

Effekten av måltidsfrekvens på HbA1c och fasteplasmaglukos hos vuxna vid typ 2-diabetes

En systematisk översiktsartikel

Ida Andersson och André Hesselink

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Heléne Bertéus Forslund

Examinator: Jenny van Odijk

2020-04-01

Sahlgrenska akademien



Sammanfattning

Titel:	Effekten av måltidsfrekvens på HbA1c och fasteplasmaglukos hos vuxna vid typ 2-diabetes - En systematisk översiktsartikel
Författare:	Ida Andersson och André Hesselink
Handledare:	Heléne Bertéus Forslund
Examinator:	Jenny van Odijk
Linje:	Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete:	Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum:	2020-04-01

Bakgrund: Idag lever fler än 463 miljoner med diabetes, ca 90% utgörs av typ 2-diabetes mellitus (T2DM). Översiktligt behandlingsmål vid T2DM är att förhindra och försena diabeteskomplikationer. Kosten är central i behandlingen där regelbundna måltider sägs kunna bidra till god metabol kontroll. Socialstyrelsen kom 2011 ut med information om att det saknas vetenskaplig evidens att rekommendera regelbundna måltider vid T2DM. Efter detta har nya studier kommit ut om ämnet vilket motiverar en granskning av dagens forskning.

Syfte: Att studera den evidens som finns om måltidsfrekvens vid T2DM och undersöka om ett visst antal måltider kan bidra till en förbättring av HbA1c eller fasteplasmaglukos (FPG).

Sökväg: I litteratursökningen användes PubMed och Scopus. I Cochrane kontrollerades tidigare genomförda systematiska översiktsartiklar.

Urvalskriterier: Inklusionskriterier: Vuxna med T2DM, humanstudier, RCT-studier, intervention om en ändring av antal måltider/dag. Effektmått: HbA1c och FPG.

Exklusionskriterier: Pre-diabetes, nedsatt glukostolerans, flera interventioner samtidigt.

Datinsamling och analys: Litteratursökningen resulterade i 1753 träffar varav 13 artiklar inkluderades efter kontroll av titel och abstract. Efter fulltextgranskning inkluderades sex artiklar vidare till kvalitetsgranskning och evidensgradering.

Resultat: För HbA1c och FPG visades en signifikant effekt i två studier. Papakonstantinou et al. (n=12, I=6 måltider/dag, K=3 måltider/dag) visade förbättring på HbA1c, -0,37 (p<0,001). Kahleova et al. (n=54, I=6 måltider/dag, K=2 måltider/dag) visade försämring på FPG, +0,31 (p=0.004). Övriga studier visade inga signifikanta skillnader.

Slutsats: Det finns begränsad vetenskaplig evidens (++) att måltidsfrekvens påverkar HbA1c och FPG hos vuxna med T2DM.

Nyckelord: Typ 2 diabetes mellitus, måltidsordning, HbA1c, glukos

Abstract

Title: The effect of meal frequency on HbA1c and fasting plasma glucose in adults with type 2 diabetes - A systematic review
Authors: Ida Andersson and André Hesselink
Supervisor: Heléne Bertéus Forslund
Examiner: Jenny van Odijk
Programme: Programme in Dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits
Date: April 1, 2020

Background: Diabetes affects the lives of over 463 million people, globally, with type 2 diabetes (T2DM) accounting for ca. 90% of cases. The main treatment strategy for T2DM involves the prevention of both short- and long-term complications. Diet plays a central role and regular meal-times are often cited as a key factor in promoting good metabolic control. In 2011, Sweden's National Board of Health and Welfare stated that there was no scientific evidence that regular meal-times benefited patients with T2DM. However, new clinical studies in this area have been published and a review of the available literature is warranted.

Objectives: To review the evidence regarding meal frequency and T2DM and whether the number of meals per day can improve levels of HbA1c or fasting plasma glucose (FPG).

Search strategy: Databases searched included PubMed and Scopus, as well as Cochrane to control for previously published systematic reviews.

Selection criteria: Adults with T2DM, human RCT-studies, interventions related to changes in number of meals per day. Outcomes: HbA1c and FPG. Studies related to pre-diabetes; glucose intolerance; and with multiple, simultaneous interventions were excluded.

Data collection and analysis: The literature search resulted in 1753 articles of which 13 were identified as relevant after a review of title and abstract. After a full-text review, six articles were selected for assessment of study design and evidence quality.

Main results: Two studies showed a significant effect on the outcomes HbA1c and FPG. Papakonstantinou et al. (n=12, I=6 meals/day, K=3 meals/day) showed an improvement in HbA1c, -0.37 (p<0.001). Kahleova et al. (n=54, I=6 meals/day, K=2 meals/day) showed a negative effect on FPG, +0.31 (p=0.004). Other studies showed no significant differences.

Conclusion: There is limited scientific evidence (++) that meal frequency has an effect on HbA1c and FPG among adults with T2DM.

Keywords: Type 2 diabetes, meal-timing, HbA1c, glucose

Förkortningar och ordförklaringar

BMR	Basal Metabolic Rate
FFA	Free Fatty Acids
FPG	Fasteplasmaglukos
HbA1c	Glykosylerat Hemoglobin A
HDL	High-density lipoprotein
Hyperglykemi	Högt blodglukosvärde/Blodglukosvärde över normalvärde
Hypoglykemi	Lågt blodglukosvärde/Blodglukosvärde under normalvärde
IGT	Impaired Glucose Tolerance
ITT	Intention-to-Treat
LDL	Low-density lipoprotein
NIDDM	Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus
NDR	Nationella Diabetes Registret
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test
PG	Plasmaglukos
RCT	Randomiserad kontrollerad studie
SBU	Statens Beredning för Medicinsk och Social Utvärdering
Snowballing	En litteratursökning via referenser i andra artiklar
T2DM	Typ 2-diabetes mellitus
VAS	Visuell analog skala (skattningsskala)
WHO	World Health Organization

Innehållsförteckning

Sammanfattning	2
Abstract	3
Förkortningar och ordförklaringar	4
Innehållsförteckning	5
Introduktion	6
Bakgrund - Diabetes	6
Problemformulering	8
Syfte	8
Frågeställning	8
Metod	9
Inklusions- och exklusionskriterier	9
Effektmått - HbA1c och FPG	9
Datainsamlingsmetod - litteratursökning	9
Databearbetning	10
Granskning av relevans och kvalitet	11
Evidensgradering enligt GRADE	12
Resultat	13
Beskrivning av studier	13
Evidensgradering	18
Diskussion	21
Metoddiskussion	21
Resultatsdiskussion	22
Det nationella och globala perspektivet	23
Jämställt, jämlikt och övriga befolkningsgrupper	23
Slutsats	24
Referenser	25
Bilaga 1: Litteratursökning - sökblock och nyckelord	1

Introduktion

Världen

Idag lever fler än 463 miljoner människor med diabetes, ca 90% är typ 2-diabetes mellitus (T2DM). Diabetes är en av världens mest snabbast växande folksjukdomar och över de senaste 20 åren har vuxna med diabetes tredubblats. År 2030 beräknas 578 miljoner vuxna leva med diabetes och år 2045 över 700 miljoner [1]. År 2016 uppskattades 1,6 miljoner dödsfall i världen vara direkt kopplade till diabetessjukdomen och var en av de sju ledande orsakerna bakom alla dödsfall [2]. Diabetessjukdomen bidrog till kostnader år 2015 på ca 673 miljarder amerikanska dollar [3].

Sverige

Idag finns över 400 000 vuxna registrerade i det svenska Nationella Diabetesregistret, NDR, av dessa klassas ca 98% kliniskt ha T2DM [4].

I Sverige beräknas ungefär var tredje individ med T2DM idag vara oupptäckt eftersom sjukdomen kan vara dold under en längre tid då den tar flera år att utveckla. Därför finns inte alla registrerade i NDR. En uppskattning av antalet sjuka i T2DM beräknas upp till ca 500 000 personer. Bland individer över 65 år beräknas sjukdomen utvecklas hos 10-20% [5].

Bakgrund - Diabetes

Diabetes mellitus är ett samlingsnamn för typ 1-diabetes mellitus, typ 2-diabetes mellitus, gestationsdiabetes och prediabetes och är en av de vanligast förekommande endokrina sjukdomarna. De skiljer sig åt genom svårighetsgrad och ursprung. Gemensamt för sjukdomarna är hyperglykemi där kronisk hyperglykemi är en riskfaktor för komplikationer till följd av skador och nedsatt funktion i organ som ögon, njurar, nervtrådar, hjärta och blodkärl [6].

Diagnoskriterier

Idag finns fyra rekommenderade tester för utvärdering och diagnostisering av diabetes. Det är fasteplasmaglukos (FPG), HbA1c och randomiserat blodglukos i kombination med närvaro av symptom. Glukosbelastning används för att mäta FPG och plasmaglukos (PG) där diagnos sätts vid ett FPG värde $\geq 7,0$ mmol/l och två timmar postprandialt värde $\geq 11,1$ mmol/l. Det randomiserade PG-värdet bör vara $\geq 11,1$ mmol/l och HbA1c ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6,5\%$) [7]. Prediabetes är ett förstadium till T2DM hos de individer som har ett förhöjt FPG- eller PG-värde [6].

Komplikationer och risker

Diabetes är en av de största orsakerna till njursvikt, blindhet, hjärtinfarkt och stroke [2]. Långtidskomplikationer vid T2DM beror på dålig metabol kontroll och kan leda till mikro- och makrovaskulära komplikationer som utgör risk för sjuklighet, minskad livskvalitet och

dödlighet. Dessa komplikationer uppstår vanligtvis efter 15-20 år från sjukdomsdebut [6]. Genom att behandla diabetes med kost, fysisk aktivitet, medicin, regelbunden screening samt behandling av komplikationer kan långsiktiga konsekvenser undvikas eller försenas [2]. Genom att mäta HbA1c kan en indikation på risk att utveckla diabeteskomplikationer ges [8].

HbA1c

HbA1c är ett mått på hur mycket glukos som är bundet till de röda blodkropparna. Dessa har en levnadstid på 120 dagar och därför visar HbA1c ett genomsnittsmått på hur glykosylerade de röda blodkropparna varit under de senaste två till tre månaderna. HbA1c utgör därmed ett långtidsmått på glukoskontroll [6]. Högriskgruppen är de som har ett HbA1c på över 70 mmol/mol. Socialstyrelsens målnivå för HbA1c är att minst 90% av sjuka i T2DM bör ligga under 70 mmol/mol [8]. Glykemisk kontroll är en viktig del av diabetesbehandlingen både som monitorering och utvärdering av diabetessjukdomen. Förbättrad glykemisk kontroll korrelerar med minskad risk för mikro- och makrovaskulära komplikationer. HbA1c bör utvärderas minst två gånger per år och som komplement bör korttidsmått som PG kontrolleras genom självmonitorering [6]. FPG har visats korrelera relativt väl med HbA1c i samband med T2DM och fungerar även det som ett komplement till HbA1c [9].

Behandling

Övergripande mål i diabetesbehandlingen är att förhindra kort- och långsiktiga komplikationer genom att sträva efter en så god metabol kontroll som möjligt. Behandlingen vid T2DM innehåller delar som medicinering, kostbehandling och fysisk aktivitet [6]. Då många med T2DM har en samsjuklighet med övervikt, fetma, hög blodtryck och dyslipidemi har det inte gått att se att enbart en sänkning av HbA1c bidrar till minskad risk för makrovaskulära komplikationer. Här blir insatser som viktnedgång centralt för att sänka blodtryck, förbättra dyslipidemin och sänka blodsockret [10].

Nutritionsbehandling

Nutritionsbehandlingen bör alltid vara individanpassad och utifrån den nutritionsdiagnos som föregåtts av nutritionsutredningen. Målet med nutritionsbehandlingen kan vara att förbättra metabol kontroll, sänka eller bibehålla blodtryck, försena diabeteskomplikationer, nå viktnedgångsmål och behålla matglädje [6]. Diabeteskosten kännetecknas i allmänhet genom att den är individanpassad efter energibehov, har ett lågt innehåll av mättat fett och högt innehåll av långsamma kolhydrater. Även vikten av ett regelbundet måltidsintag spritt över dagen kommuniceras i samband med diabetesbehandlingen [11].

Regelbundna måltider

Regelbundna matvanor definieras enligt Socialstyrelsen som frukost, lunch och middag tillsammans med ett till tre mellanmål som är jämt fördelade över dagen [12]. Ett mål mellan måltiderna sägs kunna bidra till att hålla blodsockret på en jämn nivå [13]. Regelbundna måltider har setts förbättra följsamheten i samband med en energirestriktion för att uppnå en viktnedgång och utgör därför en stor del av kostbehandlingen vid diabetes

[14]. Mellanmålet behöver nödvändigtvis inte bestå av någonting mer matigt utan kan vara en kopp kaffe, te eller ett glas vatten [13].

Utöver regelbundna måltider har sambandet mellan måltidsfrekvens och en förbättrad hälsa varit av stort intresse inom forskning. Ett högre antal måltider per dag sägs kunna leda till en förbättring inom flera hälsoparametrar inklusive de relaterade till T2DM. Fábry et al. kom 1964 ut med en observationsstudie där de visade att färre antal måltider per dag ledde till en ökad prevalens av övervikt, förhöjt serumkolesterol samt försämrad glukostolerans [15]. Ytterligare en observationsstudie från 2003, Ma et al., visade en korrelation mellan färre antal måltider och en högre risk för fetma, som är en grundorsak till förhöjda glukosnivåer [16]. En kohortstudie från 2010, Holmbäck et al., kunde visa en positiv korrelation mellan antal måltider per dag och en mer hälsosam livsstil med minskad risk för obesitas och bukfetma [17]. Mekary et al., 2013, visade i en kohortstudie att män som åt flera måltider om dagen hade en lägre risk för att utveckla T2DM [18].

Problemformulering

Kostrekommendationerna vid T2DM ifrågasätts periodvis med fokus på olika delar som innehåll av kolhydrater, fett och protein men också på rekommendationen av just måltidfrekvensens betydelse [11]. Den senaste vägledningen gällande kostbehandling och diabetes, *Kost vid diabetes - en vägledning till hälso och sjukvården*, kom ut av Socialstyrelsen 2011. Där skriver de att regelbundna måltider är en del av diabeteskosten men poängterar att det saknas vetenskaplig evidens för detta [12]. Eftersom nya studier kommit ut sedan *Kost vid diabetes* motiveras en närmare granskning av dagens forskning gällande ämnet för att se vad regelbundna måltider kan bidra till.

Syfte

Att studera den evidens som finns idag gällande måltidsfrekvens vid T2DM och undersöka om ett visst antal måltider kan bidra till en förbättring av HbA1c eller FPG.

Frågeställning

Har måltidsfrekvensen en effekt på HbA1c eller FPG vid T2DM hos vuxna?

Metod

Arbetet för att hitta kliniska studier relevanta till frågeställningen delades upp i följande faser: (1) litteratursökning och preliminär granskning av abstrakt, (2) djupare granskning av fulltextartiklar, (3) kvalitetsgranskning av utvalda studier var och en för sig och (4) datatabellering av de utvalda effektmåtten. De slutgiltiga kliniska studierna fördes över till en evidensgradering för att komma fram till en slutsats utifrån frågeställningen i denna översiktsartikel.

Inklusions- och exklusionskriterier

Inklusions- och exklusionskriterier skapades utifrån problemformuleringen i denna översiktsartikel och enligt formatet PICO (population, intervention, control, outcome) [19]. Målpopulationen var vuxna män och kvinnor med T2DM. Interventionen var en ändring i antal måltider per dag. Endast humanstudier med RCT-studiedesign och på engelska inkluderades.

RCT-studier med flera interventioner samtidigt, exempelvis en ändring i måltidsfrekvens tillsammans med ökad fysisk aktivitet, exkluderades. Däremot gjordes inga avgränsningar för studiens tidsperiod, studiestorlek eller uppföljningstid. Pre-diabetes och nedsatt glukostolerans valdes som ytterligare exklusionskriterier efter att litteratursökningen hade genomförts för att lägga fokus på T2DM.

Effektmått - HbA1c och FPG

HbA1c valdes som primärt effektmått då det bedömdes vara det mest optimala för långtidsuppföljning på blodsockerkontroll. Det är även det mått som används för att följa risk för diabeteskomplikationer. Som sekundärt effektmått utvaldes FPG som är ett bra mått på blodsockerkontroll på kort sikt.

Datainsamlingsmetod - litteratursökning

RCT-studier insamlades via en litteratursökning i två vetenskapliga publikationsdatabaser, PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) och Scopus (www.scopus.com). Sökord definierades utifrån frågeställningen, inklusions- och exklusionskriterierna och en blockstrategi användes för att få fram relevanta och hanterbara träfflistor. Alla sökblock och sökord redovisas i detalj i Bilaga 1. Resultat från litteratursökningen redovisas i Tabell 1 nedan. Totalt antal sökträffar blev 1751 artiklar.

Filtrering av systematiska översiktsartiklar gjordes i databaserna för att kontrollera att ingen annan hade tagit upp samma frågeställning. Även en kontroll av referenser från de träffar som återfanns i filtreringen samt de utvalda RCT-studierna gjordes för att öka möjligheten att hitta

randomiserade studier som inte fångats upp i den systematiska litteratursökningen. Ytterligare två artiklar hittades för närmare granskning via denna s.k. snowballing-metod.

Även The Cochrane Database of Systematic Reviews (www.cochranelibrary.com/cdsr/reviews) granskades för relevanta systematiska översiktsartiklar och inga nya artiklar hittades.

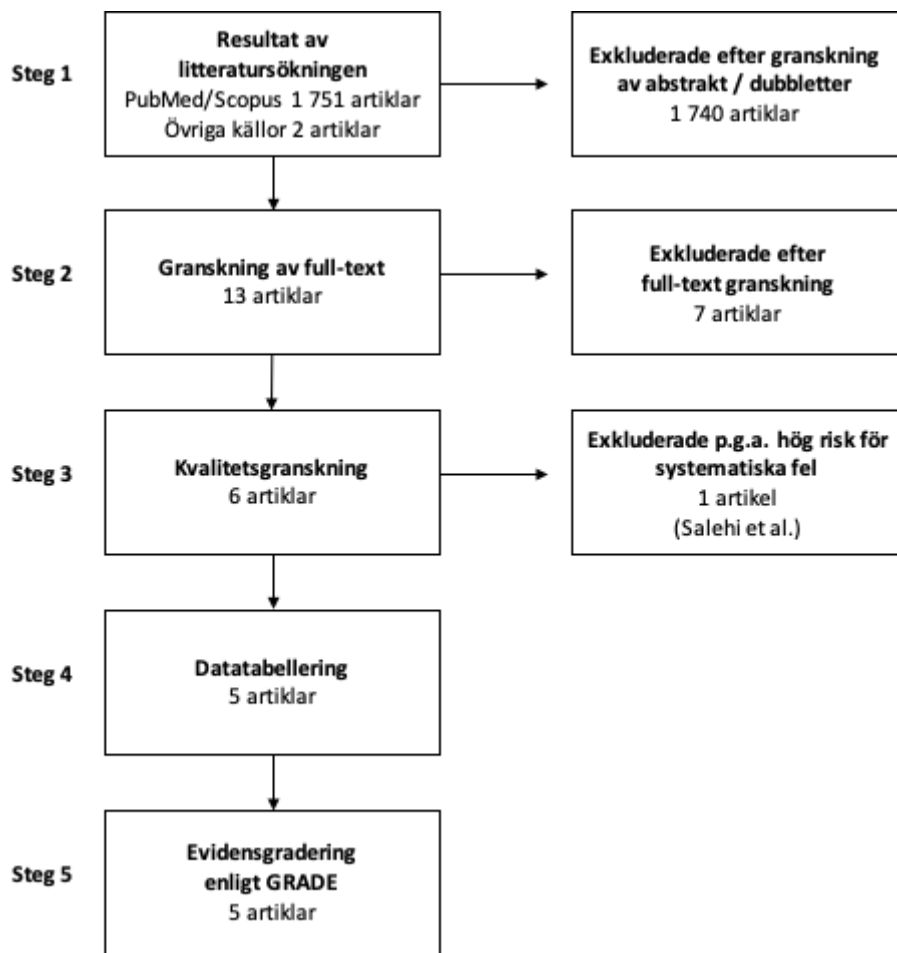
Tabell 1: Resultat av litteratursökningen i PubMed och Scopus

Sökning	Databas	Datum (2020)	Sökblock*	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda träffar**	Referens till utvalda artiklar**
1	PubMed	28 jan	1, 2, 3a, 4		1301	9	22, 25, 23, 21, 26, 27, 30, 29, 31
2	PubMed	03 feb	1, 2, 3b, 4		80	2 (2)	(25, 21)
3	Scopus	28 jan	1, 2, 3a, 4	NOT INDEX (medline)	348	3 (1)	24, 28 (21)
4	Scopus	03 feb	1, 2, 3b, 4	NOT INDEX (medline)	22	3 (3)	(24, 28, 21)
Totalt antal studier:					1751	17 (6)	

* Se Bilaga 1 för sökblock. ** Dubletter redovisas inom parentes.

Databearbetning

Varje steg av databearbetningen genomfördes först individuellt och sedan tillsammans för att jämföra resultat och komma fram till en gemensam lista av utvalda RCT-studier. Ett flödesschema av databearbetningen visas i Figur 1. I första steget granskades alla träfflistor från litteratursökningen för relevans genom läsning av artikelns titel och abstrakt. En ytterligare relevansbedömning gjordes i andra steget genom läsning av artikelns full-text och totalt sex artiklar gick vidare till nästa steg för kvalitetsgranskning. Tredje och fjärde steget, kvalitetsgranskning och datatabellering, redovisas i detalj i nästa avsnitt.



Figur 1: Flödesschema - databearbetning

Granskning av relevans och kvalitet

Av totalt 1753 artiklar som hittades i litteratursökningen gick 13 vidare till en detaljerad genomläsning av abstract och full-text [21-33]. Detta steg exkluderade tre artiklar (Bertelsen et al., Jenkins et al., och Peh et al.) på grund av att HbA1c och FPG saknades som utfallsmått. En artikel (Imai et al.) föll bort då interventionen inte stämde överens med frågeställningen. I interventionen ingick ingen förändring av måltidsfrekvens. Ytterligare två studier (Meng et al. och Parkner et al.) uteslöts på grund av en ofullständig redovisning av efterfrågade utfallsmått.

En studie föll bort (Arnold et al.) då den inkluderade deltagare med nedsatt glukostolerans i sin studiepopulation vilket var ett exklusionskriterium i denna översiktsartikel.

Papakonstantinou et al. studerade tre olika grupper: två med olika grader av nedsatt glukostolerans och en grupp med T2DM. De två grupperna gällande nedsatt glukostolerans exkluderades.

Sex artiklar gick vidare till kvalitetsgranskning: Beebe et al. [33], Kahleova et al. [26], Mercado-Asis et al. [28], Papakonstantinou et al. [23], Salehi et al. [21] och Thomsen et al. [29]. Kvalitetsgranskningen genomfördes med hjälp av SBU:s *Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier* som hämtades från <https://www.sbu.se/sv/var-metod/>. Studierna granskades individuellt för varje effektmått och sedan fördes en gemensam diskussion för att komma fram till en sammanfattande bedömning.

En studie, Salehi et al. [21], bedömdes ha en för hög risk för systematiska fel och exkluderades vid detta steg. Studien bedömdes att ha medelhög risk för selektions-, behandlings- och bedömningsbias samt hög risk för bortfalls- och rapporteringsbias. Intressekonfliktbias bedömdes till låg. I studien redovisades delar av resultat i löpande text genom att säga om effekten var signifikanta eller inte med hjälp av p-värden. Ingen övrig specifik data redovisades. Det gick inte att komma fram till någon förståelse på hur stor eller liten effekten var. Då studiekvaliteten resulterade i hög risk för systematiska fel uteslöts artikeln efter kvalitetsgranskningen.

Som ett sista steg i granskningen (fjärde steget) kontrollerades de fem kvarstående artiklarna att minst ett av de utvalda effektmåtten, HbA1c eller FPG, redovisades fullständigt. En fullständig redovisning innebär att artikeln redovisade skillnaden i effektmåttet mellan interventions- och kontrollgruppen samt statistiskt signifikans i form av ett p-värde.

Evidensgradering enligt GRADE

Totalt gick fem RCT-studier vidare till evidensgraderingen som genomfördes enligt GRADE-systemet. Separat evidensgradering utfördes av respektive författare och vägdes sedan samman till en gemensam konsensus. Klassificering av evidensstyrka togs från SBU:s handbok, *Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten*, och graderas enligt: starkt (++++), måttligt starkt (+++), begränsat (++) och otillräckligt (+) vetenskapligt underlag [19].

Resultat

Beskrivning av studier

I tabell 2 nedan redovisas en sammanfattning av de studier som i kvalitetsgranskningen fått medelhög till hög studiekvalitet. Samtliga studier har studerat måltidsfrekvensens påverkan på blodsockerkontroll och hade uppföljningsmått för antingen HbA1c eller FPG.

Tabell 2: Sammanfattande beskrivning av studier

Studie	Studiedesign	Studiepopulation (vid baseline)*	Intervention	Studiekvalitet (HbA1c/FPG)
Beebe et al., 1990, USA [33]	Randomiserad cross-over	n=6 (4/2) Ålder: 35-64 BMI: 35 HbA1c: 8.9 FPG: 5,72-9,97	Diet: Eukalorisk I1: 6 måltider/d I2: 2 små + 1 stor måltid K: 3 måltider/d Uppföljning: 26 tim.	n.a./Medelhög
Kahleova et al., 2014, Tjeckien [26]	Randomiserad cross-over	n=54 (29/25) Ålder: 30-70 BMI: 32,6 HbA1c: 7,2 FPG: ej redovisat	Diet: Kalorirestriktion I: 6 måltider/d K: 2 måltider/d Uppföljning: 12 v.	Hög/Medelhög
Mercado-Asis et al., 2005, Filippinerna [28]	RCT	n=16, (3/13) Ålder: 29-65 BMI: 25,0 HbA1c: 9,83 FPG: ej redovisat	Diet: Eukalorisk I: 3 huvudmåltider + 3 mellanmål (ej frivilliga) K: 3 huvudmåltider + 2 mellanmål (frivilliga) Uppföljning: 12 v.	Hög/ n.a.
Papakonstantino u et al., 2018, Grekland [23]	Randomiserad cross-over	n=12 (7/5), Ålder: 51,7 BMI: 32,2 HbA1c: 6,6 FPG: 5,8	Diet: Eukalorisk I: 6 måltider/d K: 3 måltider/d Uppföljning: 12 v.	Medelhög/ Medelhög
Thomsen et al., 1997, Danmark [29]	Randomiserad cross-over	n=10 (3/7) Ålder: 60 BMI: 28,1 HbA1c: 7,5 FPG: ej redovisat	Diet: Eukalorisk I: 8 måltider/d K: 3 måltider/d Uppföljning: 2 v.	Hög/n.a.

* (Män/kvinnor), BMI i kg/m², HbA1c i % och FPG i mmol/l.

Beebe et al., 1990, USA [33]

Effect of Temporal Distribution of Calories on Diurnal Patterns of Glucose Levels and Insulin Secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM).

En randomiserad cross-over studie på the Clinical Research Center of the University of Chicago som undersökte effekten av tre olika måltidsmönster på PG, serum insulin och insulinsekretion hos NIDDM. Varje måltidsintervention pågick under 26 timmar och den totala studietiden varade i två veckor. Samtliga studiedeltagare randomiserades till vilket måltidsmönster de skulle börja med.

Studiepopulationen bestod av sex personer och deltagarna hade en medelålder på 50 (+/-4). Alla deltagare gav skriftligt samtycke till medverkan. De tre olika måltidsmönster som studerades var uppdelade på A-, B- och C-interventioner. I studie A fördelades måltiderna över tre tillfällen under dagen. I studie B fördelades måltiderna in i tre stora mål som frukost, lunch och middag samt tre mellanmål. I studie C fördelades måltiderna över tre tillfällen där största kaloriintaget, 70%, intogs under middagsmåltiden, resterande 30% fördelades på frukost och lunch. Maten tillhandahölls av sjukhusets matavdelning och samtliga måltider innehöll samma andel av kolhydrater, fett och protein. Det dagliga kaloriintaget var 20% över uträknat BMR med syfte om energibalans.

Blodprov för FPG togs innan start av intervention. Övriga blodprover togs med intervall om 15-30 minuter för glukos, insulin och c-peptid under de timmar som interventionen pågick.

Resultatet visade att det inte var några signifikanta skillnader mellan A, B och C på FPG, serum insulin och insulinsekretion.

Studiekvalitet: Studien bedömdes utifrån effektmått för FPG då HbA1c ej var tillgängligt och resulterade i att ha medelhög risk för systematiska fel. Selektions- och intressekonfliktbias bedömdes till låg då samtliga deltagare var sina egna kontroller och det förelåg inga intresse- eller ekonomiska konflikter. Behandlings-, bedömnings- och rapporteringsbias bedömdes till medelhög då varken deltagare eller behandlare var blindade. Följsamheten beskrivs ej i studien däremot har all mat försetts till studiedeltagarna från sjukhusets egna kök. Studien är från 1990 och då fanns inga krav på ett förpublicerat protokoll. Bortfallsbias bedömdes till hög då bortfallet ej var redovisat.

Kahleova et al., 2014, Tjeckien [26]

Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: a randomised crossover study.

I denna studie undersöktes 54 patienter med T2DM i en randomiserad cross-over design. Syftet var att studera effekten av sex måltider per dag jämfört med två måltider per dag på kroppsvikt, leverfett, insulinresistens och betacellsfunktion. Interventionen bestod av sex

måltider per dag (tre huvudmåltider samt tre mellanmål) och kontrollen två måltider per dag (enbart frukost och lunch). Alla studiedeltagare var under en daglig kalorirestriktion enligt formeln $BMR \times 1,5 - 500$ kcal. Varje måltidsmönster följdes under 12 veckor.

Studiens resultat visade en signifikant skillnad mellan intervention och kontroll för kroppsvikt, leverförfettning, C-peptid nivåer och FPG. Det visade sig att interventionen minskade FPG med $-0,47$ mmol/l och kontrollen med $-0,78$ mmol/l. Skillnaden mellan intervention och kontroll var signifikant - en försämring i FPG på $+0,31$ mmol/l ($p=0,004$). Studien kunde inte visa någon effekt mellan måltidsmönstren på HbA1c ($-0,23\%$ vs. $-0,25\%$, $p=0,08$).

Studiekvalitet: Studien bedömdes utifrån HbA1c och FPG och resulterade i att ha låg respektive medelhög risk för systematiska fel. Selektions-, bortfalls-, rapporterings- och intressekonfliktbias bedömdes till låg då deltagarna var sin egna kontroll, en noggrann ITT-analys redovisades, studien hade följt ett tydligt förpublicerat protokoll och det förelåg inga intresse- eller ekonomiska konflikter. Behandlingsbias bedömdes till medelhög då varken prövare eller studiedeltagare var blindade samt att studiedeltagarna inte hade exponerats på samma sätt. Hälften av deltagarna fick färdiga måltider och den andra hälften fick laga maten själva. Bedömningsbias bedömdes till låg för HbA1c då utfallet var mätt vid optimala tidpunkter som baseline, efter tolv veckor och efter 24 veckor. För FPG bedömdes bedömningsbias till medelhög då utfallet borde ha följts upp mer löpande.

Mercado-Asis et al., 2005, Filippinerna [28]

Single blinded randomized clinical trial on comparison of glycemic control and episodes of hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus patients on conventional diet versus automatic snacking.

En prospektiv RCT studie där syftet med studien var att undersöka följsamheten till medicinering vid T2DM. De undersökte två olika måltidsmönster och dess inverkan på blodsockerkontroll. De två olika måltidsmönstren bestod av ”conventional dieting” (tre huvudmåltider samt två valfria mellanmål) och ”automatic snacking” (tre huvudmåltider samt tre mellanmål som vardera skulle intas två timmar efter huvudmålet). De utfallsmått som användes var antal upplevda hypoglykemier och HbA1c. Utvärdering gjordes vid baseline och efter tre månader.

Patienter rekryterades från University of Santo Tomas Hospital, Filippinerna. Studiepopulationen bestod av 16 vuxna varav alla fullföljde studien. En registrerad dietist randomiserade in personerna till vilket måltidsmönster de skulle följa. Samtliga måltidsmönster utformades för att deltagarna skulle vara i energibalans.

Resultatet visade att HbA1c minskade i båda interventionerna men det fanns inga signifikanta skillnader mellan grupperna ($p=0,47$). I gruppen med ”automatic snacking” var tendensen till

minskning störst. Deltagarna i ”automatic snacking” hade signifikant färre hypoglykemier än dem i ”conventional dieting” ($p=0,001$), vilket enligt författaren kunde tyda på bättre följsamhet till medicineringen. Båda grupperna gick ned i vikt.

Studiekvalitet: Studien bedömdes utifrån HbA1c då FPG ej var tillgängligt och resulterade i att ha låg risk för systematiska fel. Grupperna var sammansatta på liknande sätt, HbA1c var mätt på optimala tidpunkter, självrapporterade hypoglykemier har skett enligt instruktion, det fanns inga bortfall och det förelåg inga intresse- eller ekonomiska konflikter.

Papakonstantinou et al., 2018, Grekland [23]

Effects of 6 vs 3 eucaloric meal patterns on glycaemic control and satiety in people with impaired glucose tolerance or overt type 2 diabetes: A randomized trial.

En 24 veckors cross-over studie med syfte om att studera effekt på blodsockerkontroll och mättnad mellan två olika måltidsmönster, sex eller tre måltider per dag, vid viktstabilitet. Patienterna som rekryterades hade nedsatt glukostolerans eller T2DM och delades in i tre grupper beroende på utfall av OGTT-test. Studiepopulationen bestod av 47 personer (15 i IGT-A, 20 i IGT-B och tolv i T2DM).

Deltagarna rekryterades från Attikon University Hospital i Grekland och alla gav skriftligt godkännande för medverkan. Vid baseline kontrollerades hur väl deltagarna följde en medelhavskost enligt ett scoresystem. Medelscore i gruppen var 32,1 (+/-4) vilket stämde överens med övrig grekisk population. Möjliga score var 0-55.

Vilket måltidsmönster deltagarna skulle följa randomiserades av en dator. Följsamheten kontrollerades genom att alla deltagare registrerade vad de åt och drack och utvärderades av en dietist varannan vecka. HbA1c och blodlipidprofiler undersöktes i början av studien och efter varje avslutad interventionsperiod. En VAS-skala användes för att deltagarna skulle kunna skatta hunger, mättnad och önskemål om att äta.

Resultatet visade att hos deltagare med T2DM förbättrades HbA1c och PG signifikant vid intag av sex måltider per dag jämfört med tre ($p<0,001/p=0,02$). I alla grupper minskade hunger och upplevt behov av att äta vid regim om sex måltider jämfört med tre. Det var inga skillnader i lipidprofilerna interventionerna emellan.

Studiekvalitet: Studien bedömdes utifrån HbA1c och FPG till medelhög risk för systematiska fel. Selektionsbias, rapporteringsbias och intressekonfliktbias bedömdes till låg då deltagarna var sina egna kontroller, inga intresse- eller ekonomiska konflikter förelåg och studien har följt ett i förväg publicerat protokoll. Behandlings-, bedömnings-, bortfalls och rapporteringsbias bedömdes vara medelhög. Varken deltagare, behandlare eller provare var blindade, bortfallet motsvarade ca 14 % och fler utfallsmått har redovisats än vad som angavs i förpublicerat protokoll.

Thomsen et al., 1997, Danmark [29]

Comparison of the effects of two weeks' intervention with different meal frequencies on glucose metabolism, insulin sensitivity and lipid levels in non-insulin-dependent diabetic patients.

En cross-over studie med syftet om att jämföra två olika måltidsmönster på glukosmetabolism, lipidnivåer och blodtryck hos NIDDM. Varje intervention pågick i två veckor och bestod av antingen tre eller åtta måltider. Energiintaget skulle motsvara viktstabilitet. Fruktosamin, HbA1c, FPG och lipidprofil undersöktes vid baseline och efter varje interventionsperiod.

Följsamheten kontrollerades med hjälp av att deltagarna vägde och registrerade vad de åt och drack. Vid perioden av åtta måltider delades även fem mellanmål ut. De tre huvudmålen fick båda grupperna stå för själva. Mellan interventionerna hade deltagarna en washout period.

Båda grupperna gick ned i vikt men det var inga signifikanta skillnader grupperna emellan. Det var inga skillnader i FPG, fruktosamin, HbA1c och blodtryck. För medelvärdet av FFA fanns signifikanta skillnader och var lägre i interventionen om tre måltider ($p=0,05$). HDL var lägre i interventionen om åtta måltider men det var inga signifikanta skillnader på ratio mellan LDL-HDL måltidsinterventionerna emellan.

Studiekvalitet: Studien bedömdes utifrån HbA1c då FPG ej var tillgängligt och resulterade i att ha låg risk för systematiska fel. Bortfalls-, selektions-, intressekonflikt-, och rapporteringsbias bedömdes till låg då det inte fanns några bortfall eller förelåg risk för intresse- eller ekonomiska konflikter. Studien publicerades 1997 och då ingick inte offentlig registrering av studieprotokollet i standardförfarandet. Behandlingsbias och bedömningsbias bedömdes till medelhög då varken studiedeltagarna eller prövare var blindade och HbA1c kräver längre tid för att visa effekt.

Tabell 3: Studieresultat - HbA1c i %

	Effekt i interventionsgrupp (I)	Effekt i kontrollgrupp (K)	Interventions-effekt (I-K)	P-värde för differens
Beebe et al.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kahleova et al.	- 0,23	- 0,25	+ 0,02	0,08
Mercado-Asis et al.	- 1,24	- 0,91	- 0,34	0,47
Papakonstantinou et al.	- 0,37	0	- 0,37	< 0,001
Thomsen et al.	- 0,2	- 0,2	0	0,21

Tabell 4: Studieresultat - Fasteplasmaglukos i mmol/l

	Effekt i intervention-grupp (I)	Effekt i kontroll-grupp (K)	Interventions-effekt (I-K)	P-värde för differens
Beebe et al.	I1(B): - 1,22 I2(C): + 0,12	(A) - 0,39	I1: - 0,83 I2: + 0,51	I1: > 0,05 I2: > 0,05
Kahleova et al.	- 0,47	- 0,78	+ 0,31	0,004
Mercado-Asis et al.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Papakonstantinou et al.	- 0,33	- 0,32	- 0,01	> 0,05
Thomsen et al.	n.a.	n.a.	n.a.	0,47

Evidensgradering

De utvalda effektmåtten bedömdes var och en för sig enligt GRADE. Det primära effektmåttet HbA1c utgick från en preliminär evidensstyrka om starkt vetenskapligt underlag (++++) då studierna var RCT- (en styck) eller randomiserad cross-over studier (tre stycken). Det fick slutligen bedömning om begränsat vetenskapligt underlag (++) då nedgradering gjordes för precision och överensstämmelse.

Det sekundära effektmåttet FPG utgick från en preliminär evidensstyrka om starkt vetenskapligt underlag (++++) då samtliga studier bestod av randomiserade cross-over studier. Det fick slutligen bedömning om begränsat vetenskapligt underlag (++) då

nedgradering gjordes för överensstämmelse och osäkerhet gällande precision och överförbarhet.

Tabell 5: Evidensstyrka

	Effektmått	
	HbA1c	FPG
Antal studier	4	3
Risk för bias	Inga problem (0)	Inga problem (0)
Överensstämmelse	-1	-1
Överförbarhet	?	?
Precision	-1	?
Publikationsbias	Inga problem (0)	Inga problem (0)
Evidensstyrka	2	2

HbA1c

Risk för bias bedömdes till inga begränsningar då de fyra inkluderade studierna bedömdes ha medelhög till hög kvalitet och därmed låg risk för selektions-, behandlings-, bedömnings-, bortfalls-, rapporterings- och intressekonfliktbias.

I överensstämmelsen mellan studierna bedömdes det finnas osäkerhet. En av fyra studier visade signifikant resultat av det valda effektmåttet (-1).

Överförbarheten mellan studierna bedömdes till viss osäkerhet. Populationerna skilde sig åt, i vissa fall, från Sverige och var inte direkt överförbara. Dock har interventionerna skett inom en och samma population och det som undersöktes var måltidsfrekvensen och dess effekt på HbA1c (?).

Den sammanvägda precisionen bedömdes till oprecisa data. Det grundade sig på att trots signifikant resultat var studiepopulationen inte tillräckligt stor (-1).

Det bedömdes ej finnas problem kring publikationsbias då det inte fanns någon risk för intressekonflikt.

FPG

Risk för bias bedömdes till inga begränsningar då de tre inkluderade studierna bedömdes ha medelhög till hög kvalitet och därmed låg risk för selektions-, behandlings-, bedömnings-, bortfalls-, rapporterings- och intressekonfliktbias.

I överensstämmelsen mellan studierna bedömdes det finnas osäkerhet. En utav tre studier visade signifikant resultat av det valda effektmåttet (-1).

Överförbarheten mellan studierna bedömdes till något bristfällig. Populationerna skilde sig åt, i vissa fall, från Sverige och var inte direkt överförbara. Dock har interventionerna skett inom en och samma population och det som undersöktes var måltidsfrekvensen och dess effekt på FPG (?).

Den sammanvägda precisionen bedömdes till oprecisa data. Det grundar sig i att trots signifikant resultat var studiepopulationen inte tillräckligt stor. Dock var det den studie som visade på signifikant skillnad den studie med störst population (?).

Det bedömdes ej finnas problem gällande publikationsbias då det inte fanns någon risk för intressekonflikt.

Summan av smärre brister resulterar i nedgradering av ett steg (-1).

Slutsats evidensgradering

Det finns begränsad vetenskaplig evidens (++) att måltidsfrekvens har någon påverkan på HbA1c hos individer med T2DM.

Det finns begränsad vetenskaplig evidens (++) att måltidsfrekvens har någon påverkan på FPG hos individer med T2DM.

Diskussion

Syftet med denna översiktsartikel är att undersöka om måltidsfrekvensen har en effekt på HbA1c eller FPG hos vuxna med T2DM. HbA1c har fastställts som primärt effektmått och FPG som sekundärt. Totalt har fem stycken RCT-studier hittats som redovisar minst ett av dessa effektmått för att inkluderas i en sammanvägande slutsats. Efter en detaljerad analys av de inkluderade studierna har författarna av denna översiktsartikel bedömt att det finns begränsad vetenskaplig evidens för att måltidsfrekvens har en effekt på HbA1c eller FPG hos vuxna med T2DM.

Metoddiskussion

Begränsningar med arbetet i översiktsartikeln borde lyftas fram. Författarnas tidigare erfarenhet av kliniska studier inom olika kostmönster och dess effekt på blodglukoskontroll är begränsad. Tidigare erfarenhet är också av särskild vikt när det kommer till de mer subjektiva delarna av en systematisk granskning av litteraturen såsom kvalitetsgranskning och evidensgradering.

Den metod som har använts i översiktsartikeln skulle även den kunna skapa felkällor. Relevanta kliniska studier kan ha missats i den litteratursökning som genomfördes. Sökningen begränsades till två databaser, PubMed och Scopus, och sökstrategier, val av sökord och formulering av söksträngar, kan ha gjort att viktiga studier inte inkluderades i träfflistor. Dessutom resulterade litteratursökningen i ett stort antal träffar, över 1300, i PubMed som behövde granskas av författarna vilket ökar risken att relevanta studier har missats vid detta moment.

De utvalda RCT-studierna kan även dessa ha bidragit till begränsningar i det genomförda arbetet. Fyra av de fem studier som analyserades har färre än 16 deltagare som är få i förhållande till andra studier och översiktsartiklar som har upptäckts under arbetets gång. I studien av Salehi et al. hänvisar författarna till en power-beräkning som visar att en studiepopulation på 84 deltagare är tillräckligt för att upptäcka en signifikant skillnad mellan interventions- och kontrollgrupp när det gäller FPG [20]. Dessutom sätter den svenska Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) minst 50 deltagare som ett inklusionskriterium i deras systematiska granskningar av kostrekommendationer till personer med diabetes och glukosintolerans [11]. Det är däremot till studiernas fördel att en cross-over design använts eftersom det då krävs färre antal deltagare och hänsyn till signifikanta skillnader i baselinevariabler ej behöver tas.

Det är av vikt att även lyfta fram att ingen av de utvalda RCT-studierna har en uppföljningstid längre än tolv veckor. Detta begränsar möjligheten att dra slutsatser om en interventionseffekt över en längre tidsperiod. Dessutom hade en studie, Beebe et al., en

relativt kort uppföljningstid på 26 timmar per intervention och därför kan studiens jämförbarhet med de andra ifrågasättas.

Resultatsdiskussion

Syftet i denna översiktsartikel var att studera måltidsfrekvensens påverkan på blodglukoskontroll och ifall det finns ett visst antal måltider som kan förbättra blodglukosnivåerna hos vuxna med T2DM. Med detta som bakgrund definierades HbA1c som ett primärt mått för en interventionseffekt på blodglukoskontroll och FPG som ett sekundärt mått. Fyra av de utvalda studierna redovisade resultat för det primära måttet och en studie kunde visa en signifikant effekt på deltagarnas HbA1c värden. Papakonstantinou et al. visade att interventionen ledde till en minskning i HbA1c med -0,37 % jämfört med kontroll ($p < 0,001$). Denna minskning tyder på att en ökad måltidsfrekvens från tre till sex måltider per dag kan leda till en förbättring i blodglukoskontroll.

Däremot kunde de andra tre studierna som redovisade data för HbA1c inte visa någon signifikant effekt. Mercado-Asis et al. kunde visa en relativ stor skillnad i effekt på HbA1c mellan I- och K-gruppen (-0,34%) men denna skillnad var inte signifikant ($p = 0,47$). En förklaring kan vara att antalet studiedeltagare var för få (åtta per grupp) för att ha tillräckligt med power. Thomsen et al. hade en uppföljningstid på två veckor som är en väldigt kort tid för att se någon effekt på HbA1c.

För det sekundära effektmåttet FPG visades ett liknande resultat. En av tre studier kunde visa en signifikant effekt men i motsatt riktning. Kahleova et al. visade att ett ökat antal måltider ledde till en försämring i FPG hos I jämfört med K (+0,31 mmol/l, $p = 0,004$). En fördel med Kahleova et al. är att studien hade ett betydligt större antal deltagare ($n = 54$) jämfört med de andra studierna i detta arbete vilket förstärker deras resultat. Däremot var varken HbA1c eller FPG valt som utfallsmått i det förpublicerade studieprotokollet. Risken att studiens författare har hittat en effekt genom datamanipulering behöver hållas i åtanke.

De andra två studierna visade ingen effekt på FPG. Däremot hade Beebe et al. en relativ stor förändring i FPG hos både I1 och I2, -0,83 respektive +0,51 mmol/l, jämfört med K ($p > 0,05$). Detta tyder på att studien inte hade tillräckligt med power med bara sex deltagare. Något mer som är av intresse då effekten gick åt motsatt håll är att det möjligtvis beror på hur de dagliga kostmönstrena skilde sig åt från varandra mellan I1 och I2. I1 hade sex måltider utspridda över dagen och I2 tre måltider där 70% av kalorierna intogs senare på dagen vid middagsmåltiden.

Det är också viktigt att lyfta fram hur studiedesignen i Kahleova et al. skilde sig från de andra studierna. I de andra studierna handlade kontrollinterventionen om ett mindre antal måltider men i Kahleova et al. intogs de två måltiderna som frukost och lunch innan klockan 12. I resultatet av I2-interventionen i studien från Beebe et al. tenderar blodsockerkontroll hos vuxna med T2DM vara kopplat till vilken tid på dagen man äter.

Sammanfattningsvis visade två studier en signifikant effekt av ett ökat antal måltider på HbA1c och FPG - en studie per effektmått. Däremot var interventionseffekt från var och en i motsatt riktning från varandra: en förbättring på HbA1c (-0,37%) och en försämring på FPG (+0,31 mmol/l).

Det nationella och globala perspektivet

Som nämnts tidigare är T2DM en sjukdom som påverkar både Sverige och hela världen och prevalensen av diabetes framförallt typ 2 ökar kontinuerligt från år till år. The International Diabetes Federation räknar med en 50% ökning av insjuknande i typ 1- och typ 2-diabetes till cirka 700 miljoner människor år 2045. Statistiken visar en stark koppling mellan den ökade prevalensen av T2DM samt övervikt och fetma [1]. Därför är diabetesforskning ett viktigt område för framtiden där nya kliniska fynd är applicerbara på en global skala.

Även om en ny behandling för T2DM identifieras behöver man ta hänsyn till den kulturella aspekten på en mer lokal nivå. Detta är särskilt viktigt när det handlar om interventioner som påverkar kost och måltidsmönster. Livsmedelsval, fördelning av makronutrientier och måltidsordning varierar mycket från land till land. Ett exempel är i länder där en majoritet av befolkningen är utövande muslimer. Ett införande av nya riktlinjer om måltidsfrekvens med sex måltider per dag skulle då kunna strida mot individens tro i samband med Ramadan.

En annan variabel som bör tas in är de olika nivåer av beredskap som finns i varje lands sjukvårdssystem att kunna implementera nya rekommendationer. En ny behandling för T2DM-patienter skulle innebära ändring i rutiner, nya resurser, kompetens samt en ökad ekonomisk kostnad på kort sikt. Förhoppningsvis skulle den nya behandlingsmetoden leda till en lägre kostnad för samhället över tid.

Jämställt, jämlikt och övriga befolkningsgrupper

T2DM är ett stort globalt problem och påverkar alla befolkningssegment. Prevalens av T2DM är relativt jämnt fördelad mellan män och kvinnor men prevalensen stiger signifikant med åldern. Statistik för diabetes typ 1 och 2 visar en prevalens på 1,4% bland vuxna i 20-24 årsåldern och 19,9% för vuxna från 75-79 år [1]. Som beskrivet ökar sjukdomen i jämn takt hos både män och kvinnor. Detta talar för vikten av att göra förebyggande insatser utifrån individens enskilda behov. Det finns idag insatser som kan bidra till att försena eller förebygga både uppkomsten av T2DM eller de komplikationer som hör sjukdomen till. Preventionsarbetet omfattar delar som fysisk aktivitet, hälsosam kost, rökstopp och att uppnå eller bibehålla en hälsosam vikt [2]. Det är därför betydelsefullt att preventionsarbetet riktar sig till den som har behov av att få stöd i ovan nämnda delar oavsett om individen är en man eller kvinna. Det finns en teori om att T2DM kommer att vara ett större problem hos barn och ungdomar på grund av en ökad prevalens av övervikt och fetma. Andra riskgrupper som har identifierats i Nordamerika inkluderar vissa Native Americans, American-Hispanic,

Afro-American samt barn och ungdomar i Japan och Kina [1].

Slutsats

Slutsatsen av denna översiktsartikel är att det finns begränsad vetenskaplig evidens (++) att en ändring i daglig måltidsfrekvens har någon effekt på varken HbA1c eller fasteplasmaglukos hos vuxna med T2DM. Papakonstantinou et al. och Kahleova et al. har kunnat bevisa effekt på dessa utfallsmått men i motsatt riktning. Därför bedöms evidensen till begränsad och ej tillräcklig för att ändra de befintliga kliniska riktlinjer som rekommenderas gällande måltidsordning och T2DM.

Det är viktigt att poängtera att denna översiktsartikel handlar om måltidsfrekvens och dess inverkan på blodglukoskontroll hos vuxna med T2DM. Oavsett vilken slutsats som dras gällande måltidsfrekvensens påverkan på HbA1c eller FPG som enskild faktor kan måltidsordningen fortfarande vara av betydelse i samband med behandlingsstrategin vid T2DM. Regelbundna matvanor, tre huvudmåltider samt ett till tre mellanmål, ges som råd till personer med både typ 1- och typ 2-diabetes med syfte om att underlätta skötseln av diabetessjukdomen [12]. Eftersom många individer med T2DM även har en samsjuklighet med övervikt och fetma är viktminskning oftast en central del av behandlingen. För att uppnå följsamhet till en kost med en energirestriktion och därmed komma åt en viktminskning har regelbundna måltider setts vara en framgångsfaktor [14].

Även om antalet måltider per dag inte verkar ha någon effekt på blodglukoskontroll kan olika måltidsmönster under en dag vara av intresse för framtidens forskning. Kahleova et al. påvisade en positiv effekt på FPG hos deltagare som åt alla sina måltider innan klockan 12. Detta skulle kunna innebära att kroppen har en bättre förmåga att reglera blodglukos tidigare på dagen. Dessutom är ett kostmönster baserad på intermittent fasta ett intressant område för vidare forskning för att se hur detta skulle kunna påverka blodglukoskontroll hos individer med T2DM. Hittills har studier fokuserat mest på antal måltider under ett dygn och inte över exempelvis en hel vecka.

Referenser

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas - Ninth edition [Internet]. Brussels: International Diabetes Federation; 2019 [citerad 2020-03-08]. Hämtad från: <https://www.diabetesatlas.org/en/resources/>.
2. World Health Organization. Diabetes - Key facts [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018. [uppdaterad 2018-10-30; citerad 2020-03-08]. Hämtad från: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
3. Svenska Diabetesförbundet. Diabetes i världen [Internet]. Stockholm: Svenska Diabetesförbundet; 2017 [uppdaterad 2017-10-12; citerad 2020-02-24] Hämtad från: <https://www.diabetes.se/diabetes/lar-om-diabetes/diabetes-i-varlden/>.
4. Gudbjörnsdottir S, Svensson A-M, Eliasson B, Eeg-Olofsson K, Björck S, Linder E, et al. Nationella Diabetesregistret, årsrapport 2018 [Internet]. Göteborg: Nationella Diabetesregistret; 2018. [citerad 2020-03-08]. Hämtad från: <https://www.ndr.nu/#/blanketter>.
5. Svenska Diabetesförbundet. Diabetes i siffror [Internet]. Stockholm: Svenska Diabetesförbundet; 2017 [uppdaterad 2017-10-12; citerad 2020-02-24] Hämtad från: <https://www.diabetes.se/diabetes/lar-om-diabetes/diabetes-i-siffror/>.
6. Nahikian-Nelms M. Nutrition therapy and pathophysiology. Third ed: Boston, MA : Cengage; 2020.
7. World Health Organization. Classification of Diabetes Mellitus [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019. [citerad 2020-03-08]. Hämtad från: <https://www.who.int/publications-detail/classification-of-diabetes-mellitus>.
8. Socialstyrelsen. Målnivåer för diabetesvård - Uppföljning och översyn 2017 [uppdaterad 2017-09-26; citerad 2020-03-08]. Hämtad från: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/kunskapsstod/2017-9-26.pdf>.
9. Berne C, Fritz T. Diabetes Mellitus [Internet]. Läke-medelsverket; 2018 [uppdaterad 2018-09-28; citerad 2020-02-12]. Hämtad från: https://lakemedelsboken.se/kapitel/endokrinologi/diabetes_mellitus.html#k1_4.
10. diabeteshandboken.se. Vad är ett bra HbA1c? [Internet]. diabeteshandboken.se; 2017 [uppdaterad 2017-10-30; citerad 2020-02-12]. Hämtad från: <https://www.diabeteshandboken.se/inneh%C3%A5ll/10.-vad-%C3%A4r-ett-bra-hba1c-13754543>.
11. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Mat vid diabetes - En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2010. Report No.: 201.
12. Socialstyrelsen. Kost vid diabetes - en vägledning till hälso- och sjukvården. Västerås: Socialstyrelsen; 2011.
13. 1177 Vårdguiden. Mat vid diabetes typ 2 [Internet]. 1177 Vårdguiden; 2017 [uppdaterad 2017-02-17; citerad 2020-02-19]. Hämtad från:

<https://www.1177.se/Vastra-Gotaland/sjukdomar--besvar/diabetes/diabetes-typ-2/mat-vid-diabetes-typ-2/>.

14. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Mat vid fetma - En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2013. 218.
15. Fábry P, Hejl Z, Fodor J, Braun T, Zvolankova K. The Frequency of meals. Its relation to overweight, hypercholesterolaemia, and decreased glucose-tolerance. *Lancet*. 1964;2(7360):614-5.
16. Ma Y, Bertone ER, Stanek EJ, 3rd, Reed GW, Hebert JR, Cohen NL, et al. Association between eating patterns and obesity in a free-living US adult population. *Am J Epidemiol*. 2003;158(1):85-92.
17. Holmback I, Ericson U, Gullberg B, Wirfalt E. A high eating frequency is associated with an overall healthy lifestyle in middle-aged men and women and reduced likelihood of general and central obesity in men. *Br J Nutr*. 2010;104(7):1065-73.
18. Mekary RA, Giovannucci E, Willett WC, van Dam RM, Hu FB. Eating patterns and type 2 diabetes risk in men: breakfast omission, eating frequency, and snacking. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(5):1182-9.
19. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: en handbok. Second ed. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2014.
20. Forslund HB. Meal patterns and obesity - does snacking play a role? [doctoral thesis]. Gothenburg: The Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg; 2006.
21. Salehi M, Kazemi A, Hasan Zadeh J. The effects of 6 isocaloric meals pattern on blood lipid profile, glucose, hemoglobin a1c, insulin and malondialdehyde in type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. *Iran J Med Sci*. 2014;39(5):433-9.
22. Peh EWY, Koecher K, Menon R, Henry CJ. Breakfast consumption modulates postprandial glycaemic, insulinaemic and NEFA response in pre-diabetic Asian males. *Br J Nutr*. 2020;123(6):664-72.
23. Papakonstantinou E, Kontogianni MD, Mitrou P, Magriplis E, Vassiliadi D, Nomikos T, et al. Effects of 6 vs 3 eucaloric meal patterns on glycaemic control and satiety in people with impaired glucose tolerance or overt type 2 diabetes: A randomized trial. *Diabetes Metab*. 2018;44(3):226-34.
24. Meng Z, Overland J, Shen X, Wu X, Wang Y, Liu Y. Glycaemic response to three main meals or five smaller meals for patients on rapid-acting insulin. *Australian Journal of Advanced Nursing*. 2018;35(3):14-20.
25. Imai S, Kajiyama S, Hashimoto Y, Nitta A, Miyawaki T, Matsumoto S, et al. Consuming snacks mid-afternoon compared with just after lunch improves mean amplitude of glycaemic excursions in patients with type 2 diabetes: A randomized crossover clinical trial. *Diabetes Metab*. 2018;44(6):482-7.
26. Kahleova H, Belinova L, Malinska H, Oliyarnyk O, Trnovska J, Skop V, et al. Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a

- reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia*. 2014;57(8):1552-60.
27. Parkner T, Nielsen JK, Sandahl TD, Bibby BM, Jensen BS, Christiansen JS. Do all patients with type 2 diabetes need breakfast? *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(6):761-3.
 28. Mercado-Asis LB, Siguan-Crisaldo A, Flavier AAS, Gabriel AG, De Castro EF, De Jesus MRS, et al. Single blinded randomized clinical trial on comparison of glycemic control and episodes of hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus patients on conventional diet versus automatic snacking. *Santo Tomas Journal of Medicine*. 2005;52(4):140-6.
 29. Thomsen C, Christiansen C, Rasmussen OW, Hermansen K. Comparison of the effects of two weeks' intervention with different meal frequencies on glucose metabolism, insulin sensitivity and lipid levels in non-insulin-dependent diabetic patients. *Ann Nutr Metab*. 1997;41(3):173-80.
 30. Arnold L, Mann JI, Ball MJ. Metabolic effects of alterations in meal frequency in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1997;20(11):1651-4.
 31. Bertelsen J, Christiansen C, Thomsen C, Poulsen PL, Vestergaard S, Steinov A, et al. Effect of meal frequency on blood glucose, insulin, and free fatty acids in NIDDM subjects. *Diabetes Care*. 1993;16(1):4-7.
 32. Jenkins DJ, Ocana A, Jenkins AL, Wolever TM, Vuksan V, Katzman L, et al. Metabolic advantages of spreading the nutrient load: effects of increased meal frequency in non-insulin-dependent diabetes. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(2):461-7.
 33. Beebe CA, Van Cauter E, Shapiro ET, Tillil H, Lyons R, Rubenstein AH, et al. Effect of temporal distribution of calories on diurnal patterns of glucose levels and insulin secretion in NIDDM. *Diabetes Care*. 1990;13(7):748-55.

Bilaga 1: Litteratursökning - sökblock och nyckelord

Block	Sökord
1 - Diabetes	MeSH Terms: Diabetes mellitus Title/Abstract (fritext): diabetes, prediabetes, pre-diabetes, prediabetic, pre-diabetic prediabetics, pre-diabetics
2 - Blood glucose	MeSH Terms: Glycated hemoglobin A, blood glucose, glucose tolerance test Title/Abstract (fritext): "glycated hemoglobin a", hba1c, "blood glucose", "plasma glucose", ogtt
3a - Meal/Eating pattern	MeSH Terms: Diet, diabetic Title/Abstract (fritext): "eating pattern", "eating patterns", "meal pattern", "meal patterns", "eating frequency", "eating frequencies", "meal frequency", "meal frequencies", "diet pattern", "diet patterns", "dietary pattern", "dietary patterns", breakfast, snacks, "food intake", mealtime, "meal time", "meal timing", "meal-time", "meal-timing"
3b - Gorging, nibbling	Title/Abstract (fritext): snack*, nibbling, gorging
4 - RCT studies	Title/Abstract (fritext): random*, blind*

Varje sökning genomfördes med hjälp av Boolean operators exempelvis OR och AND. Sökord inom varje block kombinerades med operator OR och alla block kopplades ihop med operator AND för att skapa den fullständiga sökningen eller söksträngen.

Som illustrativt exempel i PubMed:

Block 1: Diabetes mellitus[MeSH Terms] **OR** diabetes[Title/Abstract] **OR** prediabetes[Title/Abstract] **OR** pre-diabetes[Title/Abstract] **OR** ...

AND

Block 2: Glycated hemoglobin A[MeSH Terms] **OR** blood glucose[MeSH Terms] **OR**
HbA1c[Title/Abstract] **OR** ...

AND

...Etc.

För varje databas genomfördes två olika sökningar: en huvudsökning med sökblock 1, 2, 3a, och 4; och ytterligare en sökning med sökblock 1, 2, 3b och 4 för att inkludera sökorden “nibbling”, “gorging” och “snacks” eller “snacking”. Dessa sökningar gjordes separat för att effektivisera arbetet på grund av att de sistnämnda sökorden identifierades efter träfflistan från huvudsökningen hade gått igenom en första granskning.

Den enda avgränsningen NOT INDEX (medline) användes i Scopus-databasen för att filtrera bort alla artiklar som redan fanns i PubMed.