus.html#k1_10
3. IDF. IDF Diabetes Atlas - 8th edn. Brussels: International Diabetes Federation; 2017
4. Donath MY, Halban PA. Decreased beta-cell mass in diabetes: significance, mechanisms and therapeutic implications. *Diabetologia*. 2004;47(3):581-9.
5. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för diabetesvård - stöd för styrning och ledning Socialstyrelsen; 2017.
6. Vilbergsson S, Sigurdson G, Sigvaldson H, Sigfusson N. Coronary heart disease mortality amongst non-insulin-dependant diabetic subjects in Iceland: the independent effect of diabetes. The Reykjavik Study 17-years follow up. *Journal of Internal Medicine*. 1998;244(4):309-16.
7. Nelms MN, Sucher K, Lacey K, Habash D, Nelms RG, Hansen-Petrik M, et al. *Therapy and Pathophysiology*. Boston: Cengage Learning; 2016.
8. WHO. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Organization; 2011.
9. Hanas R, Garry J. Concensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1C Measurement. *Diabetes care*. 2010;33(8):1903-4.
10. NGSP. IFCC Standardization of HbA1c: NGSP; 2010 [Cited 2017-02-01]. Available from: <http://www.ngsp.org/ifccngsp.asp>.
11. SBU. Mat vid diabetes - en systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2010.
12. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2013;34:3035-87.
13. ADA. Standard of Medical Care in Diabetes - 2017: American Diabetes Association; 2017
14. Socialstyrelsen. Kost vid diabetes - en vägledning till hälso- och sjukvården. Västerås: Socialstyrelsen; 2011.

15. Wegielska I, Suliburska J. The role of intestinal microbiota in the pathogenesis of metabolic diseases. *Acta Sci Pol Technol Aliment.* 2016;15(2):201-11.
16. FAO & WHO. Probiotics in food: Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. FAO & WHO;2006.
17. Liong M-T. Probiotics - Biology, Genetics and Health Aspects. Springer. 2011;21.
18. Mobini R, Tremaroli V, Stahlman M, Karlsson F, Levin M, Ljungberg M, et al. Metabolic effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2017;19(4):579-89.
19. Feizollahzadeh S, Ghiasvand R, Rezaei A, Khanahmad H, Sadeghi A, Hariri M. Effect of Probiotic Soy Milk on Serum Levels of Adiponectin, Inflammatory Mediators, Lipid Profile, and Fasting Blood Glucose Among Patients with Type II Diabetes Mellitus. *Probiotics and Antimicrobial Proteins.* 2017;9(1):41-7.
20. Salakis. Vad är yoghurt? Jönköping:Salakis;2018 [Cited 2018-02-04]. Available from: <http://salakis.se/yoghurtskolan/vad-ar-yoghurt/>.
21. Kailasapathy K, Chin J. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* spp. *Immunology and Cell Biology.* 2000;78(1):80-8.
22. KIB. Svensk MeSH. Uppsala:Karolinska Institutets Universitetsbibliotek;2016 [Cited 2018-0207]. Available from: <https://mesh.kib.ki.se/info/om-webbplatsen>.
23. Tonucci LB, Olbrich dos Santos KM, Licursi de Oliveira L, Rocha Ribeiro SM, Duarte Martino HS. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Nutrition.* 2017;36(1):85-92.
24. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition.* 2012;28(5):539-43.
25. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V, et al. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Journal of dairy science.* 2011;94(7):3288-94.
26. Mohamadshahi M, Veissi M, Haidari F, Javid A, Mohammadi F, Shirbeigi E. Effects of probiotic yogurt consumption on lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized controlled clinical trial. *Journal of research in medical sciences.* 2014; 19(6):531-6.
27. SBU. Vår metod. Stockholm:SBU;2017 [Cited 2018-02-11]. Available from: <http://www.sbu.se/sv/var-metod/>.
28. WHO. The Right to Health. Geneva: World Health Organization; 2008.
29. Patientlag (SFS 2014:821). Stockholm:Socialdepartementet [Citerad 2018-03-01]. Available from https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/patientlag-2014821_sfs-2014-821
30. Hsu C-C, Lee C-H, Wahlqvist ML, Huang H-L, Chang H-Y, Chen L, et al. Poverty Increases Type 2 Diabetes Incidence and Inequality of Care Despite Universal Health Coverage. *Diabetes care.* 2012;35(11):2286.
31. Emmanuela G, Mallingerl L, Abbot-Klafferll J, Guerrerolll R, VillalpandolV S, RiduaraIV RL, AekplakornV W, Naghavil M, Liml S, Lozanol R, Murrayl C JL. Management of diabetes and associated cardiovascular risk factors in seven countries: a comparison of data from national health examination surveys. *Bull World Health Organ.* 2011;(89):172-83.
32. Hanson A. Hälsopromotion i arbetslivet. Lund: Studentlitteratur AB; 2004.
33. Joshi VS, Thorat BN. Formulation and Cost-Effective Drying of Probiotic Yeast. *Drying Technology.* 2011;29(7):749-57.

34. LIF. Läkemedel och miljö. Stockholm:FASS;2017 [Cited 2018-03-06]. Available from: <http://www.fass.se/LIF/menydokument?userType=0&menyrubrikId=1911>
35. Livsmedelsverket. Ägg, mjölk och ost. Uppsala:Livsmedelsverket;2017 [Updated 2017-04-12; Cited 2018-03-06] Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/miljo/miljosmarta-matval2/agg-mjolk-och-ost>.
36. Ostadrahimi A, Taghizadeh A, Mobasser M, Farrin N, Payahoo L, Beyramalipoor Gheshlaghi Z, et al. Effect of Probiotic Fermented Milk (Kefir) on Glycemic Control and Lipid Profile In Type 2 Diabetic Patients: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Iranian Journal of Public Health*. 2015;44(2):228-37.
37. Asemi Z, Khorrani-Rad A, Alizadeh S-A, Shakeri H, Esmailzadeh A. Effects of synbiotic food consumption on metabolic status of diabetic patients: A double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2014;33(2):198-203.
38. Yao K, Zeng L, He Q, Wang W, Lei J, Zou X. Effect of probiotics on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Medical Science Monitor*. 2017;23:3044-3053.
39. Sun J, Buys NJ. Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *The British journal of nutrition*. 2016;115(7):1167-77.
40. Kasinska MA, Drzewoski J. Effectiveness of probiotics in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(11):803-13.
41. Zhang Q, Wu Y, Fei X. Effect of probiotics on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina*. 2016;52(1):28-34.
42. SBU. Patientutbildning vid diabetes - en systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2009.

Appendix

Appendix 1. Förhållandet mellan HbA1c mätt enligt referenssystemen IFCC och NGSP (10).

IFCC HbA1c (mmol/mol)	NGSP HbA1c (%)
42	6
53	7
64	8
75	9
86	10
97	11
108	12

Appendix 2. Utvalda artiklar – inkluderade och exkluderade.

Artiklar redovisade i PubMed, Scopus & Cochrane	Inklusion/Exklusion
A randomized Controlled Clinical Trial Investigating the Effect of Synbiotic Administration on Markers of Insulin Metabolism and Lipid Profiles in Overweight Type 2 Diabetic Patients with Coronary Heart Disease	Exkluderad <ul style="list-style-type: none"> Sjukdom som ej ingick i inklusionskriterier
Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes	Exkluderad <ul style="list-style-type: none"> Probiotikastammar som ej ingick i inklusionskriterier
Effect of the consumption of a new synbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes	Exkluderad <ul style="list-style-type: none"> Probiotikastammar och prebiotika som ej ingick i inklusionskriterier
Probiotic yoghurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients	Inkluderad
Effect of probiotic yoghurt containing Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium lactis on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus	Exkluderad <ul style="list-style-type: none"> HbA1c fanns ej som utfall
Effect of a multi-strain probiotic supplement for 12 weeks in circulating endotoxin levels and cardiometabolic profiles of medication naïve T2DM patients: A randomized Clinical trial	Exkluderad <ul style="list-style-type: none"> Probiotikastammar som ej ingick i inklusionskriterier
Probiotic treatment protects against the pro-depressant-like effect of high-fat diet in Flanders Sensitive Line rats	Exkluderad <ul style="list-style-type: none"> Djurstudie
Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study	Inkluderad
Lactobacillus strains isolated from infant faeces possess potent inhibitory activity against intestinal alpha- and beta-glucosidases suggesting anti-diabetic potential	Exkluderad <ul style="list-style-type: none"> Ej intag av probiotika
The effects of probiotic bacteria on glycemic control in overweight men and women: A randomized controlled trial	Exkluderad <ul style="list-style-type: none"> Ej studerad på T2DM
Effects of probiotic yoghurt consumption on lipid profile in type 2 diabetic patients: A randomized controlled clinical trial	Inkluderad

Alterations in fecal Lactobacillus and Bifidobacterium species in Type 2 diabetic patients in Southern China population	Exkluderad <ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="649 210 876 241">• Ej intag av probiotika
---	---