



INSTITUTIONEN FÖR MEDICIN

Har blåbär en effekt på HDL och LDL?

En systematisk översikt bland vuxna med metabola syndromet

Matilda Kinberg & Moa Witte

Examensarbete:	15 hp
Program och/eller kurs:	Dietistprogrammet, Självständigt arbete i klinisk nutrition
Nivå:	Grundnivå
Termin/år:	VT 2023
Handledare:	Therese Karlsson
Examinator:	Jenny van Odijk
Examinationsdatum	2023-05-23

Sammanfattning

Titel	Har blåbär en effekt på HDL och LDL?
Författare	Matilda Kinberg och Moa Witte
Handledare:	Therese Karlsson
Examinator:	Jenny van Odijk
Typ av arbete	Självständigt arbete i klinisk nutrition (15 hp)
Examinationsdatum	2023-05-23
Nyckelord:	Blåbär, antocyaniner, LDL, HDL, metabola syndromet

Syfte: Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att undersöka evidensen för om intag av blåbär har en effekt på blodlipider mätt som HDL och LDL hos vuxna med metabola syndromet.

Metod: Litteratursökningar genomfördes i databaserna Scopus och PubMed den 23 mars 2023. Sökningen baserades på tre stycken block. Ett block inkluderade de olika typerna av blodfetter, det andra blocket inkluderade randomiserade kontrollerade studier (RCT) och det tredje blocket inkluderade blåbär. Intervention skulle vara intag av blåbär och utfallsmått skulle vara low-density lipoprotein (LDL) och high-density lipoprotein (HDL). Studiepopulationerna skulle bestå av vuxna ≥ 18 år som uppfyllde minst tre av fem kriterier för metabola syndromet. Exklusionskriterier var interventioner som innebar ett tillskott av specifika extraherade näringsämnen från blåbär, studier med flera interventioner pågående samtidigt samt djurstudier. Endast RCT:er skrivna på svenska eller engelska inkluderades.

För varje inkluderad studie bedömdes risk för bias enligt en granskningsmall framtagen av Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). Därefter genomfördes en sammanvägd kvalitetsgranskning enligt Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE).

Resultat: Litteratursökningen gav 136 unika träffar. Efter att studier exkluderats utifrån titel och abstract lästes elva artiklar i fulltext. Av dessa inkluderades tre studier i denna systematiska översiktsartikel, med ett deltagarantal på totalt 207 personer. Studierna pågick i sex veckor, åtta veckor respektive sex månader. Frystorkade blåbär av sorterna *Vaccinium Corymbosum* och *Vaccinium ashei* användes som studieinterventioner. Endast ett resultat i en av studierna kunde påvisa en statistiskt signifikant ökning i HDL. Denna var dock mycket liten. Inga statistiskt signifikanta skillnader kunde uppvisas i LDL.

Slutsats: Det finns måttlig tillförlitlighet (+++) för att intag av blåbär inte har någon effekt på HDL- och LDL-nivåer hos vuxna män och kvinnor med metabola syndromet.

Abstract

Title: Do blueberries have an effect on HDL and LDL?
Author: Matilda Kinberg and Moa Witte
Supervisor: Therese Karlsson
Examiner: Jenny van Odijk
Type of thesis: Bachelor's Thesis in Clinical Nutrition (15 hp)
Date: 2023-05-23
Key words: Blueberries, anthocyanins, LDL, HDL, metabolic syndrome

Aim: The aim of this systematic review article was to examine the evidence for whether blueberry intake has an effect on blood lipids measured as HDL and LDL in adults with the metabolic syndrome.

Methods: Literature searches were carried out in the databases Scopus and PubMed on March 23, 2023. The search was based on three blocks. One block included the different types of blood lipids, the second block included randomized controlled trials (RCT), and the third block included blueberries. Intervention had to be blueberry intake and outcome measures had to be low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL). The study populations would consist of adults ≥ 18 years of age who met at least three of five criterias for the metabolic syndrome. Exclusion criteria were interventions involving the addition of specific nutrients extracted from blueberries, studies with multiple interventions ongoing at the same time, and animal studies. Only RCTs written in Swedish or English were included.

For each included study, the risk of bias was assessed according to a review template developed by the Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU). A weighted quality review was then carried out according to Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE).

Results: The literature search yielded 136 unique hits. After studies were excluded based on title and abstract, eleven articles were read in full text. Of these, three studies were included in this systematic review article, with a total of 207 participants. The studies lasted for six weeks, eight weeks and six months respectively. Freeze-dried blueberries of the cultivars *Vaccinium Corymbosum* and *Vaccinium ashei* were used as study interventions. Only one result in one of the studies could demonstrate a statistically significant increase in HDL. However, this was very small. No statistically significant differences could be demonstrated in LDL.

Conclusion: There is moderate confidence (+++) that intake of blueberries have no effect on HDL- and LDL-levels in adult men and women with the metabolic syndrome.

Förkortningar & ordförklaringar

Antioxidant	Kemisk förening som motverkar oxidering
BMI	Body mass index
Completers	Deltagare som fullföljer hela studien
DM2	Diabetes mellitus typ 2
Dyslipidemi	Blodfetsrubbningsar
FFQ	Food-frequency questionnaire
Glykemiskt index	Mått på ett livsmedels effekt på blodsockervärdet
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
HDL	High-density lipoprotein
Hypertoni	Högt blodtryck
IDF	International Diabetes Federation
Ischemi	Lokal syrebrist i vävnad
Intention to treat	Innebär att resultat från alla deltagare som randomiserades till studien inkluderas
LDL	Low-density lipoprotein
MetS	Metabola syndromet
NCEP	National Cholesterol Education Program
RCT	Randomiserad kontrollerad studie
SBU	Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
Trombos	Blodpropp
UNDP	United Nations Development Programme
WHO	Världshälsoorganisationen

Innehållsförteckning

1. Introduktion	1
1.1 Hjärt- och kärlsjukdom.....	1
1.2 Metabola syndromet	1
1.3 Blodlipider	2
1.4 Blåbär	3
1.5 Problemformulering	4
1.6 Syfte	4
1.6 Frågeställning	4
2. Metod.....	5
2.1 Kriterier för inkluderade artiklar	5
2.2 Datainsamling.....	5
2.3 Databearbetning.....	5
2.4 Granskning av studiekvalitet	6
2.5 Granskning av evidens.....	6
3. Resultat.....	7
3.1 Resultat från sökningar och identifiering av artiklar	7
3.2 Beskrivning av inkluderade studier	8
3.2.1 Curtis et al, 2019, UK	8
3.2.2 Stull et al, 2015, USA	9
3.2.3 Basu et al, 2010, USA.....	10
3.3 Tillförlitlighet för det sammanvägda resultatet	13
4. Diskussion	16
4.1 Resultatdiskussion.....	16
4.2 Metoddiskussion.....	18
4.3 Hållbarhet, jämlik hälsa och mänskliga rättigheter	19
5. Slutsats	20
6. Referenser	21
Bilaga 1. Sökstrategi.....	25
Bilaga 2. Komplement till Curtis et al.....	26

1. Introduktion

Personer med metabola syndromet (MetS) har en ökad risk att drabbas av hjärt- och kärlsjukdomar (1). Nivåerna av blodlipider har en betydande roll i utvecklingen av den här typen av sjukdomar (2). Samtidigt är blåbär omdiskuterat för sin potentiella positiva effekt på hälsan. I efterföljande avsnitt delges information kring hjärt- och kärlsjukdomar, MetS, blodlipider och blåbär för att få en djupare insikt i respektive ämne.

1.1 Hjärt- och kärlsjukdom

Hjärt- och kärlsjukdomar är flera olika typer av sjukdomar som drabbar hjärtat och/eller blodkärlen. Några exempel som ingår under begreppet är ischemisk hjärt- eller kranskärlssjukdom, cerebrovaskulär sjukdom och sjukdomar i aorta eller artärer (3). Hjärt- och kärlsjukdomar orsakar varje år 17,9 miljoner dödsfall vilket gör det till den vanligaste dödsorsaken globalt sett (4). Även i Sverige är denna typ av sjukdomar den vanligaste dödsorsaken. År 2021 var detta dödsorsaken för 33 % av männen respektive 21 % av kvinnorna i Sverige (5).

Risikfaktorer för att utveckla någon form av hjärt-kärlsjukdom är bland annat dyslipidemi, hypertoni, övervikt, rökning, fysisk inaktivitet, stress och diabetes (2). I en stor fall-kontroll studie som inkluderade deltagare från 52 olika länder framkom det att de två främsta riskfaktorerna för att drabbas av akut hjärtinfarkt, som är en form av hjärt-kärlsjukdom, är rökning och dyslipidemi (6).

1.2 Metabola syndromet

MetS är ett samlingsbegrepp för flera olika faktorer som ökar risken att drabbas av hjärt- och kärlsjukdomar (1), diabetes mellitus typ 2 (DM2) (7) och ett flertal typer av cancer (8). Definitionen av MetS varierar då olika organisationer föreslår olika kriterier för att konstatera MetS. Definitionerna enligt International Diabetes Federation (IDF) och National Cholesterol Education Program (NCEP) är vanligt förekommande och dessa har liknande kriterier. I **Tabell 1** visas kriterierna. Enligt IDF/NCEP måste minst tre av dessa fem kriterier uppfyllas (9).

Tabell 1. Diagnoskriterier för metabola syndromet

Midjemått ^{a*}	Män: ≥ 94 cm Kvinnor: ≥ 80 cm
Triglycerider	$\geq 1,7$ mmol/L
High-density lipoprotein	Män: $<1,0$ mmol/L Kvinnor: $<1,3$ mmol/L
Blodtryck	Systoliskt: ≥ 130 mm/Hg <i>eller</i> Diastoliskt: ≥ 85 mm/Hg
Fasteglukos	$\geq 5,55$ mmol/L ^β

^a Enligt IDF är detta kriterie obligatoriskt

^{*} Gränsvärdena gäller för personer med europeiskt ursprung

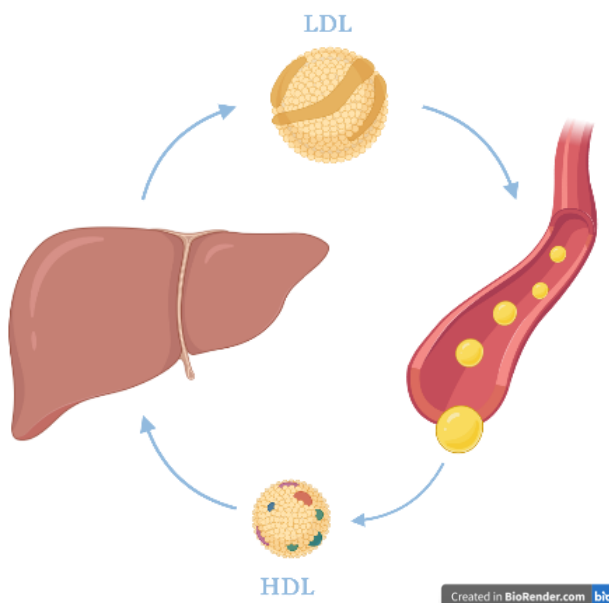
^β Konverterat från 100 mg/dL via ekvationen (mg/dL x 0,0555)

Världshälsoorganisationen (WHO) har också utformat en definition av MetS. Denna skiljer sig något från de andra. WHO kräver att insulinresistens eller DM2 förekommer för att klassas som MetS. Vidare har de gränsvärden för midje-höftkvot alternativt ett body mass index (BMI) på över 30 kg/m² istället för midjemåttsgränser. I övrigt är kriterierna liknande IDF och NCEP. Även WHO ställer krav på att minst tre av fem kriterier, varav en ska vara insulinresistens eller DM2, behöver uppfyllas (10).

Hur stor andel av befolkningen som har MetS beror på vilka diagnoskriterier man utgår från, vilket gör det svårt att konstatera exakta siffror. I Sverige uppskattas MetS förekomma hos ungefär 15 % av den vuxna befolkningen (11). Globalt sett uppskattades prevalensen för MetS hos vuxna år 2020 vara 4,8 %, vilket motsvarar ungefär 35,5 miljoner människor (12).

1.3 Blodlipider

Lipider är ett samlat begrepp för biologiska material som inte är lösliga i vatten (13). Vanligt förekommande typer av lipider i kroppen är triglycerider, steroler och fosfolipider. Då lipider inte är vattenlösliga transporteras de med hjälp av proteiner i blodet. Tillsammans bildar de komplex som kallas för lipoproteiner där ytskiktet består av kolesterol, fosfolipider samt proteiner och där kärnan består av triglycerider och kolesterolestrar. Lipoproteinerna kan delas in i fem olika huvudkategorier beroende på dess densitet, varav två är relevanta för denna artikel (14). Low-density lipoprotein (LDL) är ett lipoprotein vars främsta uppgift är att förse cellerna med kolesterol. LDL innehåller ungefär 45 % kolesterol och benämns ibland som det onda kolesterolet eftersom det har en huvudroll i uppkomsten av ateroskleros (15, 16). Den andra relevanta huvudkategorin av lipoproteiner är high-density lipoprotein (HDL) vilket är det lipoprotein som bär på lägst andel fett. Till skillnad från LDL, transporterar HDL kolesterol från cellerna tillbaka levern där det kan transporteras ut ur kroppen via så kallade gallsyror (16). I **Figur 1** visas en förenklad bild av lipidtransporten.



Figur 1. Low-density lipoprotein (LDL) transporterar kolesterol från levern ut till cellerna. High-density lipoprotein (HDL) transporterar kolesterol från cellerna tillbaka till levern.

1.3.1 Blodlipidstatus i förhållande till hjärt-kärlsjukdom

Dyslipidemi är ett tillstånd som vanligtvis innebär förhöjda värden av LDL och låga värden av HDL (17). Följaktligen har både HDL och LDL betydelse för utveckling av hjärt-kärlsjukdomar. Den bakomliggande orsaken till några av hjärt-kärlsjukdomarna som exempelvis stroke och hjärtinfarkt är ateroskleros (3). Detta uppstår genom att kärlväggarna blir skadade till exempel på grund av förhöjda LDL-värden, vilket medför att en inflammationsprocess initieras. Så småningom ansamlas olika partiklar vid skadan. Denna ansamling av olika partiklar utgör plack i kärlväggen vilket gör blodkärlen trängre och mindre elastiska. Om placket brister kan detta resultera i trombos och orsaka syrebrist i närliggande vävnader (15). HDL hjälper till att transportera bort kolesterol ur kroppen (16) och har således visats minska risken för utveckling av hjärt-kärlsjukdomar. I en stor kohortstudie som följde deltagare under tolv års tid framkom det att en lägre koncentration HDL i blodet korrelerade med ökad förekomst av hjärtinfarkt för män och kvinnor mellan 50–79 år. En av slutsatserna i studien var att ett HDL på under 0,9 mmol/L för män och 1,2 mmol/L för kvinnor innebär en signifikant ökad incidens av hjärtinfarkt (18).

1.3.2 Behandling av dyslipidemi

Dyslipidemi kan behandlas på olika sätt. Många behandlingar syftar framförallt till att sänka förhöjda nivåer av LDL då detta visats ha stor påverkan på prevalensen av hjärt-kärlsjukdomar (19). För vissa personer krävs ibland lipidsänkande läkemedel i form av exempelvis statiner, vars primära funktion är att sänka nivåerna av LDL (20). Dessa ges i kombination med livsstilsförändringar som generellt sett är basen för behandling av dyslipidemi (21). Livsstilsförändringar som visats ha gynnsam effekt på blodlipider är viktreduktion (22), fysisk aktivitet (23), rökstopp (24) och kostförändringar (12).

European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society har utarbetat riktlinjer för behandling av dyslipidemi vilka bland annat innehåller rekommendationer kring kosten. I dessa förespråkas ett högt intag av frukt, grönsaker, baljväxter, nötter, fullkornsprodukter och andra livsmedel med ett högt fiberinnehåll samt lågt glykemiskt index. De rekommenderar även ett intag på 25-40 gram kostfiber per dag varav 7-13 gram bör vara lösliga fiber (12) då man kunnat se en gynnsam effekt på LDL-nivåerna vid ett dagligt intag på 2-10 gram lösliga fibrer (25). Vad gäller fettkvalitet bör den största delen av fett utgöras av enkel- och fleromättade fettsyror. Mättat fett bör begränsas till under tio energiprocent (12). Dessa rekommendationer stöds av studier som visat att ett högre intag av mättat fett korrelerar med LDL-nivåerna i blodet (26, 27).

1.4 Blåbär

Blåbär är en art som tillhör släktet *Vaccinium*. Inom släktet ingår både europeiska blåbär, *Vaccinium myrtillus*, och amerikanska blåbär, *Vaccinium Corymbosum*, som är två olika arter (28). De europeiska blåbären växer vilt främst i norra delarna av Europa men finns även i delar av Nordamerika och Asien (29). De amerikanska blåbären förekommer ofta i blåbärsodlingar och är större till storleken samt har ett ljusare fruktkött än de europeiska (30).

Blåbär är rikt på både fibrer (31) men även olika vitaminer och mineraler såsom C-vitamin, K-vitamin och mangan (32). Vidare innehåller bäret även en hög halt antioxidanter, framför allt så kallade flavonoider (32). Flavonoider är en grupp kemiska ämnen som finns i många frukter, grönsaker samt i vissa drycker och har en anti-oxidativ verkan (33). Dessa bioaktiva

ämnen har bland annat visats reducera risken för hjärt-kärlsjukdom (34). Även dödlighet relaterat till hjärt-kärlsjukdom har setts korrelera med intag av flavonoider (35, 36).

Antocyaniner är en typ av flavonoid som ger blåbär dess blåa färg. Antocyaninhalten i blåbär är generellt sett väldigt hög men varierar mellan olika arter och mognadsgrad av bäret. Mängden påverkas även av yttre faktorer såsom solljus, temperatur och fosfor- och kvävehalt i odlingsmarken (29). Stickprov på olika blåbär från Nordamerika (*Vaccinium Corymbosum*) har visat på ett genomsnittligt innehåll på 129 mg per 100 gram färsk frukt. Stickprov på europeiska blåbär har visat på ett genomsnittligt innehåll på 300 mg per 100 g färsk frukt (37).

Livsmedel rika på antocyaniner tros bland annat kunna förbättra den vaskulära hälsan (38), sänka LDL-nivåerna (39) och minska risken för DM2 (40). En studie undersökte effekten av tillskott med antocyaniner hos personer med dyslipidemi under tolv veckor. I denna sågs en statistiskt signifikant ökning av HDL och minskning av LDL vid ett intag på 320 mg per dag (41). Mekanismen bakom effekten tycks inte vara helt klarlagd men en teori är att antocyaninerna hämmar ett specifikt enzym, kolesterol ester transfer protein (CETP), som vanligtvis bidrar till minskade HDL-nivåer och ökade LDL-nivåer i blodet (41, 42).

1.5 Problemformulering

En systematisk översiktsartikel och meta-analys har tidigare gjorts för att studera blåbärs effekt på blodlipider (43). Studien undersökte blåbärs effekt på olika riskfaktorer för MetS. Däremot inkluderade artikeln studier med både friska och sjuka deltagare vilket kan ha en betydelse för effekten på blodlipider. Följaktligen har det inte tidigare gjorts någon systematisk översiktsartikel som endast utreder blåbärs påverkan på HDL och LDL hos personer med MetS.

Hjärt-kärlsjukdomar är som tidigare nämnt den vanligaste orsaken till död i världen. Personer som lider av MetS är en grupp som har hög risk att drabbas av denna typ av sjukdomar. Förhöjda LDL-nivåer och låga HDL-nivåer, vilket är vanligt förekommande vid MetS, korrelerar med en ökad risk för hjärt-kärlsjukdomar. Blåbär och dess innehåll av antioxidanter har i tidigare studier visats kunna ha effekt på riskmarkörer för hjärt-kärlsjukdomar. Således är det av intresse att undersöka om intag av detta bär kan bidra till ökade nivåer av HDL och/eller minskade nivåer av LDL hos personer med MetS.

1.6 Syfte

Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att undersöka evidensen för om intag av blåbär har en effekt på blodlipider, mätt som HDL och LDL, hos vuxna med metabola syndromet.

1.6 Frågeställning

Har intag av blåbär en effekt på HDL och LDL hos vuxna med metabola syndromet?

2. Metod

2.1 Kriterier för inkluderade artiklar

Kriterier för population, intervention, kontroll, utfall, timing och studiedesign (PICOTS) utformades. Dessa visas i **Tabell 2**. Därefter specificerades inklusions- och exklusionskriterier. Inklusionskriterier för denna systematiska översiktsartikel var studier där interventionen var intag av hela färska/frysta blåbär, frystorkade blåbär eller blåbär i pulverform. Det var också ett krav att samtliga deltagare i studien skulle uppfylla tre av fem kriterier för MetS. Endast studier skrivna på svenska eller engelska inkluderades. Studier där interventionen innebar ett tillskott av specifika extraherade näringsämnen från blåbär, studier där deltagarna exponerades för flera interventioner samtidigt samt djurstudier exkluderades från artikeln.

Tabell 2. PICOTS (Population, intervention, kontroll, utfall, timing, studiedesign)

Population	Intervention	Kontroll	Utfall	Timing	Studiedesign
Vuxna \geq 18 år med metabola syndromet	Intag av blåbär	Kost utan blåbär	HDL, LDL	Minst 2 veckors intervention	RCT

HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; RCT, randomiserad kontrollerad studie

2.2 Datainsamling

Litteratursökningen genomfördes på databaserna PubMed och Scopus den 23 mars 2023. Fri text användes för sökningarna på båda databaserna med ett tillägg av matchade Medical Subject Headings (MeSH)-termer på PubMed. Sökningen gjordes med sökorden uppdelade i tre block som sedan blev sammansatta med bindeordet "AND". Mellan sökorden i varje block användes "OR". Det första sökblocket inkluderade de olika typerna av blodfetter, det andra blocket inkluderade randomiserade kontrollerade studier och det tredje blocket inkluderade blåbär. För att få en så omfattande sökning som möjligt användes olika medicinska termer samt synonymer hämtade från svensk MeSH (44). Samtliga sökord skrivna i fri text avslutades med en asterisk för att inkludera ändelser till orden. De exakta sökorden kan hittas i **bilaga 1**. För att få en bred sökning användes inga filter för att avgränsa sökningen. Efter genomförd litteratursökning lades samtliga träffar in i källhanteringsprogrammet EndNote och dubletter sållades bort. Titel och abstract lästes enskilt för samtliga sökträffar och filtrerades baserat på det förutbestämda PICOTS samt inklusions- och exklusionskriterierna. Kvarstående artiklar lästes i fulltext av båda författarna oberoende av varandra och irrelevanta artiklar selekterades bort. Slutligen gjordes en gemensam överläggning kring vilka artiklar som skulle inkluderas i denna systematiska översiktsartikel.

2.3 Databearbetning

Resultaten från studierna extraherades i originalform från respektive studies resultattabell. Medelvärde för effekt på HDL respektive LDL, från interventionsgrupp samt kontrollgrupp extraherades och lades in i en Microsoft Excel-fil med förprogrammerade formler för beräkning av standarddeviation. Utifrån detta lades resultaten in i två separata stapeldiagram för respektive utfallsmått. Även p-värde extraherades.

2.4 Granskning av studiekvalitet

Bedömning av risk för bias gjordes för utfallsmåtten HDL och LDL separat. Samtliga studier kvalitetsgranskades enligt en granskningsmall ”Bedömning av randomiserad studie (effekt av att fullfölja en intervention (per protokoll))” utarbetad av Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). SBU:s metodbok användes som stöd till granskningsmallen (45). Kvalitetsbedömningen baserades på risk för bias inom sex olika kategorier. Kategorierna inkluderade *randomiseringsprocessen, avvikelser från planerade interventioner, bortfall, mätning av utfall, rapportering* och *jäv/intressekonflikt*. För varje kategori gjordes en bedömning kring om risk för bias var låg, måttlig eller hög. Slutligen gjordes en övergripande kvalitetsbedömning för varje studie. En första bedömning av studiernas risk för bias utfördes enskilt av båda författarna. Därefter gjordes en slutgiltig bedömning tillsammans.

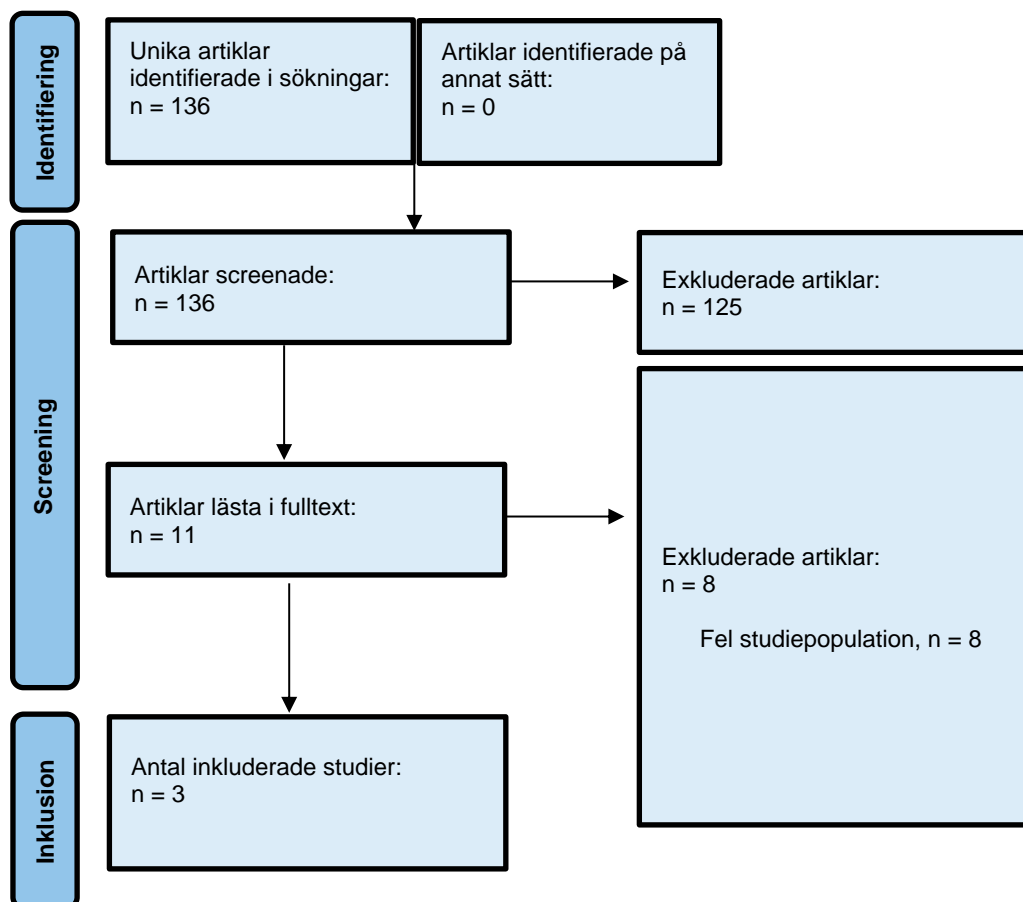
2.5 Granskning av evidens

En sammanvägd bedömning av tillförlitligheten av studiernas resultat gjordes enligt Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE). En granskningsmall ”Underlag för sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet enligt GRADE” framtagen av Göteborgs universitet användes för bedömningen. Fem olika domäner granskades. Dessa var *risk för bias, samstämmighet, precision, överförbarhet* och *publikationsbias*. Det sammanvägda resultatets tillförlitlighet kunde bedömas som hög (++++), måttlig (+++), låg (++) eller mycket låg (+). Utgångspunkten var hög tillförlitlighet då endast randomiserade kontrollerade studier (RCT) inkluderats i översiktsartikeln. Nedgradering med ett eller två steg gjordes om det ansågs finnas brister i respektive domän. Slutligen mynnade detta ut i en sammanvägd evidensstyrka för resultatet. Granskningen utfördes först enskilt av båda författarna och följdes sedan av en gemensam bedömning som blev den slutgiltiga.

3. Resultat

3.1 Resultat från sökningar och identifiering av artiklar

Litteratursökningen gav 136 unika träffar varav 125 stycken exkluderades vid en första screening då de inte uppfyllde inklusionskriterierna. Av de elva artiklar som lästes i fulltext exkluderades åtta (46-53) då studiepopulationerna i samtliga av dessa studier inte uppfyllde kriterierna för MetS. Således inkluderades resterande tre studier i denna systematiska översiktsartikel. En översikt av litteratursökningens resultat presenteras i **Figur 2**.



Figur 2. PRISMA flödesschema över resultatet från sökningarna och urvalet av artiklar.

3.2 Beskrivning av inkluderade studier

De studier som inkluderades i denna systematiska översiktsartikel beskrivs i efterföljande delar utifrån kategorierna studiedesign, resultat och risk för bias. En sammanfattning av alla studier beskrivs i **Tabell 3**. Vidare sammanfattas risk för bias för samtliga studier i **Tabell 4**. Exakta värden för resultaten kan ses i **Tabell 5a** och **Tabell 5b**.

3.2.1 Curtis et al, 2019, UK

“Blueberries improve biomarkers of cardiometabolic function in participants with metabolic syndrome – results from a 6-month, double-blind, randomized controlled trial.”

3.2.1.1 Studiedesign

Studien var en dubbelblindad RCT med parallell design och pågick i sex månader. Syftet var att undersöka effekten av ett regelbundet intag av blåbär på insulinresistens och hjärt-kärlfunktion hos personer med MetS. Utfallsmåtten inkluderade bland annat HDL och LDL. Ett deltagarantal på 117 beräknades ge 90 % power, p-värde <0,05.

Studiepopulationen inkluderade både män (68%) och kvinnor (32%) i åldrarna 50–75 år med ett BMI på ≥ 25 kg/m². Deltagarna behövde uppfylla minst tre faktorer för MetS enligt IDF/NCEP:s definition. Deltagare exkluderades om de var rökare och/eller hade bakomliggande sjukdomar som kunde påverka studieresultaten, som exempelvis diabetes. Personer behandlade med läkemedel för hypertension och/eller statiner inkluderades om dessa använts i sex respektive tre månader eller längre.

I studien randomiserades 138 deltagare till en av tre grupper. Deltagare i båda grupper tilldelades oidentifierbara portionspåsar med intervention alternativt placebo som skulle konsumeras dagligen. De två interventionsgrupperna benämns som grupp 1 och grupp 2 i denna systematiska översikt. Grupp 1 fick 26 gram pulver gjort på frystorkade blåbär (*Vaccinium corymbosum*) motsvarande 150 gram färska blåbär. Grupp 2 fick ett pulver gjort på 13 gram av samma blåbärspulver, motsvarandes 75 gram färska blåbär, blandat med 13 gram placebo. Antocyanininnehållet var 364 respektive 182 mg. Placebo var också i pulverform och bestod av dextros, maltodextrin samt fruktos. Samtliga pulver var jämbördiga i energiinnehåll och var liknande sett till utseende, smak och konsistens. Samtliga deltagare tilldelades åtta olika förslag på recept som pulvret kunde blandas i. Följsamheten mättes genom att samla in öppnade och oöppnade portionspåsar från deltagarna.

Under studiens gång samt 21 dagar innan studiestart blev deltagarna instruerade att hålla nere sitt intag av antocyaninrika livsmedel. Även livsmedel som visats kunna påverka kärlfunktionen skulle begränsas. För detaljerad information kring livsmedelsrestriktioner, se **Bilaga 2**. Ett food-frequency questionnaire (FFQ) genomfördes vid baslinjemätningen, delbesöken och vid studiens slut för att kontrollera att livsmedelsrestriktionerna följdes genom hela studien. Mätning av samtliga utfallsmått genomfördes vid baslinjen och efter sex månader. Deltagarna blev tilldelade en standardiserad måltid att äta kvällen innan mätningarna och blev instruerade att fasta under minst tio timmar före mätningarna.

3.2.1.2 Resultat

Av de 138 deltagare som randomiserats avbröt 23 sin medverkan i studien. Totalt genomförde 115 deltagare hela studien, vilket gjorde att beräknat power inte uppfylldes. Endast resultat

för completers rapporterades. Antal avhopp var jämnt fördelade mellan grupperna, likaså anledningarna till avhopp. Följsamheten i samtliga grupper var 94,1 %. Rapportering av biverkningar förekom inte för någon av grupperna. Viktförändring i grupperna rapporterades inte.

Efter sex månader kunde ingen statistiskt signifikant skillnad i LDL påvisas mellan de tre grupperna ($p = 0,24$). Däremot kunde en statistiskt signifikant skillnad i HDL på 0,06 mmol/L konstateras i jämförelsen mellan grupp 1 och kontrollgruppen.

3.2.1.3 Risk för bias

Fördelningen av studiedeltagarna pekar inte på några brister i randomiseringsprocessen och dessutom genomfördes denna av en utomstående person. Domänen *randomisering* bedömdes därför ha låg risk för bias. Studien var blindad för både deltagare och forskare vilket gjorde att *avvikelser från plan* bedömdes ha låg risk för bias. Bortfallen var likvärdiga i alla tre grupper vilket resulterade i att även domänen *bortfall* ansågs ha låg risk för bias. Personalen som hanterade proverna för utfallsmåtten var blindade. Således bedömdes *mätning av utfallsmått* ha låg risk för bias. Ett studieprotokoll publicerades innan studiestart på *clinicaltrials.gov* vilken följdes enligt plan och forskarna rapporterade att det inte fanns några intressekonflikter. Domänerna *rapportering* och *intressekonflikter/jäv* bedömdes ha låg risk för bias. Den övergripande risken för bias bedömdes som låg.

3.2.2 Stull et al, 2015, USA

“Blueberries Improve Endothelial Function, but Not Blood Pressure, in Adults with Metabolic Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial”

3.2.2.1 Studiedesign

Denna dubbelblindade RCT hade en parallell studiedesign och pågick under sex veckor. Det primära syftet med studien var att undersöka effekten av blåbärskonsumtion på blodtrycket hos personer med MetS. Även blodlipider mättes. En studiepopulation på 44 beräknades ge en power på 80 %, p -värde $<0,05$.

Studiepopulationen bestod av män (36%) och kvinnor (64%) ≥ 20 år som uppfyllde WHO:s kriterier för MetS. Personer som rökte och/eller hade bakomliggande sjukdomar, som exempelvis diabetes, exkluderades.

Totalt blockrandomiserades 46 stycken deltagare till interventions- eller kontrollgrupp. Randomiseringsblocken konstruerades av studiens biostatistikern. Två veckor innan studiestart och under studiens gång uppmanades deltagare att inte använda receptfria läkemedel, vitaminer, kost- eller örttillskott. De ombads även utesluta alla former av blåbär, vindruvor samt vin för att begränsa intaget av antocyaniner. För att utvärdera huruvida detta följdes, fick deltagarna emellanåt fylla i ett FFQ med fokus på frukt och vin. Båda studiegrupperna försågs med två smoothies per dag som de hämtade upp vid varje besök hos dietist och blev instruerade att dricka med minst sex timmars mellanrum. Smoothien var baserad på yoghurt och lättmjölk. Interventionsgruppens smoothies innehöll även 22,5 gram blåbärspulver gjort på två olika sorters frystorkade amerikanska blåbär (*Vaccinium ashei* och *Vaccinium corymbosum*). Det totala dagsintaget av blåbärspulver blev därmed 45 gram motsvarandes 300 gram färsk blåbär (31). Detta resulterade i ett antocyaninintag på 580 mg per dag.

Kontrollgruppens smoothie var identisk med interventionens sett till både smak, utseende, konsistens, energi- och fiberinnehåll men innehöll inte blåbärspulver. Följsamheten mättes genom att samla in ”odruckna” smoothies vid varje uthämtning av nya.

Deltagarna vägdes en gång per vecka hos dietist och fick då även individualiserade råd för att minska sitt dagliga energiintag med 500 kcal. Detta för att kompensera för den energimängd som tillkom från smoothien. Mätningar av utfallsmåtten genomfördes efter tio timmars fastande vid baslinjen samt efter sex veckor.

3.2.2.2 Resultat

Av de 46 som randomiserades till studien, hoppade två av på grund av familjekris. Dessa var randomiserade till kontrollgruppen. Endast completers rapporterades i resultaten. Inga rapporterade biverkningar förekom i någon grupp. Viktuppgång på 0,9 kg i interventionsgruppen respektive 0,6 kg i kontrollgruppen kunde uppmätas. Ingen statistiskt signifikant skillnad kunde påvisas i varken HDL eller LDL vid jämförelse mellan interventions- och kontrollgrupp.

3.2.2.3 Risk för bias

Det fanns inga större obalanser mellan grupperna vid baslinjemätningen, randomiseringen sköttes av en tredje part och datainsamlingen utfördes på samma sätt för båda grupperna. *Randomisering* bedömdes därmed ha låg risk för bias. Domänerna *avvikelse från plan, bortfall* och *mätning av utfall* bedömdes ha låg risk för bias på grund av att studien var dubbelblindad, andelen bortfall var låg och proverna togs på samma sätt för båda grupper. *Rapporteringen* ansågs ha måttlig risk för systematisk snedvridning eftersom valda utfallsmått enligt studieprotokollet inte överensstämde med de faktiska utfallsmåtten i studien. Den första versionen av protokollet innefattade utfallsmåtten HDL och LDL men dessa återfanns inte i den slutgiltiga versionen även då både HDL och LDL mättes i studien. Domänen *intressekonflikter/jäv* bedömdes ha låg risk för bias då forskarna rapporterade att det inte förekom några intressekonflikter eller jäv. Med anledning av den felaktiga rapporteringen i studieprotokollet bedömdes denna studie ha måttlig risk för bias.

3.2.3 Basu et al, 2010, USA

“Blueberries Decrease Cardiovascular Risk Factors in Obese Men and Women with Metabolic Syndrome”

3.2.3.1 Studiedesign

Studien var en enkelblindad RCT med parallel design som pågick under åtta veckor. Syftet var att undersöka om intag av frystorkade blåbär kan förbättra faktorer relaterade till MetS. Utfallsmått inkluderade LDL och HDL. Ett deltagarantal på 25 i varje grupp beräknades ge 80 % power, p-värde <0,05.

Studiepopulationen bestod av män (8 %) och kvinnor (92 %) ≥ 21 år med obesitas och MetS. Deltagare skulle uppfylla minst tre kriterier för MetS, definierat utifrån NCEP. Exklusionskriterier var intag av läkemedel för kroniska sjukdomar och/eller ett regelbundet intag av antioxidanter, fiskolja eller alkohol. Även personer som rökte, var gravida eller ammade exkluderades.

Totalt randomiserades 48 deltagare till intervention eller kontroll. Interventionsgruppen fick konsumera en blåbärsdryck dagligen. Drycken var gjord på 50 gram frystorkat blåbärspulver av två olika sorters blåbär (*Vaccinium ashei* och *Vaccinium corymbosum*) vilket motsvarar 350 gram färska blåbär och 742 mg antocyaniner. Pulvret blandades med totalt 960 ml vatten av personalen på forskningscentrumet. Deltagarna instruerades att inta hälften av drycken på morgonen och hälften på kvällen. För att matcha interventionsgruppens ökade vätskeintag uppmanades kontrollgruppen att dricka 960 ml vatten per dag.

Interventionsgruppen besökte forskningscentret tre gånger per vecka och kontrollgruppen varannan vecka. Under besöken blev interventionsgruppen ombudda att dricka en av blåbärsdryckerna för att försäkra sig om deltagarnas följsamhet. Forskningspersonalen ombads att inte prata om vare sig vikt eller kost under besöken. Följsamheten utvärderades också genom att samla in oförbrukade blåbärsdrycker från deltagarna i interventionsgruppen.

Samtliga deltagare instruerades att inte konsumera bär eller livsmedel innehållandes bär. Livsmedel rika på flavonoider så som grönt te, kakao och soja skulle också begränsas. Deltagarna förde matdagbok under tre dagar vid tre olika tillfällen. Antropometriska mätningar samt blodprover togs vid tre tillfällen: vid baslinjen, efter fyra veckor och efter åtta veckor. Alla mätningar genomfördes då deltagarna varit fastande.

3.2.3.2 Resultat

Totalt fullföljde 48 deltagare hela studien. Bortfallet i både interventionsgruppen och kontrollgruppen var nio vilket motsvarade 27 respektive 28 % av deltagarantalet i grupperna. Anledningen till avhopp i interventionsgruppen var biverkningar av blåbärspulvret såsom illamående, kräkningar, förstoppning samt diarré. I kontrollgruppen berodde bortfallen på personliga orsaker, rökning och tidsbrist. Studien uppfyllde därför inte kravet för ett power på 80 %. Följsamheten låg på 96,5 % för interventionsgruppen och 100 % för kontrollgruppen. Icke statistiskt signifikanta viktförändringar noterades, vilka var -0,4 kg i interventionsgruppen och +0,5 kg i kontrollgruppen. Ingen statistiskt signifikant skillnad i varken HDL eller LDL kunde påvisas mellan grupperna.

3.2.3.3 Risk för bias

Det fanns inga stora obalanser mellan grupperna vid baslinjemätningen men däremot är randomiseringsprocessen inte tydligt beskriven. Följaktligen bedömdes domänen *randomisering* ha måttlig risk för bias. Studien var enkelblindad och interventionsgruppen följdes upp oftare än kontrollgruppen vilket gjorde att risken för bias gällande *avvikelser från planerade interventioner* bedömdes som hög. Andelen bortfall var otillfredsställande hög i båda grupperna och orsakerna till bortfallen skiljde sig åt vilket gjorde att även domänen *bortfall* bedömdes ha hög risk för bias. Datainsamlingen utfördes av blindad laboratoriepersonal på samma sätt för båda grupperna. Därav bedömdes risken för bias vara låg för *mätning av utfall*. Det fanns inget publicerat studieprotokoll för studien vilket medförde att domänen *rapportering* bedömdes ha måttlig risk för bias. Forskarna hade inga intressekonflikter eller jäv varvid risken för *intressekonflikt/jäv* bedömdes vara låg. Den sammanvägda risken för bias bedömdes som hög på grund av den stora andelen bortfall och den extra uppmärksamhet som interventionsgruppen fick.

Tabell 3. Beskrivning av studier

Författare, år, land (referens)	Studiedesign	Studielängd	Population	Antal deltagare N = randomiserade % bortfall	Intervention	Kontroll
Curtis et al, 2019, UK (54)	Dubbelblindad parallell RCT	6 månader	Män (68%) och kvinnor (32%) med övervikt eller obesitas samt MetS	N = 138 17% bortfall	Grupp 1: 26 gram blåbärspulver per dag Grupp 2: 13 gram blåbärspulver + 13 gram placebopulver	26 gram placebopulver
Stull et al, 2015, USA (55)	Dubbelblindad parallell RCT	6 veckor	Män (36%) och kvinnor (64%) med obesitas samt MetS	N = 46 4% bortfall	45 gram blåbärspulver per dag, fördelat i två stycken smoothies	Samma mängd identiska smoothies utan blåbärspulver
Basu et al, 2010, USA (56)	Enkelblindad parallell RCT	8 veckor	Män (8%) och kvinnor (92%) med obesitas samt MetS	N = 66 27% bortfall	50 gram blåbärspulver per dag som blandades i 960 ml vatten	960 ml vatten per dag

RCT, randomiserad kontrollerad studie; MetS, metabola syndromet

Tabell 4. Risk för bias

	Domän 1 <i>Randomisering</i>	Domän 2 <i>Avvikelser från plan</i>	Domän 3 <i>Bortfall</i>	Domän 4 <i>Mätning av utfall</i>	Domän 5 <i>Rapportering</i>	Jäv	Överlag
Curtis et al, 2019 (54)	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg
Stull et al, 2015 (55)	Låg	Låg	Låg	Låg	Måttlig	Låg	Måttlig
Basu et al, 2010 (56)	Måttlig	Hög	Hög	Låg	Måttlig	Låg	Hög

Tabell 5a. Resultat av LDL

	Effekt i interventionsgrupp (Δ i mmol/L)	Effekt i kontrollgrupp (Δ i mmol/L)	Interventionseffekt (Δ intervention - Δ kontroll)	P-värde för differens
Curtis et al, 2019 (54)	Grupp 1 ^a : 0,09 Grupp 2 ^b : -0,09	0,04	Grupp 1 ^a : 0,05 Grupp 2 ^b : -0,13	0,24
Stull et al, 2015 (55)	-0,6	-0,3	-0,3	>0,05
Basu et al, 2010 (56)	0,1	0	0,1	>0,05

^a Intog 26 gram blåbärspulver per dag

^b Intog 13 gram blåbärspulver per dag

Tabell 5b. Resultat av HDL

	Effekt i interventionsgrupp (Δ i mmol/L)	Effekt i kontrollgrupp (Δ i mmol/L)	Interventionseffekt (Δ intervention - Δ kontroll)	P-värde för differens
Curtis et al, 2019 (54)	Grupp 1 ^a : 0,04 Grupp 2 ^b : 0	-0,02	Grupp 1 ^a : 0,06* Grupp 2 ^b : 0,02	0,08
Stull et al, 2015 (55)	-0,2	-0,2	0	>0,05
Basu et al, 2010 (56)	0	0	0	>0,05

^a Intog 26 gram blåbärspulver per dag

^b Intog 13 gram blåbärspulver per dag

*p-värde <0,05

3.3 Tillförlitlighet för det sammanvägda resultatet

Den sammanvägda bedömningen enligt GRADE blev måttlig (+++) för båda utfallsmåtten. En sammanfattning av detta redovisas i **Tabell 6**.

3.3.1 Risk för bias

Den största studien bedömdes ha låg risk för bias (54). En av studierna (55) bedömdes ha måttlig risk. Det var dock endast med anledning av att en domän bedömdes ha måttlig risk för bias och detta problem ansågs inte vara tillräckligt allvarligt för att bidra till nedgradering. Den tredje studien (56) ansågs ha hög risk för bias, men denna var dock liten sett till antalet studiedeltagare. Därför bedömdes denna domän ha vissa begränsningar men inte nog för nedgradering (?).

3.3.2 Samstämmighet

Konfidensintervallen överlappade varandra för båda utfallsmåtten (se **Figur 3a, 3b**) vilket visar på homogenitet mellan studierna. Samtliga visade på effekt nära noll. Samstämmigheten mellan studierna bedömdes därmed inte ha några problem (0).

3.3.3 Precision

Det fanns brister i precision som var tillräckligt betydande för att nedgradera resultatets tillförlitlighet ett steg. Två av studierna (55, 56) hade vida konfidensintervall för både HDL och LDL (se **Figur 3a, 3b**) vilket gjorde att precisionen bedömdes vara låg för dessa. En av studierna (56) understeg dessutom ett power på 80 %. Samtidigt fanns det totalt bara ett värde (HDL) som var statistiskt signifikant. Övriga hade ett p-värde över 0,05. Således resulterade detta i ett stegs nedgradering (-1).

3.3.4 Överförbarhet

Både studiepopulationen samt effektmåtten bedömdes vara relevanta då personer med MetS ofta har ogynnsamma nivåer av HDL och/eller LDL och löper högre risk att drabbas av hjärt- och kärlsjukdom. Uppföljningstiden ansågs vara rimlig för undersökta effektmått då tidigare studier kunnat se en effekt i blodlipider redan efter fyra veckors kostintervention (57, 58). Alla studiedeltagare blev tilldelade färdigförpackade portionspåsar alternativt drycker vilket kan ha medverkat till att följsamheten blev god. I verkligheten skulle varje individ själv behöva bekosta blåbären och tillreda eventuell dryck. Det gjorde att det fanns en viss tveksamhet kring om interventionen skulle fungera lika väl i realiteten. Den sammanvägda bedömningen blev därför att det fanns vissa begränsningar men inte nog för nedgradering (?).

3.3.5 Publikationsbias

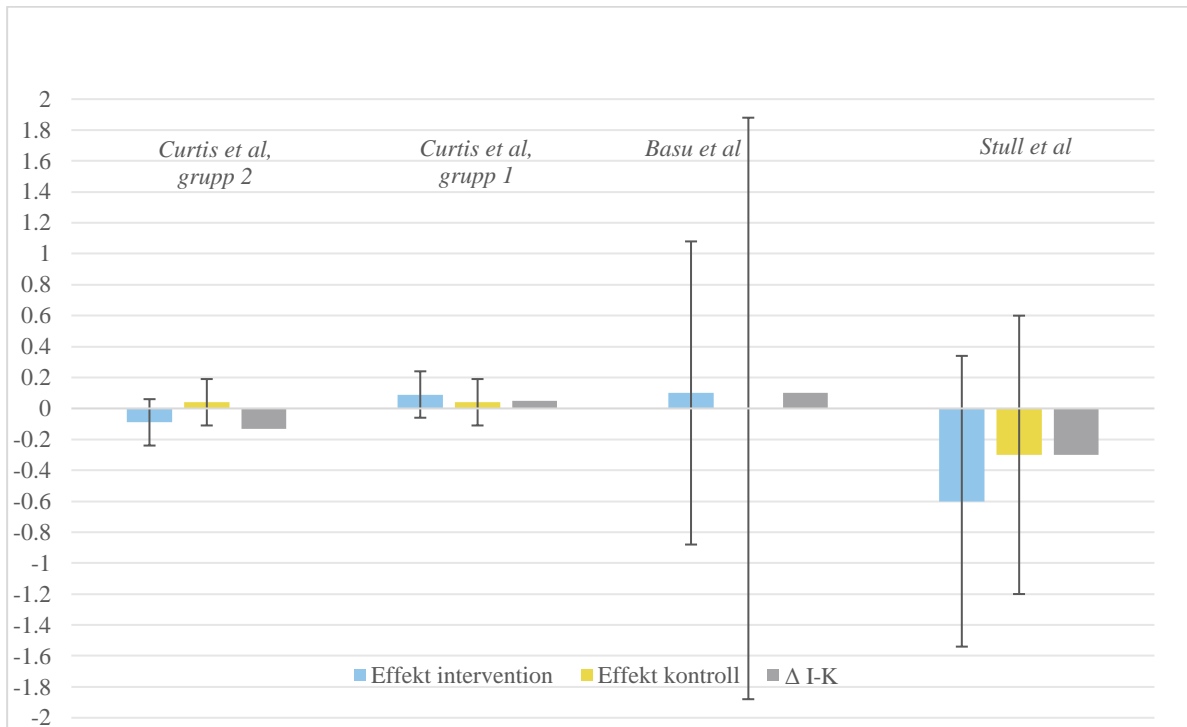
Studierna visar inte på någon större statistiskt signifikant effekt i varken HDL eller LDL vilket gör det osannolikt att det skulle förekomma någon publikationsbias. Inga intressekonflikter som kunde påverka utfallen förekom i någon av studierna och det hittades inga opublicerade studier på *clinicaltrials.gov*. Därför bedömdes denna domän inte ha några problem (0).

3.3.6 Övergripande bedömning

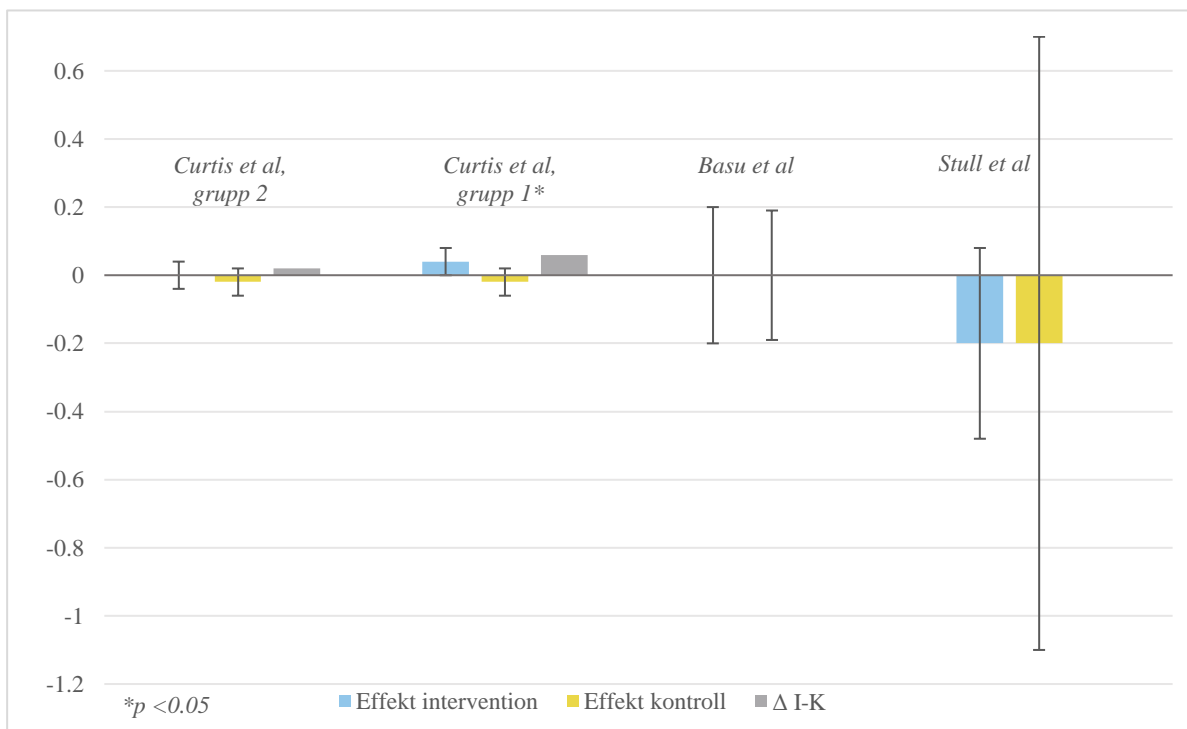
Vissa begränsningar fanns i domänerna *risk för bias* och *överförbarhet*. Dock ansågs dessa begränsningar inte vara tillräckligt allvarliga för att nedgradera ytterligare ett steg. Således gjordes endast en nedgradering på grund av brister i precision.

Tabell 6. Sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet

	HDL	LDL
Antal studier:	3	3
Risk för bias:	Vissa begränsningar (?)	Vissa begränsningar (?)
Samstämmighet:	Inga problem (0)	Inga problem (0)
Precision:	Brister i precision (-1)	Brister i precision (-1)
Överförbarhet:	Vissa begränsningar (?)	Vissa begränsningar (?)
Publikationsbias:	Inga problem (0)	Inga problem (0)
Resultatens tillförlitlighet:	Måttlig (+ + +)	Måttlig (+ + +)



Figur 3a. Effekt av blåbärsintag på LDL (mmol/L)



Figur 3b. Effekt av blåbärsintag på HDL (mmol/L)

4. Diskussion

Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att undersöka evidensen för om intag av blåbär har en effekt på HDL och LDL. I artikeln inkluderas tre RCT-studier. Endast en av studierna påvisar en statistiskt signifikant effekt. Denna pekar på en mycket liten ökning av HDL i interventionsgrupp 1. Övriga studier visar inte på någon statistiskt signifikant skillnad i varken HDL eller LDL mellan grupperna. Tillförlitligheten för resultaten är måttlig (+++).

4.1 Resultatdiskussion

Merparten av resultaten visar på en mycket liten eller ingen interventionseffekt. En minskning av LDL kan urskiljas i Stull et al (55) men effekten är inte statistiskt signifikant. Vidare visar resultatet från Curtis et al (54) en statistiskt signifikant ökning av HDL i interventionsgrupp 1. Effekten är dock liten på 0,06 mmol/L.

En tidigare systematisk översikt och meta-analys har undersökt effekten av blåbär på riskfaktorer för MetS hos vuxna (43). I översikten inkluderades 18 RCT-studier med olika studiepopulationer som inkluderade både friska och sjuka personer. Resultatet visade en statistiskt signifikant sänkning i LDL på 0,24 mmol/L men ingen statistiskt signifikant skillnad i HDL. Dessa resultat har några likheter med denna systematiska översikt. En sänkning i LDL kan visas i en av studierna men effekten är inte statistiskt signifikant. Däremot finns det en statistiskt signifikant ökning i HDL, även om den är liten. Carvalho et al (43) visade på en icke statistiskt signifikant minskning av HDL. Överlag verkar dock artiklarna vara samstämmiga i att den potentiella effekten av blåbär på HDL och LDL är liten och att det krävs ytterligare studier för att få resultat med hög tillförlitlighet.

4.1.1 Likheter mellan studierna

Samtliga studier kontrollerade följsamheten till respektive intervention på liknande sätt. Följsamheten i både Curtis et al (54) samt Basu et al (56) var hög. Stull et al (55) redogör inte för följsamheten. Möjligtvis kan den höga följsamheten bero på att deltagarna fick de olika interventionerna serverade. Implementeras behandlingen i verkligheten är det inte säkert att följsamheten skulle se likadan ut eftersom patienterna behöver införskaffa blåbärspulver och tillreda detta på egen hand.

Kosthållningen utöver interventionen i både intervention- och kontrollgruppen, samt om den förändrades under studiens gång är av värde eftersom det kan ha påverkat resultaten. Detta följdes upp i samtliga studier via kostdagböcker (55, 56) alternativt FFQ (54). Varken Curtis et al (54) eller Stull et al (55) redovisar för deltagarnas kostförändringar under studien vilket gör det svårt att spekulera kring den övriga kostens betydelse för interventionseffekten. Basu et al (56) kunde uppmäta vissa skillnader i kostintag och vikt mellan grupperna över tid. Dock var det så pass stora standarddeviationer att det inte går att tyda om det haft någon inverkan på resultatet. Stull et al (55) rapporterade viktuppgång i både interventions- och kontrollgruppen, men eftersom viktförändringen är liknande i båda grupperna bedöms detta inte ha påverkat resultatet. Tidigare har det visats att viktneđgång har effekt på blodlipider och därför skulle det vara av intresse att belysa signifikanta skillnader i vikt (59).

Samtliga inkluderade studier redovisade en viss grad av bortfall. Alla studier har analyserat completers och har således inte kompenserat för sina bortfall med intention to treat analyser. Vad som är intressant att lyfta fram är bland annat anledningen till bortfallen. I Basu et al (56)

förekom det biverkningar av blåbärspulvret i interventionsgruppen och till följd av detta valde flertalet deltagare att avbryta sin medverkan i studien. Den uteblivna effekten av blåbären kan därför vara missvisande då det är oklart hur effekten skulle sett ut för deltagarna som hoppade av. Dock valde ungefär lika många deltagare att hoppa av studien i kontrollgruppen, men då av andra anledningar än interventionsgruppen. I varken Curtis et al eller Stull et al (54, 55) förekom det några biverkningar och andelen bortfall var inte lika stort vilket gör att säkerheten i dessa resultat är större. Dessutom var orsaken till bortfallen liknande i båda grupperna.

4.1.2 Skillnader mellan studierna

En skillnad mellan studierna som kan ha påverkat effekten av utfallsmåtten är att de olika studiepopulationerna inte var homogena trots att den gemensamma faktorn var MetS. Inklusionskriterierna för studiedeltagarna innefattade olika definitioner av MetS. Basu et al (56) följde definitionen från WHO medan övriga två följde definitionen enligt NCEP/IDF. Då WHO har insulinresistens eller DM2 som krav för att klassas som MetS innebar det att alla studiedeltagare i Basu et al (56) hade detta. Varken Curtis et al (55) och Stull et al (55) inkluderade personer med konstaterad diabetes i sina studier. Studiepopulationer som inte är likvärdiga kan vara en faktor som påverkar utfallet. Ytterligare en faktor som kan ha påverkat utfallsmåtten är att MetS inte behöver innebära dyslipidemi då detta endast omfattar två av fem kriterier i definitionen. Således kan studiepopulationerna ha varit spridda sett till andelen med dyslipidemi. Det hade kunnat vara betydelsefullt att få ta del av hur många i respektive studiepopulation som hade dyslipidemi då detta kan ha påverkat interventionseffekten.

Som tidigare nämnt är statiner en vanligt förekommande behandling av dyslipidemi. Vid behandling med statiner är redan LDL-nivåerna sänkta vilket kan göra det svårt att se ytterligare effekt vid annan intervention. Endast en av tre studier, Curtis et al (54), redovisade och justerade för deltagare som behandlades med statiner. Stull et al (55) standardiserade inte för läkemedelsintag men bad deltagarna att inte förändra någonting i sin läkemedelsbehandling under studiens gång. I Basu et al (56) exkluderades alla som gick på lipidsänkande läkemedel vid screening. Det redovisas däremot inte om någon av deltagarna påbörjade behandling av läkemedel under studiens gång. Med tanke på att dessa två inte tydligt redovisar och justerade för eventuella behandlingar av lipidsänkande läkemedel går det inte att säga om den uteblivna effekten beror på förändring i läkemedelsbehandling.

En möjligen betydelsefull skillnad mellan studiernas interventioner är att Stull et al (55) gav grupperna blåbärs-/placebopulver i mjölk- och yoghurtbaserade smoothies vilket de andra två studierna inte gjorde (54, 56). Mjölk har i vissa studier visats bidra till en lägre aktivitet av antocyaniner (60). Således är det svårt att dra en slutsats kring blåbärets effekt eftersom deltagarna samtidigt ökade sitt intag av mjölkprodukter. De övriga två studierna hade ett mer fritt upplägg kring hur pulvret skulle intas. De kunde därför ha kvar sina vanliga kosthållningar vilket gör det enklare att kunna se en koppling mellan blåbäret och blodlipiderna. Däremot är det möjligt att blåbär äts i kombination med andra livsmedel, som till exempel mjölkprodukter. I framtida studier skulle det därför kunna vara relevant att undersöka huruvida effekten av blåbär eventuellt påverkas av andra livsmedelsintag.

Ytterligare en skillnad mellan studierna är kontrollerna. I två av studierna (54, 55) blev kontrollgrupperna tilldelade placebo som skulle matcha interventionen sett till energiinnehåll.

I Stull et al (55) matchades dessutom fiberinnehållet i placebon vilket inte redovisas i Curtis et al (54). Eftersom fiber är någonting som visats ha effekt på LDL-kolesterol skulle detta kunna ha en påverkan på resultatet (25). Kontrollgruppen i Basu et al (56) drack vanligt kranvatten vilket gjorde att kontrollgruppen möjligen hade ett lägre energi- och fiberintag under studiens gång. Med tanke på att studierna innefattade olika kontroller kan effekten av blåbärspulvret ha påverkats av detta och därmed skilja sig åt mellan studierna.

4.1.3 Blåbärsintaget

Interventionen som gavs till deltagarna i studierna var blåbärspulver gjort på frystorkade blåbär från USA. Det gör att överförbarheten mellan de tre studierna anses vara god, då de tilldelas liknande interventioner. Frystorkning är en konserveringsmetod som innebär att bäret först fryses och sedan torkas (61). I verkligheten kan det dock tänkas vara troligare och mer applicerbart att konsumera färska eller frysta hela blåbär, bland annat eftersom det är mer lättillgängligt. Det leder därmed till frågan om färska blåbär har likvärdig näringssammansättning och biotillgänglighet av näringsämnen som frystorkade. Framför allt är det relevant att se hur antocyanininnehållet förändras då det är ämnet som tros ha effekt på blodlipider. En studie som jämförde färska och frystorkade blåbär visade på en skillnad där frystorkade blåbär visade sig innehålla ungefär 17 % färre antocyaniner. Samtidigt visade studien att biotillgängligheten av dessa ämnen blev lägre vid frystorkning (61). Ytterligare en studie pekar åt samma håll gällande antocyanininnehåll (62). Således hade det varit intressant att inkludera studier på färska blåbär för att se om resultatet blivit annorlunda. I studierna konsumerades 26–50 gram blåbärspulver vilket motsvarar ungefär 150–350 gram färska blåbär. Detta kan tänkas vara en relativt stor mängd att inta varje dag. En intervention baserad på europeiska blåbär istället för amerikanska skulle kunna innebära en mindre mängd bär då stickprov har visat att antocyanininnehållet är ungefär dubbelt så hög i dessa (37).

4.1.4 Mängd antocyaniner

En tidigare studie visade att tillskott av 320 mg antocyaniner under tolv veckors intervention har effekt på blodlipider hos personer med dyslipidemi (41). Detta motsäger resultatet för denna systematiska översikt. Intaget av antocyaniner i studierna varierade mellan 364 mg (54) och 742 mg (56) per dag. Däremot hade inte samtliga deltagare i dessa studier dyslipidemi, vilket kan förklara den uteblivna effekten. Curtis et al (54), vilket var studien med lägst dos men samtidigt högst studie kvalitet, visade en statistiskt signifikant effekt i HDL. Därmed går det inte att utesluta att en större dos i en lika stor studie skulle kunna ge en bättre effekt.

4.2 Metoddiskussion

Denna systematiska översiktsartikeln har vissa begränsningar som kan ha lett till att relevanta artiklar inte har hittats. Bland annat genomfördes sökningarna endast i två databaser vilket kan ha begränsat antalet träffar. Sökningar på fler databaser skulle eventuellt kunna generera i ett bredare resultat. Möjligheten att söka i fler databaser var dock begränsad då tiden för litteratursökningen var knapp. Dessutom utfördes sökningarna i de största databaserna vilket gör att risken att relevanta artiklar missats ändå är förhållandevis liten. Vidare inkluderades endast studier skrivna på svenska eller engelska. Detta kan ha gjort att relevanta studier på andra språk inte upptäckts. Det dominerande språket för artiklar i medicinska databaser är dock engelska och därmed är sannolikheten liten att relevanta studier missats på grund av detta. Under litteratursökningen lästes inte referenslistor för att hitta fler studier. Det finns en

risk att relevanta studier missats på grund av detta, men eftersom sökningarna var breda i båda databaser bedöms den risken också vara liten.

Fortsättningsvis begränsades sökningen av en otillräcklig bakgrundsundersökning kring ämnet. Exempelvis inkluderades enbart det latinska namnet för europeiska blåbär, *Vaccinium myrtillus*. En mer noggrann bakgrundsundersökning kring ämnet hade kunnat ge större insikt i blåbärssläktet och resulterat i fler sökord och således genererat i en bredare sökning. Däremot anses detta problem vara relativt litet då sökningen innefattade flera benämningar på blåbär vilket bör ha omfattat alla relevanta studier. Följaktligen hade en djupare bakgrundsundersökning också behövts för att finna en mer relevant timing i PICOT. Tiden som krävs för att se en förändring i blodlipider har visats vara ungefär fyra veckor (57, 58). Därmed hade ett mer relevant inklusionskriterie varit studier som pågick minst fyra veckor istället för två, vilket var ett kriterie som fastställdes innan bakgrundsundersökning gjorts. Däremot har detta inte påverkat resultatet för denna systematiska översikt då den kortaste studielängden var sex veckor. Om det funnits studier gjorda mellan två och fyra veckor hade det alltså kunnat ha betydelse för resultatets tillförlitlighet.

Vidare finns det flera styrkor i metoden som ökar artikelns pålitlighet och således är av värde att pålysa. Författarna till studien har gjort enskilda bedömningar oberoende av varandra innan slutgiltiga beslut fattats. Läsning av artiklar i fulltext, bedömning av risk för bias samt evidensgradering har gjorts enskilt av båda författare. Efter den enskilda bedömningen diskuterade författarna ihop sig och kom fram till konsensus. Gällande litteratursökningen bedömer författarna att den överlag var bred, trots vissa mindre brister. Den innehöll både MeSH-termer och synonymer till vald intervention, utfallsmått och studietyp. Alla populationer inkluderades i sökningen för att inte gå miste om relevanta studier.

Basu et al (56) bedömdes ha hög risk för bias. Bedömningen baserades på att studien bland annat var enkelblindad, inte publicerade ett studieprotokoll på förhand samt rapporterade ett stort bortfall samt biverkningar. Trots detta valde författarna att inkludera studien eftersom urvalet av relevanta studier var begränsat vid tidpunkten för litteratursökningen. Det finns en möjlighet att tillförlitligheten för det sammanvägda resultatet blivit annorlunda om studien uteslutits från översikten.

4.3 Hållbarhet, jämlik hälsa och mänskliga rättigheter

United Nations Development Programme (UNDP) har utformat 17 olika globala mål som är framtagna för att avskaffa fattigdom, minska ojämlikheter samt främja fredliga och hållbara samhällen. Ett av delmålen som ingår är ”Tillgängliggör sjukvård för alla” (63). Sett till tillgänglighet av olika sorters blåbär skiljer detta sig åt mellan olika delar av världen. Europeiska blåbär förekommer vilt i Europa men även i Asien. Blåbärsriset växer mellan maj till juni och täcker omkring 17 % av Sveriges yta och förekommer i hela landet (32). För privatpersonen finns det därför möjlighet att plocka blåbär själv under dessa månader och vid behov frysa in för att använda resterande delar av året. Personer som inte har möjlighet att plocka egna blåbär skulle bli tvungna att köpa bären i butik. Detta gäller även för andra delar av världen där det skulle krävas att blåbären importeras i högre grad och inhandlas i butik och kan därmed tänkas vara svårare att få tag på för gemene man. Kilopriset för färska respektive frysta odlade blåbär ligger för närvarande på 150 respektive 74 kronor hos ICA. En implementering av blåbär som behandling för dyslipidemi skulle således bidra till markant

ökade kostnader för privatpersonen. För de som redan har det svårt ekonomiskt skulle detta bidra till ytterligare ekonomisk belastning. Det skulle indirekt kunna innebära att sjukvården inte blir tillgänglig för alla och bidra till ojämlik hälsa då alla inte har samma förutsättningar. Dessutom innebär en av de mänskliga rättigheterna ”Alla människors rätt till en tillräcklig levnadsstandard för individen och dennes familjs hälsa och välbefinnande” (64). Följaktligen är det en mänsklig rättighet att få tillgång till sjukvård liksom förebyggande vård.

Ett annat delmål som ingår under de globala målen är ”Minska antalet dödsfall till följd av icke smittsamma sjukdomar och främja mental hälsa” (63). Den vanligaste dödsorsaken i Sverige är hjärt- och kärlsjukdom (5). Personer som är i riskgrupp för denna typ av sjukdomar är bland annat personer som lider av MetS vilket utgör ungefär 15 % av den svenska befolkningen (16). För att kunna uppnå UNDP:s delmål är det därför av stor vikt att MetS uppmärksammas och att samhället verkar för att förebygga syndromet. Samtidigt uppskattades den totala kostnaden för hjärt- och kärlsjukdomar år 2019 vara 60.2 miljarder för det svenska samhället (65). Genom att arbeta förebyggande och hälsofrämjande kan samhället både spara mycket pengar, samtidigt som lidandet för de som insjuknar minskar.

Ur miljösynpunkt finns det både positiva och negativa aspekter gällande blåbär. Både frysta och färska blåbär som säljs i svenska butiker fraktas ofta hit från olika delar av Europa, som exempelvis Polen och Spanien. Världsnaturfonden avråder från att konsumera odlade blåbär ofta, och rekommenderar att välja vildväxande eller ekologiskt odlade. Odlade blåbär, till skillnad från vildväxande, kräver resurser som till exempel bevattning, gödning och odlingsmarker. I Sverige genererar de vilda blåbärsrisen omkring 250 000 ton blåbär årligen. Samtidigt utnyttjas endast fem procent av bären (66). Genom att ta till vara på skörden och prioritera den egna försörjningen av blåbär istället för att importera skulle vi kunna komma ett steg närmare det globala målet gällande hållbar konsumtion och produktion (63).

Sammanfattningsvis rekommenderar Livsmedelsverket den friska vuxna befolkningen i Sverige att konsumera 500 gram frukt, grönsaker och bär dagligen (67). Ett högt intag av frukt, grönsaker och bär reducerar risken för hjärt-kärlsjukdom (68). Även om intag av blåbär inte sågs ha någon betydelsefull statistiskt signifikant positiv effekt i denna systematiska översikt kvarstår faktumet att frukt, bär och grönsaker som helhet har en gynnsam effekt på vår hälsa. Därmed är det fortsatt motiverat att inkludera blåbär i kosten.

5. Slutsats

Intag av blåbär tycks inte ha någon effekt på varken HDL- eller LDL-nivåer hos vuxna med MetS. För detta finns det måttlig tillförlitlighet (+++). Det är för tillfället därmed inte motiverat att rekommendera supplementering av blåbär till personer med MetS i syfte att öka nivåerna av HDL och minska nivåerna av LDL. Fler och större studier inom ämnet krävs dock för att kunna komma fram till en konsensus med högre tillförlitlighet.

6. Referenser

1. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113-32.
2. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med*. 1984;76(2A):4-12.
3. World Health Organization. *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control* 2011.
4. World Health Organisation. Cardiovascular diseases [cited 2023- 04-12]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#>.
5. Socialstyrelsen. Statistik om dödsorsaker år 2021. 2022.
6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
7. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194127.
8. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2402-11.
9. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
10. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009;2(5-6):231-7.
11. Hollman G, Kristenson M. The prevalence of the metabolic syndrome and its risk factors in a middle-aged Swedish population--mainly a function of overweight? *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2008;7(1):21-6.
12. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, Nkeck JR, Nyaga UF, Ngouo AT, et al. Global, regional, and country estimates of metabolic syndrome burden in children and adolescents in 2020: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(3):158-70.
13. National Research Council (U.S.). Committee on Diet and Health. *Diet and health : implications for reducing chronic disease risk*. Washington, D.C.: National Academy Press; 1989. xiv, 749 p. p.
14. Cox RA, Garcia-Palmieri MR. Cholesterol, Triglycerides, and Associated Lipoproteins. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd ed. Boston 1990.
15. Insull W, Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med*. 2009;122(1 Suppl):S3-S14.
16. Abrahamsson L, Andersson A, Becker W, Branth S, Karlton LC, Ekblad J, et al. *Näringslära för högskolan: från grundläggande till avancerad nutrition*. 6 ed. Stockholm: Liber; 2013.
17. Marcia N, Kathryn PS. *Nutrition Therapy and Pathophysiology Book Only*. Pacific Grove: Cengage Learning; 2019.
18. Abbott RD, Wilson PW, Kannel WB, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening, and myocardial infarction. The Framingham Study. *Arteriosclerosis*. 1988;8(3):207-11.
19. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.

20. Läkemedelsverket. Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel - behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2014;25(5):20-33.
21. European Association for Cardiovascular P, Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32(14):1769-818.
22. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1992;56(2):320-8.
23. Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(10):999-1008.
24. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med.* 2003;37(4):283-90.
25. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(1):30-42.
26. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(5):1146-55.
27. Hooper L, Martin N, Jimoh OF, Kirk C, Foster E, Abdelhamid AS. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD011737.
28. Nationalencyklopedin. Vaccinium [cited 2023- 05-03]. Available from: <https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lång/vaccinium>.
29. Chu WK, Cheung SCM, Lau RAW, Benzie IFF. Bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.). In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd ed. Boca Raton (FL)2011.
30. Nationalencyklopedin. amerikanskt blåbär [cited 2023- 05-03]. Available from: <https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lång/amerikanskt-blåbär>.
31. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. Blueberries, raw. FoodData Central,2020 [Available from: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/1102702/nutrients>].
32. Nationalencyklopedin. blåbär [cited 2023- 05-03]. Available from: <https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lång/blåbär>.
33. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci.* 2016;5:e47.
34. Hertog MG, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Fidanza F, et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. *Arch Intern Med.* 1995;155(4):381-6.
35. McCullough ML, Peterson JJ, Patel R, Jacques PF, Shah R, Dwyer JT. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality in a prospective cohort of US adults. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(2):454-64.
36. Knekt P, Jarvinen R, Reunanen A, Maatela J. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. *BMJ.* 1996;312(7029):478-81.
37. Prior RL, Cao G, Martin A, Sofic E, McEwen J, O'Brien C, et al. Antioxidant Capacity As Influenced by Total Phenolic and Anthocyanin Content, Maturity, and Variety of Vaccinium Species. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 1998;46(7):2686-93.
38. Fairlie-Jones L, Davison K, Fromentin E, Hill AM. The Effect of Anthocyanin-Rich Foods or Extracts on Vascular Function in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients.* 2017;9(8).
39. Wilken MR, Lambert MNT, Christensen CB, Jeppesen PB. Effects of Anthocyanin-rich Berries on the Risk of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Diabet Stud.* 2022;18(1):42-57.

40. Guo X, Yang B, Tan J, Jiang J, Li D. Associations of dietary intakes of anthocyanins and berry fruits with risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(12):1360-7.
41. Qin Y, Xia M, Ma J, Hao Y, Liu J, Mou H, et al. Anthocyanin supplementation improves serum LDL- and HDL-cholesterol concentrations associated with the inhibition of cholesteryl ester transfer protein in dyslipidemic subjects. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(3):485-92.
42. Inazu A, Brown ML, Hesler CB, Agellon LB, Koizumi J, Takata K, et al. Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl-ester transfer protein gene mutation. *N Engl J Med.* 1990;323(18):1234-8.
43. Carvalho MF, Lucca ABA, Ribeiro ESVR, Macedo LR, Silva M. Blueberry intervention improves metabolic syndrome risk factors: systematic review and meta-analysis. *Nutr Res.* 2021;91:67-80.
44. Svensk Mesh: Karolinska Institutet Universitetsbiblioteket; [Available from: <https://mesh.kib.ki.se>]
45. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten: en metodbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2020 [Available from: <https://www.sbu.se/metodbok>]
46. Arevstrom L, Bergh C, Landberg R, Wu H, Rodriguez-Mateos A, Waldenborg M, et al. Freeze-dried bilberry (*Vaccinium myrtillus*) dietary supplement improves walking distance and lipids after myocardial infarction: an open-label randomized clinical trial. *Nutr Res.* 2019;62:13-22.
47. Bergh C, Landberg R, Andersson K, Heyman-Linden L, Rascon A, Magnuson A, et al. Effects of Bilberry and Oat intake on lipids, inflammation and exercise capacity after Acute Myocardial Infarction (BIOAMI): study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials.* 2021;22(1):338.
48. Chan SW, Chu TTW, Choi SW, Benzie IFF, Tomlinson B. Impact of short-term bilberry supplementation on glycemic control, cardiovascular disease risk factors, and antioxidant status in Chinese patients with type 2 diabetes. *Phytother Res.* 2021;35(6):3236-45.
49. Cheatham CL, Vazquez-Vidal I, Medlin A, Voruganti VS. Blueberry Consumption Affects Serum Uric Acid Concentrations in Older Adults in a Sex-Specific Manner. *Antioxidants (Basel).* 2016;5(4).
50. Larmo PS, Kangas AJ, Soinen P, Lehtonen HM, Suomela JP, Yang B, et al. Effects of sea buckthorn and bilberry on serum metabolites differ according to baseline metabolic profiles in overweight women: a randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(4):941-51.
51. Mirfeizi M, Mehdizadeh Tourzani Z, Mirfeizi SZ, Asghari Jafarabadi M, Rezvani HR, Afzali M. Controlling type 2 diabetes mellitus with herbal medicines: A triple-blind randomized clinical trial of efficacy and safety. *J Diabetes.* 2016;8(5):647-56.
52. Rousseau M, Horne J, Guenard F, de Toro-Martin J, Garneau V, Guay V, et al. An 8-week freeze-dried blueberry supplement impacts immune-related pathways: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Genes Nutr.* 2021;16(1):7.
53. Stote KS, Wilson MM, Hallenbeck D, Thomas K, Rourke JM, Sweeney MI, et al. Effect of Blueberry Consumption on Cardiometabolic Health Parameters in Men with Type 2 Diabetes: An 8-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Curr Dev Nutr.* 2020;4(4):nzaa030.
54. Curtis PJ, van der Velpen V, Berends L, Jennings A, Feelisch M, Umpleby AM, et al. Blueberries improve biomarkers of cardiometabolic function in participants with metabolic syndrome—results from a 6-month, double-blind, randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(6):1535-45.
55. Stull AJ, Cash KC, Champagne CM, Gupta AK, Boston R, Beyl RA, et al. Blueberries improve endothelial function, but not blood pressure, in adults with metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutrients.* 2015;7(6):4107-23.

56. Basu A, Du M, Leyva MJ, Sanchez K, Betts NM, Wu M, et al. Blueberries decrease cardiovascular risk factors in obese men and women with metabolic syndrome. *J Nutr.* 2010;140(9):1582-7.
57. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Wong JM, de Souza R, et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA.* 2003;290(4):502-10.
58. Gardner CD, Coulston A, Chatterjee L, Rigby A, Spiller G, Farquhar JW. The effect of a plant-based diet on plasma lipids in hypercholesterolemic adults: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;142(9):725-33.
59. Al Khalifa K, Al Ansari A, Alsayed AR, Violato C. The impact of sleeve gastrectomy on hyperlipidemia: a systematic review. *J Obes.* 2013;2013:643530.
60. Cebeci F, Sahin-Yesilcubuk N. The matrix effect of blueberry, oat meal and milk on polyphenols, antioxidant activity and potential bioavailability. *Int J Food Sci Nutr.* 2014;65(1):69-78.
61. Muñoz-Fariña O, López-Casanova V, García-Figueroa O, Roman-Benn A, Ah-Hen K, Bastias-Montes JM, et al. Bioaccessibility of phenolic compounds in fresh and dehydrated blueberries (*Vaccinium corymbosum* L.). *Food Chemistry Advances.* 2023;2:100171.
62. Michalczyk M, Macura R, Matuszak I. The effect of air-drying, freeze-drying and storage on the quality and antioxidant activity of some selected berries. *Journal of Food Processing and Preservation.* 2009;33(1):11-21.
63. United Nations Development Programme. Globala målen [Available from: <https://www.globalamalen.se/om-globala-malen/>].
64. Svenska FN-förbundet. Allmän förklaring om de mänskliga rättigheterna. UNRIC Brussels; 2008.
65. Andersson E, Lindgren P, Brådvik G, Ramdén V, Steen Carlsson K. Kostnader för hjärt-kärlsjukdom i Sverige 2019. IHE Rapport; 2021;4, IHE: Lund.
66. Världsnaturfonden WWF. Blåbär [updated 09/11/22. Available from: <https://www.wwf.se/vegoguiden/blabar/>].
67. Brugård Konde Å, Bjerselius R, Haglund L, A J, Pearson M, Sanner Färnstrand J, et al. Råd om bra matvanor - risk- och nyttohanteringsrapport. Livsmedelsverket; 2015.
68. Mentz A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 2009;169(7):659-69.

Bilaga 1. Sökstrategi

Sökning	Databas	Sökord	Antal träffar
Datum 200323	PubMed	<p>(((((((((((((((((hdl*) OR (ldl*)) OR (cholesterol*)) OR (lipid*)) OR ("high density lipoprotein") OR ("low density lipoprotein") OR (triacylglycerol*)) OR (triglyceride*)) OR (cholesterol, hdl[MeSH Terms])) OR (cholesterol, ldl[MeSH Terms])) OR (lipids[MeSH Terms])) OR (high density lipoprotein cholesterol[MeSH Terms])) OR (triacylglycerol[MeSH Terms])) OR (triacylglycerols[MeSH Terms])) OR (triglycerides[MeSH Terms]))</p> <p>AND</p> <p>((((rct*) OR ("randomized controlled trials")) OR (blind*)) OR (random*))</p> <p>AND</p> <p>((((((((((blueberry*) OR (bilberry)) OR (whortleberry*)) OR (blueberry[MeSH Terms])) OR (blueberries[MeSH Terms])) OR (whortleberry[MeSH Terms])) OR (whortleberries[MeSH Terms])) OR (bilberry[MeSH Terms])) OR (bilberries[MeSH Terms])) OR (vaccinium myrtillus[MeSH Terms]))</p>	83 st
Datum 200323	Scopus	<p>(TITLE-ABS-KEY (lipid* OR hdl* OR "high-density lipoprotein" OR ldl* OR "low-density lipoprotein" OR cholesterol* OR triacylglycerol* OR triglyceride*))</p> <p>AND</p> <p>(TITLE-ABS-KEY (rct* OR "randomized controlled trails" OR blind* OR random*))</p> <p>AND</p> <p>(TITLE-ABS-KEY (blueberry* OR bilberry* OR whortleberry* OR "vaccinium myrtillus"))</p>	116 st
Totalt antal artiklar*			199 st

*inklusive dubletter

Bilaga 2. Komplement till Curtis et al

Column A	Column B	Column C
Foods; portion size	Instructions for intake /	Alternatives
Fruits		
Blueberry fruit, or foods containing blueberry	AVOID for 21d before and during the 6-month study	e.g. banana, orange, mango, melon, green grapes, peach, pear, nectarine
Blackcurrant, blackberry and cranberry, bilberry, black raspberry; <i>handful</i>	1 portion per week (in total, not per item)	
Cherry; <i>handful</i>		
Red / Black / Purple grapes; <i>handful</i>		
Strawberry, raspberry (red); <i>80g serving</i>	1 portion per week (in total, not per item)	
Redcurrant, lingonberries, black olives; <i>handful</i>		
Vegetables		
Red cabbage, Aubergine; <i>medium portion</i>	1 portion per week (in total, not per item)	e.g. white cabbage, cauliflower, lettuce
Radicchio, black beans; medium portion	2 portions per week (in total, not per item)	
Miscellaneous		
Dark chocolate (e.g. 70% cocoa solids); <i>portion of 5 chunks</i>	2 portions per week	e.g. milk chocolate, white
Oily fish (e.g. salmon, mackerel, fresh tuna, herring); <i>medium portion</i>	2 portions per week (in total, not per item)	e.g. white fish, non-oily fish
Beverages		
*Red wine; small glass (125mL)	1 small glass per week (in total)	e.g. white wine, or other alcoholic drinks such as; lager, cider, bitter, spirits
Tea (including herbal), coffee (instant or filter); <i>medium mug</i>	4 cups per day (in total, not per item)	Malted drinks (not dark chocolate)
*Alcohol; <i>units</i>	≤14 units women ≤21 units men (UK recommendation)	Non-alcoholic drinks, fruit juices (not berry juice)