

Effekt av medelhavskost i jämförelse med habituell kost eller low-fat, high-complex carbohydrate diet på mängden *Faecalibacterium prausnitzii* i tarmmikrobiotan

En systematisk översiktsartikel

Louice Spjuth och Jessica Hansson Catenot

**Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Klara Sjögren
Examinator: Anna Winkvist
2021-05-25**

Sahlgrenska akademien



Sammanfattning

Titel: Effekt av medelhavskost i jämförelse med habituell kost eller low-fat, high-complex carbohydrate diet på mängden *Faecalibacterium prausnitzii* i tarmmikrobiotan.

Författare: Louice Spjuth och Jessica Hansson Catenot

Handledare: Klara Sjögren

Examinator: Anna Winkvist

Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp

Typ av arbete: Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp

Datum: 2021-05-25

Bakgrund: Medelhavskost består av en hög andel frukt, grönsaker, fisk, skaldjur, vitt kött samt en hög andel enkel- och fleromättat fett. Medelhavskost har potential att förändra tarmmikrobiotan mot en ökad mikrobiell rikedom samt en ökad mängd *Faecalibacterium prausnitzii*. Bakterien utgör en av de viktigaste komponenterna i tarmens mikrobiota eftersom den används som en indikator för människors hälsa på grund av att de inflammatoriska processerna i kroppen gynnas av bakteriens förekomst.

Syfte: Att undersöka effekten av medelhavskost i jämförelse med habituell kost eller low-fat, high-complex carbohydrate diet (LFHCC) på mängden *Faecalibacterium prausnitzii* i tarmmikrobiotan. Populationen utgörs av vuxna individer där en del är friska eller lider av metabolt syndrom, övervikt eller fetma. Utfallsmåttet är mängden *Faecalibacterium prausnitzii* i tarmmikrobiotan.

Sökväg: Litteratursökningen genomfördes i PubMed och Scopus. MeSH-termer var "Diets, Mediterranean" och "Faecalibacterium". Fria sökord var "Mediterranean Diet", "Mediterranean Diets", "Mediterranean Cuisine", "Fusobacterium prausnitzii", "Faecalibacterium prausnitzii", "Random*", "Blind*". Termerna och sökorden skrevs in i olika kombinationer.

Urvalskriterier: Inklusionskriterier var RCT, humanstudier skrivna på svenska eller engelska samt *Faecalibacterium prausnitzii* som effektmått. Populationen bestod av vuxna kvinnor och män. Inklusion för interventionen var medelhavskost.

Datinsamling och analys: Litteratursökningen gav åtta träffar, varav två dubletter. Två granskare läste enskilt titel och abstract samt valde ut fyra artiklar baserat på inklusionskriterier som sedan lästes i fulltext. Efter fulltextläsning kvarstod två artiklar som granskades med SBU:s "Bedömning av randomiserade studier (effekt av att tilldelas en intervention (ITT))". En sammanvägd bedömning enligt GRADE genomfördes.

Resultat: Den totala studiepopulationen utgjordes av 321 personer. 138 individer med metabolt syndrom, 101 utan metabolt syndrom, 82 med BMI ≥ 24 samt resterande friska. De två studierna hade måttlig respektive hög risk för bias vid kvalitetsgranskningen. Ena studien redogjorde för signifikanta ökning av olika grupper av *Faecalibacterium prausnitzii* vid medelhavskost. Dock saknades konkreta värden på storleksökningarna. Den andra studien saknade jämförelse mellan intervention- och kontrollgrupp. Evidensgraderingen GRADE resulterade i en nedgradering på fyra steg till inget vetenskapligt underlag.

Slutsats: Det saknas vetenskaplig evidens för att medelhavskost i jämförelse med habituell kost eller LFHCC diet har effekt på mängden *Faecalibacterium prausnitzii* i tarmmikrobiotan för översiktens studiepopulation. Enligt Meslier *et al.* finns det viss evidens för att olika grupper av *Faecalibacterium prausnitzii* ökar signifikant efter intag av medelhavskost jämfört med habituell kost.

Ytterligare vetenskaplig forskning krävs på olika befolkningsgrupper avseende BMI, olika sjukdomar och matkulturer för överförbarhet ur ett globalt perspektiv.

Nyckelord: Medelhavskost, tarmmikrobiota, *Faecalibacterium prausnitzii*.

Sahlgrenska Academy
at University of Gothenburg
Department of Internal Medicine and Clinical Nutrition

Abstract

Title: Effect of Mediterranean diet compared to habitual diet or low-fat, high-complex carbohydrate diet on the amount of *Faecalibacterium prausnitzii* in the intestinal microbiota.

Author: Louice Spjuth and Jessica Hansson Catenot

Supervisor: Klara Sjögren

Examiner: Anna Winkvist

Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS

Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits

Date: May 25, 2021

Background: Mediterranean diet consists of a high proportion of fruits, vegetables, fish, seafoods, white meats, monounsaturated and polyunsaturated fats. The diet has the potential to change the intestinal microbiota with an increased microbial richness and an increase in *Faecalibacterium prausnitzii*. The bacteria is one of the most important components in the intestinal microbiota because it is used as an indicator of the human health due to the fact that the inflammatory processes in the body benefits of the presence of the bacteria.

Objective: To investigate the effect of Mediterranean diet compared to habitual diet or low-fat, high-complex carbohydrate diet on the amount of *Faecalibacterium prausnitzii* in the intestinal microbiota. The population consisted of adults of which some were healthy individuals or suffered from metabolic syndrome, overweight or obesity. The outcome was the amount of *Faecalibacterium prausnitzii* in the intestinal microbiota.

Search strategy: Literature searches were conducted in PubMed and Scopus. MeSH-terms were "Diets, Mediterranean", "Faecalibacterium" and free keywords were "Mediterranean Diet", "Mediterranean Diets", "Mediterranean Cuisine", "Fusobacterium prausnitzii", "Faecalibacterium prausnitzii", "Random*", "Blind*". The terms and search words were used in different combinations.

Selection criteria: Inclusion's criteria were RCT, studies on humans written in English or Swedish and *Faecalibacterium prausnitzii* as outcome. The population were adults both women and men. The intervention had to be Mediterranean diet.

Data collection and analysis: The literature search resulted in eight studies, of which two duplicates. Two examiners read individually title and abstract and selected four articles based on inclusion's criteria that were read in full text. After reading in full text two articles were left. They were reviewed according to the SBU's template for quality of randomized studies. An overall assessment according to GRADE was performed.

Main results: The total study population consisted of 321 people. 138 individuals with metabolic syndrome, 101 without metabolic syndrome, 82 individuals with BMI ≥ 24 and the rest were healthy. The two studies were graded individually as moderate and high risk of bias. One study indicated increases of different groups of *Faecalibacterium prausnitzii* with Mediterranean diet. However, there were no concrete values for quantity regarding the increases. The other study did not indicate the comparison between the intervention group and the control group. The GRADE level of evidence resulted in downgrading with four steps to no scientific evidence.

Conclusions: There is no evidence on the effect of Mediterranean diet compared to habitual diet or LFHCC diet on the amount of *Faecalibacterium prausnitzii* for the study population of the review. According to Meslier *et al.* there is some evidence that different groups of *Faecalibacterium prausnitzii* increases significantly after consuming a Mediterranean diet compared to habitual diet. Further scientific research is required on different population groups regarding BMI, different diseases and food cultures for transmissibility from a global perspective.

Keywords: Mediterranean diet, intestinal microbiota, *Faecalibacterium prausnitzii*.

Förkortningar

ASC	Aquaculture Stewardship Council
BMI	Body Mass Index (vikt i kg/längd i m ²)
CORDIOPREV	Coronary Diet Intervention with Olive oil and cardiovascular Prevention study
F.prausnitzii	Faecalibacterium prausnitzii
GRADE	Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation
LFHCC	Low-fat, high-complex carbohydrate
MeSH	Medical Subject Heading
MSC	Marine Stewardship Council
RCT	Randomiserad kontrollerad studie
SEM	Standard Error of the Mean
SBU	Statens beredning för Medicinsk och Social Utvärdering
WHO	World Health Organisation

Ordförklaringar

Aerob	Syrekrävande.
Anaerob	Icke syrekrävande.
Butyrat	En kortkedjig fettsyra som produceras i tjocktarmen när fibrer bryts ner av bakterier vid fermentering. Kallas även för smörsyra.
Diversitet	En kvot som används för att beskriva biologisk artrikedom.
Fold change	Ett mått som beskriver förhållandet på förändringen av en kvantitet.
Functional food	Livsmedel som fungerar likt läkemedel och ger positiv påverkan på fysiologiska egenskaper.
Habituell kost	En vanlig eller återkommande kost som en individ förtär.
International Human Microbiome Standards	Standardiserade metoder för optimering av datakvalitet och jämförbarhet för forskning inom människans mikrobiota.
Komplex kolhydrat	Kolhydrat med lägre glykemiskt index exempelvis fiberrika livsmedel.
KRAV	En svensk miljömärkning som står för mat utan kemiska bekämpningsmedel, mindre klimatpåverkan, biologisk mångfald samt bättre villkor för arbetare.
Metagenomic Species Pangenom	En metod inom mikrobiologi där man använder gensekvensering för att kunna bestämma arter.
Patogen	Sjukdomsframkallande.
Polyfenoler	Organiska färgämnen med antioxidanteffekt.
Prevalens	Antal individer i en bestämd population som har en viss sjukdom.
Resistent stärkelse	En form av stärkelse som inte bryts ner i tunntarmen utan som fermenteras i tjocktarmen.
Rött kött	Kött från gris, nöt, lamm, ren och vilt.
Vitt kött	Kött från kyckling och kalkon.

Innehållsförteckning

1. Bakgrund	10
1.1 Introduktion	10
1.2 Medelhavskost	10
1.3 Västerländsk kost	10
1.4 Low-fat diet	11
1.5 Tarmens mikrobiota	11
1.6 Faecalibacterium prausnitzii	11
1.7 Tarmmikrobiota och kost	12
1.8 Övervikt, fetma och det metabola syndromet	12
1.9 Problemformulering	13
1.10 Syfte	13
1.11 Frågeställning	13
2. Metod	14
2.1 Inklusionskriterier	14
2.2 Utfallsmått	14
2.3 Datainsamlingsmetod	14
2.4 Databearbetning	15
2.5 Granskning av relevans och kvalitet	16
2.6 GRADE	16
3. Resultat	16
3.1 Exkluderade studier	16
3.1.1 Tuccinardi <i>et al.</i> 2019	16
3.1.2 Telle-Hansen <i>et al.</i> 2018	16
3.1.3 Santos-Marcos <i>et al.</i> 2019	16
3.1.4 Haro <i>et al.</i> 2016	17
3.2 Inkluderade artiklar	17
3.2.1 Meslier <i>et al.</i> 2020, Italien	17
3.2.2 Haro <i>et al.</i> 2016, Spanien	19
3.3 Beskrivning av resultat	22
3.4 Tillförlitlighet för det sammanvägda resultatet	22
4. Diskussion	23
4.1 Metoddiskussion	23
4.2 Resultatdiskussion	24
4.2.1 Studiemetod och design	24
4.2.2 Studiepopulation	25
4.2.3 Följsamhet	25

4.2.4 Kvalitet och evidens	26
4.2.5 Exkluderade studier	27
4.3 Mänskliga rättigheter, jämställdhet och socioekonomisk status	27
4.4 Hållbar utveckling	28
5. Slutsats	28
6. Referenser	29

1. Bakgrund

1.1 Introduktion

Tarmflora är ett ämne som har forskats mycket om den senaste tiden. Forskning visar att tarmfloran kan ha stor påverkan på olika faktorer i kroppen. Ett sätt att förändra tarmfloras utformning kan vara genom kosten (1). En av de viktigaste komponenterna i tarmens mikrobiota är bakterien *Faecalibacterium prausnitzii* eftersom den bland annat har effekt på de inflammatoriska processerna i kroppen (2).

Hos överviktiga och obesa är tarmfloran aktuell i forskningen eftersom det har visats sig finnas kopplingar mellan bakterier i tarmen och utvecklingen av bland annat fetma och metabolt syndrom (3).

Beroende på vårt kostmönster påverkas utformningen av tarmens mikrobiota. Medelhavskosten är associerad med bättre tarmbarriärfunktion och permeabilitet på grund av dess innehåll av frukt, grönsaker och fibrer (4). Den västerländska kosten är rik på mättat fett och animalier vilket är kopplat till störningar i tarmbarriären samt förändringar i tarmmikrobiota (5) (6). Forskning har visat att ett högt fettintag minskar förekomsten av olika bakteriearter i tarmen, därför kan en kost låg på fett vara fördelaktig för tarmens mikrobiota (7).

1.2 Medelhavskosten

Medelhavskosten är en vanlig förekommande kosthållning i Sydeuropa. I områden där kosten förtärs är förekomsten av hjärt- och kärlsjukdomar lägre jämfört med i Nordeuropa (8). Kosten består av en hög andel frukt, grönsaker och cerealier. Den huvudsakliga proteinkällan är fisk och fågel. Olivolja utgör den största delen av fettintaget. Kostmönstret utgörs av en stor del fett (35%) varav låg andel mättat fett (<10%) (9). Det är tidigare känt att medelhavskosten har visat på evidens att förbättra hjärt- och metabol hälsa (10).

1.3 Västerländsk kost

I västvärlden har livsstilssjukdomar vuxit fram under åren i samma takt som kostmönstret har förändrats vilket anses vara en bidragande orsak till sjukdomarna (11). En västerländsk kost även kallat Western diet, karaktäriseras av mat med ett högt innehåll av mättat fett, socker och rött kött. Kosten kännetecknas även av ett lågt innehåll av frukt och grönsaker samt fiberfattiga spannmålsprodukter. Kostmönstret i kombination med en låg fysisk aktivitetsnivå ökar risken för inflammation, metabolt syndrom, fetma och diabetes typ 2 (6).

1.4 Low-fat diet

Low-fat diet utgörs av mat där energin från fett är 30% eller mindre (12). För att räknas som low-fat bör ett livsmedel innehålla <3 gram fett per 100 kalorier. Mat med lågt fettinnehåll är exempelvis frukt, grönsaker, kyckling, linser, äggvita och skaldjur. Ett högt fettintag kan få negativa följder eftersom det är kopplat till ett flertal sjukdomar (13). Low-fat, high-complex carbohydrate diet (LFHCC) definieras av Delgado-Lista *et al.* i studien

CORDIOPREV som <30% fett (varav <10% mättat fett, 12-14% enkelomättat fett och 6-8% fleromättat fett), 15% protein och minst 55% kolhydrater (14). Den utformningen av kosten rekommenderas av "National Cholesterol Education Program" och "American Heart Association" (9).

1.5 Tarmens mikrobiota

Mag- och tarmkanalen utgör majoriteten av mikroorganismerna (bakterier, virus eller svampar) i kroppen vilket bildar tarmens mikrobiota. Merparten av mikroorganismerna är lokaliserade i tjocktarmen. Det finns både anaeroba och aeroba arter. Bakterierna har en påverkan på ämnesomsättningen, immunförsvarets produktion av immunglobuliner samt att de kan hindra sjukdomsframkallande bakterier att utöka sig (15).

1.6 Faecalibacterium prausnitzii

Faecalibacterium prausnitzii är en anaerob bakterie som utgör en av de viktigaste komponenterna i tarmens mikrobiota. Bakterien producerar den kortkedjiga fettsyran butyrat i tjocktarmen. Bakterien används som en indikator för människors hälsa eftersom de inflammatoriska processerna i kroppen gynnas av bakteriens förekomst. Mängden Faecalibacterium prausnitzii korrelerar negativt till förekomsten av kolorektal cancer samt inflammatorisk tarmsjukdom (2). Studier visar att det finns en minskad prevalens av diabetes typ 2 samt skörhet hos äldre vid förekomst av bakterien (16).

Ytterligare en antiinflammatorisk metabolit som produceras av Faecalibacterium prausnitzii är salicylsyra. Butyrat och salicylsyra anses som viktiga eftersom de hämmar produktionen av proinflammatoriska cytokiner. Dess förekomst är högre hos personer med inflammation eftersom de utsöndras då kroppen är stressad eller inflammerad (17).

Mängden Faecalibacterium prausnitzii kan öka beroende på livsmedel. Polyfenol är ett ämne som anses vara viktigt för mikrobiotan och förekomsten av bakterien. Det finns i frukt, grönsaker, flingor, te, kaffe och vin (18).

Maten spelar en stor roll för energitillförseln i mikrobiotan. Resistent stärkelse i kosten har bland annat visa sig öka produktionen av butyrat som produceras av bland annat Faecalibacterium prausnitzii. Vidare kan även maten påverka pH-värdet som i sin tur genererar produktion av butyrat. Det har visat sig att Faecalibacterium prausnitzii trivs vid pH 5,5 medan förekomsten minskar avsevärt vid pH 6,5. Förändringar i pH-balansen i tarmen påverkar således strukturen samt mikrobiell rikedom i mikrobiotan. En kost rik på resistent stärkelse fermenteras i tjocktarmen vilket genererar ett surt pH-värde och som främjar förekomsten av Faecalibacterium prausnitzii. Förekomsten av Faecalibacterium prausnitzii som detekterats ur människors avföringsprov är cirka 5% (11).

1.7 Tarmmikrobiota och kost

Nutidens forskning visar att maten vi äter kan förändra tarmens mikrobiota (1). Maten spelar även en stor roll för energitillförseln hos bakterierna i mikrobiotan (11). Hur tarmmikrobiotan ändras beror på kostmönstret. Effektiviteten påverkas av hur lång en viss kostinterventionen varar. Dock har det visat sig att även kortvariga interventioner på 24 h påverkar mikrobiotan på en måttlig nivå. Effekten skiljer sig dock mellan individer (1). Vilken effekt en kostintervention har på tarmmikrobiotan beror på hur mikrobiotans komposition ser ut från början (19).

Den västerländska dieten kan medföra störningar i tarmbarriären samt förändringar i tarmmikrobiotan (5). Förändringarna medför en minskning i bakteriell rikedom och diversitet. Det leder till en dysbios som innebär en obalans mellan goda och onda bakterier i tarmens mikrobiota (20). En kost rik på animaliskt protein och mättat fett har visat sig öka förekomsten av bakterien *Bacteroides*, där vissa arter kan vara patogena. Ovanstående kostmönster ses främst i västländer (21, 22).

Kostmönstret i medelhavskosten är associerat med bättre tarmbarriärfunktion och permeabilitet. Bland annat är frukt, grönsaker, nötter, fröer och oliver rika på polyfenoler som anses vara viktig för epitelbarriären i tarmen (4). Medelhavskosten har en potential att förändra tarmens mikrobiota i en positiv riktning associerad med god hälsa. Bland annat ses en ökning av *Faecalibacterium prausnitzii* vars fördelar tidigare beskrivits (16). Dessutom är frukt, grönsaker och fibrer kopplade till en ökad mikrobiell rikedom (22).

En studie från Fava *et al.* visar att ett högt fettintag minskar förekomsten av olika bakteriearter i tarmen jämfört med baseline. Denna minskning upptäcktes inte vid intag av low-fat, high complex carbohydrate diet hos vuxna med ökad risk för metabolt syndrom. Vid intag av den sistnämnda kosten ökar bland annat Bifidobakterier (7).

1.8 Övervikt, fetma och det metabola syndromet

Enligt WHO är fetma det största globala kroniska hälsoproblemet hos vuxna. Att vara överviktig eller ha fetma innebär en ökad risk för ett flertal kroniska sjukdomar, bland annat hjärt- och kärlsjukdomar, diabetes och cancer (23). Övervikt innebär ett BMI-värde mellan 25–29,9 kg/m². Fetma innebär ett BMI-värde över 30 kg/m². Se tabell 1 för referensvärden av BMI.

Tabell 1. Referensvärden av BMI

BMI (kg/m ²)	Nutritionstatus
<18,5	Undervikt
18,5-24,9	Normalvikt
25,0-29,9	Övervikt
>30	Fetma

Värdena är tagna från WHO Regional Office for Europe (24). Gäller för vuxna >20 år.

Kriterier för det metabola syndromet enligt "The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III criteria for Metabolic syndrome" är följande: midjemått >102 cm för män och >88 cm för kvinnor, höga triglyceridnivåer, lågt HDL, högt fasteglukos, systoliskt blodtryck \geq 130 mmHg och/eller diastoliskt blodtryck \geq 85 mmHg (25). Individer

med metabola syndromet har en dubbelt så stor risk att drabbas av hjärt- och kärlsjukdom samt en fem gånger ökad risk att utveckla diabetes typ 2 jämfört med de utan (26).

Studier visar på kopplingar mellan bakterier i tarmen samt utvecklingen av hjärt- och kärlsjukdomar, fetma och metabolt syndrom. Hur kopplingen ser ut är inte helt fastställd. Tarmens mikrobiota kan ha påverkan på metaboliska processen (3).

1.9 Problemformulering

Tarmmikrobiota är ett aktuellt ämne som har intresserat allt fler. Mycket forskning har gjorts den senaste tiden, men fortfarande finns det mycket outforskat. Medelhavskost är ett kostmönster som är omtalat och som anses vara en hälsosam kost med effekt på bland annat hjärt- och kärlhälsa. *Faecalibacterium prausnitzii* är en bakterie som utgör en av de viktigaste komponenterna i tarmens mikrobiota och som har använts som indikator för människors hälsa. Därför ansågs det intressant att genomföra en systematisk översikt för att undersöka evidensen bakom medelhavskostens påverkan på *Faecalibacterium prausnitzii* i tarmmikrobiotan.

1.10 Syfte

Syftet med den systematiska översikten var att undersöka effekten av medelhavskost i jämförelse med habituell kost eller low-fat, high-complex carbohydrate (LFHCC) diet. Populationen utgjordes av vuxna individer där en del var friska eller led av metabolt syndrom, övervikt eller fetma. Utfallsmåttet var mängden *Faecalibacterium prausnitzii* i tarmmikrobiotan.

1.11 Frågeställning

Vad är effekten av medelhavskost i jämförelse med habituell kost eller low-fat, high-complex carbohydrate diet på mängden *Faecalibacterium prausnitzii* i tarmmikrobiotan hos vuxna individer där en del är friska eller lider av metabolt syndrom, övervikt eller fetma?

2. Metod

2.1 Inklusionskriterier

Inklusionskriterierna var randomiserade kontrollerade studier, humanstudier skrivna på engelska och svenska samt *Faecalibacterium prausnitzii* som effektmått. Populationen bestod av vuxna kvinnor och män. Inklusion för interventionen var medelhavskost.

2.2 Utfallsmått

Det valda utfallsmåttet var mängden *Faecalibacterium prausnitzii*.

2.3 Datainsamlingsmetod

Inför litteratursökning togs hjälp av personal på Biomedicinska biblioteket med att hitta söktermer, strukturera sökningen, samt utföra sökningar. Litteratursökningarna genomfördes i databaserna PubMed samt Scopus. Sökningarna utfördes 2021-01-21, 2021-03-15 samt 2021-03-22.

Svensk MeSH användes vid formulering av söktermer. Relevanta MeSH-termer valdes ut från Karolinska Institutets uppslagsverk Svensk MeSH (27). Följande MeSH-termer användes i sökningarna: "Diets, Mediterranean" och "Faecalibacterium". De andra sökorden söktes i fritext och title/abstract: "Mediterranean Diet", "Mediterranean Diets", "Mediterranean Cuisine", "Fusobacterium prausnitzii", "Faecalibacterium prausnitzii", "Random*", "Blind*". MeSH-termerna i Scopus ändrades till fria sökord och söktes i article, title, abstract och keywords. Sökorden var samma som för PubMed. Tre blocksökningar gjordes i PubMed respektive Scopus, se tabell 2. Inga avgränsningar gjordes i filter för att inte missa relevanta artiklar. Fyra litteratursökningar utfördes totalt. Två sökningar i PubMed samt två i Scopus. I PubMed fick litteratursökningen två träffar och i Scopus sex träffar, varav två dubletter. Se tabell 2.

Tabell 2. Beskrivning av litteratursökning

Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Antal träffar	Antal utvalda artiklar	Referenser till utvalda artiklar
1	PubMed	2021-01-21 2021-03-15	(((((Faecalibacterium[MeSH Terms]) OR ("Fusobacterium prausnitzii"[Title/Abstract])) OR ("Faecalibacterium prausnitzii"[Title/Abstract])) OR (Faecalibacterium[MeSH Terms])) AND (((Diets, Mediterranean[MeSH Terms]) OR ("Mediterranean Diet"[Title/Abstract])) OR ("Mediterranean Diets"[Title/Abstract])) OR ("mediterranean cuisine"[Title/Abstract])) AND (Random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract])	2	2	(28, 29)

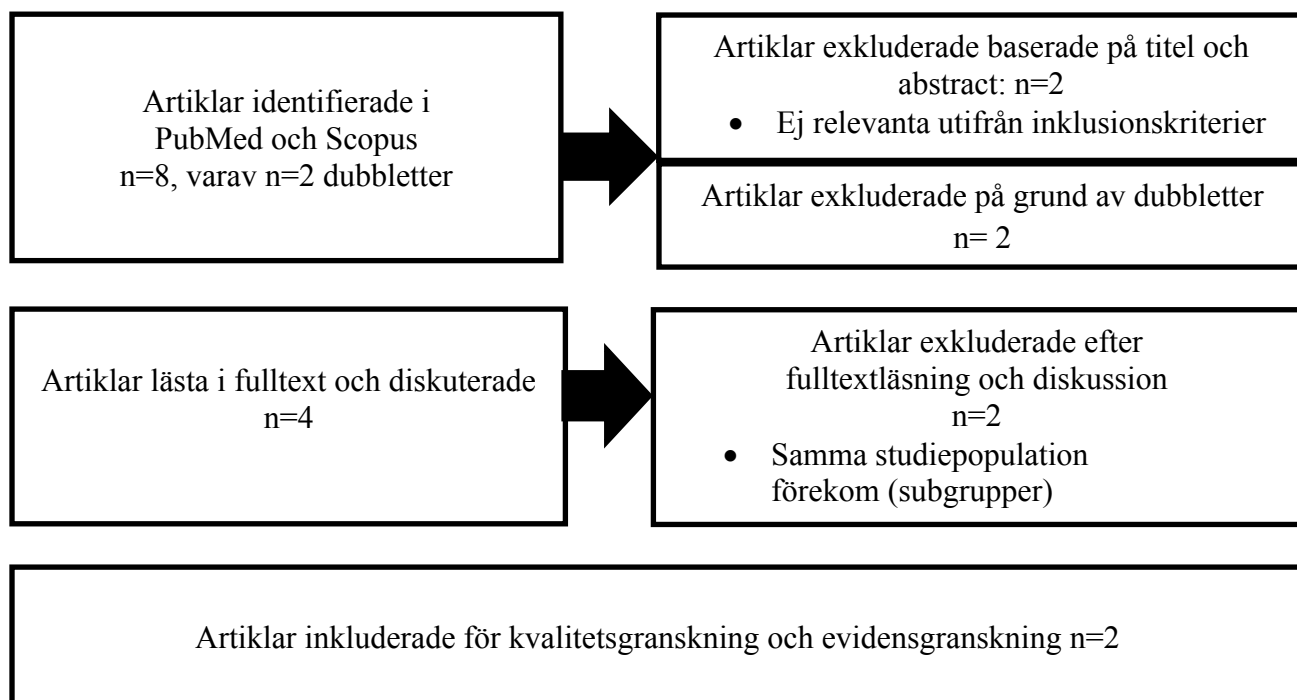
2	Scopus	2021-01-21 2021-03-22	(TITLE-ABS-KEY (Faecalibacterium OR "Fusobacterium prausnitzii" OR "Faecalibacterium prausnitzii")) AND (TITLE-ABS-KEY ("Diets, Mediterranean" OR "Mediterranean Diet" OR "Mediterranean Diets" OR "Mediterranean Cuisine")) AND (TITLE-ABS-KEY (random* OR blind*))	6	4 (2)*	(28-31)
---	--------	--------------------------	---	---	--------	---------

*Dubletter anges inom parentes

2.4 Databearbetning

Sökningarna i PubMed och Scopus gav åtta träffar. På grund av att det förekom två dubletter (28, 29) resulterade sökningarna i sex artiklar. Författarna läste enskilt title och abstract och sorterade artiklarna baserat på inklusionskriterier. En artikel uteslöts på grund av att interventionen inte var relevant (32). Ytterligare en artikel uteslöts på grund av att studiedesignen var en review (33).

De fyra kvarstående artiklarna lästes i fulltext och enskilt av granskarna. Efteråt fördes en diskussion angående vilka artiklar som var relevanta. Haro *et al.*, Santos-Marcos *et al.* och Haro *et al.* (28, 30, 31) hade tagit studiedeltagare från den övergripande studien CORDIOPREV (14) och delade därmed studiepopulation. Därför uteslöts två (28, 30) av de tre artiklarna som ansågs minst relevanta. Efter diskussion kvarstod två artiklar Haro *et al.* och Meslier *et al.* (29, 31) som inkluderades för kvalitetsgranskning. Se figur 1 för flödesschema.



Figur 1. Flödesschema
n= antal

2.5 Granskning av relevans och kvalitet

Två oberoende granskare genomförde separat granskningen av de två kvarstående artiklarna. Artiklarna kvalitetsgranskades enskilt enligt SBU:s “Bedömning av randomiserade studier (effekt av att tilldelas en intervention (ITT))” (34). Bedömning gjordes med avseende på studiernas risk för bias utifrån följande delar: randomisering, avvikelser från planerade interventioner, bortfall, mätning av utfall samt rapportering. Graderingarna utgjordes av låg, måttlig och hög risk för bias. En sammanfattande bedömning av risk för bias gjordes för varje artikel. Efter att artiklarna granskats individuellt sammanställdes resultatet gemensamt.

2.6 GRADE

En evidensgradering genomfördes med hjälp av “Underlag för sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet enligt GRADE” utformad av Göteborgs Universitet (35). Graderingen utgjordes av en skala med fyra evidensstyrkor; stark (++++), måttlig stark (+++), begränsat stark (++) samt otillräckligt vetenskapligt underlag (+). Mallen var indelad i A-E, vilket stod för följande: A. Risk för bias. B. Bristande samstämmighet. C. Bristande precision. D. Bristande överförbarhet. E. Publikationsbias. Slutligen genomfördes en sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet. Graderingen genomfördes först enskilt sedan fördes en gemensam diskussion där en slutsats formulerades.

3. Resultat

Nedan följer en redogörelse av de exkluderade artiklarna. Se tabell 3.

3.1 Exkluderade studier

3.1.1 Tuccinardi *et al.* 2019

Mechanisms underlying the cardiometabolic protective effect of walnut consumption in obese people: A cross-over, randomized, double-blinded, controlled inpatient physiology study (32). Studien exkluderades med anledning att interventionen bestod av en valnötssmoothie och därmed inte medelhavskost som var ett inklusionskriterie för intervention.

3.1.2 Telle-Hansen *et al.* 2018

Impact of a healthy dietary pattern on gut microbiota and systemic inflammation in humans (33). Studien exkluderades på grund av studiedesignen. Det var en review och ingen randomiserad kontrollerad studie vilket var ett inklusionskriterie.

3.1.3 Santos-Marcos *et al.* 2019

Sex Differences in the Gut Microbiota as Potential Determinants of Gender Predisposition to Disease (30). Studien exkluderades efter läsning i fulltext. Den primära anledningen var att artikeln delade studiepopulation med Haro *et al.* och Haro *et al.* (28, 31) eftersom en subgrupp hade valts ut från Delgado-Lista *et al.* (14) i alla tre artiklar. Därför valdes en av de tre artiklarna som ansågs mest relevant och tillförlitlig, Haro *et al.* (31). En sekundär anledning var att artikeln fokuserade på skillnader mellan kön som utfallsmått och inte jämförde skillnader i effekt mellan kosterna.

3.1.4 Haro *et al.* 2016

Two Healthy Diets Modulate Gut Microbial Community Improving Insulin Sensitivity in a Human Obese Population (28). Studien exkluderades efter fulltextläsning. Anledningen var samma som ovanstående, studiepopulationen var likvärdig i två andra artiklar (30, 31). Artikeln exkluderades sekundärt eftersom studiedeltagarna bestod av 20 obesa män.

Tabell 3. Exkluderade studier

Artikel	Anledning till exklusion
Tuccinardi <i>et al.</i> 2019 (32)	Ej relevant intervention.
Telle-Hansen <i>et al.</i> 2018 (33)	Ej relevant studiedesign.
Haro <i>et al.</i> 2016 (28)	Primärt samma studiepopulation som två artiklar (30, 31). Sekundärt för liten och ensidig studiepopulation (n=20 män).
Santos-Marcos <i>et al.</i> 2019 (30)	Primärt samma studiepopulation som två artiklar (28, 31). Sekundärt främst skillnader i kön som utfallsmått.

3.2 Inkluderade artiklar

Nedan redogörs de två artiklar som översikten utgörs av. Tabell 4 sammanfattar de inkluderande studierna.

3.2.1 Meslier *et al.* 2020, Italien

Mediterranean diet intervention in overweight and obese subject lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake (29).

Studiens syfte var att undersöka effekten av medelhavskost i jämförelse med habituell kost på metabolisk hälsa och tarmmikrobiota. Primära utfallsmått var plasmalipider samt nivåer av kortkedjiga fettsyror i feces. Sekundära utfallsmått var förändringar i tarmens mikrobiota samt olika mått på metaboliskt syndrom exempelvis blodtryck och fastebloodglukos.

Enligt författarna till artikeln var studien dubbelblindad. De beskrev att deltagarna och de som mätte utfallet var blindade efter tilldelning av intervention.

Studiepopulationen bestod av 82 personer. Inklusionskriterier var följande: friska individer, 20-65 år, BMI \geq 24, kvinnor och män, ingen konsumtion av probiotika, kosttillskott eller functional food. Deltagarnas tidigare kost fick inte bestå av mer än två portioner av fullkorn eller fiberberikad mat per dag samt inte mer än tre portioner av frukt eller grönsaker per dag. Slutligen skulle deltagarnas tidigare fysiska aktivitetsnivå vara låg. Författarna lyfte fram en västerländsk kost som exempel på en habituell kost. Exklusionskriterier var följande: magtarmsjukdom, graviditet, amning, tidigare bukkirurgi, hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi, hypertoni, läkemedelsanvändning, en tidigare kost rik på frukt och grönsaker, hög fysisk aktivitetsnivå, alkoholkonsumtion på mer än tre glas vin per dag samt deltagande i en annan studie.

Studien var randomiserad och genomfördes med en datorgenererad blockrandomisering av en oberoende statistiker. Innan deltagarna randomiserades genomfördes en inkörningsperiod på

två veckor där deltagarna inte fick ändra sina kostvanor eller fysiska aktivitetsvanor. Under inkörningsperioden exkluderades 18 deltagare eftersom de hade ökat sitt intag av frukt och grönsaker. Deltagarna exkluderades innan studiestarten och räknades därmed inte som bortfall. Bortfallet i studien var två deltagare som exkluderades på grund av att inte alla deras fecesprover var tillgängliga.

Kontrollgruppen bestod av 39 personer och interventionsgruppen av 43 personer. Interventionen var att äta en isokalorisk medelhavskost, vilket betydde att deltagarna kvarhöll sitt dagliga energi- och makronutrientintag som de tidigare åt. De skulle äta cirka 500 g frukt och grönsaker per dag, 30 g nötter per dag, cirka 200 g fullkornsprodukter per dag. Försättningsvis ersätta kött, ägg och mejeriprodukter med fisk och baljväxter samt ersätta smör eller margarin med olivolja. Kontrollgruppen uppmanades att kvarhålla deras habituella kost.

Studien pågick under åtta veckor. Vid baseline och var fjärde vecka fick deltagarna mat av forskarteamet. Medelhavskostgruppen fick nötter, fullkornspasta, grönsaker och tomatsås. Kontrollgruppen fick pasta och tomatsås. Samtliga studiedeltagare fick ett individuellt kostschema med råd angående portionsstorlekar av de huvudsakliga livsmedelsgrupperna samt frekvens över måltidsordning. Deltagarna besökte forskarteamet för provtagningar vid baseline samt efter fyra och åtta veckor. Under besöken gick dietisterna igenom kostdagbok och fysisk aktivitetsdagbok som fyllts i av deltagarna föregående dag. Följsamheten kontrollerades även med telefonsamtal varannan vecka efter besöken.

Deltagarna samlade in sitt fecesprov enligt "International Human Microbiome Standards" (35). Sammanfattat användes Metagenomic Species Pangenom för identifiering och kvantifiering av bakteriearter.

Resultatet visade att hos de individer som fått en ökad rikhet i mikrobiotan såg man en ökning av bland annat *Faecalibacterium prausnitzii*. Vidare fann man att fem grupper av *Faecalibacterium prausnitzii* ökade vid medelhavskost jämfört med kontrollkost vid både fyra och åtta veckor. Slutsatser drogs att medelhavskosten genererade en mikrobiell tarmmikrobiota som främjar metabolisk och kardiovaskulär hälsa.

Följsamheten till medelhavskosten ökade signifikant vid fyra och åtta veckor jämfört med baseline. Deltagare i interventionsgruppen ökade signifikant sitt intag av kostfibrer dubbelt så mycket jämfört med kontrollgruppen. Även signifikanta minskningar i mättat fett upptäcktes. I båda grupperna sågs en hög följsamhet till kosterna. Författarna angav inte några biverkningar.

Vid kvalitetsgranskning bedömdes övergripande risk för systematisk snedvridning av resultatet (risk för bias) som måttlig. Kvalitetsgranskning av studierna redovisas nedan i tabell 5. Risk för bias på randomiseringen bedömdes som låg eftersom en lämplig randomiseringsmetod gjorts. Randomiseringen sköttes av en oberoende part därmed doldes den för författarna vilket gav en lägre risk för bias. Det var inga stora skillnader mellan deltagarna vid baslinjemätning vilket är en styrka. Risk för bias på avvikelser från planerade interventioner bedömdes som måttlig. Studien var enligt författarna dubbelblindad. En av kosterna var habituella kost vilket dock är svårt att blinda för deltagarna. Dessutom gjordes ingen beskrivning av hur blindningen av deltagarna gick till vilket drar ned resultatet. Risk för bias på bortfall bedömdes som låg eftersom endast två deltagare exkluderats. Risk för bias på mätning av utfall bedömdes som låg då datainsamlingen inte skildes åt mellan grupperna

samt att de som mätte utfallet var blindade. Olika tidpunkter av mätning av utfallet användes vilket är positivt. Risk för bias på rapportering bedömdes som måttlig. Studieprotokollet uppdaterades efter publicering och följdes därför inte (36). Studien finansierades av the Italian Ministry of Education, University and Research, the Innovation Fund Denmark och the French National Research agency. Författarna angav att de saknade intressekonflikter.

3.2.2 Haro *et al.* 2016, Spanien

The Gut Microbial Community in Metabolic syndrome patients is modified by diet (31).

Syftet var att undersöka skillnader i bakteriesammansättning i mikrobiotan hos människor med metabolt syndrom jämfört med människor utan metabolt syndrom. Försättningsvis undersöka effekten av medelhavskost jämfört med low-fat, high-complex carbohydrate diet på möjligheten att återställa mikrobiotan hos patienter med metabolt syndrom efter en längre kostintervention.

Studiepopulationen bestod av 239 personer. 138 personer med metabolt syndrom och 101 personer utan metabolt syndrom. Deltagarna med metabola syndromet valdes ut enligt "The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III for MetS" (25). Studiepopulationen valdes ut som en subgrupp från studien CORDIOPREV av Delgado-Lista *et al.* (14). Det framgick inte hur urvalet av deltagare till Haro *et al.* från studien CORDIOPREV gick till. Information saknades även angående andelen kvinnor och män samt hur stor andel som åt respektive kost. Under studiedesign nämnde Haro *et al.* att studiedesignen beskrivits tidigare och refererade till Perez-Martines *et al.* (37). I Perez-Martines lästes dock att även de hade tagit studiedeltagare från Delgado-Lista *et al.* Studien CORDIOPREV var en randomiserad, oblindad och kontrollerad studie gjord på patienter med kranskärlsjukdom. Syftet med studien var att jämföra medelhavskost och low-fat, high-carbohydrate diet som behandling vid hjärt- och kärlsjukdom. Randomiseringen utfördes som en blockrandomisering.

Haro *et al.* redogjorde inte för inklusions- och exklusionskriterier, men eftersom populationen valts ut från Delgado-Lista *et al.* användes förmodligen samma kriterier. Inklusionskriterierna i Delgado-Lista *et al.* var följande: 20-75 år, förväntad livslängd på över fem år, ingen allvarlig hjärtsvikt, systolisk dysfunktion i vänster ventrikel eller en kronisk sjukdom i lever, njurar, lungor eller endokrint. Vidare fick de inte lida av någon annan sjukdom som är svår att kontrollera samt inte ha någon begränsad förmåga att följa vare sig protokoll eller den föreskrivna dieten. Gällande inklusionskriterierna behövdes följande diagnoskriterier uppfyllas, utöver att deltagarna hade akut kranskärlssjukdom: akut hjärtinfarkt, varit inlagd på sjukhus på grund av bröstsmärtor eller genomgått koronarangiografi.

Enligt Delgado-Lista *et al.* var medelhavskostens sammansättning 15% protein, 50% kolhydrater samt 35% fett (varav 22% enkelomättat, 6% fleromättat och 7% mättat). Deltagarna i gruppen fick gratis olivolja av forskarteamet, eftersom den huvudsakliga fettkällan skulle vara likvärdig för alla i gruppen. De fick bland annat råd om att öka intaget av frukt och grönsaker, använda livsmedel med god fettkvalitet, minska intaget av rött kött samt en måttlig konsumtion av rött vin.

Low-fat, high-complex carbohydrate diet bestod enligt Delgado-Lista *et al.* av följande sammansättning: 15% protein, minst 55% kolhydrater, 28% fett (varav 12% enkelomättat, 8% fleromättat och 8% mättat). Gruppen fick mat med låg fetthalt av forskarteamet.

Deltagarna fick även råd om att minska på fettintaget samt öka intaget av komplexa kolhydrater.

Grupperna fick likvärdig nutritionsrådgivning av dietister. Dietisterna gav individuella intervjuer vid inklusion och vid varje halvår samt gruppundervisning som bestod av muntlig samt skriftlig information om respektive kost. Följsamhet till kosterna kontrollerades med ett validerat "14-item Questionnaire" för medelhavskosten samt ett likvärdigt "9-point score" för LFHCC diet. Frågeformulären genomfördes vid baseline samt vid årliga uppföljningar under två års tid.

Haro *et al.* nämnde inte något om blindning i studien. Gällande blindningen i studien CORDIOPREV uppgavs delade meningar från Haro *et al.* och Delgado-Lista *et al.* Enligt Haro *et al.* var CORDIOPREV oblindad, men Delgado-Lista *et al.* beskrev sin studie som enkelblindad där behandlarna var blindade. Bortfall redovisades inte i Haro *et al.*

Deltagarna samlade in fecesprov som förvarades kylt innan proverna analyserades. DNA extraherades från feces och för att avgöra olika bakteriearter mättes de med hjälp av polymeraskedjereaktionstest (PCR). Syftet var att hitta specifika rRNA gener i bakterierna. Den relativa överflöden räknades ut för varje bakterieart med hjälp av total bakterieöverflöd som referens. Förekomsten av varje bakterieart analyserades, varpå man matchade ihop två bakteriesekvenser för att åstadkomma ett referensvärde.

Gruppen som åt medelhavskost visade en högre förekomst av *Faecalibacterium prausnitzii* hos de med metabolt syndrom jämfört med de utan metabolt syndrom. *Faecalibacterium prausnitzii* minskade signifikant hos deltagare med metabolt syndrom jämfört med deltagare utan metabolt syndrom oavsett kostintervention. Författarna angav inte några biverkningar.

Vid kvalitetsgranskning bedömdes övergripande risk för systematisk snedvridning av resultatet (risk för bias) vara hög. Kvalitetsgranskning av studierna redovisas nedan i tabell 5. Vid granskningen lästes Delgado-Lista *et al.* för mer information om metod eftersom Haro *et al.* delvis baserades på Delgado-Lista *et al.* Risk för bias på randomiseringen bedömdes vara hög eftersom ingen beskrivning gjordes angående randomiseringen i Haro *et al.* Dessutom framgick det inte hur studiepopulationen valdes från Delgado-Lista *et al.* till studien av Haro *et al.* Det framgick inte heller hur stor andel som tilldelades respektive kost vilket drar ner kvaliteten. I Delgado-Lista *et al.* framgick att en blockrandomisering gjorts. Risk för bias på avvikelser från planerade interventioner bedömdes som hög. Enligt Haro *et al.* var Delgado-Lista *et al.* oblindad, däremot beskrevs interventionen i Delgado-Lista *et al.* som enkelblindad. Tvetydigheten gav en osäkerhet vid granskning. Eftersom granskningen genomfördes på Haro *et al.* bedömdes interventionen vara oblindad och därmed hög risk för bias. Risk för bortfall bedömdes vara hög eftersom information gällande bortfall saknades. Risk för bias på mätning av utfallet bedömdes vara måttlig. Databasinsamlingen skilde sig inte åt mellan grupperna. Däremot hade grupperna olika metoder för utvärdering av följsamhet. Medelhavskostgruppen hade ett frågeformulär "14-item Questionnaire" och LFHCC-gruppen hade en liknande "9-point score". Information saknades huruvida de som mätte utfallet var medvetna om interventionen. Risk för bias på rapportering bedömdes vara hög eftersom inget protokoll hittades. Slutligen deklarerade författarna att de saknade både finansiella intressen samt andra bindningar som hade kunnat påverka utfallet. Olivolja som tilldelades medelhavskostgruppen finansierades av "Fundación Patrimonio Comunal Olivarero". Sponsorn var inte involverad i studien utan bidrog bara med olivolja.

Tabell 4. Beskrivning av studier

Författare, år, referens, land	Studiedesign	Studiepopulation	Interventioner	Risk för bias
Meslier <i>et al.</i> , 2020, (29), Italien	RCT	n=82 Män= 39 Kvinnor= 43 Ålder 20-65 år BMI \geq 24 kg/m ² Friska individer	Tidsperiod: 8 veckor I: <u>Medelhavskost</u> Samma energi- och makronutrientintag/dag som tidigare. ~500 g frukt och grönsaker/dag 30 g nötter/dag ~200 g fullkornsprodukter/dag ~300 g fisk/vecka ~300 g baljväxter/vecka Ersätta kött, ägg och mejeriprodukter med fisk och baljväxter. Ersätta smör, margarin med olivolja. K: <u>Habituell kost</u> Samma energi- och makronutrientintag/dag som tidigare.	Måttlig
Haro <i>et al.</i> , 2016, (31), Spanien	RCT	n= 239 Ålder 20-75 år Individer med metabolt syndrom= 138 Individer utan metabolt syndrom=101 Kranskärlsjukdom > 6 månader sedan	Tidsperiod: 2 år I: <u>Medelhavskost</u> 15% protein, 50% kolhydrater 35% fett varav 22% enkelomättat 6% fleromättat 7% mättat K: <u>LFHCC diet</u> 15% protein >55% kolhydrater 28% fett varav 12% enkelomättat 8% fleromättat 8% mättat	Hög

n= antal deltagare, *I*= interventionsgrupp, *K*= kontrollgrupp

Tabell 5. Kvalitetsgranskning av studier

Författare, referens, år, land.	Meslier <i>et al.</i> (29), 2020 Italien	Haro <i>et al.</i> (31), 2016, Spanien
Randomisering, risk	Låg	Hög
Avvikelser från planerade interventioner, risk	Måttlig	Hög
Bortfall, risk	Låg	Hög
Mätning av utfallsrisk	Låg	Måttlig
Rapportering, risk	Måttlig	Hög
Övergripande risk för systematisk snedvridning av resultaten (risk för bias)	Måttlig	Hög

Mall från SBU. Bedömning av randomiserade studier (effekt av att tilldelas en intervention) (34).

3.3 Beskrivning av resultat

Haro *et al.* redovisade en ökning av *Faecalibacterium prausnitzii* från baseline till två år i samtliga grupper. Enbart interventionsgruppen som led av metabolt syndrom hade ett signifikant resultat. Mängden *Faecalibacterium prausnitzii* ökade med 1,78 gånger (31). Se tabell 6.

Meslier *et al.* redogjorde för olika grupper av *Faecalibacterium prausnitzii* för interventionsgruppen. Vid baseline var det en högre förekomst av *Faecalibacterium prausnitzii* 2 och 6. Vid fyra veckor var det en högre förekomst av *Faecalibacterium prausnitzii* 3, 6 och 1. Vid åtta veckor var det en högre förekomst av *Faecalibacterium prausnitzii* 3 och 6. Alla ökningarna var signifikanta. Värdena var inte korrigerade för multipla jämförelser (29). Se tabell 6.

Tabell 6. Beskrivning av resultat.

Författare, referens, år, land	Effekt interventionsgrupp (I)	Effekt kontrollgrupp (K)	Interventions-effekt (ΔI minus ΔK)	p-värde för differens (inte korrigerat för multipla jämförelser)
Meslier <i>et al.</i> (29), 2020 Italien	Baseline vs 4v F.prausnitzii 3 Högre förekomst vid 4 v ^a . 4v vs 8v F.prausnitzii 3 Högre förekomst vid 4 v ^a .	Baseline vs 4v F.prausnitzii 7 Högre förekomst vid baseline ^a . F.prausnitzii 2 Högre förekomst vid 4 v ^a .	Information saknas.	Högre förekomst vid baseline för I: - F.prausnitzii 2, p= 0,032 ^{b c} - F.prausnitzii 6, p= 0,034 ^{b c} Högre förekomst vid 4 v för I: - F.prausnitzii 3, p= 0,00010 ^{b c} - F.prausnitzii 6, p= 0,00944 ^{b c} - F.prausnitzii 1, p= 0,01144 ^{b c} Högre förekomst vid 8 v för I: - F.prausnitzii 3, p= 0,003 ^{b c} - F.prausnitzii 6, p= 0,020 ^{b c}
Haro <i>et al.</i> (31), 2016, Spanien	2 år vs baseline MetS: 1,78 ± 0,22 ^{d e f} Non MetS: 1,63 ± 0,23 ^{d f}	2 år vs baseline MetS: 1,29 ± 0,21 ^{d f} Non MetS: 1,47 ± 0,28 ^{d f}	ΔI - ΔK MetS: 0,49 ^d ΔI - ΔK Non MetS: 0,16 ^d	Information saknas.

MetS= gruppen med metabolt syndromet

Non MetS= gruppen utan metabolt syndrom

I= Interventionsgrupp

K= Kontrollgrupp

a= Värden från Supplementary table 6 (38)

b= p < 0,05 är signifikant

c= Värden från Supplementary table 5 (39)

d= Medelvärde ± SEM (standardfel)

e= Signifikant värde

f= Värdet är angivet i fold change (31).

3.4 Tillförlitlighet för det sammanvägda resultatet

Bedömningen utgick från hög tillförlitlighet (++++) eftersom studierna var randomiserade och kontrollerade. En nedgradering gjordes på risk för bias eftersom risken för systematisk

snedvridning i de enskilda studierna var hög respektive måttlig vid tidigare kvalitetsgranskning. För bristande samstämmighet gjordes ingen nedgradering eftersom resultaten i studierna visade båda på en positiv riktning. Resultaten visade inte på samma effekt, men det var väntat eftersom kontrollkosterna var olika i studierna (LFHCC diet samt habituell kost) och därför kunde man förvänta sig en skillnad i resultatet mellan studierna.

Vid bristande precision gjordes en nedgradering på två steg. Anledningen var att konfidensintervall saknades samt att inget p-värdet för jämförelse mellan grupperna fanns i Haro *et al.* (31). Vid bristande överförbarhet gjordes en nedgradering på grund av att studiepopulationerna utgjordes av en ensidig grupp. Det var inte överförbart för en hel befolkning vilket var ett inklusionskriterie för översikten.

Det ansågs inte finnas någon risk för publikationsbias eftersom författarna inte hade några intressekonflikter. Haro *et al.* använde sig inte av någon poweranalys för att räkna ut hur många deltagare som behövdes för att ge ett säkert resultat. Meslier *et al.* hade en poweranalys på primärt utfall, men det saknades på det sekundära utfallsmåttet vilket var det som användes i översikten.

Däremot ansågs grupperna vara tillräckligt stora. Vid summering var summan av smärre brister inte tillräcklig för nedgradering.

Den slutgiltiga bedömningen av resultatet visade på inget vetenskapligt underlag av medelhavskost i jämförelse med habituell kost eller low-fat, high-complex carbohydrate diet på mängden *Faecalibacterium prausnitzii* i tarmmikrobiotan. Se tabell 7 för sammanfattning av GRADE.

Tabell 7. Sammanvägd bedömning enligt GRADE

Bedömningskriterier	Effektmått
Antal studier	2 st
Risk för bias	Allvarliga begränsningar (-1)
Bristande samstämmighet	Inga problem (0)
Bristande precision	Allvarliga brister i precision (-2)
Bristande överförbarhet	Brister i överförbarhet (-1)
Publikationsbias	Inga problem (0)
Summa av smärre brister	Nej (0)
Resultatens tillförlitlighet	0

4. Diskussion

4.1 Metoddiskussion

Litteratursökningen utförs i databaserna PubMed och Scopus. PubMed är den största databasen för medicin. Fler databaser kan användas vid litteratursökning för en större bredd. Söktermerna är samma i båda databaserna för att få med allt inom området. Se tabell 2. Diskussion förs kring att inkludera fler söktermer men eftersom ämnet är smalt och översikten fokuserar på *Faecalibacterium prausnitzii* görs ingen bredare sökning. Endast artiklar skrivna på svenska och engelska inkluderas vilket gör att relevanta artiklar på andra språk kan ha missats. Litteratursökningen genomfördes vid olika tillfällen i januari och mars, för att säkerställa att eventuellt nypublicerade studier skulle tas med vilket är en styrka.

Ett begränsat antal studier hittas vid litteratursökningen (n=6). Det kan förklaras av att översiktens ämnesområde är relativt specifikt samt att det finns få studier gjorda inom området.

Kvalitetsgranskningen samt granskning enligt GRADE genomförs inledningsvis enskilt av de två granskarna med anledning att främja en objektiv syn på artiklarna. Granskarna innefattar inte en alltför bred kunskap kring kvalitetsgranskning av studier. Däremot genomförs granskningen utifrån en mall vilket inger säkerhet samt att arbetet stöttas av en handledare med erfarenhet om granskning.

4.2 Resultatdiskussion

4.2.1 Studiemetod och design

Meslier *et al.* är en randomiserad studie. Randomiseringen genomförs med blockrandomisering av en oberoende part vilket är en styrka (29). Haro *et al.* beskriver ingen randomiseringsmetod (31). Haro *et al.* hänvisar till Perez-Martines *et al.* (37) angående studiedesign som i sin tur hänvisar till studiedesignen i Delgado-Lista *et al.* (14). I Delgado-Lista *et al.* görs en relevant randomiseringsprocess, men information saknas om Haro *et al.* tog del av den. Haro *et al.* väljer ut studiedeltagare från en redan befintlig studie, Delgado-Lista *et al.* Hur urvalet av deltagarna går till framgår inte. Det bidrar till en osäkerhet och nedgradering i kvalitet.

Meslier *et al.* är dubbelblindad enligt författarna till studien, däremot beskrivs inte hur blindningen utförs på deltagarna. Kontrollgruppen får instruktioner om att fortsätta äta sin habitueella kost. En nackdel med habituell kost är svårigheten att blinda för studiedeltagare. Deltagarna fortsätter äta sin vanliga kost och är därmed medvetna om att de inte har gjort någon förändring samt kan eventuellt komma fram till vilken grupp de tillhör. Vilket i sin tur kan påverka deltagarnas följsamhet till kosterna. Huruvida blindningen lyckas beror på hur forskarteamet döljer interventionen samt hur medvetna deltagarna är om interventionen. Koststudier är generellt svåra att blinda eftersom deltagarna ser vad de äter, men olika åtgärder kan användas för att dölja.

I Haro *et al.* är det ovisst huruvida studien är blindad eller inte eftersom det inte nämns i artikeln. Haro *et al.* hänvisar i metoden till Delgado-Lista *et al.* och skriver att det är en oblindad studie. Delgado-Lista *et al.* skriver däremot att deras studiedesign är enkelblindad och att deltagarna är blindade men inte forskargruppen. Det är svårt att göra en bedömning av blindningen då informationen är tvetydig.

Studielängden är åtta veckor samt två år. Det finns en risk att perioden på åtta veckor inte är tillräckligt lång för att ge en tydlig effekt samt inte lika säkert resultat som om perioden varit längre. Effektiviteten på hur tarmmikrobiotan förändras är beroende av hur lång interventionen är (1). Studielängden skiljer sig stort mellan studierna. En jämnare studieperiod mellan studierna är önskvärt för att kunna jämföra och sammanväga resultatet.

Båda studierna har medelhavskost som interventionskost. Det framgår inte om utformningen av medelhavskosten är likvärdig. Haro *et al.* anger en procentuell fördelning av makronutrienten medan Meslier *et al.* anger vikten i gram för olika livsmedelsgrupper. Det finns inga garantier på att kosterna är likvärdigt utformade vilket kan vara en svaghet inför en

sammanvägd bedömning. Kontrollkosterna i studierna var olika i och med habituell respektive LFHCC diet. Att de jämförde interventionen med olika kost kan ha en påverkan på resultatet.

4.2.2 Studiepopulation

Studiepopulationen består av vuxna kvinnor och män. Ett inklusionskriterie i Meslier *et al.* är BMI ≥ 24 kg/m². Enligt supplementary table 1 är medelvärdet av BMI i interventionsgruppen 30,9 kg/m² och i kontrollgruppen 31,2 kg/m² vid baseline (29). Att populationen utgörs av överviktiga eller obesa är viktigt att ta hänsyn till eftersom resultatet inte är överförbart för alla i en global population. I Haro *et al.* undersöks individer med metabolt syndrom i jämförelse med individer utan (31). Populationerna i Haro *et al.* och Meslier *et al.* är därmed olika. Vid en sammanvägd bedömning av resultatet bör detta tas hänsyn till.

Haro *et al.* har en studiepopulation på 239 personer. Bortfall presenteras inte vilket är en svaghet. Författarna anger likaså inte hur många av deltagarna som utgörs av kvinnor respektive män. Ytterligare anges inte hur många deltagare som äter respektive kost, vilket ger en osäkerhet.

Samtliga studier utförs i länder som ligger intill medelhavet vilket kan ha påverkat resultatet i en viss riktning. Individer som lever runt medelhavet har möjligtvis specifika matvanor eller matkulturer. Meslier *et al.* anger dock i inklusionskriterier att deltagarnas tidigare kost inte fick bestå av för mycket frukt, grönsaker eller fullkornsprodukter. Det betyder att deltagarnas kostmönster inte fick likna medelhavskost. Däremot kan det fortfarande finnas risk för influenser av medelhavskost i deltagarnas kost vilket ger problem för gruppen som äter habituell kost. Mot bakgrund av detta hade det varit intressant för översikten att genomföra studier i andra länder än medelhavsländer.

4.2.3 Följsamhet

Följsamhet till kosterna kan ha påverkat resultatet. I Haro *et al.* används olika metoder för mätning av följsamhet beroende på grupp. Interventionsgruppen har "14-item Questionnaire" och kontrollgruppen har "9-point score". Information om hur frågeformulären är utformade saknas. Därmed är det svårt att dra slutsatser vilken påverkan de olika frågeformulären har. Frågeformulären genomförs vid baseline och årliga uppföljningar under två års tid. De genomförs med andra ord inte så frekvent, vilket gör att det finns risk att kosten ändras under tiden. I Meslier *et al.* går dietister igenom kostdagbok och fysisk aktivitetsdagbok från föregående dag vid baseline, fyra samt åtta veckor. Följsamheten kontrolleras även via telefon varannan vecka. Meslier *et al.* visar på en god följsamhet på grund av de signifikanta interventionseffekter som tidigare nämnts.

Båda studierna har metoder för att kontrollera följsamhet till kosterna vilket är en styrka. Vid koststudier är det viktigt att ha i åtanke risken om att deltagare eventuellt inte följer kosten vilket kan påverka resultatet. Till skillnad från exempelvis läkemedelsstudier där det kan vara lättare att kontrollera deltagarna så är koststudier mer osäkert. Ju längre en kostintervention pågår desto svårare kan det vara att följa kosten. Haro *et al.* pågår under två år medan Meslier *et al.* pågår under åtta veckor. Ur den synpunkten är det positivt med en kortare interventionsperiod då chansen att studiepopulationen följer kosten är större jämfört med en längre period.

Studiedeltagarna får mat av forskarteamet. Att deltagarna får gratis mat som är en del av kosten är gynnsamt för följsamheten. En svaghet kan vara att studien inte blir överförbar till verkligheten eftersom man inte får gratis mat i samhället. En risk är att kosten följs sämre i verkligheten jämfört med i studien.

En brist med Meslier *et al.* som påverkar följsamheten är att studieprotokollet uppdateras efter publicering. För Haro *et al.* finns en hög påverkan på följsamhet på grund av att protokoll saknas.

4.2.4 Kvalitet och evidens

Studierna bedöms efter kvalitetsgranskning som måttlig respektive hög risk för bias vilket är en svaghet inför den sammanvägda bedömningen, GRADE. Den slutgiltiga bedömningen av resultatet visar på inget vetenskapligt underlag av medelhavskost i jämförelse med habituell kost eller low-fat, high-complex carbohydrate diet på mängden *Faecalibacterium prausnitzii* i tarmmikrobiotan.

Nedgraderingar grundas bland annat på att effektmåttet är dåligt underbyggt, avsaknad av konfidensintervall, de enskilda studierna har hög respektive måttlig risk för bias samt bristande överförbarhet. Att konfidensintervall saknas är allvarligt eftersom det visar på en osäkerhet för resultatet i studierna. Därmed kan inga slutsatser dras angående vetenskapligt underlag för den systematiska översikten.

Ingen nedgradering görs på bristande samstämmighet. Orsak är att resultaten visar båda på en positiv riktning. Eftersom studierna har olika kontrollkost finns en fysiologisk förklaring till att resultatet inte visar på samma värden efter interventionen.

I resultaten från studierna framgår att båda har en ökning av *Faecalibacterium prausnitzii* vid medelhavskost. Däremot använder sig studierna av olika metoder för att redovisa resultatet vilket gör det svårt vid jämförelse. Haro *et al.* redovisar inte något p-värde för jämförelse mellan grupperna. Vidare redogörs inget konkret värde på bakterien vid baseline eller efter intervention vilket gör det svårt att tolka effektmåttet. Haro *et al.* redovisar enbart en typ av *Faecalibacterium prausnitzii*, medan Meslier *et al.* redogör för olika grupper. Det genererar en fundering över varför Haro *et al.* inte redovisar fler grupper då *Faecalibacterium prausnitzii* undersöks i fecesprover i båda studierna. Meslier *et al.* redovisar även skillnader i baseline för olika grupper av *Faecalibacterium prausnitzii*, varpå vissa hade en högre förekomst redan vid baseline. Bristen med Meslier *et al.* är att de endast redogör att en ökning skett av *Faecalibacterium prausnitzii* vid olika tidpunkter. De redogör inte för någon konkret mängd på storleksökningen. Sammantaget kan ingen jämförelse göras av resultatet vilket genererar en bristande precision. Vidare kan inga slutsatser dras huruvida resultatet är signifikant vilket genererar ytterligare en svaghet. En möjlig orsak till att inte effektmåttet presenteras konkret kan vara att Meslier *et al.* samt Haro *et al.* inte har *Faecalibacterium prausnitzii* som primärt effektmått.

Studiepopulationerna utgörs av en blandad grupp avseende vikt och BMI vilket är viktigt att ta hänsyn till vid överförbarhet av resultat. Resultaten gäller för översiktens studiedeltagare men är inte överförbart en global population. Som tidigare nämnts utförs studierna i medelhavsländer vilket är en svaghet då populationen inte är representativ för alla länder. Detta påverkar överförbarheten.

En styrka är att inga intressekonflikter framgår samt att studierna leds av olika forskargrupper. Haro et al använder sig inte av någon poweranalys för att räkna ut hur många deltagare som behövs för att ge ett säkert resultat vilket är en svaghet. Meslier et al har en poweranalys på primärt utfall vilket är en styrka. Dock används ett sekundärt utfallsmått för översikten. Kontrollgruppen i Meslier *et al.* åt habituell kost. Ett deltagande i en studie kan leda till att individen förbättrar eller förändrar sina kostvanor. Därför är det en svaghet med en studie som jämför en intervention med placebo, som i detta fall utgörs av habituell kost.

4.2.5 Exkluderade studier

Haro *et al.* som exkluderas visar att *Faecalibacterium prausnitzii* ökar signifikant efter långtidskonsumtion av medelhavskost och LFHCC diet. Bakterien ökar 1,53 gånger vid medelhavskost och 1,91 gånger vid LFHCC diet (26).

Santos-Marcos *et al.* redogör för en högre förekomst av *Faecalibacterium prausnitzii* hos män med metabolt syndrom jämfört med kvinnor med metabolt syndrom. Vidare upptäckts specifika könsskillnader i tarmmikrobiotan hos de med metabolt syndrom oavsett kostintervention (28).

Tuccinardi *et al.* visar på inga signifikanta skillnader av *Faecalibacterium prausnitzii* i tarmmikrobiotan vid konsumtion av valnötssmoothie jämfört med placebo (30).

Sammanfattningsvis visar ovanstående studiers resultat inte på en samstämmighet med hänsyn till översiktens resultat. Haro *et al.* och Santos-Marcos *et al.* visar förvisso på en ökning av *Faecalibacterium prausnitzii*. Dock visar Haro *et al.* inte lika stor ökning efter interventionen vilket genererar en motstridighet. Dessutom var ökningen av *Faecalibacterium prausnitzii* vid LFHCC diet högre jämfört med medelhavskost. Santos-Marcos *et al.* visar primärt effekten mellan könen och är därmed inte en relevant jämförelse. Slutligen visar Tuccinardi *et al.* inga signifikanta skillnader av *Faecalibacterium prausnitzii* efter valnötsskonsumtion. Interventionen är därmed inte samstämmig med översiktens interventionskost.

4.3 Mänskliga rättigheter, jämställdhet och socioekonomisk status

FN:s utvecklingsprogram ”United Nations Development Programme” har upprättat globala mål. Innan 2030 är målet att avskaffa extrem fattigdom, minska ojämlikheter och orättvisor i världen, att främja fred och rättvisa samt att lösa klimatkrisen (40).

Människor med högre socioekonomisk status har högre tendens att er hålla hälsosamma matvanor. De med lägre socioekonomisk status har en högre tendens att lida av en sämre hälsa i och med sämre kostintag. Faktorer som har visat sig påverka ens möjlighet till hälsosamma matvanor är följande: ålder, kön, födelseland, utbildningsnivå samt ekonomiska möjligheter. Bland annat framgår att en ökande ålder, vara av manligt kön samt leva under gränsen för fattigdom är betydelsefulla faktorer avgörande för att inta mat med högre energitäthet (41).

Matpriser har en stor påverkan på människors konsumtion av mat. Speciellt hos de med lägre socioekonomisk status. Det framgår att intag av livsmedel som grönsaker, baljväxter, frukt, nötter, fisk, cerealier samt olivolja kan innebära en högre kostnad för konsumenten. Livsmedel som rött och processat kött, socker samt potatis innebär en lägre kostnad för

konsumenten (42). De förstnämnda livsmedlen kan kopplas till en medelhavskost. De sistnämnda kan kopplas till en västerländsk kost.

Hälsosamma livsmedelsval kan minska risken att utveckla olika sjukdomar samt minska skillnaderna i hälsa mellan de socioekonomiska grupperna. Människor med lägre inkomst äter mer näringsfattiga samt energitäta livsmedel. Människor med lägre socioekonomisk status är desto mer beroende av matpriser i affärer. Våra livsmedelsval påverkas till stor del av följande faktorer. Om man är uppväxt under fattiga förhållanden, erhåller en låg utbildningsnivå samt har en låg position på arbetsmarknaden. I Sverige ses inget signifikant mönster i socioekonomisk status samt påverkan på matintag. Detta eftersom daglig skollunch serveras (43).

För en jämlik vård är det viktigt att man i den kliniska vardagen är uppmärksam på att individuella förutsättningar kan förekomma hos patienter.

4.4 Hållbar utveckling

Matproduktionen består av ett flertal processer som påverkar klimatet. År 2018 var Sveriges totala utsläpp av växthusgaser 52 miljoner ton koldioxid där utsläppen från jordbrukssektorn utgjorde 13%. Animalier står för cirka 15% av världens totala utsläpp och är därmed den mat som påverkar klimatet mest (44).

I medelhavskost ersätts en del kött med fisk, skaldjur och baljväxter. Ur en klimatsynpunkt kan det vara gynnsamt då baljväxter har lägre påverkan på klimatet jämfört med kött (45). Medelhavskost består till stor del av vegetabilier. Beroende på vilka sorter man väljer har de olika stor påverkan på klimatet. Grova grönsaker som kål, rotfrukt och lök kan odlas utomhus vilket medför mindre energiutgifter. De kan även odlas i Sverige vilket genererar mindre klimatpåverkan i och med kortare transporter. Salladsgrönsaker som gurka, sallad och tomat är känsligare och kräver odling i växthus eller längre transporter från varma länder. Därmed ger de en större klimatpåverkan (45). I medelhavskost används olja som fettkälla. Olja som är vegetabiliskt har mindre miljöpåverkan jämfört med andra animaliska matfetter (46).

I medelhavskost ingår en stor del fisk och skaldjur. Fiskens påverkan på klimatet beror på vilken fiskart man väljer samt vart den har fångats eller odlats. För att gynna den biologiska mångfalden är det viktigt att hushålla med våra tillgångar och inte fiska upp allt. Miljömärkningar som MSC, ASC och KRAV hjälper konsumenten att välja fisk (47). Ett exempel på skaldjur är musslor. De är miljövänliga i och med att de minskar övergödningen samt att de inte behöver något foder. Näringen tas upp direkt via vattnet. Dessutom används ofta skonsamma fiskesätt eftersom man oftast plockar för hand. Många olika marina arter trivs på dessa platser eftersom hållbart fiske bedrivs (48).

5. Slutsats

Det saknas vetenskaplig evidens för att medelhavskost i jämförelse med habituell kost eller low-fat, high-complex carbohydrate diet har effekt på mängden *Faecalibacterium prausnitzii* i tarmmikrobiotan för översiktens studiepopulation. Den utgörs av vuxna där en del är friska eller lider av metabolt syndrom, övervikt eller fetma. Enligt Meslier *et al.* finns det viss evidens för att olika grupper av *Faecalibacterium prausnitzii* ökar signifikant efter intag av medelhavskost jämfört med habituell kost.

Det behövs ytterligare vetenskaplig forskning för möjligheten att använda medelhavskost för att öka mängden *Faecalibacterium prausnitzii* i den kliniska verksamheten. Forskning behövs även på olika befolkningsgrupper avseende BMI, olika sjukdomar och matkulturer för överförbarhet ur ett globalt perspektiv.

6. Referenser

1. Moschen AR, Wieser V, Tilg H. Dietary Factors: Major Regulators of the Gut's Microbiota. *Gut Liver*. 2012;6(4):411-6.
2. Ferreira-Halder CV, Faria AVS, Andrade SS. Action and function of *Faecalibacterium prausnitzii* in health and disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(6):643-8.
3. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012;489(7415):242-9.
4. García-Montero C, Fraile-Martínez O, Gómez-Lahoz AM, Pekarek L, Castellanos AJ, Nogueras-Fraguas F, et al. Nutritional Components in Western Diet Versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota-Immune System Interplay. Implications for Health and Disease. *Nutrients*. 2021;13(2).
5. Pendyala S, Walker JM, Holt PR. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology*. 2012;142(5):1100-1.e2.
6. Myles IA. Fast food fever: reviewing the impacts of the Western diet on immunity. *Nutr J*. 2014;13:61.
7. Fava F, Gitau R, Griffin BA, Gibson GR, Tuohy KM, Lovegrove JA. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(2):216-23.
8. Nationalencyklopedin. Medelhavskost: NE Nationalencyklopedin AB; 2021 [cited 2021-03-25]. Available from: <http://www-ne-se.ezproxy.ub.gu.se/uppslagsverk/encyklopedi/lång/medelhavskost>.
9. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S76-99.
10. Bendall CL, Mayr HL, Opie RS, Bes-Rastrollo M, Itsiopoulos C, Thomas CJ. Central obesity and the Mediterranean diet: A systematic review of intervention trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;58(18):3070-84.
11. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett*. 2009;294(1):1-8.
12. Mann J. Complex carbohydrates: replacement energy for fat or useful in their own right? *Am J Clin Nutr*. 1987;45(5 Suppl):1202-6.
13. Bhandari P, Sapra A. *Low Fat Diet*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
14. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Alcala-Diaz JF, Perez-Caballero AI, Gomez-Delgado F, et al. CORonary Diet Intervention with Olive oil and cardiovascular PREvention study (the CORDIOPREV study): Rationale, methods, and baseline characteristics: A clinical trial comparing the efficacy of a Mediterranean diet rich in olive oil versus a low-fat diet on cardiovascular disease in coronary patients. *Am Heart J*. 2016;177:42-50.
15. Nationalencyklopedin. Normalflora: NE Nationalencyklopedin AB; 2021 [cited 2021-03-30]. Available from: <http://www-ne-se.ezproxy.ub.gu.se/uppslagsverk/encyklopedi/lång/normalflora>.
16. Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, Santoro A, Neto M, Capri M, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut*. 2020;69(7):1218-28.

17. Miquel S, Leclerc M, Martin R, Chain F, Lenoir M, Raguideau S, et al. Identification of metabolic signatures linked to anti-inflammatory effects of *Faecalibacterium prausnitzii*. *mBio*. 2015;6(2).
18. Gibson MK, Crofts TS, Dantas G. Antibiotics and the developing infant gut microbiota and resistome. *Curr Opin Microbiol*. 2015;27:51-6.
19. Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, Smits LP, Hartstra AV, Udayappan SD, et al. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metab*. 2017;26(4):611-9.e6.
20. Ismael S, Silvestre MP, Vasques M, Araújo JR, Morais J, Duarte MI, et al. A pilot study on the metabolic impact of mediterranean diet in type 2 diabetes: Is gut microbiota the key? *Nutrients*. 2021;13(4).
21. MeSH KIS. *Bacteroides*. Stockholm: Karolinska Institutet Universitetsbibliotek; [cited 2021-04-07]. Available from: <https://mesh.kib.ki.se/term/D001439/bacteroides>.
22. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105-8.
23. Organization WH. Obesity [2021-03-28]. Available from: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_2.
24. Organization WH. Body mass index - BMI: World Health Organization; [cited 2021-03-24]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
25. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
26. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(4):629-36.
27. Institutet K. Svensk MeSH Stockholm: Karolinska Institutet Universitetsbibliotek; [cited 2021-03-18]. Available from: <https://mesh.kib.ki.se/>.
28. Haro C, Montes-Borrego M, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Gómez-Delgado F, Pérez-Martínez P, et al. Two Healthy Diets Modulate Gut Microbial Community Improving Insulin Sensitivity in a Human Obese Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):233-42.
29. Meslier V, Laiola M, Roager HM, De Filippis F, Roume H, Quinquis B, et al. Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. *Gut*. 2020;69(7):1258-68.
30. Santos-Marcos JA, Haro C, Vega-Rojas A, Alcalá-Díaz JF, Molina-Abril H, León-Acuña A, et al. Sex Differences in the Gut Microbiota as Potential Determinants of Gender Predisposition to Disease. *Mol Nutr Food Res*. 2019;63(7):e1800870.
31. Haro C, Garcia-Carpintero S, Alcalá-Díaz JF, Gomez-Delgado F, Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, et al. The gut microbial community in metabolic syndrome patients is modified by diet. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2016;27:27-31.
32. Tuccinardi D, Farr OM, Upadhyay J, Oussaada SM, Klapa MI, Candela M, et al. Mechanisms underlying the cardiometabolic protective effect of walnut consumption in obese people: A cross-over, randomized, double-blind, controlled inpatient physiology study. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(9):2086-95.
33. Telle-Hansen VH, Holven KB, Ulven SM. Impact of a Healthy Dietary Pattern on Gut Microbiota and Systemic Inflammation in Humans. *Nutrients*. 2018;10(11).
34. SBU. *Bedömning av randomiserade studier (effekt av att tilldelas en intervention (ITT))* Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2020 [cited 2021-03-

- 26]. Available from:
https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning_randomiserade_studier_tilldelas.pdf.
35. Universitet G. Underlag för sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet enligt GRADE. Göteborg: Göteborgs Universitet; 2020 [
36. Meslier V LM, Roager HM, De Filippis F, Roume H, Quinquis B, et al. . Diet-induced Arrangement of the Gut Microbiome for Improvement of Cardiometabolic Health (DINAMIC): U.S National Library of Medicine; 2017 [updated 2019-07-19cited 2021-04-05]. Available from:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03071718?term=NCT03071718&draw=2&rank=1&view=record>.
37. Perez-Martinez P, Alcalá-Díaz JF, Delgado-Lista J, García-Ríos A, Gómez-Delgado F, Marín-Hojosa C, et al. Metabolic phenotypes of obesity influence triglyceride and inflammation homeostasis. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(11):1053-64.
38. V. Meslier ML, H. M. Roager, F. De Filippis, H. Roume, B. Quinquis, et al. Supplementary table 6 2020 [cited 2021-04-23]. Available from:
https://gut.bmj.com/content/gutjnl/suppl/2020/02/19/gutjnl-2019-320438.DC1/gutjnl-2019-320438supp008_data_supplement.pdf.
39. V. Meslier ML, H. M. Roager, F. De Filippis, H. Roume, B. Quinquis, et al. Supplementary table 5 2020 [cited 2021-04-23]. Available from:
https://gut.bmj.com/content/gutjnl/suppl/2020/02/19/gutjnl-2019-320438.DC1/gutjnl-2019-320438supp007_data_supplement.pdf
40. (UNDP) UNDP. Globala målen: United Nations Development Programme (UNDP); [cited 2021-04-15]. Available from: <https://www.globalamalen.se/om-globala-malen/>.
41. Alkerwi A, Vernier C, Sauvageot N, Crichton GE, Elias MF. Demographic and socioeconomic disparity in nutrition: application of a novel Correlated Component Regression approach. *BMJ Open*. 2015;5(5):e006814.
42. Tong TYN, Imamura F, Monsivais P, Brage S, Griffin SJ, Wareham NJ, et al. Dietary cost associated with adherence to the Mediterranean diet, and its variation by socio-economic factors in the UK Fenland Study. *Br J Nutr*. 2018;119(6):685-94.
43. Mattisson IL. Socioekonomiska skillnader i matvanor i Sverige: Livsmedelsverket; 2016 [cited 2021-04-15]. Available from:
<https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/publikationsdatabas/rapporter/2016/rapport-nr-9-2016-socioekonomiska-skillnader-i-matvanor-i-sverige.pdf>
44. Jordbruksverket. Jordbruket och klimatet: Jordbruksverket; [updated 2021-01-20cited 2021-04-15]. Available from: <https://jordbruksverket.se/jordbruket-miljon-och-klimatet/jordbruket-och-klimatet>.
45. Livsmedelsverket. Fukt, bär, grönsaker och baljväxter: Livsmedelsverket; [updated 2021-04-22cited 2021-04-15]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/miljo/miljosmarta-matval2/frukt-bar-och-gronsaker>.
46. Livsmedelsverket. Matfetter: Livsmedelsverket; [updated 2021-04-22cited 2021-04-15]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/miljo/miljosmarta-matval2/matfetter>.
47. Livsmedelsverket. Fisk och skaldjur: Livsmedelsverket; [updated 2021-04-22cited 2021-04-15]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/miljo/miljosmarta-matval2/fisk-och-skaldjur>.
48. Livsmedelsverket. Musslor och ostron: Livsmedelsverket; [updated 2021-03-10cited 2021-04-15]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/mat-och-dryck/fisk-och-skaldjur/musslor-och-ostron>.