

Bära eller brista?

**En systematisk litteraturöversikt av
aroniabärets effekt på blodtrycket
hos väsentligen friska vuxna**

Maria Larsson och Torsten Sällström

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Klara Sjögren
Examinator: Sofia Klingberg

Sahlgrenska akademien



Sammanfattning

Titel: Bära eller brista – En systematisk litteraturöversikt av aroniabärets effekt på blodtrycket hos väsentligen friska vuxna
Författare: Maria Larsson & Torsten Sällström
Handledare: Klara Sjögren
Examinator: Sofia Klingberg
Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete: Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum: 2021-05-26

Bakgrund: Hjärt- kärlsjukdom är den främsta orsaken till förtida död i Sverige. Högt blodtryck är den enskilt viktigaste bakomliggande riskfaktorn. Kostförändring, som en del av livsstilsintervention, är en betydelsefull del av behandlingsstrategin. Livsmedel med högt innehåll av antocyaniner, har visat lovande resultat både i laboratoriestudier och observationsstudier på befolkningsnivå. Aroniabäret är en av de rikaste källorna till antocyaniner som vi känner.

Syfte: Att undersöka det vetenskapliga underlaget för att konsumtion av aroniabär, eller produkter av dessa, bidrar till att sänka det systoliska (SBT) eller diastoliska blodtrycket (DBT).

Sökväg: Den systematiska litteratursökningen genomfördes i PubMed och Scopus. Sökorden som användes var *Aronia melanocarpa*, *chokeberry*, *blood pressure*, *hypertension*, *SBP*, *DBP*, *blind* och *random*.

Urvalskriterier: För att inkluderas skulle studierna vara randomiserade och placebokontrollerade, ha SBT och DBT som utfallsmått och vara utförd på vuxna, väsentligen friska människor (18-70 år) utan pågående blodtrycksmedicinering. Interventionen skulle bestå av enbart aronia och fick inte kombineras med andra behandlingar.

Datainsamling och analys: Sökningen resulterade i 16 unika träffar. Fem av dessa uppfyllde inklusionskriterierna och kvalitetsgranskades enligt mall från SBU. Samtliga bedömdes ha tillfredsställande kvalitet. Sammanvägningen av resultat gjordes med stöd av en forest plot och resultatets tillförlitlighet bedömdes enligt GRADE metoden.

Resultat: Den totala studiepopulationen bestod av 337 individer. Aroniainterventionen gavs i form av extrakt eller juice under fyra till 24 veckors tid. Resultaten uppvisade viss heterogenitet i fråga om effektmåttens riktning. Utifrån det sammanvägda resultatet konstaterades ingen signifikant effekt på blodtrycket i endera riktningen. En tendens till sänkning anades gällande SBT.

Slutsats: Konsumtion av aronia har inte någon statistiskt signifikant effekt på vare sig det systoliska eller diastoliska blodtrycket hos friska vuxna utan hypertoni. Den sammanvägda bedömningen av resultatets tillförlitlighet gav ett måttligt (+++) vetenskapligt underlag för resultatet gällande såväl SBT som DBT.

Nyckelord: *Aronia*, *polyfenoler*, *antocyaniner*, *kardiovaskulär sjukdom*, *blodtryck*, *SBT*, *DBT*

Abstract in English

Title: Berries under pressure. A systematic review of randomized controlled trials of the effect of *Aronia melanocarpa* on blood pressure in generally healthy adults.
Author: Maria Larsson & Torsten Sällström
Supervisor: Klara Sjögren
Examiner: Sofia Klingberg
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits
Date: May 26th, 2021

Background: Hypertension is a major risk factor contributing to widespread mortality and morbidity worldwide. Dietary interventions, as part of lifestyle changes, have proven to be an effective therapeutic strategy. Foods high in anthocyanins have shown promising results in laboratory experiments, as well as in epidemiological studies. Chokeberries (*Aronia melanocarpa*) are among the richest known sources of anthocyanins.

Objective: To investigate the scientific evidence supporting that consumption of chokeberries, or their products, could contribute to lowering systolic (SBP) or diastolic (DBP) blood pressure.

Search strategy: A systematic literature search was undertaken in PubMed and Scopus. Search terms used were *Aronia melanocarpa*, *blood pressure*, *hypertension*, *SBP*, *DBP*, *blind* and *random*.

Selection criteria: For inclusion, trials had to be randomized and placebo-controlled, have SBP and DBP as outcomes, have an adult (18-70 years), predominantly healthy, human population without blood pressure medication. The intervention should consist exclusively of chokeberries and not be combined with other treatments.

Data collection and analysis: The literature search yielded 16 unique matches. Five of them met the inclusion criteria and their quality was assessed following a standardized template. All were found to be of satisfactory quality. The five individual results were synthesized, using a forest plot, to produce an estimated weighted mean. Its reliability was assessed using the GRADE-method.

Main results: The total study population consisted of 337 individuals. The chokeberry intervention was given as juice or extract for a period of four to 24 weeks. Some heterogeneity was detected in terms of effect size and direction. The weighted mean did not show any significant effect on blood pressure in either direction. However, a tendency toward a lowering effect was detected for SBP.

Conclusions: Chokeberry consumption does not have a statistically significant effect on neither systolic nor diastolic blood pressure in healthy, normotensive adults. The reliability of the results was considered moderate (+++) in terms of both SBP and DBP.

Keywords: *Aronia*, *chokeberries*, *polyphenols*, *anthocyanins*, *cardiovascular disease*, *hypertension*, *SBP*, *DBP*

Förkortningar

ACE	Angiotensin-Converting Enzyme
ACN	Antocyaniner
ANG I	Angiotensin I
ANG II	Angiotensin II
BMI	Body Mass Index
DBT	Diastoliskt blodtryck
DASH	Dietary Approach to Stop Hypertension
EDHF	Endothelial Hyperpolarizing Factor
eNOS	Endothelial Nitrogen Oxide Synthase
FFQ	Food Frequency Questionnaire (Livsmedelsfrekvensformulär)
FMD	Flow Mediated Dilation
GAE	Gallic Acid Equivalents (Gallus-syra ekvivalenter). Enhet som ibland används för att uttrycka mängden antocyaniner i ett prov
GPx	Glutation Peroxidas
GRADE	Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
mmHg	Millimeter kvicksilver
MeSH	Medical Subject Heading
NADPH	Nikotinamid-adenin-dinukleotidfosfat (i reducerad form)
NO	Nitrogen Oxide (Kvävemonoxid)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron Systemet
RCT	Randomized Controlled Trial
ROS	Reactive Oxygen Species (Reaktiva syreföreningar)
SBT	Systoliskt blodtryck
SBU	Statens Beredning för medicinsk och social Utvärdering
SOD	Superoxiddismutas
TPC	Total Phenolic Content (Totalt innehåll av fenolföreningar)

Innehåll

Sammanfattning.....	2
Abstract in English	3
Förkortningar.....	4
1. Introduktion.....	6
1.1 Högt blodtryck och hjärt- kärlsjukdom	6
1.2 Aroniabären och antocyaninerna	7
1.3 Problemformulering	9
1.4 Syfte	9
1.5 Frågeställning	9
2. Metod.....	10
2.1 Inklusions- och exklusionskriterier	10
2.2 Datainsamlingsmetod	10
2.3 Databearbetning.....	10
2.4 Kvalitetsgranskning.....	11
2.5 Sammanvägning av resultat och bedömning av dess tillförlitlighet.....	11
3. Resultat.....	12
3.1 Inkluderade studier.....	13
3.2 Sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet	18
4. Diskussion	19
4.1 Metoddiskussion.....	19
4.2 Styrkor och svagheter hos de inkluderade studierna	20
4.3 Resultatdiskussion	22
4.4 Hållbar utveckling, jämlik hälsa och globalt perspektiv	24
4.5 Avslutande reflektioner och framtida forskning.....	25
4.6 Slutsats	25
5. Referenser	26
Bilagor	29
Bilaga 1. Hypertoni – klassificering och behandlingsriktlinjer	29
Bilaga 2. Polyfenoler i aronia.....	30
Bilaga 3. Illustration av polyfenolernas föreslagna verkningsmekanismer på blodtrycket.....	31
Bilaga 4. Sökstrategi.....	32
Bilaga 5. Forest plot och metodbeskrivning.....	33

1. Introduktion

1.1 Högt blodtryck och hjärt- kärlsjukdom

Högt blodtryck, eller i medicinska termer hypertoni, är den ledande dödsorsaken i världen och uppskattas ligga bakom 10,4 miljoner dödsfall varje år (1). Det kan leda till olika former av hjärt- kärlsjukdom, såsom hjärtinfarkt, stroke och hjärtsvikt. Organ som ofta utsätts för skador är hjärta, hjärna, njurar, blodkärl och ögon (2). På nationell nivå anses omkring en tredjedel av Sveriges befolkning över 20 år ha högt blodtryck. I Stockholm uppskattas tillståndet förklara 18 % av samtliga dödsfall. Eftersom hypertoni i sig självt inte ger tydliga symtom finns det sannolikt ett betydande mörkertal (3). De viktigaste riskfaktorerna för att utveckla högt blodtryck är hög ålder och ärftlighet (4). Resultaten från den amerikanska korhortstudien *The Framingham Heart Study*, som följt tre generationer sedan sena 40-talet, pekar på att även individer som har ett normalt blodtryck i 50-årsåldern löper 90 % risk att utveckla hypertoni senare i livet (5). Livsstilsrelaterade faktorer som alkoholkonsumtion, låg fysisk aktivitet, stress och rökning (6) bidrar till att öka risken. Möjligheten att påverka blodtrycket genom kosten har ådragit sig stort intresse på senare år, såväl från forskarvärlden som från den hälsomedvetna befolkningen i övrigt.

1.1.1 Definition och behandlingsstrategier

Det tryck som uppmäts när hjärtat aktivt pumpar ut blod i aorta kallas för det systoliska blodtrycket (SBT). När hjärtmuskeln slappnar av erhålls det diastoliska blodtrycket (DBT). Enligt de europeiska riktlinjerna anses hypertoni föreligga när SBT överstiger 140 mmHg och/eller när DBT överstiger 90 mmHg (2). Redan under denna gräns ses en gradvis ökad risk för kardiovaskulär ohälsa. Man räknar med att en höjning av SBT om 20 mmHg eller en höjning av DBT om 10 mmHg över 115/75 mmHg fördubblar risken att dö i hjärt- kärlsjukdom (7). Därmed är det önskvärt att initiera en lämplig behandling redan vid ett tidigt stadium (8).

Livsstilsförändringar och farmakologisk behandling är de två övergripande behandlingsstrategierna för att sänka ett högt eller förhöjt blodtryck (2, 9). Vilken kombination som ordineras beror på graden av hypertoni. De aktuella svenska behandlingsriktlinjerna återges i **bilaga 1 (figur B1)**. Att förändra livsstilen kan vara lika effektivt för att sänka ett högt blodtryck som blodtryckssänkande medicin (10). Viktnedgång, motion, rökstopp, hälsosamma alkoholvanor, restriktion av saltintaget och minskad stressnivå har visat sig vara framgångsrika åtgärder (2). Åtgärder riktade mot en ohälsosam livsstil kan även öka effekten av den farmakologiska behandlingen. Därmed bör livsstilsåtgärder alltid ingå som en del i behandlingsstrategin (4). Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) uppskattar att blott 20-30 % av patienter som behandlas med blodtryckssänkande medicin når behandlingsmålen (11).

Hur stor behöver sänkningen av blodtrycket vara, för att effekten på individnivå ska anses vara kliniskt relevant? Vid farmakologisk behandling anses en sänkning av SBT i storleksordningen 12 mmHg och en sänkning av DBT med omkring 5,5 mmHg ge en kliniskt relevant riskreduktion för hjärt- kärlsjukdom (12).

1.1.2 Fysiologisk reglering och standardiserad mätning av blodtrycket

Regleringen av blodtrycket är en komplicerad fysiologisk process som styrs av nervsystemet och hormonella system. Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systemet (RAAS) spelar en nyckelroll

i den hormonella blodtrycksregleringen. När det arteriella blodtrycket sjunker utsöndras renin från njurarna. Detta hormon aktiverar i sin tur enzymet *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) vilket till slut resulterar i kärlsammandragning och ökad blodvolym. På så sätt ökar det arteriella blodtrycket. På lokal nivå kan blodtrycket kontrolleras bland annat genom frisättning av kvävemonoxid (NO) i de perifera blodkärlens väggar. En ökad mängd kvävemonoxid resulterar i att den glatta muskulaturen kring blodkärlen slappnar av. På så sätt ökar blodkärlens diameter och blodtrycket sjunker (13).

Eftersom blodtrycket påverkas av så många olika externa och interna faktorer är det av största vikt att mätningen sker efter ett standardiserat och detaljerat protokoll (2). Enligt de europeiska riktlinjerna (2) bör patienten sitta ner i en tyst miljö under minst fem minuter innan mätningen görs. Tre mätningar ska tas, med en till två minuters mellanrum, och det rapporterade blodtrycket utgörs av ett medelvärde av de sista två mätningarna. Detta eftersom den första mätningen konsekvent visar ett högre värde (11). Vidare bör man ha i åtanke att blodtrycket varierar med den cirkadianska rytmen och att både kroppshållning och armens position inverkar på resultatet (13).

1.1.3 Kostens påverkan

Observationsstudier på befolkningsnivå har pekat på att vissa kostmönster förknippas med en minskad förekomst av hjärt- kärlsjukdom (14). Generellt utmärks dessa kostmönster av ett högt intag av frukt, grönsaker, omättade fetter, fullkornsprodukter och fibrer, och ett lågt intag av mättat fett, rött kött, processade livsmedel och salt (15). För att undersöka kostens påverkan på blodtrycket inom ramen av en RCT-design genomfördes på 90-talet studien *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) (16). Studiedeltagarna randomiserades till att äta en av tre kosten under åtta veckor. Den diet som visade sig ha störst effekt på blodtrycket utmärktes, i samstämmighet med tidigare nämnda befolkningsstudier, av ett rikligt intag av frukt, grönsaker och fettsnåla mejeriprodukter samt ett lägre intag av totalt fett och mättat fett. De personer som blivit tilldelade denna diet uppvisade en sänkning av SBT med 11.4 mmHg och av DBT med 5,5 mmHg jämfört med de som åt kontrollkosten. Viktigt att notera är att denna effekt gällde endast för de deltagare som hade ett högt blodtryck vid baslinjen. För deltagare med normalt blodtryck vid baslinjen var effekten blott en tredjedel så stor. Flera RCT-studier följde i DASH-studiens spår. Allra störst effekt på blodtrycket uppnåddes av en DASH-diet enligt ovan som dessutom begränsade intaget av salt (17). Ett sådant kostmönster ingår idag i behandlingsstrategin för att sänka ett högt blodtryck (9). Allt mer fokus riktas nu mot ett växtbaserat kostmönster, med dess höga innehåll av bioaktiva ämnen, så kallade fytonutrier, som förmodas ha en skyddande effekt mot kroniska sjukdomar som hjärt- kärlsjukdom (15).

1.2 Aroniabären och antocyaninerna

1.2.1 Aroniabären

Det botaniska släktet *Aronia* är hemmahörande i östra delarna av Nordamerika. De djupt svartlila bären växer på buskar, 90-180 cm höga. *Aronia melanocarpa*, ibland kallad ”svartaronia”, är den vanligaste arten i släktet. Den infördes till Europa under 1800-talet, där den fick stor utbredning framför allt i Östeuropa och delar av dagens Ryssland. Förutom att användas till sylt, vin och juice upptogs den här i den folkmedicinska farmakopén som naturläkemedel mot högt blodtryck och arterioskleros (18). I Sverige odlas *Aronia* främst som prydnadsväxt, uppskattad inte minst för sin praktfulla höstskrud, men kommersiell odling för

bärens skull förekommer i begränsad utsträckning bland annat i Jämtland, Västergötland och på Gotland (19).

1.2.2 Innehåll av bioaktiva ämnen

Aroniabären utmärker sig genom sitt ovanligt höga innehåll av bioaktiva ämnen. Den största andelen utgörs av fenolföreningar, i synnerhet polyfenoler, som är en stor och varierad grupp kemiska ämnen. Sammanlagt har mer än 8000 olika polyfenoler identifierats i naturen, varav människan regelbundet beräknas få i sig omkring 500 stycken med maten (20). Hos aroniabären återfinns ett tjugotal i betydande mängd (21). De olika klasserna av polyfenoler som finns i aronia, och hur de förhåller sig till varandra, redovisas i **bilaga 2 (figur B2)**.

En biokemiskt viktig undergrupp till polyfenolerna är flavonoiderna. Kemiskt karaktäriseras dessa av ett centralt skelett bestående av tre ringstrukturer. Hydroxylgrupper och olika sockerenheter kan binda till skelettet i olika kombinationer, något som ger upphov till en extraordinär variationsrikedom i reaktivitet och kemiska egenskaper (22). De flesta flavonoider uppvisar en mycket hög antioxidativ kapacitet *in vitro*, tack vare sin kemiska struktur och benägenheten att avge vätejoner och elektroner. I människokroppen är denna effekt främst indirekt, genom att de aktiverar olika komponenter av kroppens egna system av antioxidanter (23). Intressant nog kan många av dem under särskilda betingelser tvärtom fungera som pro-oxidanter. I denna roll främjar de i stället en nybildning av reaktiva syreföreningar (ROS), genom en process som kallas autoxidation (22).

Antocyaninerna är en undergrupp av flavonoiderna som ådragit sig stort intresse för sina potentiellt hälsofrämjande egenskaper under de senaste två decennierna. Hos aroniabäret återfinns antocyaninerna främst i skalet, där de skyddar de inneslutna fröna från oxidativ skada som kan uppkomma vid intensiv solbestrålning. Dessutom fungerar de som starka pigment som reflekterar synligt ljus av våglängder som vi förnimmar som röda, blåa, lila eller svarta färgtoner (24). Antocyaninerna utmärks av att de har en ovanligt låg biotillgänglighet. Uppskattningsvis 1-2% når målcellen i sin ursprungliga, bioaktiva form (25). Omfattande metabolism sker i levern och en stor del återgår till tarmen med gallan. Den påföljande bakteriella nedbrytningen i tjocktarmen anses kunna ge upphov till bioaktiva metaboliter som når systemkretsloppet, samtidigt som den kan ge upphov till en mera gynnsam sammansättning av bakteriefloran (26).

1.2.3 Hur skulle aroniabären kunna påverka blodtrycket?

Epidemiologiska observationsstudier har upprepade gånger pekat på det omvända förhållandet mellan mängden polyfenoler i kosten och risken att utveckla kardiovaskulära sjukdomar. I en metaanalys av 20 studier med sammanlagt 245 000 deltagare gjord 2019 påvisades att ett högt intag av just antocyaniner var förknippat med 8% lägre risk för hypertoni (27).

De molekylära mekanismerna som skulle kunna förklara det observerade omvända förhållandet mellan intag av polyfenoler och kardiovaskulär ohälsa är ett aktivt forskningsfält. En väl fungerande blodtrycksreglering bygger på ett intrikat samspel mellan processer som sker i blodkärlens endotel-skikt, det tunna lager av tillplattade celler som täcker kärlväggens insida. Nedsatt funktion i endotelskiktet är associerat med förhöjda markörer för inflammation och oxidativ stress (28). Sannolikt har polyfenolerna i aronia förmågan att påverka dessa processer på flera olika sätt (**bilaga 3, figur B3**). De mekanismer som beskrivs nedan har kartlagts framför allt i studier på cellodlingar och i musmodeller. Deras fysiologiska relevans i människokroppen är fortfarande till stor del ofullständigt känd.

En nyckelfaktor i blodtrycksregleringen är kväveoxid (NO) som bildas i endotelcellerna med hjälp av enzymet *Endothelial NO-synthase (eNOS)* och har en kärlvidgande effekt. I sin roll som pro-oxidant ger polyfenolerna i aronia upphov till bildandet av vissa typer av ROS som fungerar som signalmolekyler. De aktiverar en kedjereaktion inuti endotelcellen som resulterar i uppreglering av eNOS och ökad produktion av NO (29). Samma kedjereaktion ger upphov till ökad produktion av *Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor (EDHF)*. Detta leder i sin tur till aktivering av jonkanaler i de glatta muskelcellernas membran. Jonflödet över membranet gör att det hyperpolariseras och muskulaturen slappnar därmed av (30).

Metaboliterna från en av flavonoiderna som är rikligt förekommande i aronia har visat sig effektivt kunna blockera enzymet NADPH-oxidas. Detta enzym, som sitter i endotelcellernas membran, är en av de viktigaste producenterna av ROS inuti cellen, i synnerhet i form av superoxidradikaler ($O_2^{\cdot-}$) (31). I rollen som antioxidant har aronia visat sig kunna stärka skyddet mot oxidativ stress hos försökspersoner genom att öka koncentrationerna av enzymerna superoxid dismutas (SOD) och glutation peroxidas (GPx). Båda är nyckelspelare i kroppens egna system för att upprätthålla en hälsosam redox-balans i cellerna (32). Flera forskargrupper har intresserat sig för aroniabärens möjliga förmåga att hämma ACE, som är ett nyckelenzym vid blodtrycksregleringen. Studier i musmodeller (33) och på människor (34) tyder på att effekten existerar i någon mån, men dess betydelse är omdiskuterad.

1.3 Problemformulering

Kardiovaskulära sjukdomar är den vanligaste dödsorsaken i dagens Sverige liksom i stora delar av världen. En förbättrad blodtryckskontroll skulle kunna bidra till att mildra den börda som dessa medför, både i form av mänskligt lidande och på hälso- och sjukvårdssystemet. Uppmuntran till ett hälsosamt kostmönster är en naturlig grundbult i denna strategi. Många enstaka livsmedel har tvärsäkert utropats till ”superfoods” tack vare deras påstådda effekter på hälsan. Ofta är det just innehållet av fytonutrient, såsom polyfenoler, som tillskrivs den positiva effekten och för det mesta finns det gott om vetenskapliga studier att återropa som stöd. ”Superbäret” aronia är ett typexempel på detta fenomen, där uppfattningen att konsumtion av aronia sänker blodtrycket har fått särskilt stor spridning. Därmed kan det vara av intresse att granska det vetenskapliga underlaget för detta påstående.

1.4 Syfte

Syftet med föreliggande arbete är att undersöka det vetenskapliga underlaget för påståendet att konsumtion av aroniabär, eller produkter av dessa, bidrar till att sänka blodtrycket. Förhoppningen är att resultatet kan komma att bidra till de evidensbaserade kostråd som ges i samband med behandlingen av hypertoni.

1.5 Frågeställning

Har intag av aronia, jämfört med placebo, någon effekt på blodtrycket hos väsentligen friska vuxna?

2. Metod

2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

Studier med följande karaktäristika inkluderades i översikten: *i*) randomiserad placebo-kontrollerad design, *ii*) interventionen utgjordes av produkter från enbart aronia och kombinerades inte med andra behandlingar, *iii*) gjord på väsentligen friska vuxna människor (18-70 år) och *iv*) rapporterade utfallsmåtten SBT och DBT. Studier exkluderades om de uppfyllde något av följande kriterier: *i*) studiepopulationen led av någon sjukdom som kunde tänkas påverka utfallsmåttet eller *ii*) studiepopulationen tog någon medicin eller tillskott som påverkar blodtrycket. Övervikt eller fetma grad I och II utgjorde inte grund för exklusion.

2.2 Datainsamlingsmetod

Den systematiska litteratursökningen genomfördes i de båda databaserna PubMed och Scopus. Tre sökblock utformades. Det första innefattade interventionen med aronia, det andra innefattade utfallsmåttet blodtryck och det tredje lades till för att avgränsa sökträffar till att enbart inkludera randomiserade och kontrollerade studier. Sökblock ett, två och tre kombinerades slutligen i en sammanlagd sökning med hjälp av ett Booleskt "AND".

Sökorden i respektive block utgjordes av både MeSH-termer och fria sökord. "Aronia" och "hypertension" användes som sökord i Svensk MeSH (35) för att finna de adekvata medicinska termerna. Engelska synonymer lades till som fria sökord för att bredda datainsamlingen. Sökorden som användes inkluderade *aronia melanocarpa*, *pothinia*, *blood pressure*, *hypertension*, *SBP*, *DBP*. De trunkerades med en asterisk om flera tänkbara ändelser identifierades. MeSH-termer och fria sökord fogades samman med Booleskt "OR". Sökningen gjordes i artiklarnas titel och/eller sammanfattningar och/eller nyckelord. Inga sökfilter applicerades, vilket resulterade i träffar på alla språk och utan begränsning bakåt i tiden.

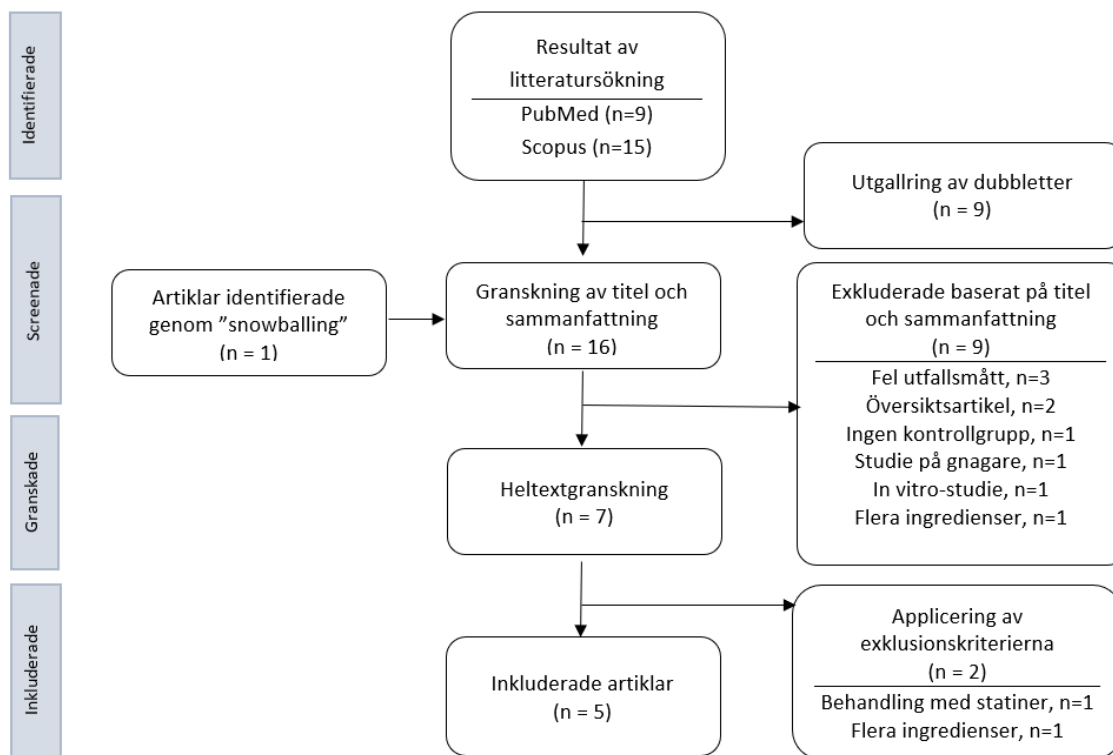
Efter en testsökning för att fastställa lämplig strategi genomfördes var sin slutgiltig sökning av båda författarna oberoende av varandra 2021-03-31. Vid jämförelse visade sig båda författarnas resultat vara identiska. Sökstrategin redovisas i detalj i **bilaga 4 (tabell B1 – B3)**.

2.3 Databearbetning

Den systematiska litteratursökningen resulterade i nio träffar i PubMed respektive 15 träffar i Scopus. Efter utgallringar av dubletter kvarstod 16 artiklar, vilkas titel och sammanfattning lästes igenom. Därefter applicerades valda inklusions- och exklusionskriterier varpå sju artiklar kvarstod. Samtliga genomlästes i fulltext och två exkluderades. Studien från Naruszewicz *et al* (36) exkluderades då populationen utgjordes av patienter i rehabilitering efter hjärtinfarkt, samt då aronia-interventionen kombinerades med behandling med statiner. Tjelle *et al* (37) exkluderades då interventionen bestod av en juice innehållande flera polyfenolrika bär varav aronia utgjorde endast 10%. En sökning efter ämnesspecifika systematiska översiktsartiklar resulterade i två träffar som lästes i fulltext. Efter genomgång av vederbörandes referenslistor identifierades en studie, Broncel *et al* 2010 (38), genom *snowballing*. Denna exkluderades dock i nästa steg på grund av att dess design inte uppfyllde inklusionskriterierna. Flödesschema över databearbetningen, i PRISMA-format, redovisas i **figur 1**.

2.4 Kvalitetsgranskning

I nästa steg utvärderades risken för systematisk snedvridning hos de fem utvalda studierna. Granskningen följde den mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier som tagits fram av SBU (39). De fem studierna granskades var och en för sig utifrån de fem riskområdena randomisering, avvikelser från planerade interventioner, bortfall, mätning av utfall samt rapportering. Studierna tilldelades låg, måttlig eller hög risk för bias inom respektive område. I tillägg utvärderades risken för jäv eller intressekonflikter. Slutligen gjordes en sammanvägd bedömning av risken för bias för var och en av studierna enligt samma skala. Kvalitetsgranskningen utfördes av båda författarna var för sig, varpå resultaten jämfördes. Konsensus nåddes genom diskussion.



Figur 1. Flödesschema över databearbetning i PRISMA-format. Utgallring av dubletter och applicering av exklusionskriterier resulterade i fem utvalda studier.

2.5 Sammanvägning av resultat och bedömning av dess tillförlitlighet

Som stöd för sammanvägningen av resultaten från de olika studierna gjordes en forest plot för vart och ett av utfallsmåtten SBT och DBT med hjälp av programmet Review Manager (RevMan version 5.4.1, Cochrane Collaboration, London). Härvid tilldelas varje studie en tyngd som står i proportion till antalet deltagare och precisionen hos resultatet. Ett sammanvägt punktestimat erhålls på så sätt. Diagrammen, tillsammans med en detaljerad metodbeskrivning, presenteras i **bilaga 5 (figur B4 & B5)**. Hos de studier som bestod av två interventionsgrupper, med olika doser av aronia, bortsågs från effekten av den lägre dosen. Därmed gäller den sammanvägda effekten för jämförelsen mellan den högsta dosen av aronia och placebo.

Bedömningen av tillförlitligheten för studiernas sammanvägda resultat för utfallsmåtten SBT och DBT gjordes enligt principerna för *Grades of Recommendation, Assessment and Evaluation* (GRADE). Som underlag användes den granskningsmall som utarbetats av Sahlgreiska Akademin vid Göteborgs Universitet (40). Instruktionerna i SBU:s metodbok (41) användes som stöd. Resultaten för de båda utfallsmåtten granskades på ett systematiskt sätt med avseende på fem separata riskområden; studiernas risk för bias, överensstämmelse mellan studierna, studiernas överförbarhet, precisionen hos de uppmätta resultaten samt risken för publikationsbias. Studiernas sammanvägda risk för bias baserades på den kvalitetsgranskning som beskrivits i föregående stycke. För bedömning av publikationsbias genomfördes en manuell genomgång av studieprotokoll, relaterade till söktermen “Aronia”, som publicerats i databaserna www.clinicaltrials.gov och www.cochranelibrary.com. De identifierade studieprotokollen jämfördes med träffarna från litteratursökningen i PubMed och Scopus. Syftet var att undersöka om det fanns genomförda studier på ämnet som inte resulterat i publicering, vilket i så fall skulle kunna tyda på risk för publikationsbias. Bedömningen av tillförlitligheten för det sammanvägda resultatet genomfördes av båda författarna i samförstånd. Utgångspunkten var en hög (++++) tillförlitlighet för vart och ett av utfallsmåtten och avdrag gjordes därefter beroende på vilka brister som identifierats under den systematiska granskningen. För tillförlitligheten hos det sammanvägda resultatet användes följande skala; hög (++++), måttlig (+++), låg (++) respektive mycket låg (+) tillförlitlighet.

3. Resultat

Nedan presenteras de fem studierna som ligger till grund för den systematiska översikten, med tillhörande kvalitetsbedömning. Sammanlagt omfattar de 337 deltagare, som blir 252 när interventionsgrupperna med den lägre dosen aronia räknas bort från studierna med tre armar. Resultatet från bedömningen av risk för bias presenteras i **figur 2**. För en översiktlig beskrivning hänvisas till **tabell 1**. Resultaten för utfallsmåtten SBT och DBT sammanfattas i **tabell 2**. Endast två av studierna, Loo *et al* (42) och Pokimica *et al* (43) hade blodtrycket som sitt primära utfallsmått. Gemensamt för samtliga studier var att pågående blodtrycksmedicinering ingick som ett exklusionskriterium, liksom kosttillskott eller annan medicinering som skulle kunna tänkas påverka blodtrycket. Personer med kroniska sjukdomar exkluderades. I samtliga studier uppmanades deltagarna att undvika andra polyfenolrika livsmedel och att inte förändra sina motionsvanor under studieperioden. Bortfallet var över lag lågt i studierna, och inga biverkningar rapporterades som kunde härledas till interventionen.

	Loo 2016	Xie 2017	Pokimica 2019	Istas 2019	Ahles 2020
Randomisering	+	+	○	+	+
Avvikelse från planerade interventioner	○	○	○	+	+
Bortfall	+	○	+	+	+
Mätning av utfall	○	+	○	○	+
Rapportering	○	+	+	○	-
Sammantagen bedömning	○	○	○	+	○

Figur 2. Kvalitetsbedömning av studierna som ingår i översikten, utifrån fem riskområden för systematisk snedvridning. Symbolförklaring: (+) låg risk för bias, (O) måttlig risk för bias, (-) hög risk för bias.

3.1 Inkluderade studier

Ahles et al, 2020 (44). *The effect of long-term Aronia melanocarpa extract supplementation on cognitive performance, mood, and vascular function: A randomized controlled trial in healthy, middle-aged individuals.*

Nederländsk dubbelblindad RCT-studie med fokus på huruvida aroniaextrakt kunde ha någon effekt på markörer för kognitiv hälsa. 101 medelålders individer (61 kvinnor) randomiserades till en av tre grupper och mottog tilldelad intervention en gång per dag under 24 veckors tid. Deltagarna ombads själva dokumentera följsamheten till interventionen. Inga åtgärder redovisas för utvärdering av följsamheten till kostråden. Grupp I₁ fick en kapsel med aroniaextrakt i hög dos, grupp I₂ en kapsel med aroniaextrakt i lägre dos och kontrollgruppen fick placebokapslar. Blodtrycket mättes vid vecka 6, 12, 18 och 24 med hjälp av ett automatiserat mätinstrument. Efter statistisk analys och korrigerig för baslinjevärdena rapporterar författarna en signifikant blodtryckssänkande effekt av interventionen för DBT. Denna effekt gällde emellertid bara vid jämförelse mellan de båda interventionsgrupperna (låg dos vs hög dos) och inte vid jämförelse med kontrollgruppen.

Studien bedömdes vara behäftad med måttlig risk för systematisk snedvridning. Risk för bias avseende *randomisering* bedömdes som låg då den utfördes av en oberoende forskare med hjälp av ett dataprogram. Låg risk uppfattades i fråga om *avvikelse från planerade interventioner* samt *mätning av utfall* då studiedesignen var dubbelblindad och studieprotokoll hade publicerats i förväg. Bortfallet var under fem procent och en känslighetsanalys utfördes, vilket ger låg risk för *bortfallsbias*. Risken för *rapporteringsbias* bedömdes som hög. Den tveksamma effekten på blodtrycket tolkades med påfallande generositet och gavs en oproportionerligt stor tyngd. Två av författarna, däribland försteförfattaren, deklarerade intressekonflikt då de uppbar lön från företaget som tillverkar det aktuella aroniaextraktet. De siffror som låg till grund för beräkningen av effektmått presenterades inte med tillräckligt stor precision i artikeln eller dess supplement, men erhöles efter mejlkontakt med försteförfattaren.

Istas et al, 2019 (45). *Effects of aronia berry (poly)phenols on vascular function and gut microbiota: a double-blind randomized controlled trial in adult men.*

Dubbelblindad RCT-studie, genomförd vid King's College i London med en population av 66 unga män (18-45 år). Det primära utfallsmåttet var effekten på blodkärlsfunktionen, mätt som *Flow Mediated Dilation (FMD)*. Till skillnad från övriga studier var rökning inte en grund för exkludering, men de som rökte instruerades att inte ändra sina rökvanor under studiens gång. Följsamheten till kostråden utvärderades med hjälp av en sju dagars matdagbok både före interventionen och under den sista veckan. Uppföljning av följsamheten gjordes via telefon tre gånger under studiens gång. Deltagarna randomiserades till en av tre grupper: Grupp I₁ tilldelades kapslar med aroniaextrakt, vars innehåll av bioaktiva ämnen per kapsel beräknades motsvara 75 g färska bär. Grupp I₂ fick kapslar med ett pulver, framställt från alla delar av tio gram färska bär. Grupp tre fick placebokapslar. Den motsvarande mängden aroniabär hade bestämts utifrån vad som ansågs praktiskt rimligt att konsumera i färsk form. Blodtrycket mättes efter tolv veckor med automatiserad metod. Ingen statistiskt signifikant skillnad i effekt på blodtrycket rapporterades. DBT gick upp ungefär lika mycket i alla tre grupper, och förändringen i SBT var obetydlig.

Av beskrivningen att döma föreföll studien vara väl designad och den sammantagna risken för bias bedömdes vara låg. *Randomiseringen* skedde med hjälp av en automatisk slumpgenerator. Låg risk uppfattades i fråga om *avvikelse från planerade interventioner* samt *mätning av utfall* då studiedesignen var dubbelblindad. *Bortfallet* var lågt och resultat redovisades för samtliga deltagare, vilket resulterade i låg risk för bias. Detaljerna kring *mätningen av utfallet* var relativt sparsmakade, vilket gjorde tillförlitligheten svårbedömd. Detta motiverade valet av måttlig risk för bias för den domänen. Risken för *rapporteringsbias* bedömdes som måttlig. Resultaten presenterades på ett konsekvent och neutralt sätt. Däremot saknades exakta p-värden och noggrannheten i mätvärdena bedömdes som bristfällig för aktuellt utfallsmått. Vidare kan noteras att studien var finansierad av företaget som tillverkar aroniaextraktet och att en anställd vid företaget deltagit i designen av studien.

Pokimica et al, 2019 (43). *Chokeberry juice containing polyphenols does not affect cholesterol or blood pressure but modifies the composition of plasma phospholipids fatty acids in individuals at cardiovascular risk.*

Dubbelblindad RCT-studie med duration på fyra veckor som genomfördes i Serbien. De primära utfallsmåtten var SBT och totalt kolesterol. Deltagarna skulle ha minst en riskfaktor för kardiovaskulär ohälsa, såsom högt blodtryck, höga blodfetter, högt fasteblodssocker eller övervikt. Av 84 deltagare (52 kvinnor) uppfyllde 82% tre eller flera av kriterierna, men medelblodtrycket vid baslinjemätningen låg trots detta i det normala intervallet. Följsamheten till kostråden utvärderades med ett livsmedelsfrekvensformulär (FFQ) och två 24-timmarsintervjuer, och bedömdes som mycket god. Följsamheten till interventionen kontrollerades genom insamling av de tomma flaskorna efter avslutad studie. Grupp I₁ drack 100 ml/dag av en aroniajuice med hög halt polyfenoler. Grupp I₂ fick en liknande juice men med lägre halt polyfenoler. Kontrollgruppen fick en dryck helt utan polyfenoler som utvärderats i en tidigare publicerad pilotstudie där den inte uppvisade effekt på något av utfallsmåtten. Blodtrycket mättes efter fyra veckor med en digital blodtrycksmätare efter ett detaljerat protokoll. En statistiskt signifikant sänkning erhöles för DBT inom alla tre grupperna. För SBT var effekten signifikant inom högdos-gruppen, men då en sänkning sågs även i kontrollgruppen erhöles ingen signifikant nettoeffekt av interventionen.

Risken för bias bedömdes som måttlig. *Randomiseringsprocessen* beskrevs inte i detalj varför risken för snedvridning bedömdes som måttlig. Det i det förväg publicerade protokollet angav planer på en överkorsningsdesign som tydligen inte realiserades. Därmed bedömdes även risken för bias på grund av *avvikelser från planerade interventioner* som måttlig. *Bortfallet* var lågt, och eftersom de flesta bortfallen förekom i kontrollgruppen förmodas de inte vara relaterade till interventionen. Protokollet för *mätningen av utfall* var inte så detaljerat att risk för bias kunde uteslutas. Detta var särskilt anmärkningsvärt, då denna studie hade SBT som primärt utfallsmått. *Rapporteringen* upplevs som utförlig och transparent, då resultatet av två olika analysmetoder redovisas i bilaga. Även om juicerna skänktes till studien av en kommersiell aktör bedöms detta inte ha resulterat i intressekonflikt.

Tabell 1. Sammanfattning av inkluderade studier

Försteförfattare, år, referens, land	Studiedesign	Studiepopulation	Blodtryck vid baslinjen (mmHg)	Interventioner	Duration och bortfall	Risk för bias
Ahles, 2020 (44), Nederländerna	Dubbelblindad RCT med tre parallella armar	n = 101 (61 kvinnor) Ålder 40–60 år \bar{x} =53 år <i>Inklusionskriterium:</i> BMI 25–35 kg/m ² (medel-BMI vid baslinje: 29,4)	$\bar{x} \pm \text{SEM}$ I ₁ SBT: 130,1 ± 2,1 I ₁ DBT: 81,2 ± 1,3 I ₂ SBT: 130,0 ± 2,6 I ₂ DBT: 81,3 ± 1,5 K SBT: 131,4 ± 2,6 K DBT: 82,2 ± 1,4	I ₁ : Hög dos extrakt i kapsel (150 mg, därav 27 mg ACN) I ₂ : Låg dos extrakt i kapsel (90 mg, därav 16 mg ACN) K: Kapsel med maltodextrin	<i>Duration:</i> 24 veckor (1 kapsel/d) <i>Bortfall:</i> 4%, inkluderade i analysen	Måttlig
Istas, 2019 (45), Storbritannien	Dubbelblindad RCT med tre parallella armar	n = 66 (0 kvinnor) Ålder 18–45 år \bar{x} = 24 år	$\bar{x} \pm \text{SD}$ I ₁ SBT: 119 ± 8 I ₁ DBT: 68 ± 6 I ₂ SBT: 119 ± 13 I ₂ DBT: 67 ± 8 K SBT: 118 ± 11 K DBT: 68 ± 6	I ₁ : Extrakt i kapsel (500 mg, TPC=200 mg GAE) I ₂ : Pulveriserade bär i kapsel (TPC=20 mg GAE) K: Kapsel med maltodextrin, matchade för färg och storlek	<i>Duration:</i> 12 veckor (1 kapsel/d) <i>Bortfall:</i> 3%, inkluderade i analysen	Låg
Pokimica, 2019 (43), Serbien	Dubbelblindad RCT med tre parallella armar	n = 84 (52 kvinnor) Ålder \bar{x} = 30,8 år <i>Inklusionskriterium:</i> Minst en riskfaktor för kardiovaskulär ohälsa.	$\bar{x} \pm \text{SD}$ I ₁ SBT: 125,89 ± 11,67 I ₁ DBT: 79,09 ± 9,90 I ₂ SBT: 120,23 ± 9,78 I ₂ DBT: 74,89 ± 9,68 K SBT: 123,78 ± 20,37 K DBT: 76,29 ± 13,60	I ₁ : 100 ml juice med hög dos polyfenoler (TPC = 1177,11 mg GAE/100 ml) I ₂ : 100 ml juice med låg dos polyfenoler (TPC = 294,28 mg GAE/100 ml) K: Dryck utan polyfenoler, som matchats för andra näringsämnen	<i>Duration:</i> 4 veckor (100 ml/d) <i>Bortfall:</i> 4,9%	Måttlig
Xie, 2017 (46), USA	Enkelblindad RCT med två armar	n = 49 (25 kvinnor) Ålder \bar{x} = 35 år <i>Inklusionskriterium:</i> Före detta rökare	$\bar{x} \pm \text{SEM}$ I SBT: 117 ± 3 I DBT: 75,3 ± 2,4 K SBT: 121 ± 3 K DBT: 76,0 ± 2,1	I: Aroniaextrakt i kapsel, 500 mg/d (TPC = 306 mg GAE) K: Kapsel med färgat rismjöl.	<i>Duration:</i> 12 veckor <i>Bortfall:</i> 12,5% ej inkluderade i analys	Måttlig
Loo, 2016 (42), Finland	Enkelblindad RCT. Överkorsningsdesign. Två grupper.	n = 37 (24 kvinnor) Ålder 41–69 år \bar{x} = 55,8 år <i>Inklusionskriterier:</i> 40–70 år SBT: 130–159 mmHg DBT: 85–99 mmHg	$\bar{x} \pm \text{SD}$ SBT: 133,0 ± 10 DBT: 82,9 ± 7,2	I: 300 ml juice + 3 g torkat pulver per dag. Innehåll: TPC: 2194 mg ACN: 1024 mg K: Vatten och sockerlag + rismjöl och vetemjöl	<i>Duration:</i> 8 veckor <i>Bortfall:</i> 2,6%	Måttlig

Förkortningar: ACN: Antocyaniner, BT: Blodtryck, GAE: Gallic acid equivalents, SEM: Standard Error of means, SD: Standard Deviation, TPC: Total phenolic content

Xie et al, 2017 (46). *Aronia berry polyphenol consumption reduces plasma total and low-density lipoprotein cholesterol in former smokers without lowering biomarkers of inflammation and oxidative stress: a randomized controlled trial.*

Amerikansk RCT med en duration på 12 veckor och förändring i LDL-kolesterol som sitt primära utfallsmått. Studien beskrivs i protokollet som enkelblindad, eftersom försteförfattaren hade kännedom om deltagarnas gruppstillhörighet. 56 deltagare (30 kvinnor), samtliga före detta rökare, randomiserades och 49 fullföljde. Intaget av andra relevanta näringsämnen som skulle kunna påverka utfallet monitorerades med hjälp av tredagars matdagbok, en gång precis före studiens början och ånyo under vecka tolv. Interventionen bestod av aroniaextrakt i kapselform och kontrollgruppen fick kapslar med färgat rismjöl. Blodtrycket mättes vid vecka sex och tolv enligt ett detaljerat protokoll med ett automatiskt instrument. DBT för båda grupperna var likartat vid baslinjen, men SBT var något lägre i interventionsgruppen. Deltagarna i kontrollgruppen hade rökt signifikant längre (i genomsnitt 14,9 år vs 8,96 år i interventionsgruppen). Resultatet från mätningen vid vecka tolv visade att SBT hade gått upp i båda interventions- och kontrollgrupp. Vad gäller DBT sågs en viss ökning i interventionsgruppen medan det sjönk i kontrollgruppen. Detta resulterade i en signifikant skillnad i resultat mellan grupperna till kontrollernas fördel i fråga om DBT.

Sammantaget bedömdes studien ha en måttlig risk för bias. *Randomiseringen* följde en vedertagen metod, som författarna refererar till. Det faktum att försteförfattaren kände till vilka personer som tilldelats vilken intervention ger potentiellt utrymme för snedvridning avseende avvikelser från planerade interventioner. Vidare var *bortfallet* på 12,5% relativt högt och ingen känslighetsanalys redovisades. Bortfallet var dock jämnt fördelat mellan grupperna och ansågs inte vara relaterat till interventionen. Således bedömdes risken som måttlig. Studien genomfördes sekventiellt i block om tio personer under perioden 2012-2015, vilket skulle kunna försvåra enhetligheten i både interventionskapslarnas innehåll och *mätning av utfall*. Vad gäller rapporteringen anses det som dålig sed att använda standardmedelfelet (SEM) som substitut för spridningsmått, eftersom det lätt kan vilseleda läsaren.

Loo et al, (42). *Consumption of chokeberry (Aronia mitschurinii) products modestly lowered blood pressure and reduced low-grade inflammation in patients with mildly elevated blood pressure.*

Singelblindad RCT med två grupper och överkorsningsdesign, som genomfördes i Finland. Deltagarna skulle vara 40-70 år och ha ett SBT mellan 130 – 159 mmHg och ett DBT mellan 85-99 mmHg. Det genomsnittliga blodtrycket vid baslinjen (133 ± 10 för SBT och $82,9 \pm 7,2$ för DBT) visar emellertid att bara ett fåtal personer kan ha legat över gränsen för hypertoni. 38 personer (24 kvinnor) rekryterades och randomiserades till att börja i antingen interventionsgruppen eller kontrollgruppen. Varje period varade i åtta veckor utan tid för wash-out emellan. Tredagars kostdagböcker fylldes i vid baslinjen och efter åtta veckor. Följsamheten till interventionen utvärderades genom analys av metaboliter i urinprov och uppskattades som god. Interventionen bestod av 300 ml kallpressad juice per dag, som blandades med tre gram torkat aroniapulver precis före konsumtion. Sammantaget beräknades det motsvara 336 g färska bär. Placebodyricken var matchad med avseende på energiinnehåll. Den bestod av vatten och socker, som blandades med ett pulver bestående av vetemjöl och rispulver och innehöll varken

Tabell 2. Beskrivning av resultat. Effektmått blodtryck (mmHg)

Förste-författare, år, referens	Interventions-grupp 1 (ΔI_1). Hög dos	Interventions-grupp 2 (ΔI_2). Låg dos	Kontroll-grupp (ΔK)	Interventions-effekt ($\Delta I - \Delta K$)	p-värde
Ahles*, 2020 (44)	SBT ₁ : -1,8 DBT ₁ : -1	SBT ₂ : -1,2 DBT ₂ : 0,6	SBT: -2,1 DBT: -1,2	SBT ₁ : 0,3 DBT ₁ : 0,2 SBT ₂ : 0,9 DBT ₂ : 1,8	SBT: p = 0,788 DBT: p=0,025
Istas**, 2019 (45)	SBT ₁ : 0 DBT ₁ : 3	SBT ₂ : -1 DBT ₂ : 3	SBT: 1 DBT: 3	SBT ₁ : -0,4 (-6,7 till 5,8) DBT ₁ : 0,8 (-4,8 till 6,4) SBT ₂ : -0,6 (-6,8 till 5,6) DBT ₂ : -1,8 (-7,3 till 3,7)	NS
Pokimica‡, 2019 (43)	SBT ₁ : -8,91 (-12,96 till -4,86) DBT ₁ : -5,15 (-8,25 till -2,05)	SBT ₂ : -3,29 (-6,57 till -0,003) DBT ₂ : -2,14 (-4,44 till -0,15)	SBT: -5,3 (-8,18 till -2,82) DBT: -3,25 (-5,28 till -1,01)	SBT ₁ : -3,61 DBT ₁ : -2,27 SBT ₂ : -1,25 DBT ₂ : -0,75	SBT: p=0,96 DBT: p=0,89
Xie#, 2017 (46)	SBT: 1,2 ($\pm 2,4$) DBT: 2,0 ($\pm 1,5$)	-	SBT: 0,2 ($\pm 2,9$) DBT: -1,1 ($\pm 1,7$)	SBT: 1,0 DBT: 3,1	SBT: p=0,3606 DBT: p=0,0331
Loo§, 2016 (42)	SBT: -2,4 DBT: -1,6	-	SBT: -0,1 DBT: -2,04	SBT: -2,3 (-5,65 till 1,06) DBT: 0,8 (-1,47 till 3,07)	SBT: p=0,1736 DBT: p=0,4812

Förkortningar: NS: Nonsignificant

Fotnoter till tabell 2:

* Ahles: p-värdena avser *Main effect of treatment*. De härrör från en *linear mixed model ANOVA utan time*treatment interaction* och efter korrigering för baslinjevärdena. Den uppmätta signifikanta interventionseffekten för DBT ses bara vid jämförelse mellan de båda interventionsgrupperna (hög dos vs låg dos).

** Istas: Interventionseffekten har beräknats med en två-vägs ANOVA. KI 95%. Exakta p-värden anges ej, men sägs vara icke-signifikanta. Inga spridningsmått anges för effektmåtten ΔI och ΔK .

‡ Pokimica: Effektmåtten anges som medelvärde och KI 95%. p-värdena avser den uppmätta skillnaden i effekt mellan samtliga grupper ("between groups") och härrör från ett icke-parametrisk Kruskal-Willis test.

Xie: Effektmåtten anges som medelvärden \pm SEM. p-värdena härrör från en RM-MANOVA där skillnaden mellan grupperna analyserades utan *time*group interaction*.

§ Loo: Effektmåtten anges som medelvärden, utan spridningsmått. Crossover design. p-värden från RM-ANOVA för skillnaden i effektstorlek jämfört med baslinjevärdena, efter perioden med aronia respektive perioden med placebo.

färgämnen eller smaktillsatser. Blodtrycket mättes manuellt av en sjuksköterska vid slutet av varje åttaveckors period i sittande ställning och efter fem minuters vila. I samband med detta mättes även det ambulatoriska blodtrycket under en 24-timmars period. För det ambulatoriska blodtrycket rapporteras en signifikant sänkning av DBT (interventionseffekt -1,64, p=0,023), men denna effekt gäller bara för dygnets vakna timmar. Denna översikt fokuserade på viloblodtrycket, då det lättast att jämföra med övriga ingående studier. Vid mätningen av viloblodtrycket var SBT lägre efter perioden med aroniajuice, men utan att uppnå statistisk signifikans. DBT sjönk under båda perioderna och till och med något mer under perioden med placebo.

Risken för bias bedömdes som måttlig. *Randomiseringen* utfördes med hjälp av en automatisk slumpgenerator, vilket gav låg risk för systematisk snedvridning. Inget studieprotokoll hade gjorts tillgängligt i förväg, och studien var bara enkelblindad. Därmed bedömdes risken som

måttlig för *avvikelse från planerade interventioner*. Samtliga deltagare som randomiserats slutförde studien, vilket gav låg risk för *bortfallsbias*. I fråga om *mätning av utfall* framstår det som att denna skedde manuellt, vilket i så fall gav utrymme för subjektiva tolkningar. Vidare framgick det inte om sjuksköterskan som mätte utfallet var blindad. Risken för systematisk snedvridning i fråga om mätning av utfall bedömdes därmed som måttlig. Resultaten för två olika mätmetoder för samma utfallsmått rapporteras transparent, men en oproportionerligt stor tyngd ges åt resultaten från den ambulatoriska mätningen, vilket gav intrycket av måttlig risk för *rapporteringsbias*.

3.2 Sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet

Med stöd av den forest plot som redovisas i **bilaga 5** gjordes bedömningen att aroniakonsumtion inte har någon statistiskt signifikant effekt på vare sig SBT eller DBT. Vid den sammanvägda bedömningen bortsågs från resultatet för interventionsgruppen som fått den lägre dosen aronia. Detta då effekten av den lägre dosen sammantaget var mindre uttalad (se **tabell 2**). De fem studier som inkluderades i översikten gav en måttlig (+++) tillförlitlighet för resultatet gällande både SBT och DBT. Den sammanvägda bedömningen av resultatets tillförlitlighet enligt GRADE presenteras i **tabell 3**.

Vissa begränsningar uppfattades i fråga om *risk för bias* för båda utfallsmåtten, något som beskrivits i detalj ovan. När det gällde *samstämmigheten* uppfattades en viss heterogenitet, men den var inte tillräckligt stor för att motivera en nedgradering. Xie *et al* (46) rapporterade visserligen en signifikant höjning av DBT, men detta resultat tillskrevs en mindre betydelse på grund av avsaknaden av rimliga biologiska mekanismer samt förekomsten av förväxlingsfaktorer, framför allt i form av viktnedgången i kontrollgruppen. För båda utfallsmåtten ansågs *brister i precision* motivera en nedgradering med ett steg, då konfidensintervallen kring de enskilda studiernas resultat är relativt breda.

Tabell 3. Sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet

Utfallsmått	SBT	DBT
Antal studier	5	5
Risk för bias	Vissa begränsningar (?)	Vissa begränsningar (?)
Bristande samstämmighet	Viss heterogenitet (?)	Viss heterogenitet (?)
Bristande precision	Brister i precision (-1)	Brister i precision (-1)
Bristande överförbarhet	Inga problem (0)	Inga problem (0)
Publikationsbias	Inga problem (0)	Inga problem (0)
Resultatets tillförlitlighet	Måttlig (+++)	Måttlig (+++)

Då studierna var dimensionerade för att detektera en signifikant effekt på de primära utfallsmåtten kan problem med dimensioneringen inte uteslutas för de studier där blodtrycket var sekundärt utfallsmått. En av studierna, Pokimica *et al* (43), var dimensionerad för att kunna detektera en förändring i det primära utfallsmåttet SBT i storleksordningen 8 mmHg. Om samma beräkning appliceras på övriga studier hade samtliga en adekvat dimensionerad studiepopulation. Rimligheten i att förvänta sig en effekt i denna storleksordning kan emellertid

ifrågasätts. Inga problem uppfattades i fråga om *överförbarheten*. Den sammantagna studiepopulationen ansågs representera en bred, väsentligen frisk, vuxen befolkning utan allvarliga kardiovaskulära riskfaktorer. Således överensstämmer den väl med den population som beskrivits i forskningsfrågan. En av studierna, Xie *et al* (46), inkluderade enbart före detta rökare, vilket begränsar dess överförbarhet. Blodtrycket brukar visserligen betraktas som ett surrogatmått, då det i sig självt inte utgör en betydelsefull ändpunkt för patienten. Det bedömdes ändå som relevant då dess betydelse för kardiovaskulär ohälsa är så väl belagd. Inga problem uppfattades i fråga om *publikationsbias*. Studierna genomfördes av oberoende forskargrupper och resultat med olika stora effektmått i olika riktningar har publicerats. Detta bekräftas av genomgång av publicerade studieprotokoll som överensstämde med antalet publicerade artiklar.

4. Diskussion

Vi tog oss an denna systematiska översikt med intentionen att räta ut de frågetecken som vi noterat angående det antocyaninrika aroniabärets eventuella effekt på blodtrycket. Utifrån det samlade vetenskapliga underlaget i form av RCT-studier har vi inte funnit belägg att någon sådan effekt föreligger. Med detta sagt, har vi ändå identifierat flera potentiella förväxlingsfaktorer, liksom metodologiska svårigheter, som bör tas i beaktande.

4.1 Metoddiskussion

Arbetet med denna översiktsartikel följde den systematiska metod som beskrivs av SBU:s metodbok (41). Litteratursökningen genomfördes bara i två databaser. Det kan därmed inte uteslutas att en sökning i andra databaser hade kunnat generera ytterligare relevant material. Sannolikheten för detta bedöms emellertid som låg. Eftersom ämnet är relativt smalt blev datamängden hanterbar och möjliggjorde en god överblick av det aktuella forskningsläget. Inklusionskriterierna var också så breda att få studier behövde gallras bort.

Den mall som användes för kvalitetsgranskningen (39) är anpassad för bedömning av RCT med parallell design. Detta försvårade bedömningen av den överkorsningsstudie av Loo *et al* (42) som ingick i vårt underlag. Framför allt gäller detta domänerna *randomisering* och *avvikelse från planerade interventioner*, eftersom studiepopulationen fungerar som sina egna kontroller. Denna studiedesign orsakade vidare vissa bekymmer vid upprättandet av den forest plot som ligger till grund för sammanvägningen av resultatet. Följden blir att denna studie givits en något för stor tyngd i det sammanvägda resultatet. Sammanvägningen av resultatet försvårades även av att tre av studierna hade tre armar. Detta, i kombination med ett flertal mättillfällen under studietidens gång, bäddade för tämligen omständliga och svårtolkade statistiska analyser i flera av artiklarna. Exempelvis saknades i flera fall ett p-värde för interventionseffekten ($\Delta I - \Delta K$). Svårigheten med detta tillvägagångssätt blev särskilt tydlig i fallet Ahles *et al* (44) där en statistiskt signifikant, övergripande effekt av aroniainerventionen först detekterades. Efter post-hoc analys visade sig dock denna effekt bara gälla vid jämförelse mellan de båda interventionsgrupperna. Eftersom denna effekt inte var relevant för vår frågeställning togs den inte med i beaktande.

För en mer robust analys av risken för publikationsbias hade uppförandet av ett trattdiagram varit önskvärt. Denna metod anses emellertid av SBU vara av tvivelaktigt värde om underlaget består av färre än tolv studier (41). I stället genomfördes en manuell genomsökning av publicerade studieprotokoll och resultatet jämfördes med identifierade, publicerade studier. Då

samtliga studieprotokoll hade givit upphov till publicerade studier bedömdes risken för publikationsbias som låg.

4.2 Styrkor och svagheter hos de inkluderade studierna

4.2.1 Juice, extrakt och dosering

I två av studierna - Loo *et al* (42) och Pokimica *et al* (43) - bestod interventionen av aroniajuice och i de övriga användes ett extrakt i kapselform. Eftersom det är polyfenolerna, och i synnerhet antocyaninerna, i aroniabären som tillskrivs de förmodat positiva effekterna på kärllhalsan är dosen av dessa ämnen av särskilt intresse. Det totala innehållet av polyfenoler var markant högre i studierna där interventionen gavs i form av juice. Loo *et al* (42) rapporterar den högsta dosen, som anses motsvara 318 g färskt bär. Istas *et al* (45) använde i stället extrakt vars innehåll av polyfenoler beräknades motsvara 75 g bär. Intressant nog rapporterar dessa båda studier en markant – om än ej statistiskt signifikant – sänkning av SBT, medan inget mönster ses i fråga om DBT. Juicens höga innehåll av andra näringsämnen, såsom kalium, gör att inga slutsatser kan dras gällande vilket ämne som ligger bakom den eventuella effekten på blodtrycket. Att använda juice har flera betydande utmaningar: Ren aroniajuice brukar upplevas som tämligen syrlig och sträv, vilket försvårar följsamheten till ett dagligt intag. Acceptansen kan höjas genom att tillsätta socker, men detta kan snabbt bli problematiskt, både med tanke på munhälsan och på det totala energiintaget, tack vare aroniajuicens relativt höga halt av naturligt förekommande sockerarter. Ytterligare en utmaning är den kemiska instabiliteten hos antocyaninerna. Juiceframställningen innefattar flera steg som kan ha negativ påverkan på dessa ämnen och en betydande degradering fortsätter under de första sex månaderna av lagring (47). Deltagarna som erhöll juiceinterventionen instruerades att förvara drycken kyld för att begränsa förlusten av bioaktiva ämnen.

Avsaknaden av en enhetlig och standardiserad metod för att kvantifiera mängden polyfenoler i ett prov försvårar jämförelsen av doserna som användes i de olika studierna. Mängden uppmätta polyfenoler har visat sig variera betydligt, beroende på vilken metod som använts både för extraktionen av ämnena och den påföljande kvantitativa analysen (48). Den kvantitativa analysen sker vanligtvis antingen genom kromatografi (HPLC) eller fotospektrometri. Vid den fotospektrometriska metoden jämförs provet med en referens bestående av gallus-syra, och enheten anges som mg gallus-syra ekvivalenter (GAE) (49).

4.2.2 Placebo

Juicen erbjuder en större utmaning än extraktet även i fråga om design av placebointerventionen. Pokimica *et al* (43) hade designat en dryck som matchats med interventionen vad gäller smak, färg och innehåll av näringsämnen, men helt utan polyfenoler. Studien resulterade i en signifikant sänkning av blodtrycket även i placebogruppen. Författarna hypotetiserar att övertygelsen om att ha blivit tilldelade den verksamma intervention kan ha bidragit till en förstärkt placeboeffekt. Vidare har RCT-studier som undersökt effekt av blodtryckssänkande medicin noterat att även kontrollgruppens blodtryck sjunker (50). Samma fenomen sågs i DASH-studien, där blodtrycket sjönk markant även i kontrollgruppen under de första två veckorna, innan det började stiga igen (16). Hos Loo *et al* (42) utgjordes placebodyricken helt enkelt av sockervatten som matchats med interventionen med avseende på energiinnehåll. Då den sägs innehålla varken färg- eller smakämnen måste dess validitet som placebointervention ifrågasättas. Studien av Loo *et al* (42) väckte frågetecken även beträffande sin överkorsningsdesign, där ingen wash-out period medgavs mellan perioderna med aktiv

intervention och placebo. Det finns därmed en risk att eventuella effekter som uppnåtts av aroniakonsumtionen påverkat resultatet under placeboperioden.

4.2.3 Intag av polyfenoler från andra livsmedel

För att i möjligaste mån isolera effekten av aroniainerventionen instruerades deltagarna i samtliga studier att begränsa sitt intag av andra polyfenolrika livsmedel. Exempel på sådana livsmedel var - förutom andra bär - olivolja, grönt te, nötter, rödkål och aubergine. De instruerades i övrigt att hålla sina habituella kostmönster. Följsamheten till kostråden utvärderades i tre av fallen (Xie *et al* (46), Pokimica *et al* (43), Istas *et al* (45)) med hjälp av matdagböcker och bedömdes som god. Dagsintaget av polyfenoler beräknades härvid ligga omkring 500 mg/dag, varav ca 20 mg var antocyaniner. Detta kan jämföras med ett habitueellt intag i den europeiska befolkningen på omkring 1100 mg/dag, varav antocyaninerna utgör mellan 30-55 mg beroende på land (51). Samtidigt är det tänkbart att ett lågt intag av andra polyfenoler skulle kunna ha en hämmande effekt på interventionen. Det förefaller som att synergistiska effekter kan uppstå vid ett varierat intag av polyfenolrika livsmedel, då olika antioxidanter bidrar till att aktivera varandra, eller bidrar till en och samma effekt via olika mekanismer (23). I den aktuella versionen av de Nordiska Näringsrekommendationerna (15) ges inga specifika rekommendationer gällande intaget av polyfenoler, då det råder osäkerhet kring deras specifika funktion i kroppen. I stället betonas vikten av ett fullgott och varierat intag av frukt och grönt, som i tillägg till polyfenolerna bidrar med en bred palett av fytonutrientier.

4.2.4 Studiernas längd

Det är känt att flera enstaka livsmedel har förmågan att åstadkomma en snabb, men övergående förändring av blodtrycket vid akut konsumtion (9). Den signifikanta sänkningen av SBT som Loo *et al* (42) registrerade dagtid vid 24-timmars ambulatorisk blodtrycksmätning skulle eventuellt kunna förklaras av en sådan effekt hos aroniabären. Frågan är hur lång tid en kostintervention behöver pågå för att en långvarig, kronisk effekt ska uppnås. DASH-studien, som får betraktas som en referens när det kommer till kostinterventioners effekt på blodtrycket, hade en duration på åtta veckor. Den fulla effekten uppnåddes redan efter två veckors tid, varpå blodtrycket stabiliserade sig på den lägre nivån inom interventionsgruppen (16). Studierna som ingår i denna översikt varade mellan fyra och 24 veckor. En viktig skillnad är emellertid att interventionerna inte var lika dramatiska som DASH-dieten som innebar en genomgripande förändring av deltagarnas kostmönster. Det skulle kunna tänkas att en isolerad, kronisk effekt av aroniakonsumtion på blodtrycket är så pass liten att den inte fångas upp av en studieduration på några veckor, men att den skulle kunna vara additiv över tid. Studierna med längre duration (Ahles *et al* (44), Istas *et al* (45), Xie *et al* (46)) ger dock ingen antydning till ett sådant tid-effekt-samband.

4.2.4 Mätmetoder

För en pålitlig datainsamling och jämförelse av resultat mellan studier är ett standardiserat protokoll för mätningen av blodtrycket nödvändigt (2). Mätinstrument, tidpunkt på dygnet, sitt-/liggställning, stressnivå, vätskebalans, koffeinintag och nyligen utförd fysisk aktivitet är endast ett fåtal faktorer som kan påverka blodtrycket i endera riktningen. Jämförelse av storleksförändring av utfallsmåttet mellan studier blir således problematiskt. I en av studierna (Loo *et al* (42)) avlästes mätningarna dessutom manuellt, vilket tillför en svårkontrollerbar subjektiv dimension. Ett enhetligt och detaljerat metodprotokoll hade bidragit till att minimera

förväxlingsfaktorernas påverkan. De fem studier som ligger till grund för översiktsartikeln har inte på ett övertygande sätt visat att ovan nämnda förväxlingsfaktorer beaktats på ett tillräckligt robust och konsekvent sätt. Detaljerna kring metodbeskrivningen för mätningen av utfallet varierar stort mellan studierna. Xie *et al* (46) följer ett detaljerat beskrivet protokoll, utarbetat av American Heart Association (AHA) (9), medan övriga studieförfattare är relativt sparsmakade i sin metodbeskrivning. Detta kan tänkas bero på att tre av studierna inte hade blodtrycket som primärt utfallsmått.

Detta i kombination med det relativt sparsamma antalet studiedeltagare (n=337), samt den överlag måttliga storleken på interventionseffekten, gör blodtrycket till ett mycket svårbedömt utfallsmått.

4.3 Resultatdiskussion

4.3.1 Individuella skillnader i respons på polyfenoler

Den låga biotillgängligheten tros vara en bidragande faktor till att de lovande resultaten från mekanistiska studier på polyfenolerna inte kunnat översättas till en mer entydig effekt i kliniska studier på människor. Det finns stora skillnader mellan olika individer när det gäller både upptag, nedbrytning och distribution i kroppen, något som i ökande utsträckning tillskrivs interaktionen med individens mikrobiota (52). Bakterierna i tjocktarmen anses kunna påverka blodtrycket, framför allt via de kortkedjiga fettsyror som bildas vid fermenteringsprocesserna (53). Skillnaden i hur olika personer processar polyfenolerna i kroppen bidrar sannolikt till de breda konfidensintervall som ses kring interventionseffekterna i denna översikt (**bilaga 5**). Det kan inte uteslutas att dessa individuella skillnader skulle kunna maskera en mera uttalad, positiv effekt inom vissa subgrupper. Skillnaderna i absorption och omsättning av polyfenolerna gör att det hade varit meningsfullt att komplettera studierna med data på hur mycket av deras bioaktiva nedbrytningsprodukter som kunde uppmätas i blodet hos deltagarna. Mycket talar för att det till stor del är sådana metaboliter, och inte polyfenolerna i sin ursprungliga form, som förmedlar den fysiologiska effekten (52). Ytterligare en faktor som påverkar graden av polyfenolernas biotillgänglighet är vilken mat de intas tillsammans med. Till exempel blir biotillgängligheten högre om de intas med fett eller kolhydrater, och den minskar i kombination med protein och fett tillsammans (54). Mot bakgrund av detta vore det önskvärt att flera av studierna tagit i beaktande i vilket sammanhang aroniainterventionen intogs. Endast Loo *et al* (42) och Ahles *et al* (44) indikerar att specifika instruktioner om detta givits till deltagarna.

4.3.2 Rökning och viktnedgång

Vi vet att rökning har en direkt påverkan på blodtrycket, bland annat genom accelererade kärlskador oberoende av ålder, till följd av inflammation och oxidativ stress. De resulterande kärlskadorna kvarstår även efter rökstopp (6). Xie *et al* (46) utformade sin studie utifrån hypotesen att aroniakonsumtion skulle kunna göra särskilt stor nytta i en sådan population. Det omvända resultatet, där nettoeffekten i stället blev en blodtryckshöjning i interventionsgruppen, skulle tvärtom kunna tolkas som att aronias verkningsmekanismer inte har någon effekt alls vid denna typ av kärlpåverkan. Både viktnedgång och fysisk aktivitet har en betydande påverkan på blodtrycket (4). Studiedeltagarna instruerades därför att bibehålla sina habituella motionsvanor och att eftersträva viktstabilitet. Detta verkar ha fungerat tillfredsställande i de flesta fall, men Xie *et al* (46) rapporterar om en liten, men signifikant, viktnedgång i placebogruppen, något som skulle kunna bidra till blodtryckssänkningen som ses i denna grupp

och som resulterar i den svårförklarliga, blodtryckshöjande nettoeffekten av aroniainterventionen.

4.3.3 Svårigheten med att sänka ett normalt blodtryck

Att ett blodtryck som redan ligger i det normala intervallet inte påverkas i lika hög grad av blodtryckssänkande kostinterventioner visades på övertygande sätt i DASH-studien. Som vi sett var interventionseffekten där cirka tre gånger större hos individer med hypertoni jämfört med dem som hade normalt blodtryck (16). Även när det kommer till farmakologisk behandling har den absoluta behandlingseffekten visat sig vara större ju högre det initiala blodtrycket är (11). Det genomsnittliga blodtrycket vid baslinjen hos populationen i denna översikt var 125/77 mmHg, vilket enligt svenska riktlinjer betraktas som normalt (55). Detta skulle kunna bidra till den uteblivna effekten av aroniainterventionen. För att pröva denna hypotes genomförde vi en subgruppsanalys av de två studier (Ahles *et al* (44) och Loo *et al* (42)) där deltagarna hade det högsta medelblodtrycket (131/82 mmHg) vid baslinjen. Den sammanvägda effekten visade sig inte vara väsentligen annorlunda i dessa studier. Det finns ett antal publicerade interventionsstudier utan placebogrupp, eller med andra metodologiska begränsningar, som rapporterar om kliniskt relevanta förbättringar av blodtrycket vid aroniakonsumtion (34, 36, 38, 56). Gemensamt för alla dessa är att studiepopulationen haft ett blodtryck på mellan 135/80 – 145/90 mmHg. Det hade varit intressant att försöka replikera dessa fynd i form av en RCT-studie. Etiska betänkligheter kan härvid infinna sig gällande lämpligheten att undanhålla farmakologisk behandling från individer med konstaterad hypertoni (57).

Man kan förvisso fundera över det praktiska intresset av att ytterligare sänka ett blodtryck som redan ligger i storleksordningen 125/77 mmHg. I detta sammanhang kan noteras att även om ett blodtryck under 130/85 betraktas som normalt enligt rådande svenska riktlinjer, så ser man internationellt en trend mot att sänka denna gräns. Enligt de amerikanska riktlinjerna från 2017 klassas redan ett blodtryck i intervallet 120-129/<80 mm som förhöjt, och därmed önskvärt att hålla under kontroll genom livsstilsinterventioner (9). Att ett blodtryck ligger inom gränsen för vad som anses vara normalt, är inte per automatik det samma som att det är optimalt. Vidare kan man hypotetisera att långvarig konsumtion av aronia i en population med normalt blodtryck skulle kunna ha en förebyggande effekt mot att utveckla hypertoni. För att pröva en sådan hypotes krävs emellertid mer forskning.

4.3.4 Jämförelse med tidigare forskning

Resultatet från denna systematiska litteraturöversikt skiljer sig från de två tidigare översikter som publicerats på ämnet. Rahmani *et al* (58) kom till slutsatsen att en intervention med aronia tvärtom höjde DBT med 2,55 mmHg. Översikten omfattade endast två studier (Loo *et al* (42) och Xie *et al* (46)) och det var den signifikant positiva interventionseffekten hos Xie *et al* (46) som drev detta resultat. Den andra översiktsartikeln, av Hawkins *et al* (59), fann å andra sidan att interventionen med aronia resulterade i en signifikant sänkning av SBT medan ingen statistisk betydelsefull effekt observerades för DBT. Författarna inkluderade även två studier (Naruszewicz *et al* (36) och Tjelle *et al* (37)) som inte uppfyllde våra inklusionskriterier. Samtidigt förbisågs, utan motivering, två studier som inkluderats i vår översikt (Pokimica *et al* (43) och Istas *et al* (45)), trots att de publicerats i god tid före rapporterat sökdatum. Den signifikanta sänkningen av SBT orsakas i översikten av Hawkins *et al* (59) helt och hållet av resultatet från Naruszewicz *et al* (36) som rapporterar en interventionseffekt på -16,6 mmHg för SBT efter en studieperiod på sex veckor. Studien beskrivs av författarna själva som ”semi-

randomiserad” och till följd av detta, tillsammans med det begränsade antalet deltagare (n=44) föreslår de att den snarast är att betrakta som en pilotstudie.

Mot bakgrund av de metodologiska frågetecknen kring båda tidigare översikter blir det mindre meningsfullt att jämföra vårt resultat med deras. I en metaanalys från 2018 analyserar Garcia-Conesa *et al* (60) effekten på blodtrycket från ett fyrtiotal RCT-studier där interventionen bestått av olika antocyaninrika bär. Den sammanvägda effekten på SBT uppskattas där till -2,41 mmHg och på DBT till -1,57 mmHg. Båda effektmåtten blir statistiskt signifikanta tack vare den statistiska styrkan i meta-analysen. I denna kontext framstår vårt resultat som rimligt.

4.4 Hållbar utveckling, jämlik hälsa och globalt perspektiv

Grundförutsättningen för att ett system ska vara hållbart över tid är att dess resurser inte förbrukas i snabbare takt än vad de hinner förnyas eller tillföras. Denna naturlag kan appliceras såväl på miljöaspekten av vårt livsmedelssystem som på vårt hälso- och sjukvårdssystem. Vad vi väljer att stoppa i oss och hur vi väljer att organisera våra livsmedelssystem har en direkt och djupgående inverkan, inte bara på individens hälsa utan även på den globala miljön (15).

Samhällets kostnader för såväl sjukvård, sjukförsäkringar och förlorad produktivitet ökar i snabb takt. För att vårt välfärdssystem ska vara hållbart i längden måste mer fokus ligga på det förebyggande folkhälsoarbetet. På global nivå har bristfälliga matvanor identifierats som den största enskilda riskfaktorn för att drabbas av kronisk sjukdom och förtida död (1). I Sverige uppskattas en fjärdedel av invånarna ha så undermåliga matvanor att de riskerar att dö i förtid. Detta är särskilt framträdande i socioekonomiskt utsatta grupper, vilket bidrar till svårigheten att uppnå målet om jämlik hälsa (61).

Denna litteraturöversikt finner alltså inget vetenskapligt stöd för att konsumtion av aroniabär i sig själva påverkar blodtrycket. Trots detta finns det mycket som tyder på att polyfenolrika livsmedel, inte minst i form av bär, kan vara en betydelsefull komponent i ett hälsofrämjande kostmönster. Då inga biverkningar rapporterats, som kan sättas i samband med konsumtionen av aronia, finns det heller ingen anledning att avråda från en sådan. Om intaget sker i form av juice bör man däremot beakta de eventuella negativa konsekvenser som kan följa på ett högt intag av enkla sockerarter utan den skyddande fiberstrukturen som återfinns i de hela bären. Tillgången och tillgängligheten på bär i Sverige innebär unika möjligheter att säkerställa ett gott intag av polyfenoler och andra fytonutrientier från sådana källor, även för socioekonomiskt utsatta grupper. Utifrån den kunskap vi har idag om olika polyfenolers funktion verkar det förnuftigt att eftersträva en god variation mellan olika källor. Även om det i Sverige inte råder brist på andra bär, kan det därmed ändå vara intressant att inkludera en sort till som aronia.

Miljöpåverkan från våra livsmedelssystem sker i flera led. Vid produktionen i form av vattenanvändning och bruk av konstgödsel och bekämpningsmedel och i transportledet i form av utsläpp av växthusgaser. Ur dessa perspektiv har odlingen av aroniabär flera förtjänster. Den har relativt låga krav på tillförsel av vatten och näring och bärens höga innehåll av antimikrobiella ämnen ger dem ett gott, naturligt skydd mot skadedjursangrepp, vilket gör dem väl lämpade för ekologisk odling (62). Det är en hårdig buske som trivs i det svenska klimatet och kan därmed vara ett intressant, närodlat alternativ till långväga bär med liknande profil av näringsämnen som açai.

4.5 Avslutande reflektioner och framtida forskning

En viktig förmåga hos dietisten är att, i olika sammanhang, kunna föra ett nyanserat och vetenskapligt underbyggt resonemang kring populärvetenskapliga, kostrelaterade hälsopåståenden. Vår förhoppning är att denna översikt kan tjäna som ett användbart verktyg. Ur detta perspektiv kan även vårt nollresultat bidra med betydelsefull information. De kliniska implikationerna begränsas naturligtvis av att resultatet bara kan anses giltigt för personer utan hypertoni.

Av alla svenskar som behandlas farmakologiskt för högt blodtryck uppskattas endast 20-30 % nå behandlingsmålet på <140/90 mmHg (11). Ett långvarigt intag av flera olika blodtrycksmediciner kan vara bekymmersamt ur många aspekter. Vissa blodtryckssänkande läkemedel har förknippats med allvarliga biverkningar, såsom ökad risk för diabetesutveckling och fosterskador (11). Mot bakgrund av detta framstår det som angeläget att fortsätta att utforska den blodtryckssänkande potentialen hos olika komponenter av vår kost. Vi kommer med stort intresse att fortsätta följa forskningen kring olika polyfenolrika livsmedel, inte minst med tanke på de lovande resultaten från såväl mekanistiska som epidemiologiska studier. Det är tänkbart att effekten på blodtrycket från enskilda livsmedel var för sig är så liten att den inte kommer till uttryck i den här typen av studiedesign. Trots det skulle de kunna ha en additiv effekt om de intas tillsammans med andra likartade livsmedel över en längre tid.

Framöver hoppas vi få se flera adekvat dimensionerade RCT-studier med blodtrycket som primärt utfallsmått och en rigorös procedur för hur detta ska mätas. Personer med "högt normalt" blodtryck eller hypertoni grad ett förefaller utgöra en särskilt intressant studiepopulation. Givet de individuella skillnaderna i hur antocyaninerna tas upp och processas i kroppen, vore det önskvärt att samma studier som tittar på eventuella effekter på blodtrycket, även adresserar studiedeltagarnas genotyp, metabola profil och mikrobiom. Parallellt med detta är fortsatta mekanistiska studier av intresse för att stärka kunskapen om bioaktiviteten hos antocyaninernas metaboliter.

4.6 Slutsats

Det sammanvägda resultatet från de fem RCT-studier som uppfyllde inklusionskriterierna för denna systematiska litteraturöversikt tolkas som att konsumtion av aroniabär, i form av extrakt eller juice, inte har en statistiskt signifikant effekt på blodtrycket. Därmed finns det i dagsläget inte något vetenskapligt stöd för att rekommendera aroniabär i blodtryckssänkande syfte. Slutsatsen kan anses gälla enbart för väsentligen friska vuxna utan hypertoni. Tillförlitligheten för resultatet bedöms som måttlig (+++) i fråga om såväl SBT som DBT.

5. Referenser

1. Global Burden of Disease C, Stanaway J, Afshin A, Gakidou E, Lim S, Abate D, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2018, Vol 392, Iss 10159, pp 1923-1994. 2018;392(10159):1923-94.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104.
3. Ebbevi D, Lager A, (Kapitel "Högt blodtryck"), Bartelink V, Lager A, (Redaktörer). *Folkhälsorapport 2019 Stockholm: Centrum för Epidemiologi och Samhällsmedicin, Region Stockholm; 2019.* Tillgänglig från: <http://www.folkhalsorapportstockholm.se/>.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JLL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;289(19):2560-71.
5. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual Lifetime Risk for Developing Hypertension in Middle-aged Women and Men: The Framingham Heart Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;287(8):1003-10.
6. Takami T, Saito Y. Effects of smoking cessation on central blood pressure and arterial stiffness. *Vascular health and risk management*. 2011;7(1):633.
7. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet (British edition)*. 2002;360(9349):1903-13.
8. Läkemedelsverket. Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2014;25(5):20–33.2014.
9. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(19):e127.
10. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2006;144(7):485.
11. SBU. Måttligt förhöjt blodtryck uppdatering 2007. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statensberedning för medicinsk utvärdering (SBU); 2007.
12. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs – Overview and meta-analyses. *Journal of Hypertension*. 2015;33(2):195-211.
13. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 13th ed.. uppl: Saint Louis: Elsevier; 2015.
14. Tsao CW, Vasan RS. Cohort Profile: The Framingham Heart Study (FHS): overview of milestones in cardiovascular epidemiology. *Int J Epidemiol*. 2015 Dec;44(6):1800-13.
15. Nordic Council of Ministers. *Nordic Nutrition Recommendations 2012: Integrating nutrition and physical activity*. 5th edition. Copenhagen: Nordic Council of Ministers; 2014.
16. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *The New England journal of medicine*. 1997 (16):1117-24.
17. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *The New England Journal of Medicine*. 2001;344(1):3.
18. Kokotkiewicz A, Jaremicz Z, Luczkiewicz M. Aronia Plants: A Review of Traditional Use, Biological Activities, and Perspectives for Modern Medicine. *Journal Of Medicinal Food*. 2010;13(2):255-69.
19. Livsmedelsverket (SLV). *Bär - analys av näringsämnen*. Uppsala: Livsmedelsverket; 2011.
20. Sandoval-Acuña C, Ferreira J, Speisky H. Polyphenols and mitochondria: An update on their increasingly emerging ROS-scavenging independent actions. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2014 2014/10/01;559:75-90.

21. Dudonné S, Dubé P, Anhe FF, Pilon G, Marette A, Lemire M, et al. Comprehensive analysis of phenolic compounds and abscisic acid profiles of twelve native Canadian berries. *Journal of food composition and analysis*. 2015;44:214-24.
22. Dangles O, Fenger J. The Chemical Reactivity of Anthocyanins and Its Consequences in Food Science and Nutrition. *Molecules*. 2018;23(8).
23. de Pascual-Teresa S. Molecular mechanisms involved in the cardiovascular and neuroprotective effects of anthocyanins. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2014 2014/10/01;559:68-74.
24. Mattioli R, Francioso A, Mosca L, Silva P. Anthocyanins: A Comprehensive Review of Their Chemical Properties and Health Effects on Cardiovascular and Neurodegenerative Diseases. *Molecules*. 2020;25(17):3809.
25. Lila MA, Burton-Freeman B, Grace M, Kalt W. Unraveling Anthocyanin Bioavailability for Human Health. *Annual Review of Food Science and Technology*. 2016;7(1):375-93.
26. Hidalgo M, Oruna-Concha MJ, Kolida S, Walton GE, Kallithraka S, Spencer JP, et al. Metabolism of anthocyanins by human gut microflora and their influence on gut bacterial growth. *J Agric Food Chem*. 2012 Apr 18;60(15):3882-90.
27. Godos J, Vitale M, Micek A, Ray S, Martini D, Del Rio D, et al. Dietary Polyphenol Intake, Blood Pressure, and Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Antioxidants*. 2019;8(6).
28. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension.(Report). *BioMed Research International*. 2014;2014.
29. Kim JH, Auger C, Kurita I, Anselm E, Rivoarilala LO, Lee HJ, et al. Aronia melanocarpa juice, a rich source of polyphenols, induces endothelium-dependent relaxations in porcine coronary arteries via the redox-sensitive activation of endothelial nitric oxide synthase. *Nitric oxide*. 2013;35:54-64.
30. Auger C, Kim J-h, Trinh S, Chataigneau T, Popken AM, Schini-kerth VB. Fruit juice-induced endothelium-dependent relaxations in isolated porcine coronary arteries: evaluation of different fruit juices and purees and optimization of a red fruit juice blend. *Food & Function*. 2011;2(5):245-50.
31. Steffen Y, Gruber C, Schewe T, Sies H. Mono- O-methylated flavanols and other flavonoids as inhibitors of endothelial NADPH oxidase. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2008;469(2):209-19.
32. Kardum N, Takić M, Šavikin K, Zec M, Zdunić G, Spasić S, et al. Effects of polyphenol-rich chokeberry juice on cellular antioxidant enzymes and membrane lipid status in healthy women. *Journal of functional foods*. 2014;9(1):89-97.
33. Yamane T, Kozuka M, Imai M, Yamamoto Y, Ohkubo I, Sakamoto T, et al. Reduction of blood pressure by aronia berries through inhibition of angiotensin-converting enzyme activity in the spontaneously hypertensive rat kidney. *Functional Foods in Health and Disease*. 2017;7(4):280.
34. Sikora J, Broncel M, Mikiciuk-Olasik E. Aronia melanocarpa Elliot reduces the activity of angiotensin I-converting enzyme--in vitro and ex vivo studies.(Research Article)(Report). *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014;2014.
35. Karolinska Institutet. Svensk MeSH u.å. Tillgänglig från: <https://mesh.kib.ki.se/>.
36. Naruszewicz M, Laniewska I, Millo B, Dłuzniewski M. Combination therapy of statin with flavonoids rich extract from chokeberry fruits enhanced reduction in cardiovascular risk markers in patients after myocardial infraction (MI). *Atherosclerosis*. 2007 Oct;194(2):e179-84.
37. Tjelle TE, Holtung L, Bohn SK, Aaby K, Thoresen M, Wiik SA, et al. Polyphenol-rich juices reduce blood pressure measures in a randomised controlled trial in high normal and hypertensive volunteers. *British Journal of Nutrition*. 2015;114(7):1054-63.
38. Broncel M, Kozirog M, Duchnowicz P, Koter-Michalak M, Sikora J, Chojnowska-Jeziarska J. Aronia melanocarpa extract reduces blood pressure, serum endothelin, lipid, and oxidative stress marker levels in patients with metabolic syndrome. *Medical Science Monitor*. 2010;16(1):CR28-CR34.
39. SBU. Bedömning av randomiserade studier (effekt av att tilldelas en intervention (ITT)) 2020. Tillgänglig från: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning_randomiserade_studier_tilldelas.pdf.
40. Göteborgs Universitet. Sahlgrenska Akademin. Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE. Reviderad 2020 av T Karlsson,u.å.
41. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och i insatser i socialtjänsten: en metodbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2020. Tillgänglig från: <https://www.sbu.se/metodbok>.
42. Loo BM, Erlund I, Koli R, Puukka P, Hellström J, Wähälä K, et al. Consumption of chokeberry (*Aronia mitschurinii*) products modestly lowered blood pressure and reduced low-grade inflammation in patients with mildly elevated blood pressure. *Nutrition Research*. 2016;36(11):1222-30.
43. Pokimica B, García-Conesa MT, Zec M, Debeljak-Martačić J, Ranković S, Vidović N, et al. Chokeberry juice containing polyphenols does not affect cholesterol or blood pressure but modifies the

- composition of plasma phospholipids fatty acids in individuals at cardiovascular risk. *Nutrients*. 2019;11(4).
44. Ahles S, Stevens YR, Joris PJ, Vauzour D, Adam J, de Groot E, et al. The Effect of Long-Term Aronia melanocarpa Extract Supplementation on Cognitive Performance, Mood, and Vascular Function: A Randomized Controlled Trial in Healthy, Middle-Aged Individuals. *Nutrients*. 2020 Aug 17;12(8).
 45. Istas G, Wood E, Le Sayec M, Rawlings C, Yoon J, Dandavate V, et al. Effects of aronia berry (poly)phenols on vascular function and gut microbiota: A double-blind randomized controlled trial in adult men. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2019;110(2):316-29.
 46. Xie L, Vance T, Kim B, Lee SG, Caceres C, Wang Y, et al. Aronia berry polyphenol consumption reduces plasma total and low-density lipoprotein cholesterol in former smokers without lowering biomarkers of inflammation and oxidative stress: a randomized controlled trial. *Nutrition Research*. 2017;37:67-77.
 47. Wilkes K, Howard LR, Brownmiller C, Prior RL. Changes in chokeberry (*Aronia melanocarpa* L.) polyphenols during juice processing and storage. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2014;62(18):4018.
 48. Lapornik B, Prošek M, Golc Wondra A. Comparison of extracts prepared from plant by-products using different solvents and extraction time. *Journal of food engineering*. 2005;71(2):214-22.
 49. Ignat I, Volf I, Popa VI. A critical review of methods for characterisation of polyphenolic compounds in fruits and vegetables. *Food chemistry*. 2011;126(4):1821-35.
 50. Perry Jr HM, Goldman AI, Lavin MA. Evaluation of drug treatment in mild hypertension: VA-NHLBI feasibility trial. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1978;304:267-88.
 51. Zamora-Ros R, Knaze V, Rothwell JA, Hémon B, Moskal A, Overvad K, et al. Dietary polyphenol intake in Europe: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Nutr*. 2016 Jun;55(4):1359-75.
 52. Cassidy A, Minihane A-M. The role of metabolism (and the microbiome) in defining the clinical efficacy of dietary flavonoids. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017;105(1):10-22.
 53. Al Khodor S, Reichert B, Shatat IF. The Microbiome and Blood Pressure: Can Microbes Regulate Our Blood Pressure? *Frontiers in Pediatrics*. 2017;5.
 54. Zhang H, Yu D, Sun J, Liu X, Jiang L, Guo H, et al. Interaction of plant phenols with food macronutrients: characterisation and nutritional–physiological consequences. 2014;27(1):1-15.
 55. Kahan T, Bengtsson Boström K. Bakgrundsdokumentation Hypertoni. Information från Läkemedelsverket 2014;25(5):56–64.2014.
 56. Tasic N, Jakovljevic VLJ, Mitrovic M, Djindjic B, Tasic D, Dragisic D, et al. Black chokeberry *Aronia melanocarpa* extract reduces blood pressure, glycemia and lipid profile in patients with metabolic syndrome: a prospective controlled trial. *Molecular and cellular biochemistry*. 2021.
 57. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;310(20):2191-4.
 58. Rahmani J, Clark C, Kord Varkaneh H, Lakiang T, Vasanthan LT, Onyeche V, et al. The effect of Aronia consumption on lipid profile, blood pressure, and biomarkers of inflammation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytotherapy Research*. 2019;33(8):1981-90.
 59. Hawkins J, Hires C, Baker C, Keenan L, Bush M. Daily supplementation with aronia melanocarpa (chokeberry) reduces blood pressure and cholesterol: a meta analysis of controlled clinical trials. *Journal of dietary supplements*. 2020;ahead-of-print(ahead-of-print):1-14.
 60. García-Conesa M-T, Chambers K, Combet E, Pinto P, Garcia-Aloy M, Andrés-Lacueva C, et al. Meta-Analysis of the Effects of Foods and Derived Products Containing Ellagitannins and Anthocyanins on Cardiometabolic Biomarkers: Analysis of Factors Influencing Variability of the Individual Responses. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(3):694.
 61. Livsmedelsverket (SLV). Socioekonomiska skillnader i matvanor i Sverige. Uppsala: 2016 Rapport 9-2016.
 62. Jensen K. För Länsstyrelsen Västra Götaland. Ekologisk odling av aronia och slånaronia. 2006.

Bilagor

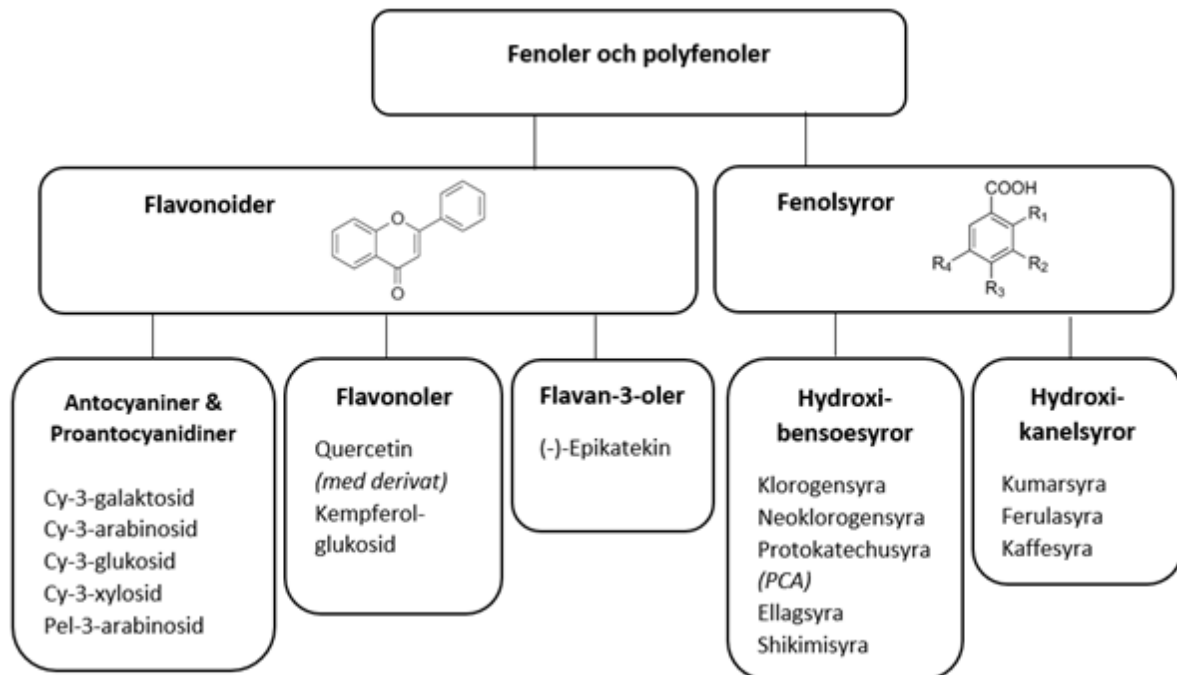
Bilaga 1. Hypertoni – klassificering och behandlingsriktlinjer

Andra riskfaktorer (RF), organpåverkan eller sjukdomar	Blodtryck (mmHg)			
	Högt normalt SBT: 130–139 eller DBT: 85–89	Mild hypertoni "Grad 1" SBT: 140–159 eller DBT: 90–99	Måttlig hypertoni "Grad 2" SBT: 160–179 eller DBT: 100–109	Svår hypertoni "Grad 3" SBT: ≥180 eller DBT: ≥110
Inga andra RF	Ingen behandling	Livsstilsförändringar 3–6 mån; sedan läkemedel om ej < 140/90 mmHg nås	Livsstilsförändringar 3–6 mån; sedan läkemedel om ej < 140/90 mmHg nås	Livsstilsförändringar Sätt snarast in två läkemedel
1-2 RF	Livsstilsförändringar Inga läkemedel	Livsstilsförändringar 3–6 mån; sedan läkemedel om ej < 140/90 mmHg nås	Livsstilsförändringar 3–6 mån; sedan läkemedel om ej < 140/90 mmHg nås	Livsstilsförändringar Sätt snarast in två läkemedel
≥ 3 RF	Livsstilsförändringar Inga läkemedel	Livsstilsförändringar 3–6 mån; sedan läkemedel om ej < 140/90 mmHg nås	Livsstilsförändringar Sätt snarast in två läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt snarast in två läkemedel
Organpåverkan, kronisk njursvikt stadie 3 eller diabetes	Livsstilsförändringar Inga läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt in läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt snarast in två läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt snarast in två läkemedel
Manifest hjärt- kärlsjukdom, kronisk njursvikt stadie 4–5 eller diabetes med organpåverkan/RF	Livsstilsförändringar Inga läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt in läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt snarast in två läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt snarast in två läkemedel

Figur B1. Behandlingsriktlinjer för hypertoni enligt läkemedelsverket¹. Grön färg där livsstilsförändringar utgör enda behandling. Gul färg där livsstilsförändringar utgör primär behandling. Röd färg där livsstilsförändringar utgör tilläggsbehandling till medicinering.

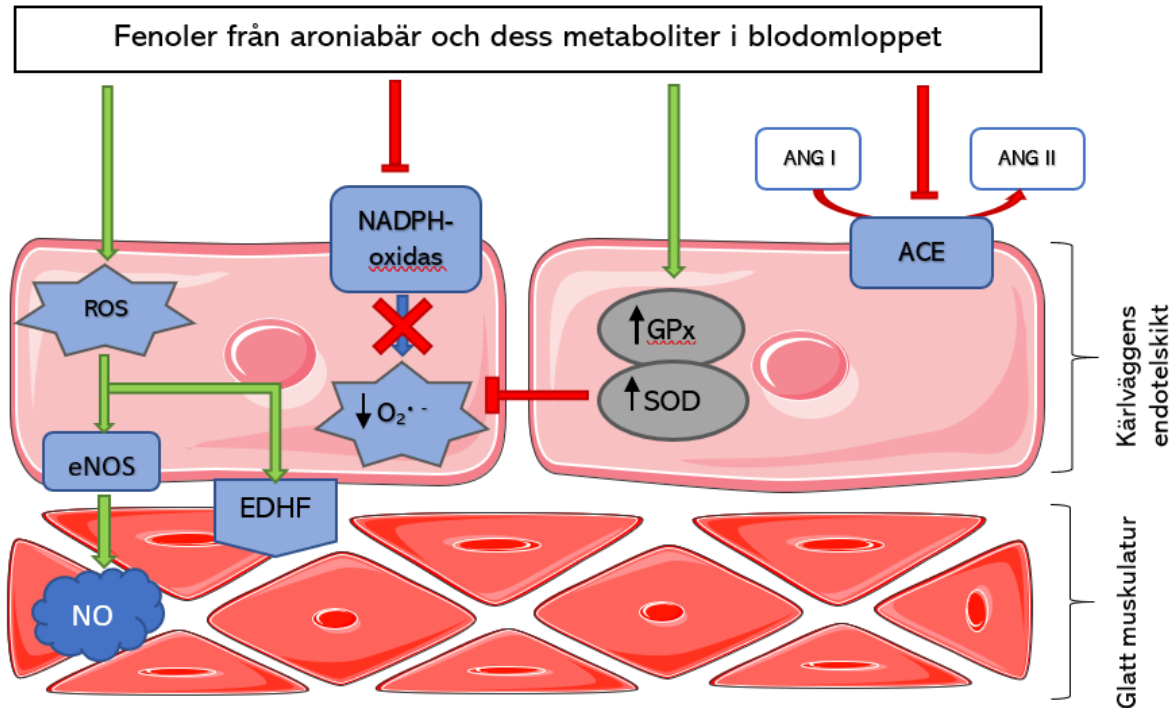
¹Fritt efter Läkemedelsverket "Att förebygga aterosklerotisk hjärt- kärlsjukdom med läkemedel – behandlingsrekommendation" (8)

Bilaga 2. Polyfenoler i aronia



Figur B2. Översikt av de viktigaste fenolerna och polyfenolerna som återfinns i aroniabär. Förkortningar: Cy = Cytidin, Pel = Pelargonidin.

Bilaga 3. Illustration av polyfenolernas föreslagna verkningsmekanismer på blodtrycket



Figur B3. Föreslagna mekanismer för hur aroniabären skulle kunna påverka blodtrycket. Som pro-oxidanter ger de upphov till bildandet av ROS som fungerar som signalmolekyl och stimulerar eNOS att öka produktionen av NO. I nästa steg (som ej illustreras) startar NO en signalkaskad i den glatta muskelcellen som leder till att den slappnar av. Samtidigt ökar frisättningen av EDHF, som har kärvidgande effekt. NADPH-oxidas hämmas, och därmed bildandet av superoxidradikaler. Kroppens antioxidantsystem stärks, i och med ökad halt SOD och GPx. Dessutom verkar de ha en viss hämmande effekt på ACE och därmed blockeras omvandlingen av angiotensin I till angiotensin II.

Bilaga 4. Sökstrategi

Tabell B1. Sökstrategi

Sökning	Databas	Datum	Sökning, fri sökning	Antal träffar	Antal utvalda träffar	Referens utvalda artiklar
1	PubMed	210331	((((((Photinia[MeSH Terms]) OR (Chokeberr*[Title/Abstract])) OR ("Photinia melanocarpa"[Title/Abstract])) OR ("Aronia melanocarpa"[Title/Abstract])) OR (Aronia*[Title/Abstract])) OR (Photinia*[Title/Abstract])) OR (Melanocarpa[Title/Abstract])) OR (Chokecherr*[Title/Abstract]) AND (((("Blood Pressure"[MeSH Terms]) OR (Hypertension[MeSH Terms])) OR ("Blood pressure"[Title/Abstract])) OR (SBP[Title/Abstract])) OR (DBP[Title/Abstract])) OR (Hypertension[Title/Abstract]) AND Blind*[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract]	9	7	(36) (37) (42) (43) (44) (45) (46)
2	Scopus	210331	TITLE-ABS-KEY (chokeberr* OR "Photinia melanocarpa" OR "Aronia melanocarpa" OR aronia* OR photinia* OR melanocarpa OR chokecherr*) AND TITLE-ABS-KEY ("Blood pressure" OR hypertension OR sbp OR dbp) AND TITLE-ABS-KEY (blind* OR random*)	15 (9)	(7)	(36) (37) (42) (43) (44) (45) (46)
	Totalt:			24	7 st	

* Dubletter redovisas inom parentes

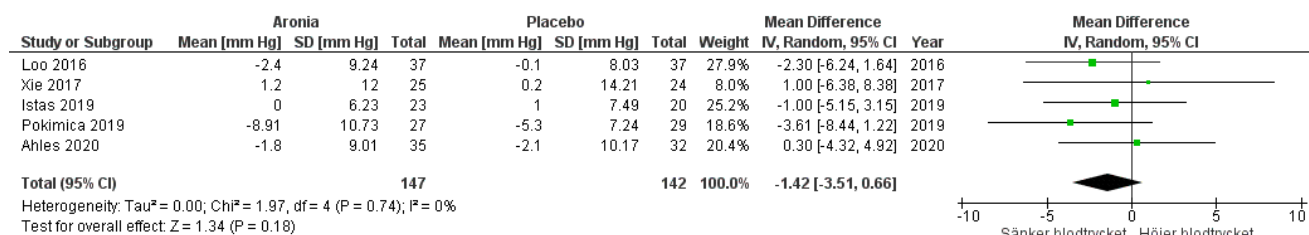
Tabell B2. Antal träffar per sökblock i PubMed 2021-03-31

Block	Sökord	Antal träffar
#1	((((((Photinia[MeSH Terms]) OR (Chokeberr*[Title/Abstract])) OR ("Photinia melanocarpa"[Title/Abstract])) OR ("Aronia melanocarpa"[Title/Abstract])) OR (Aronia*[Title/Abstract])) OR (Photinia*[Title/Abstract])) OR (Melanocarpa[Title/Abstract])) OR (Chokecherr*[Title/Abstract])	610
#2	(((("Blood Pressure"[MeSH Terms]) OR (Hypertension[MeSH Terms])) OR ("Blood pressure"[Title/Abstract])) OR (SBP[Title/Abstract])) OR (DBP[Title/Abstract])) OR (Hypertension[Title/Abstract])	804 867
	#1 AND #2	30
#3	Blind*[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract]	1 353 988
	#1 AND #2 AND #3	9

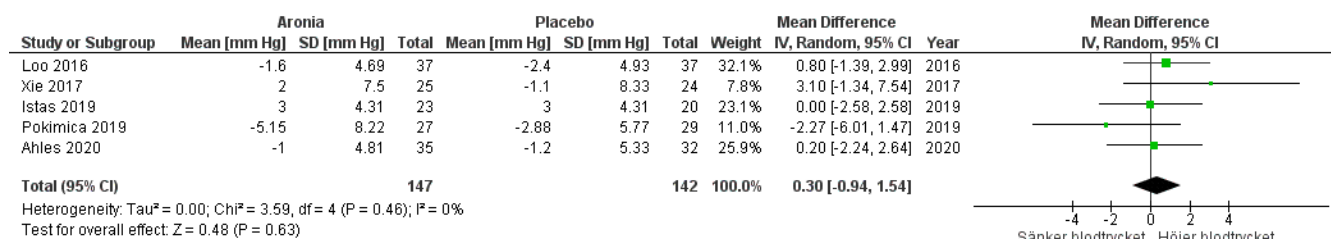
Tabell B3. Antal träffar per sökblock Scopus 2021-03-31

Block	Sökord	Antal träffar
#1	TITLE-ABS-KEY (chokeberr* OR "Photinia melanocarpa" OR "Aronia melanocarpa" OR aronia* OR photinia* OR melanocarpa OR chokecherr*)	1 546
#2	TITLE-ABS-KEY ("Blood pressure" OR hypertension OR sbp OR dbp)	1 207 499
	#1 AND #2	60
#3	TITLE-ABS-KEY (blind* OR random*)	2 933 337
	#1 AND #2 AND #3	15

Bilaga 5. Forest plot och metodbeskrivning



Figur B4. Sammanvägd effekt på systoliskt blodtryck (SBT). Avser högsta dosen aronia vs placebo.



Figur B5. Sammanvägd effekt på diastoliskt blodtryck (DBT). Avser högsta dosen aronia vs placebo

Ovan presenterade forest plots bygger på en Random Effects Modelt (REM), eftersom stickproven i de olika studierna antogs härstamma från vitt skilda populationer.

Spridningsmättet standardavvikelsen (SD) kring interventionseffekten saknades i flera studier. Detta hanterades i enlighet med ”Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”² som beskrivs nedan.

Om standardmedelfelet (SEM) för ΔI och ΔK är kända, kan SD beräknas med hjälp av ekvation 1 (användes för Xie *et al* 2017). N=Antal deltagare i den aktuella gruppen

$$\text{Ekvation 1} \quad SD = SE \cdot \sqrt{N}$$

Om standardavvikelsen för värdena vid baslinjen och efter interventionen är kända kan ekvation 2 användas för att uppskatta standardavvikelsen för interventionseffekten (här kallad $SD_{\text{förändring}}$) utifrån antagandet att de tre värdena korrelerar med varandra på enhetligt sätt, som ges av korrelationskoefficienten R.

Korrelationskoefficienten R beräknas från en av studierna i översikten där alla nödvändiga värden redovisas, och imputeras sedan att gälla för övriga studier. (R beräknades utifrån värdena hos Pokimica *et al* 2019 och imputerades till Loo *et al* 2016, Istas *et al* 2019 och Ahles *et al* 2020).

$$\text{Ekvation 2} \quad SD_{\text{förändring}} = \sqrt{SD_{\text{baslinje}}^2 + SD_{\text{final}}^2 - (2 \cdot R \cdot SD_{\text{baslinje}} \cdot SD_{\text{final}})}$$

Korrelationskoefficienten R beräknades för Pokimica 2019 enligt ekvation 3.

$$\text{Ekvation 3} \quad R = \frac{(SD_{\text{baslinje}}^2 + SD_{\text{final}}^2 - SD_{\text{förändring}}^2)}{(2 \cdot SD_{\text{baslinje}} \cdot SD_{\text{final}})}$$

² Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions v.6.2, 2021. Tillgänglig från: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.