



**INSTITUTIONEN FÖR MEDICIN**

# **Effekt av blåbär på blodlipider**

En systematisk litteraturöversikt om effekt av blåbärsintag på blodlipider.

**Vendela Welander & Viktoria Morell**

---

Examensarbete:	15 hp
Program och/eller kurs:	Dietistprogrammet, Självständigt arbete i klinisk nutrition
Nivå:	Grundnivå
Termin/år:	VT 2023
Handledare:	Andrea Mikkelsen
Examinator:	Anna Winkvist
Examinationsdatum	2023-03-28

# Sammanfattning

Titel	Kan ett intag av blåbär förbättra blodfetterna?
Författare	Vendela Welander & Viktoria Morell
Handledare:	Andrea Mikkelsen
Examinator:	Anna Winkvist
Typ av arbete	Självständigt arbete i klinisk nutrition (15 hp)
Examinationsdatum	2023-03-28
Nyckelord:	Lipider, LDL, HDL, total kolesterol, triglycerider, blåbär, antocyanin

---

- Syfte:** Syftet är att sammanställa det aktuella forskningsunderlaget för att undersöka om intag av blåbär förändrar lipidnivåer hos män och kvinnor  $\geq 18$  år jämfört med att inte inta blåbär.
- Metod:** I denna systematiska översiktsartikel har en litteratursökning genomförts. För att specificera undersökningsområdet har arbetet avgränsats till män och kvinnor  $\geq 18$  år med interventionen intag av blåbär (osötade färsk, frysta eller frystorkade) tillsammans med normal kost som har jämförts mot inget blåbärsintag (normal kost, placebo dryck, -pulver eller -kapsel med pulver). Utfallet som har undersökts var förändring av total kolesterol (TC), triglycerider (TG), low-density lipoprotein (LDL) och high-density lipoprotein (HDL). Studiedesignen för inkluderade studier var RCT, minst singelblindad med en interventionslängd på  $\geq 1$  vecka. Identifierade unika artiklar lästes i fulltext och inkluderades utifrån inklusions- och exklusionskriterier. Därefter genomfördes en granskning av studiekvalitet med hjälp av granskningsmallen ”Bedömning av randomiserad studie (effekt av att tilldelas en intervention)” av Statens Beredning för medicinsk och social Utvärdering (SBU), samt granskning av evidens med hjälp av mallen ”Underlag för sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet enligt GRADE”. Därtill gjordes en resultatextraktion för att sammanställa data och sammanfatta det aktuella forskningsläget.
- Resultat:** Resultaten visade ingen effekt av intag av blåbär på utfallsmåtten TC, TG, LDL och HDL med låg tillförlitlighet (++) . Resultaten saknar statistisk signifikans förutom i en artikel där resultatet visade en sänkande effekt på TC och LDL med statistisk signifikans.
- Slutsats:** Ett intag av blåbär har ingen effekt på lipiderna TC, TG, LDL och HDL, vilket har låg vetenskaplig tillförlitlighet (++) . En artikel visade statistisk signifikans för en sänkning av TC och LDL, övriga resultat saknade statistisk signifikans. Detta innebär att det i dagsläget inte finns tillräckligt vetenskapligt underlag för att rekommendera ett ökat intag av blåbär för förbättring av lipider. Vidare forskning krävs med fler studier och längre interventionslängd för att kunna dra en säker slutsats och se om blåbärsintag har effekt på lipider över tid.

# Abstract

Title: Can an intake of blueberries improve lipid profile?  
Author: Vendela Welander & Viktoria Morell  
Supervisor: Andrea Mikkelsen  
Examiner: Anna Winkvist  
Type of thesis: Bachelor's Thesis in Clinical Nutrition (15 hp)  
Date: 2023-03-28  
Key words: Lipids, LDL, HDL, total cholesterol, triglycerides, blueberries, anthocyanins

---

**Aim:** The aim is to compile the current research to examine whether blueberry intake changes lipid levels in men and women  $\geq 18$  years old compared to no blueberry intake.

**Methods:** In this systematic review, a literature search was conducted. To specify the study area, included studies were limited to men and women  $\geq 18$  years with an intervention of blueberries consumption (unsweetened fresh, frozen or freeze-dried) with a normal diet compared with no blueberry intake (usual diet, placebo-drink, -powder or capsule with powder). The outcome studied was change in total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL). The study design for included studies was RCT, at least single-blinded with an intervention duration of  $\geq 1$  week. Identified unique articles were read in full text and included based on inclusion and exclusion criteria. Subsequently, a review of study quality was conducted using the review template "Assessment of randomized study (effect of being assigned an intervention)" by the Swedish National Board for Medical and Social Evaluation (SBU), as well as a review of evidence using the template "Basis for weighted assessment of the reliability of results according to GRADE". In addition, results were extracted to compile data and summarize the current state of research.

**Results:** The results show no effect of blueberry intake on the outcomes TC, TG, LDL and HDL with low reliability (++) . No results showed statistical significance except for one article that showed a lipid lowering effect for TC and LDL with statistical significance.

**Conclusion:** An intake of blueberries has no effect on the lipids TC, TG, LDL and HDL, which has low scientific reliability (++) . One article showed statistical significance for a reduction in TC and LDL, the other results lacked statistical significance. This means that there is currently not enough scientific evidence to recommend an increased intake of blueberries to improve lipids. Further research is required with more studies and longer intervention duration to be able to draw a conclusion and see if blueberry intake has an effect on lipids over time.

## Förkortningar och ordförklaringar

<b>ASCVD</b>	Aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom
<b>Aterosklerotisk plack</b>	Skada på artärväggen som leder till inlagring av kolesterol i kärlväggen, som successivt täpper igen artären alternativt brister och fastnar i en trängre del av blodbanan.
<b>BMI</b>	Body mass index/kroppsmasseindex
<b>C</b>	Kolesterol
<b>CE</b>	Kolesterolestrar
<b>CVD</b>	Kardiovaskulär sjukdom/Hjärt-kärlsjukdom
<b>Dyslipidemi</b>	Ett kroniskt tillstånd som innebär att ha förhöjda nivåer av lipiderna LDL, fria TG och TC, samt ha för låg nivå av HDL
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
<b>HDL</b>	High-density lipoprotein
<b>HDL-C</b>	High-density lipoprotein cholesterol
<b>IDL</b>	Intermediate-density lipoprotein
<b>LDL</b>	Low-density lipoprotein
<b>LDL-C</b>	Low-density lipoprotein cholesterol
<b>Lipider</b>	Samlingsnamn för fetter och fettämnen
<b>Non-HDL-C</b>	Den sammanlagda mängden kolesterol från alla partiklar som inte är HDL-partiklar
<b>RCT</b>	Randomized controlled trial/Randomiserad kontrollerad studie
<b>SBU</b>	Statens Beredning för medicinsk och social Utvärdering
<b>TC</b>	Totalkolesterol
<b>T2DM</b>	Typ 2 Diabetes Mellitus
<b>TG</b>	Triglycerides
<b>VLDL</b>	Very low-density lipoprotein

# Innehållsförteckning

Introduktion.....	1
Lipider.....	1
Hjärt-kärlsjukdom.....	1
Blåbär.....	2
Antocyaniner.....	3
Blåbär och lipider.....	3
Problemformulering.....	3
Syfte och frågeställning.....	3
Metod.....	4
Kriterier för inkluderade artiklar.....	4
Inklusions- och exklusionskriterier.....	4
Datainsamling.....	4
Databearbetning.....	5
Granskning av studiekvalitet.....	5
Granskning av evidens.....	5
Resultat.....	6
Resultat från sökningar och identifiering av artiklar.....	6
Cheatham CL, et al. 2016, USA.....	6
Studiedesign.....	7
Resultat.....	7
Risk för bias.....	7
Rousseau M, et al. 2021, Kanada.....	8
Studiedesign.....	8
Resultat.....	8
Risk för bias.....	9
Sinclair J, et al. 2022, Storbritannien.....	9
Studiedesign.....	9
Resultat.....	10
Risk för bias.....	10
Wang Y, et al. 2022, Storbritannien.....	11
Studiedesign.....	11
Resultat.....	11
Risk för bias.....	11
Tillförlitlighet för det sammanvägda resultatet.....	14

Risk för bias.....	14
Samstämmighet .....	14
Precision .....	15
Överförbarhet.....	15
Publikationsbias.....	15
Resultatens tillförlitlighet .....	15
Diskussion.....	16
Resultatdiskussion.....	16
Kostens påverkan.....	16
Studiedesign.....	18
Tidsspänn.....	18
Överförbarhet.....	18
Metoddiskussion .....	19
Hållbarhet, jämlik hälsa och mänskliga rättigheter .....	20
Slutsats .....	20
Referenser .....	21
Bilaga 1. Sökstrategi.....	25

## Introduktion

Icke smittsamma sjukdomar som hjärt-kärlsjukdom (CVD), typ 2 diabetes mellitus (T2DM) och cancer ökar globalt och står årligen för cirka 74% av alla dödsfall världen över. Anledningen till detta är metabola riskfaktorer, exempelvis högt blodtryck, höga blodglukosnivåer och rubbade blodfetter, vilka ofta är kopplade till ohälsosamma levnadsvanor. En av de levnadsvanor som påverkar utvecklingen av dessa sjukdomar är ohälsosamt kostintag, till exempel ett ökat intag av energität, näringsfattig mat (1, 2). För att vända denna trend och främja den metabola hälsan, bör kostintaget förändras mot att äta mer frukt och grönt, mer fisk och skaldjur samt livsmedel innehållande framförallt omättade fetter (3). När det gäller specifika livsmedels påverkan på vår hälsa har blåbärs effekt på lipider studerats allt mer de senaste åren (4).

## Lipider

Människokroppen består av ett flertal olika komponenter, bland annat muskler, benvävnad och fettvävnad. Några viktiga funktioner som fettvävnaden har är att hålla kroppstemperaturen, ge stabilitet till cellmembranen och lagra energi. Utöver fett som lagras i kroppen cirkulerar även fett i blodbanan. Vid ett ofördelaktigt kostintag av mättat fett och omättat fett kan dessa blodlipider påverkas negativt och orsaka dyslipidemi. Både mättat och omättat fett innehåller bland annat lipiderna triglycerider (TG) och kolesterol (C) (3). Då lipider inte är vattenlösligt transporteras TG och C i blodet med hjälp av lipoproteiner. Lipoprotein är ett protein som består fosfolipider och proteiner på ytan med en kärna innehållande TG och kolesterolestrar (CE). Dessa lipoproteiner delas in utifrån dess densitet, lipidinnehåll, storlek, funktion (5). Det finns flera olika lipoproteiner: kylomikroner, very low-density lipoprotein (VLDL), intermediate-density lipoprotein (IDL), low-density lipoprotein (LDL) och high-density lipoprotein (HDL).

De olika lipoproteinerna har olika funktioner och transportvägar i kroppen. I tarmen absorberas fett genom bildning av kylomikroner, innehållande framför allt TG, som transporteras via lymfsystemet ut i blodet och tas upp i perifer vävnad. När kylomikroner har tömts på TG tas de upp av levern. Det huvudsakliga lipoproteinet som syntetiseras och utsöndras från levern är VLDL. VLDL innehåller en större mängd TG än C, ett förhållande på cirka 3–4:1. TG i VLDL tas också upp i perifer vävnad. Det leder till att VLDL ökar i densitet och övergår till IDL – ett lipoprotein innehållande ungefär samma mängd TG och C. IDL tar sedan emot mer C från HDL, vilket leder till bildandet av LDL vars stora uppgift är att transportera C i kroppen. LDL tas huvudsakligen upp av levern (5). HDL är ett lipoprotein som tar upp C i perifer vävnad och transporterar det tillbaka till levern. HDL innehåller ingen större mängd lipider när den utsöndras från levern. Istället växer den allteftersom den tar upp C i perifer vävnad (5). LDL, HDL och även fria TG och C cirkulerar i blodet med olika koncentrationer. Det finns flera orsaker till ofördelaktiga koncentrationer, där bland annat kosten spelar en stor roll. Intaget av mättat fett, omättat fett, total mängd fett samt frukt och grönsaker är exempel på kostfaktorer som påverkar lipidnivåerna i blodet (6-9). När det blir förhöjda nivåer av LDL, TG och C, det onda kolesterolet, samt låga nivåer av HDL, det goda kolesterolet, ökar risken för hjärt-kärlhändelser (5, 10-12).

## Hjärt-kärlsjukdom

LDL, HDL, fria TG och C har visat sig påverka hjärt-kärlhälsan (3, 6, 8, 9). Studier visar på att förhöjda nivåer av LDL och LDL-C är en riskfaktor för aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (ASCVD) (5). Det beror på att förhöjda koncentrationer av LDL i plasman ökar

inlagringen av LDL i kärlväggarna som leder till aterosklerotisk plack (13). Om placket spricker kan det leda till förträngning av artärer som orsakar hjärtinfarkt, stroke eller trombos (14). HDL är också relaterat till CVD, men med en skyddande effekt vid högre koncentrationer (10). Det beror bland annat på att HDL motverkar pålagringar som leder till ateroskleros (15). Studier har även visat på att förhöjda koncentrationer av TG och TC är riskfaktorer för CVD (11, 12). Dock är en låg nivå av LDL-C i förhållande till HDL-C associerat med minskad risk för ateroskleros (3).

Att ha onormala koncentrationer av HDL, LDL, fria TG och TC innebär ett kroniskt tillstånd så kallat dyslipidemi. Dyslipidemi har visat sig vara en riskfaktor för ateroskleros och därmed CVD (5). Det är en mycket hög risk att utveckla ischemisk hjärtsjukdom vid TC >8,0 mmol/L, LDL >6,0 mmol/L, förhöjda TC >1,7 mmol/L och även vid ett lågt HDL <1,0 mmol/L för män och <1,3 mmol/L för kvinnor (16).

Koncentrationerna av HDL, LDL, fria TG och TC påverkas av ett flertal olika faktorer. Genetiska studier har visat att sambandet mellan koncentrationen av s-LDL-C och ateroskleros såväl som ration mellan LDL-C och HDL-C samt non-HDL-C är tydliga markörer för kardiovaskulär sjukdomsrisk. Därtill konkluderar meta-analyserna att cirkulerande TG är relaterat till risk för kranskärlssjukdom (17, 18). Vidare finns det modifierbara orsaker till lipidnivåerna. Bland annat har studier kommit fram till att ett minskat intag av mättat fett sänker koncentrationerna av TC, TG och LDL-C i blodet och därmed hjärt-kärlincidenser (19). Däremot ökar risken för CVD vid ett högt intag av transfett (20). Vidare finns det studier som visar på att ett minskat totalt fettintag sänker TC (6). Dessutom minskar TC koncentrationen och hjärt-kärlhändelser om intaget av mättat fett minskar och byts ut mot ett ökat intag av fleromättat fett (7, 8). Även medelhavskost har en positiv effekt med färre som insjuknar i CVD (21). Det finns likaså studier som fastslår att intag av frukt och grönsaker minskar förekomsten av CVD (9). Däremot har inte specifika vegetabiliers effekt på hjärt-kärlhälsan undersöks i någon större utsträckning. Till exempel är effekten av blåbärsintag på lipider, som i sin tur kan leda till hjärt-kärlhändelse, ett relativt nytt område som utforskas.

## Blåbär

Under de senaste åren har media presenterat och diskuterat begreppet ”superfoods”/”power foods”. Det innebär livsmedel, främst frukt och bär, som ska ha särskilt välgörande och nyttiga substanser. Ett exempel på ett bär som ofta förekommer i listorna är blåbär. Blåbär är det icke vetenskapliga namnet på arten *Vaccinium myrtillus* där även de engelska namnen *Bilberry* och *Whortleberry* ingår (22). Det är ett bär som enligt hörsägen inte bara smakar gott utan även ska ha helande effekter på hela kroppen med sina antioxidanter, fiber, vitaminer och mineraler (23). Även om media ofta snedvrider forskning och skapar dramatiska rubriker finns det viss sanning till påståendet. Forskningsöversikter visar de hälsofrämjande effekterna av regelbunden konsumtion av blåbär, bland annat minskar risken för T2DM och CVD. Blåbär har i samma översikter visats ha en anti-inflammatorisk effekt och regelbunden konsumtion har positiv inverkan på kognitiva aspekter (24, 25). En anledning till dessa positiva effekter tros vara blåbärs höga innehåll av antioxidanter, speciellt flavonoidgruppen antocyaniner (24).



## Antocyaniner

Antocyaniner är en undergrupp till flavonoider vilka är en grupp pigment i växter som ger blommor, bär och frukt deras olika färger (26). Antocyaniner ger frukt, grönsaker och bär blå, lila eller röd färg, där blåbär innehåller den högsta halten antocyaniner jämfört med andra vanligt förekommande frukter och bär (25). Antocyaniner har i flera olika studier visats ha en positiv effekt på bland annat blodtryck, risk för hjärtinfarkt och utveckling av T2DM (27-30). Även om dessa studier har fokuserat på kvinnor finns underlag för att dra liknande slutsatser hos män. I en metaanalys från 2017 visar författarna att ett intag av flavonoider, däribland antocyanin, på över 100 mg/dag har en skyddande effekt på risk för död oavsett orsak och död relaterat till CVD. Författarna kunde även visa på att antocyanin är en bidragande faktor till skyddseffekten vid analys av olika subgrupper av flavonoider och mortalitet (alla orsaker samt hjärt-kärl). Dock tydliggörs bristen på forskning för att dra allt för övertygande slutsatser (31). Vidare visar en annan meta-analys från 2019 liknande resultat. I analysen sammanställdes åtta studiers resultat gällande utfallsmåttet ”incidens/mortalitet” kopplat till CVD som då visade en minskad risk vid flavonoidkonsumtion redan på 100 mg/dag. Om totaldosen av flavonoider ökade, sänktes risken ytterligare. Maxdosen som analyserades var 500 mg flavonoider per dag (32).

## Blåbär och lipider

Förutom blåbärs positiva effekter på hypertoni och T2DM som redovisas ovan, finns studier som pekar på positiv påverkan även på blodlipider. En meta-analys från 2012 verifierade att intag av blåbär signifikant minskar nivåer av TC och LDL i blodet. Dock kunde författarna inte se någon påverkan av HDL eller TG (4). Ökning av HDL-C kunde å andra sidan Zhu et. al visa i sin meta-analys. De kunde se en signifikant ökning av HDL-C vid intag av två olika blåbärsarter (eng. bilberry och whortleberry) (33).

## Problemformulering

CVD står för ca 30% av alla dödsfall världen över (34). En av de många faktorer som påverkar utvecklingen av CVD är blodlipidnivåerna och mängden fett som lagras in i blodkärlen (11-13). Ett sätt att minska halten lipider i blodet och därmed minska risken att utveckla CVD är att ställa om sin kost till att äta mer frukt och grönsaker, minska andelen rött kött samt förbättra fettkvaliteten med ett ökat intag av omättade fetter (6, 9, 19, 21).

Forskningsunderlag visar att blåbär är ett bär som har flera positiva effekter på hälsan, däribland på blodlipider (24, 25). Även om evidensen är någorlunda enhetlig menar samtliga forskare att mer forskning behövs på ämnet för att kunna dra definitiva slutsatser om blåbärs påverkan på blodlipider.

## Syfte och frågeställning

Syftet med den här systematiska översikten är att sammanställa det nuvarande forskningsunderlaget för att undersöka om intag av blåbär förändrar lipidnivåer hos män och kvinnor  $\geq 18$  år jämfört med att inte inta blåbär.

Kan intag av färska, frysta eller frystorkade blåbär förändra LDL, HDL, triglycerider och totalkolesterol hos män och kvinnor  $\geq 18$  år jämfört med män och kvinnor som äter vanlig kost utan blåbär eller intar placebo i form av dryck, pulver eller kapsel med pulver?

## Metod

En systematisk översiktsartikel har gjort för att besvara syfte och frågeställning.

### Kriterier för inkluderade artiklar

För den här systematiska översiktsartikeln har en litteratursökning genomförts. För att specificera undersökningsområdet har population, intervention, kontroll, utfall, timing, setting och studiedesign (PICOTSS) identifierats, se tabell 1. Inklusions- och exklusionskriterier har vidare avgränsat sökningar och urval av artiklar, se rubrik inklusions- och exklusionskriterier.

**Tabell 1.** PICOTSS för litteraturoversikten.

Population	Intervention	Kontroll	Utfall	Timing	Setting	Studie-design
Män och kvinnor $\geq 18$ år	Intag av blåbär (osötade färska, frysta eller frystorkade) tillsammans med normalkost	Inga blåbär (äta som vanligt, placebo i form av dryck, pulver eller kapsel)	Förändring av LDL, HDL, triglycerider och total-kolesterol	$\geq 1$ vecka	Alla	RCT, minst singel-blindad

### Inklusions- och exklusionskriterier

Utöver de inklusionskriterier som presenteras i tabell 1 inkluderades artiklar som var skrivna på engelska eller svenska samt att interventionen skulle innehålla blåbär i form av "Blueberry", "Bilberry" eller "Whortleberry" tillsammans med normalkost. Studier som hade använt blåbärsarten "Vaccinium bracteatum" (Sea bilberry) exkluderades. Övriga exklusionskriterier innefattade kosttillskott eller extrakt av blåbär som intervention. Interventionsgruppen fick inte genomgå en samtida intervention tillsammans med intag av färska, frysta eller frystorkade blåbär, såsom medicinering eller annan kostintervention. Slutligen exkluderades artiklar som fanns bakom särskild betalvägg.

### Datainsamling

Flertalet systematiska litteratursökningar gjordes i de två databaserna PubMed och Scopus. I PubMed användes funktionen avancerad sökning. De båda sökningarna baserades på tre sökblock med områdena "blåbär", "lipider" samt "randomiserade kontrollerade studier och blind". Svensk MeSH användes som hjälpmedel för att urskilja kliniska begrepp som var relevanta till sökningen samt eventuella synonymer. I sökblocket lipider användes MeSH-termerna "lipids", "cholesterol", "lipoproteins ldl", "lipoproteins hdl", "cholesterol, ldl", "cholesterol, hdl", "cholesterol, dietary", "hypercholesterolemia", "triglycerides" och "lipoproteins". I samtliga block användes asterisk (\*) i slutet av sökord för att inkludera alternativa ändelser på ordet. Sökkommandot OR användes inom varje block för att bredda sökresultatet medan sökkommandot AND användes mellan sökblocken för att begränsa sökresultatet till artiklar som innehöll minst ett sökord från respektive sökblock. Samtliga sökningar gjordes gemensamt av författarna och sökorden skrevs på engelska. Inga avgränsningar eller filter användes. Se bilaga 1 för detaljerad beskrivning av sökningarna. Därutöver insamlades potentiella artiklar från referenslistor i systematiska översikter och

meta-analyser, för att säkerställa att samtliga artiklar med relevans för undersökningsområdet insamlades.

## Databearbetning

Artiklar från vardera databas valdes utifrån läsning av titel och abstract samt valda inklusions- och exklusionskriterier. De första stegen i databearbetningen genomfördes gemensamt av författarna. Artiklarna som passade enligt titel/abstract importerades till referenshanteringsprogrammet EndNote. Där exkluderades dubletter innan de unika artiklarna lästes individuellt av författarna i fulltext. Vidare exkludering gjordes vid fulltextläsningen utifrån inklusions- och exklusionskriterierna. Databearbetningen redovisades i form av en figur.

## Granskning av studiekvalitet

De inkluderade studierna granskades var för sig individuellt av författarna med Statens Beredning för medicinsk och social Utvärderings (SBU) granskningsmall ”Bedömning av randomiserad studie (effekt av att tilldelas en intervention)” (35). Granskningsmallen användes för att bedöma risken för systematisk snedvridning. Den bestod av fem domäner samt jäv/intressekonflikter: randomisering, avvikelser från planerade interventioner, bortfall, mätning av utfall, rapportering och risk för jäv/intressekonflikt. Varje domän bedöms antingen som låg, måttlig eller hög risk för systematisk snedvridning, för att sedan få ett sammanvägt resultat för risk för bias för det specifika utfallsmåttet i artikeln som helhet. Efter den individuella bedömningen av respektive författare bedömdes risken för systematisk snedvridning gemensamt. Vid oenig bedömning diskuterades frågan, där respektive författare motiverade sin bedömning, tills konsensus nåddes.

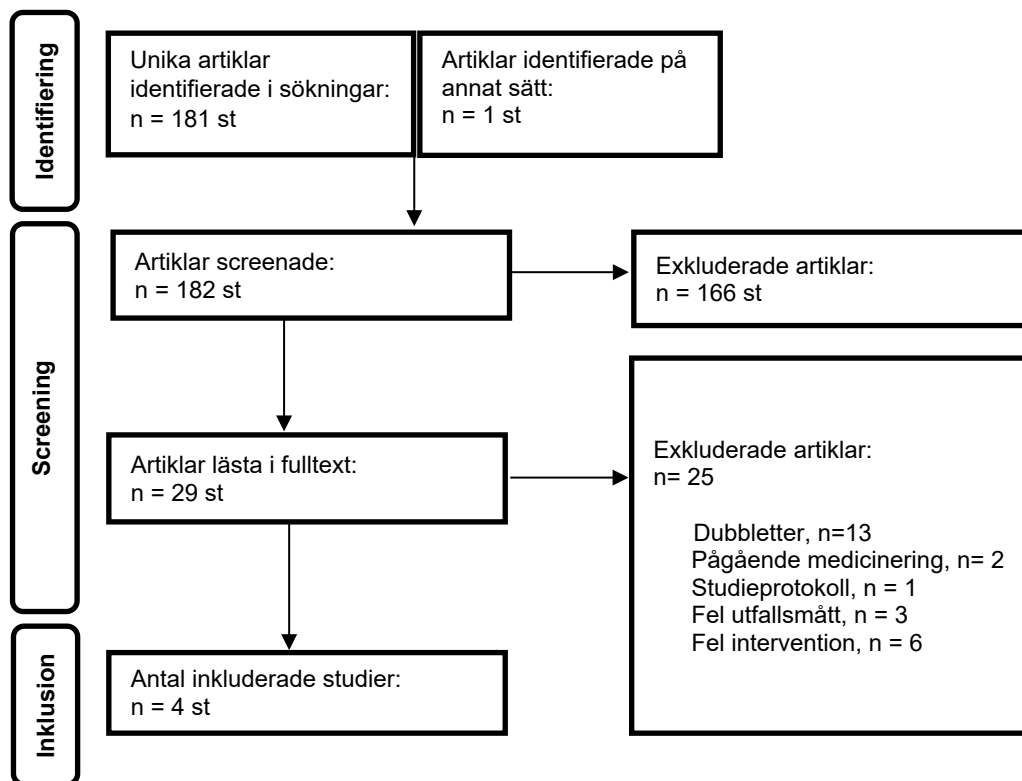
## Granskning av evidens

Effektmåttens tillförlitlighet bedömdes med hjälp av mallen ”Underlag för sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet enligt GRADE”. GRADE står för Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations. De effektmått som granskades ifrån respektive studie var LDL-C, HDL-C, TC och TG där en evidensgradering gjordes för varje effektmått. Effektmåttens tillförlitlighet graderades utifrån risk för bias, bristande samstämmighet, bristande precision, bristande överförbarhet och publikationsbias. Bedömningen har initialt högsta möjliga evidensgrad: hög (++++). Skalan för resultatets tillförlitlighet sträcker sig från mycket låg (+), låg (++) , måttlig (+++) till hög (++++). Avdrag för effektmåttets tillförlitlighet gavs för varje område som bedömdes ha brister. Först genomfördes granskningen individuellt för att sedan genom diskussion bedömas gemensamt av författarna. Vid motstridiga individuella bedömningar diskuterades och motiverades besluten tills konsensus nåddes. Artiklar med hög risk för bias exkluderas från evidensgraderingen.

# Resultat

## Resultat från sökningar och identifiering av artiklar

Den slutgiltiga sökningen resulterade i 71 artiklar på PubMed och 110 artiklar på Scopus och genomfördes 24:e januari 2023 i respektive databas. Efter genomgång av titel och abstrakt identifierades 15 respektive 14 artiklar som var relevanta. Utöver detta hittades en unik artikel från referenslistor i systematiska översiktsartiklar. Därefter exkluderades dubletter vilket resulterade i 16 unika artiklar. Vidare exkludering skedde utifrån inklusions- och exklusionskriterierna. Två artiklar exkluderades på grund av parallell medicinering utöver blåbärsinterventionen (36, 37), en artikel exkluderades då det endast var ett studieprotokoll (38) och tre artiklar exkluderades på grund av att de hade fel utfallsmått (39-41). Vidare exkluderades sex artiklar på grund av fel intervention (42-47). Däribland ingick en fettrik eller kolhydratrik måltid i interventionen tillsammans med blåbär, alternativt en kombination med andra bär eller att blåbären var sötade. Totalt exkluderades tolv artiklar. Det resulterade i fyra inkluderade artiklar i denna systematiska översikt (se figur 1). Beskrivning av inkluderade studier visas i tabell 2 och utfallsmåttens resultat extraherades från tabeller i studierna (se tabell 4a-d).



Figur 1. PRISMA flödesschema över resultatet från sökningarna och urvalet av artiklar.

Cheatham CL, et al. 2016, USA

”Blueberry Consumption Affects Serum Uric Acid Concentrations in Older Adults in a Sex-Specific Manner” (48)

## Studiedesign

Sammanfattande beskrivning av studien redovisas i tabell 2. Cheatham et al gjorde en randomiserad dubbelblindad kontrollerad studie. Studiens syfte var att undersöka vilken effekt blåbär hade på serum urinsyra (SUA) och deras relation till CVD riskfaktorer hos äldre vuxna. Undersökta utfallsmått var SUA, kreatinin, glukos, TC, TG, HDL-C och LDL-C. Rekryteringen pågick rullande under tre år med en interventionslängd på sex månader. Vuxna mellan 65–80 år som upplevde en mild kognitiv nedsättning men var överlag friska, randomiserades till intervention eller placebo. Övriga inklusionskriterier innefattade konsumtion av färre än fem portioner av frukt och grönsaker dagligen, inte hade diagnostiserats med specifika sjukdomar, kroppsmasseindex (BMI) <34.9 lbs./in<sup>2</sup>, ej konsumerade vissa läkemedel och var högerhänta. Utöver interventions- och kontrollgruppen hade studien en referensgrupp med personer som ej upplevde någon mild kognitiv nedsättning, de fick ingen intervention.

Interventionen bestod av två paket frystorkat blåbärspulver dagligen i sex månader och varje paket innehöll 17,5 g. Kontrollgruppen fick ett placebopulver. Paketerna var identiska förutom en av bokstäverna C, D, E eller F, vilket bidrog till blindningen. Deltagarna instruerades att inta pulvret på valfritt sätt, dock inte hotta upp, tillaga, hålla pulvret i redan varm mat eller tillsätta pulvret till mejeriprodukter. Deltagarna registrerade klockslag vid intag och andra detaljer i en matdagbok. Ej konsumerade förpackningar återlämnades för bedömning av följsamhet.

## Resultat

Resultaten för utfallsmåtten redovisas i tabell 3a-3d. Rekrytering samt screening av potentiella deltagare blev 133 (n: 58 män, n: 75 kvinnor) som randomiserades, med en genomsnittsålder på 72,7 år (r: 68–75 år). Sammanlagt 107 personer slutförde studien (n: 47 män, n: 60 kvinnor) som inkluderades i analysen. Data för aktuella utfallsmått; TC, TG, LDL-C och HDL-C, redovisas ej för interventionsgrupp och kontrollgrupp separat utan grupperna är sammanslagna. Det går därför inte att säga vilka resultat interventionen gav.

## Risk för bias.

Risk för bias vid första domänen *randomisering* bedömdes som måttlig. Deltagarna randomiserades till interventions- eller kontrollgruppen, däremot framgår det inte hur denna randomisering genomförts. Risk för bias vid *avvikelser från planerade interventioner* bedömdes som låg då denna studie var dubbelblindad, varken deltagarna eller behandlarna var medvetna om grupptillhörigheten. Risk för bias vid *bortfall* bedömdes som hög. Det framgår inte varför endast 107 deltagare genomförde blodprov. Därtill stämmer ej detta med redovisade resultat från 103 deltagare (n: 43 från referensgruppen, n: 37 från placebogrupperna samt n: 33 från interventionsgruppen). Risk för bias vid *mätning av utfall* bedömdes som låg då mätningarna var likartade mellan grupperna och studien var dubbelblindad. Risk för bias vid *rapportering* bedömdes som hög eftersom författarna inte har publicerat något studieprotokoll. Domänen *jäv/intressekonflikt* bedömdes som måttlig. Författarna kommenterar ej om det förekommer några finansiella intressen, men redogör att de saknar intressekonflikter. Den sammanvägda bedömningen av risk för bias för denna studie blev hög. Det fanns ett flertal brister som hade kunnat åtgärdats eller undvikas. På grund utav detta kommer denna artikel att exkluderas från vidare granskning och diskussion. Se tabell 4 för sammanfattande bedömning. Bedömningen gäller för samtliga utfallsmått om inget annat anges.

## Rousseau M, et al. 2021, Kanada

”An 8-week freeze-dried blueberry supplement impacts immune-related pathways: a randomized, double-blind placebo-controlled trial” (49)

### Studiedesign

Sammanfattande beskrivning av studien redovisas i tabell 2. Rousseau et al publicerade en randomiserad dubbelblindad kontrollerad studie. Syftet med studien var att undersöka om ett blåbärsintag har effekt på metabola syndromet, dess olika hälsfaktorer och om det finns någon eventuell bakomliggande mekanism. Primära utfallsmått för studien var insulin, TC, TG, LDL, HDL, blodtryck, blodglukos, vikt, midjeomfång och BMI. Sekundära utfallsmått var att undersöka mekanismerna bakom blåbärs påverkan på metabola syndromet. För att säkerställa en jämn könsfördelning genomfördes en blockrandomisering genom ”INAF elektronik management platform”. De rekryterade deltagare var i riskzonen för metabola syndromet. Inklusionskriterierna innefattade kaukasiska män och premenopausala, icke-gravida, icke-ammande kaukasiska kvinnor. Deltagarna skulle vara friska med ett BMI mellan 25–40 kg/m<sup>2</sup>, midjeomfång  $\geq 94$  cm (män) och  $\geq 80$  cm (kvinnor). Minst en av följande faktorer krävdes för att bli antagen: fastande p-TG  $\geq 1.35$  mmol/L eller fastande insulinkoncentration  $\geq 42$  pmol/L. Deltagarna exkluderades om de diagnostiserats med diabetes, hyperkolesterolemi, hypertension, allergi, intolerans eller hade aversion mot blåbär, medicinering som kunde påverka utfallet, opererats senaste tre månaderna eller planerad operation under studiens gång, nikotinanvändare, specifik kosthållning såsom vegan, glutenfri kost eller ketogen kost. Deltagarna instruerades att inta (i) max två portioner frukt och bär per vecka, utöver den tilldelade interventionen. (ii)  $\leq 140$  g kakao innehållande mat per vecka, (iii) en kopp te/fyra koppar kaffe per dag. (iv)  $\leq$  två glas alkohol per vecka.

Interventionen bestod av frystorkade pulveriserade amerikanska blåbär (highbush blueberries) av *Vaccinium virgatum* och *Vaccinium corymbosum* (1:1 ratio). Kontrollgruppen fick ett placebopulver som efterliknande blåbärspulvret till smak och utseende. Pulvren paketerades i identiska aluminiumpaket och skiljdes åt med bokstäverna A eller B, som stod för blindningen. Deltagarna intog två paket à 25 g dagligen under åtta veckor. Denna mängd angavs motsvara cirka 350 g färska blåbär. Respektive dos skulle intas med minst åtta timmars mellanrum. Deltagarna instruerades att inta pulvret med 300 ml vatten i en plastmugg de fått av studiekoordinatör, alternativt blanda ner pulvret i mat de vanligen konsumerade. Deltagarna avråddes från att hetta upp pulvret eller blanda det med varm dryck eller mat. Öppnade och förslutna pulverpaket återlämnades, samt ifylld dagbok, för bedömning av följsamhet. Mätningarna av utfallen skedde med blodprov vid baslinje (två veckor före uppstart av intervention), efter fyra samt åtta veckors intervention. Då mättes fastande plasma TC, HDL-C och TG. LDL-C beräknades enligt Friedwald formula.

### Resultat

Resultaten för utfallsmåtten redovisas i tabell 3a-3d. Totalt 110 individer som screenades för lämplighet att delta i studien resulterade i 59 inkluderade deltagare. Sedan slutförde 49 deltagare (n: 27 kvinnor och n: 22 män) studien och analyserades (n: 25 interventionsgrupp och n: 24 kontrollgrupp). Följsamheten var jämn mellan båda grupperna med ett genomsnitt på  $92,7 \pm 7,5\%$ . Deltagarna i båda grupperna upplevde vissa mindre bieffekter av pulvren, som var generellt accepterade. Endast ett bortfall inträffade på grund av bieffekt ”ihållande magbesvär”. Inget av utfallsmåtten hade signifikanta resultat när ”treatment x time” togs i beaktning. När författarna tog hänsyn till endast ”treatment effect” kunde en effekt ses hos TG

(+0,11 mmol/l), men inte när andra faktorer (bland annat ålder, kön, BMI, baslinje-värden) inkluderades i resultatbedömningen. Sammanfattningsvis hade inte interventionen efter åtta veckor någon effekt på utfallsmåtten TC (+0,02 mmol/l), TG (+0,11 mmol/l), LDL-C (-0,01 mmol/l) eller HDL-C (-0,01 mmol/l). Resultaten för de olika utfallsmåtten presenteras i tabell 4a-d.

### **Risk för bias**

Risk för bias vid *randomisering* bedömdes som låg då författarna använde sig av en blockrandomisering, där de tagit hänsyn till kön, som genomfördes elektroniskt. Grupperna var jämnt fördelade, jämnt antal avhopp och jämn följsamhet vilket tyder på väl genomförd randomisering. Risk för bias vid *avvikelser från planerade interventioner* bedömdes som låg då studien var dubbelblindad med ett placebopulver likt interventionen. Risk för bias vid *bortfall* bedömdes som måttlig. Av 59 deltagare slutförde 49 personer studien och analyserades. För power på 80% för utfallsmåttet TG behövdes 28 deltagare per grupp med 20% bortfall vilket motsvarar ca 23 deltagare i slutet, och totalt analyserades 25 deltagare från interventionsgruppen och 24 deltagare från kontrollgruppen. Power beräknades inte för TC, LDL och HDL. Risk för bias vid *mätning av utfall* bedömdes som låg. Studieprotokollet följdes och studien var dubbelblindad. Risk för bias vid *rapportering* bedömdes som låg då studieprotokollet efterföljdes. Domänen *jäv/intressekonflikter* bedömdes som låg. Författarna redogör att sponsorerna inte var involverade i studiedesign, dataanalysen eller påverkade resultatet. Därtill saknade författarna intressekonflikter. Den övergripande bedömning av risk för bias var låg. En domän bedömdes som måttlig då bortfallet var relativt stort (ca 17%) men är svår att påverka då bortfall är en väntad händelse vid kostinterventioner. Power uppnåddes för TG vilket ansågs vara en styrka i studien trots bortfall för detta utfallsmått. Enligt författarna är enbart ett bortfall relaterat till obehag till följd av interventionen medan resten avslutade utan att berätta varför. Dessutom stärks resultatet av att följsamheten hos deltagarna som analyserades var  $92,7 \pm 7,5\%$ . Se tabell 4 för sammanfattande bedömning. Bedömningen gäller för samtliga utfallsmått om inget annat anges.

### **Sinclair J, et al. 2022, Storbritannien**

”Effects of Montmorency Tart Cherry and Blueberry Juice on Cardiometabolic and Other Health-Related Outcomes: A Three-Arm Placebo Randomized Controlled Trial” (50)

### **Studiedesign**

Sammanfattande beskrivning av studien redovisas i tabell 2. Sinclair et al genomförde en randomiserad singelblindad (blindad för deltagarna) kontrollerad studie med en interventionslängd på 20 dagar. Studiens syfte var att undersöka vilken påverkan körsbärs- och blåbärsjuice hade på kardiovaskulära samt andra hälsfaktorer. Det primära utfallsmåttet var blodtryck. Några sekundära utfallsmått var energiförbrukning, LDL, HDL, TC, TG och blodglukos. Inklusionskriterierna för deltagarna var  $\geq 18$  år, icke-rökare, BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>. Exklusionskriterier var graviditet,  $> 65$  år, diabetes, okontrollerad hypertoni, andra metabola diagnoser, allergi mot körsbär eller blåbär, regelbundet intag av blåbär, körsbär eller blåbärs-/körsbärsprodukter, regelbunden läkemedelskonsumtion eller antioxidanttillskott. Inkluderade deltagare blev randomiserade, med hjälp av ett datorprogram: Random Allocation Software Versions 1.0, till en av tre grupper: montmorency körsbär, blåbär eller placebo. Utfallsmått och relevanta karakteristika mättes på samma sätt vid baslinje och efter intervention. Mätningarna utfördes på morgonen efter minst tio timmars fastande, koffeinfritt tolv timmar före och undvikande av tuff träning, alkohol och kosttillskott 24h före mätningen. Blodprov

togs via fingret varifrån TG och TC mättes. Nivå av LDL-C togs fram via beräkning av formel presenterad av Anandaraja et al (51) med hjälp av TC- och TG-nivåerna. HDL-C beräknades med hjälp av formel av Chen et al (52).

Efter baslinjemätningar fick deltagarna antingen montmorency körsbärs-, blåbärs- eller placebokoncentrat. Deltagarna skulle inta 30 ml utspätt i 100 ml vatten två gånger per dag i 20 dagar. Intagen skulle ske på morgonen respektive kvällen. Alla interventioner skulle hållas frysta under de 20 dagarna. Placebo-koncentratet bestod av maltodextrin utblandat i vatten med olika kombinationer färgämnen och smaktillsättning för att efterlikna interventionerna med antingen blåbär eller körsbär. Under studiens gång uppmanades deltagarna att bibehålla sina kost- och träningsvanor, avstå multivitamin- och antioxidant-tillskott. Vid uppföljningen skulle deltagarna återlämna oanvänt koncentrat för mätning av följsamheten. För att bedöma effektiviteten av blindningen tillfrågades respektive deltagare om de uppfattade grupptillhörighet under studiens gång.

## Resultat

Resultaten för utfallsmåtten redovisas i tabell 3a-3d. Det var 44 av 45 deltagare som slutförde studien (n: 14 körsbärsgrupp, n: 15 blåbärsgrupp och n: 15 placebogrupp, n: 20 kvinnor och n: 24 män, r: 21–47 år). Följsamheten uppmättes till  $95 \pm 3\%$  och det enda bortfallet skedde i körsbärsgruppen. Karakteristika var jämnt fördelat mellan grupperna. Resultaten visade på signifikant sänkning av TC (-0,57 mmol/l) och LDL-C (-0,48 mmol/l) i blåbärsgruppen jämfört med placebogruppen (+0,33 mmol/l respektive +0,22 mmol/l). HDL-C (-0,04 mmol/l) och TG (-0,01 mmol/l) visade ingen signifikant effekt i någon utav grupperna. Resultatet för de olika utfallsmåtten presenteras i tabell 4a-d.

## Risk för bias

Risk för bias vid *randomisering* bedömdes som låg. Studien genomförde en tre-armad randomisering som skedde via ett datorprogram. Dessutom var studien blindad för deltagarna och baslinjen hade jämna grupper. Risk för bias vid *avvikelse från planerade interventioner* bedömdes som måttlig. Studien var ej blindad för behandlarna. Blindningen för deltagarna gjordes med hjälp av placebopulver som liknande interventionspulvret, dock kunde 52% av deltagarna identifiera sin grupptillhörighet. Författarna menar att kännedomen av grupptillhörigheten ej var signifikant och att blindningen var effektiv. Detta lutar åt att eventuell obalans ej har påverkat utfallet nämnvärt, men det är fortfarande en risk som kunde minimeras med dubbelblindning. Risk för bias vid *bortfall* bedömdes som låg då endast ett avhopp förekom. Risk för bias vid *mätning av utfall* bedömdes som låg. Utfallsmåtten mättes på samma sätt för samtliga deltagare. Det framgår inte huruvida de som mätte utfallet var medvetna om grupptillhörigheten, dock bör inte bedömningen av utfallet påverkas av detta då lipider är objektiva utfallsmått. Risk för bias vid *rapportering* bedömdes som låg då författarna följde publicerat studieprotokoll. Domänen *jäv/intressekonflikter* bedömdes som låg. Viss sponsring förekom från kosttillskotts företag men inget som påverkade studien enligt författarna. Därtill fanns inga intressekonflikter. Den övergripande bedömning av risk för bias blev låg. Enbart domän 2 bedömdes som måttlig eftersom studien singelblindad. Detta anses dock ej påverka risken för bias eftersom värdena som mäts är objektiva. Se tabell 4 för sammanfattande bedömning. Bedömningen gäller för samtliga utfallsmått om inget annat anges.



## Wang Y, et al. 2022, Storbritannien

”Effects of Blueberry Consumption on Cardiovascular Health in Healthy Adults: A Cross-Over Randomised Controlled Trial” (53)

### Studiedesign

Sammanfattande beskrivning av studien redovisas i tabell 2. Wang et al publicerade en singelblindad (blindad för deltagarna) randomiserad kontrollerad studie med cross-over design. Syftet var att undersöka effekten av ett dagligt intag av färska eller frystorkade blåbär på den kardiovaskulära hälsan. Utfallsmått i fokus var blodtryck, pulsvågshastighet, nitritnivå samt lipidprofil. Inklusionskriterier för deltagare var 18–60 år, BMI mellan 18,5–29,9 kg/m<sup>2</sup>, inga bakomliggande sjukdomar som kan påverka utfallen, ingen regelbunden konsumtion av blåbär/blåbärsinnehållande livsmedel, vara engelskspråkig, icke-rökare, med mera.

Randomiseringen gjordes med hjälp av ett onlinebaserat randomiseringsverktyg. Deltagarna genomförde två interventioner å en vecka och en vecka med placebokapsel. Interventionerna var antingen 160 g färska blåbär (*Vaccinium corymbosum* L.) eller 20 g frystorkat blåbärspulver. Innan uppstart och mellan varje interventionsvecka hade deltagarna en veckas wash out period där de åt normalkost med vissa modifieringar. Modifieringarna innebar exklusion av livsmedel innehållande höga halter polyfenol: hallon, svarta vinbär, blåbär utöver studieintaget, körsbär, russin, rödkål, med mera. Efter screening för lämplighet genomfördes en första vecka av wash out innan uppstart av intervention eller placebo. Datainsamling gjordes dag sju, 21 och 35 vilka var baslinje för interventionerna och placebo, samt dag 14, 28, 42 för mätningar efter intervention eller placebo. TG, TC och HDL mättes genom blodprov medan LDL beräknades med hjälp av Friedewald formeln. Ifylld kostdagbok användes för bedömning av följsamhet.

### Resultat

Resultaten för utfallsmåtten redovisas i tabell 3a-3d. Av 40 deltagare fullföljde 37 personer studien (n: 24 kvinnor och 13 män, r: 19–33 år). Resultatet visade inga signifikanta effekter hos någon av de tre grupperna, eller mellan grupperna. För interventionen med färska blåbär ökade värdena för utfallsmåtten TC (+0,255 mmol/l), TG (+0,020 mmol/l) och LDL (+1,440 mmol/l) efter interventionen medan värdet för HDL (-1,310mmol/l) sänktes. Interventionen med frystorkat blåbärspulver visade liknande resultat gällande TG (+0,024 mmol/l), LDL (+0,036 mmol/l) och HDL (-0,070 mmol/l) dock sänktes TC (-0,034 mmol/l) efter interventionen. Efter en vecka med placebo sjönk värdena för TC (- 0,185 mmol/l) och LDL (- 0,170 mmol/l) samtidigt som värdena för TG och HDL ökade (+ 0,055 mmol/l respektive +0,029 mmol/l). Resultatet av följsamheten presenteras ej. Resultaten för de olika utfallsmåtten presenteras noggrannare i tabell 4a-d.

### Risk för bias

Risk för bias vid *randomisering* bedömdes som låg. Randomiseringen genomfördes av ett digitalt randomiseringsverktyg och grupperna var jämna vid baslinjen. Risk för bias vid *avvikelser från planerade interventioner* bedömdes som måttlig. Studien var blindad för deltagarna men blindningen gick att ifrågasätta. Studien hade en cross-over design där alla deltagare fick samtliga interventioner samt placebo. Eftersom en av interventionerna innebar att äta färska blåbär antas att deltagarna har viss kännedom om sin gruppstillhörighet. Risk för bias vid *bortfall* bedömdes som måttlig. Bortfallet var >10% och det framgick ingen anledning till att två av deltagarna som fullföljde studien ej tog blodprov. Det framgick ingen

vidare anledning till bortfallen än “discontinued intervention” vilket gör det svårt att bedöma om bortfallen var relaterade till utfallsmåtten. Risk för bias vid *mätning av utfall* bedömdes som måttlig. Enligt flödesschemat gjordes alla mätningar på samma sätt. Behandlarna visste vilken grupp deltagarna tillhörde, men i och med att det är objektiva utfallsmått bör det inte påverka utfallet. Risk för bias vid *rapportering* bedömdes som låg då författarna följde publicerat studieprotokoll. Domänen *jäv/intressekonflikt* bedömdes som låg. Det förekom varken externa bidrag eller intressekonflikter. Den sammanvägda bedömningen av risk för bias blev måttlig. Det fanns delar i studien som hade kunnat förbättras eller åtgärdats. De tre domäner som bedömdes med måttlig risk för bias var av stor vikt vid den sammanvägda bedömningen. Se tabell 4 för sammanfattande bedömning. Bedömningen gäller för samtliga utfallsmått om inget annat anges.

**Tabell 2.** Beskrivning av inkluderade studier

	Studie-design	Studie-längd	Population <sup>1</sup>	Antal deltagare <sup>2,3</sup>	Intervention <sup>4,5</sup>	Kontroll <sup>4,5</sup>
Cheatham, 2016, USA, (48)	RCT, dubbelblindad	6 månader	72,68 [68–77] åå, 47 män (44%), 60 kvinnor (56%)	N= 133 20% bortfall	17,5 g frystorkat blåbärs-pulver 2 ggr/d	17,5 g placebo-pulver 2 ggr/d
Rousseau, 2021, Kanada, (49)	RCT, dubbelblindad	8 veckor	36 [22–53] åå, 22 män (45%), 27 kvinnor (55%)	N = 59 17% bortfall	25 g frystorkat blåbärs-pulver 2 ggr/d	25 g placebo-pulver 2 ggr/d
Sinclair, 2022, UK, (50)	RCT, singelblindad (blindad för deltagarna)	20 dagar	34,02 [21–47] åå, 24 män (55%), 20 kvinnor (45%)	N = 45 2% bortfall	30 ml blåbärs-koncentrat 2 ggr/d	30 ml placebo-koncentrat 2 ggr/d
Wang, 2022, UK, (53)	RCT, singelblindad (blindad för deltagarna), counter-balanced-cross-over	1 vecka	25,86 [19–33] åå, 13 män (35%), 24 kvinnor (65%)	N = 42 12% bortfall	1: 160 g färska blåbär 1 gg/d 2: 20 g frystorkat blåbärs-pulver 1 gg/d	Placebo-kapsel 1 gg/d

<sup>1</sup>: åå = års ålder

<sup>2</sup>: N = randomiserade

<sup>3</sup>: % = bortfall

<sup>4</sup>: ggr/d = gånger per dag

<sup>5</sup>: gg/d = gång per dag

**Tabell 3a.** Beskrivning av resultat för utfallsmått total kolesterol (TC)

	Baslinje Interventions-grupp (SE)	Slutvärde Interventions-grupp (SE)	Baslinje kontrollgrupp (SE)	Slutvärde kontrollgrupp (SE)	P-värde för differens	Övrigt
Cheatham, 2016, USA, (48)	-	-	-	-	-	Ingen data presenteras
Rousseau, 2021, Kanada, (49)	4,55 mmol/l (±1,03)	4,57 mmol/l (±0,97)	4,24 mmol/l (±0,88)	4,32 mmol/l (±0,82)	0,91	
Sinclair, 2022, UK, (50)	4,36 mmol/l (±0,50)	3,79 mmol/l (±0,58)	4,01 mmol/l (±0,68)	4,34 mmol/l (±0,90)	<0,05	
Wang, 2022, UK, (53)	4,302 mmol/l (±0,171)	4,557 mmol/l (±0,316)	4,509 mmol/l (±0,161)	4,324 mmol/l (±0,134)	0,402	

	≈4,567 mmol/l (±0,195)	≈4,533 mmol/l (±0,125)				
--	---------------------------	---------------------------	--	--	--	--

<sup>A</sup> = interventionsgrupp hela blåbär

<sup>B</sup> = interventionsgrupp frystorkat blåbärspulver

**Tabell 3b.** Beskrivning av resultat för utfallsmått triglycerider (TG)

	Baslinje Interventions- grupp (SE)	Slutvärde Interventions- grupp (SE)	Baslinje kontrollgrupp (SE)	Slutvärde kontrollgrupp (SE)	P-värde för differens	Övrigt
Cheatham, 2016, USA, (48)	-	-	-	-	-	Ingen data presenteras
Rousseau, 2021, Kanada, (49)	1,63 mmol/l (±0,96)	1,74 mmol/l (±0,77)	1,22 mmol/l (±0,41)	1,35 mmol/l (±0,42)	0,45	
Sinclair, 2022, UK, (50)	1,21 mmol/l (± 0,44)	1,20 mmol/l (± 0,56)	1,06 mmol/l (±0,25)	1,17 mmol/l (±0,55)	>0,05	
Wang, 2022, UK, (53)	<sup>A</sup> 0,820 mmol/l (±0,053) <sup>B</sup> 0,894 mmol/l (±0,059)	<sup>A</sup> 0,840 mmol/l (±0,075) <sup>B</sup> 0,918 mmol/l (±0,071)	0,825 mmol/l (±0,016)	0,880 mmol/l (±0,074)	0,960	

<sup>A</sup> = interventionsgrupp hela blåbär

<sup>B</sup> = interventionsgrupp frystorkat blåbärspulver

**Tabell 3c.** Beskrivning av resultat för utfallsmått low density lipoprotein (LDL)

	Baslinje Interventions- grupp (SE)	Slutvärde Interventions- grupp (SE)	Baslinje kontrollgrupp (SE)	Slutvärde kontrollgrupp (SE)	P-värde för differens	Övrigt
Cheatham, 2016, USA, (48)	-	-	-	-	-	Ingen data presenteras
Rousseau, 2021, Kanada, (49)	2,64 mmol/l (±0,81)	2,63 mmol/l (±0,80)	2,48 mmol/l (±0,80)	2,51 mmol/l (±0,69)	0,89	
Sinclair, 2022, UK, (50)	2,71 mmol/l (±0,48)	2,23 mmol/l (±0,45)	2,45 mmol/l (±0,56)	2,67 mmol/l (±0,75)	<0,05	
Wang, 2022, UK, (53)	<sup>A</sup> 1,389 mmol/l (±0,147) <sup>B</sup> 2,875 mmol/l (±0,138)	<sup>A</sup> 2,829 mmol/l (±0,136) <sup>B</sup> 2,911 mmol/l (±0,128)	2,858 mmol/l (±0,128)	2,688 mmol/l (±0,136)	0,171	

<sup>A</sup> = interventionsgrupp hela blåbär

<sup>B</sup> = interventionsgrupp frystorkat blåbärspulver

**Tabell 3d.** Beskrivning av resultat för utfallsmått high density lipoprotein (HDL)

	Baslinje Interventions- grupp (SE)	Slutvärde Interventions- grupp (SE)	Baslinje kontrollgrupp (SE)	Slutvärde kontrollgrupp (SE)	P-värde för differens	Övrigt
Cheatham, 2016, USA, (48)	-	-	-	-	-	Ingen data presenteras

Rousseau, 2021, Kanada, (49)	1,16 mmol/l (±0,29)	1,15 mmol/l (±0,33)	1,21 mmol/l (±0,28)	1,20 mmol/l (±0,24)	0,19	
Sinclair, 2022, UK, (50)	1,23 mmol/l (±0,15)	1,19 mmol/l (±0,20)	1,19 mmol/l (±0,10)	1,25 mmol/l (±0,19)	>0,05	
Wang, 2022, UK, (53)	<sup>^</sup> 2,749 mmol/l (±0,064) <sup>#</sup> 1,514 mmol/l (±0,093)	<sup>^</sup> 1,439 mmol/l (±0,068) <sup>#</sup> 1,443 mmol/l (±0,066)	1,487 mmol/l (±0,080)	1,516 mmol/l (±0,068)	0,989	

<sup>A</sup>= interventionsgrupp hela blåbär

<sup>B</sup>= interventionsgrupp frystorkat blåbärspulver

**Tabell 4.** Sammanfattning Risk för bias.

	<b>Domän 1</b> <i>Randomisering</i>	<b>Domän 2</b> <i>Avvikelser från plan</i>	<b>Domän 3</b> <i>Bortfall</i>	<b>Domän 4</b> <i>Mätning av utfall</i>	<b>Domän 5</b> <i>Rapportering</i>	<b>Jäv</b>	<b>Överlag</b>
Cheatham, 2016, USA, (48)	-	X	-	X	-	O	-
Rousseau, 2021, Kanada, (49)	X	X	O	X	X	X	X
Sinclair, 2022, UK, (50)	X	O	X	X	X	X	X
Wang, 2022, UK, (53)	X	O	O	O	X	X	O

X = Låg risk för bias, O = måttlig risk för bias, - = hög risk för bias

## Tillförlitlighet för det sammanvägda resultatet

För samtliga utfallsmått bedömdes tre artiklar (49, 50, 53). Cheatham et al (48) exkluderades på grund av hög risk för bias. Samtliga bedömningar finns sammanställda i tabell 5.

### Risk för bias

Den första domänen var *Risk för bias*, vilken bedömdes ha vissa begränsningar hos samtliga utfallsmått. Det beror på att vissa domäner i den enskilda bedömningen av risk för bias ansågs ha måttlig risk. Framför allt låg domän 2, *Avvikelser från planerade interventioner*, och domän 3, *Bortfall*, till grund för detta. Två av studierna var ej dubbelblindade. Enbart Wang et al (53) hade beräknat power 80% för samtliga utfallsmått medan Rousseau et al (49) endast beräknat det för TG. Samtliga studier kunde ha beräknat power för utfallsmåtten. Vid kostinterventioner där deltagarna ska lägga till eller ta bort en faktor i sin vardag finns risk för avhopp och det kan vara svårt att blinda studierna lika effektivt som vid läkemedelsstudier.

### Samstämmighet

För utfallsmåtten TC och LDL visade resultaten heterogenitet, där en studie hade fått signifikant sänkning av båda utfallen mellan baslinje och interventionsslut. De andra studiernas resultat visade på en ökad effekt men saknade signifikans. Heterogeniteten kunde inte förklaras av interventionslängd, hälsotillstånd eller skillnader i tidpunkt för mätning av resultat. Därför bedömdes utfallsmåtten TC och LDL ha bekymmersam heterogenitet [-1]. TG visade liknande tendenser på heterogenitet med ett resultat i en studie som gick emot övriga studiers resultat, dock saknades statistisk signifikans och bedömdes därmed ha viss heterogenitet [?]. Studierna visade på samstämmiga resultat för HDL men med avsaknad av statistisk signifikans och därmed bedömdes ha viss heterogenitet [?].

## Precision

Även för denna domän har samtliga studier fått samma bedömning: brister i precision [-1]. Motiveringen är att trots jämna värden för standardfel (SE) är de relativt stora. Dessutom är enbart två av 16 resultat signifikanta. Konfidensintervall presenterades enbart för en av studierna och därför används SE för mätning av spridning.

## Överförbarhet

Gällande överförbarhet fanns vissa brister hos studierna vilket ledde till bedömningen vissa brister i överförbarhet [?] för alla utfallsmått. Populationen var adekvat utifrån syftet med denna systematiska översikt; friska individer med mild till måttlig risk för sjukdom vilka är en målgrupp för förbättring av lipidstatus. Dock ansågs inte tidsspannet, som interventionerna genomfördes på, vara tillräckliga för att kunna se en förändring. Två av studierna hade kort (sju respektive 20 dagar) tid för deltagarna att genomföra interventionen. Till sist fanns det tveksamheter kring hur följsamheten kommer vara i det verkliga livet.

## Publikationsbias

Inget av utfallsmåtten ansågs ha någon risk för publikationsbias. Studierna kom från olika forskargrupper från olika länder, två från Storbritannien och en från Kanada, och det förekom inga finansiella intressen som påverkade studierna på ett bekymmersamt sätt.

## Resultatens tillförlitlighet

Efter sammanställning av ovanstående domäner fick TC, TG, LDL och HDL den sammanvägda bedömningen låg tillförlitlighet (++) . För TC och LDL ansågs inte domänerna med vissa begränsningar påverka resultaten tillräckligt för att sänka tillförlitligheten ytterligare. Det bedömdes dock påverka resultatet för TG och HDL därför sänktes tillförlitligheten till låg.

**Tabell 5.** Sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet

	<b>Totalkolesterol</b>	<b>Triglycerider</b>	<b>LDL</b>	<b>HDL</b>
Antal studier:	3	3	3	3
Risk för bias:	? <sup>a</sup>	? <sup>a</sup>	? <sup>a</sup>	? <sup>a</sup>
Samstämmighet:	-1 <sup>b</sup>	? <sup>c</sup>	-1 <sup>b</sup>	? <sup>d</sup>
Precision:	-1 <sup>e</sup>	-1 <sup>e</sup>	-1 <sup>e</sup>	-1 <sup>e</sup>
Överförbarhet:	? <sup>f</sup>	? <sup>f</sup>	? <sup>f</sup>	? <sup>f</sup>
Publikationsbias:	0	0	0	0
<b>Resultatens tillförlitlighet:</b>	<b>++</b>	<b>++</b>	<b>++</b>	<b>++</b>

<sup>a</sup>: Finns vissa brister i artiklarna gällande avvikelser från planerade interventioner, bortfall samt mätning av utfall. Dock är mycket av det svårt att undvika vid kostinterventioner.

<sup>b</sup>: 3 av 4 resultat samstämmiga men ett resultat som avviker. Detta är det enda resultatet med statistisk signifikans vilket enligt bedömning ökar heterogeniteten. Heterogeniteten kan inte förklaras av interventionslängd, hälsotillstånd, tidpunkt för resultatmätning eller tillräckligt lika interventioner och/eller kontrollgrupper

<sup>c</sup>: Ett resultat som avviker från de andra men inget som är signifikant. Heterogeniteten kan inte förklaras av interventionslängd, hälsotillstånd, tillräckligt lika interventioner och/eller kontrollgrupper eller tidpunkt för resultatmätning.

<sup>d</sup>: Inga statistiskt signifikanta resultat

<sup>e</sup>: Stora spann för SE, enbart två av 16 resultat visade statistisk signifikans

<sup>f</sup>: Kort tid för intervention/uppföljning, tveksamheter kring hur följsamheten kommer vara i verkligheten.

## Diskussion

Tre randomiserade kontrollerade studier inkluderades och granskades i denna systematiska översiktsartikel. Resultaten visar på ingen effekt av intag av blåbär på utfallsmåtten TC, TG, LDL och HDL med låg tillförlitlighet (++) . Enbart en artikel visade statistiskt signifikanta resultat för sänkning av TC och LDL, resterande resultat saknade statistisk signifikans.

### Resultatdiskussion

Av 16 resultat från tre olika studier kunde enbart Sinclair et al (50) visa på signifikant sänkning av utfallsmåtten LDL och TC. Detta är i linje med vad Carvalho, et al (4) visade i sin meta-analys och översiktsartikel. De kunde där visa att supplementering av blåbär har en sänkande effekt på både LDL och TC med måttlig (+++) tillförlitlighet.

### Kostens påverkan

I de flesta studier med kostinterventioner, där deltagarna fortsätter med sina liv och kost i övrigt, är det svårt att kontrollera exakt vad deltagarna konsumerar. Denna okontrollerade faktor i deltagarnas liv kan påverka resultatet. Även om studierna i denna systematiska översikt var blindade för deltagare och de uppmanades att fortsätta äta som de brukade göra (med vissa undantag, se nedan) finns risk att deltagarna ändrade sin kost tillräckligt mycket för att påverka resultaten. Då samtliga studier hade interventioner med frystorkat blåbärspulver eller koncentrat skulle deltagarna blanda detta i vatten eller andra kalla livsmedel. Om deltagarna kände sig tvungna att blanda pulvret/koncentratet med energigivande livsmedel för att maskera smaken kan detta ha påverkat resultaten negativt eftersom energiintaget då ökar under studiens gång. Både Wang et al (53) och Rousseau et al (49) kunde se ökade energiintag efter interventionen, dock var det ej signifikant. Rousseau et al (49) diskuterade effekten av det ökade kolhydratintaget. De menade att ett ökat intag av kolhydrater och socker från blåbärspulvret kan ha påverkat lipiderna negativt, framför allt HDL-C och TG. Om deltagarna inte kompenserade sitt ökade kolhydratintag genom att sänka andra kolhydratkällor kan det eventuellt leda till ökade nivåer av HDL-C och TG.

I Rousseau et al (49) förekom vissa regler för vad studiedeltagarna tilläts äta. Bland annat begränsades deltagarnas intag till max två portioner bär varje vecka, 140 g av kakaoinnehållande mat varje vecka, en kopp te eller fyra koppar kaffe per dag samt två alkoholhaltiga drycker per vecka. Övriga kosten hade inga restriktioner, vilket kan ha lett till att deltagarnas kostintag ändå kan ha påverkat resultatet. För att utvärdera deltagarnas kostintag använde författarna food frequency questionnaire (FFQ). Metoden är billig och enkel likväl för deltagarna som forskarna att genomföra. Det finns dock vissa nackdelar med FFQ. Det är lätt, oavsett hur individer ska uppskatta sitt kostintag, att underskatta sitt faktiska energiintag. Det vill säga att angivna mängder och livsmedel kanske inte stämmer med verkligheten och resultatet från formuläret är mindre än vad de faktiskt äter. Dessutom kan småätande mellan måltider lätt glömmas bort då många inte anser det som en måltid. Dessa begränsningar leder lätt till felkällor i resultatet. Vidare kan vissa personer ha svårigheter med att minnas vad eller hur mycket de brukar äta utav olika livsmedel eller livsmedelsgrupper. En alternativ metod som är mer tillförlitlig hade varit att deltagarna enbart fick konsumera sitt energiintag i en kontrollerad miljö. Dock finns det svårigheter med denna metod. Bland annat krävs en stor insats av deltagarna, vilket kan leda till ökat bortfall, samt ställs höga krav på forskarna och ekonomiska resurser. Ett annat alternativ som kräver mindre resurser, ändå mer ansträngning från deltagarna, är matdagbok under tre till fem dagar. Det är mer

kostnadseffektivt, men kan öka risken för bortfall då det kräver en ökad självständig insats från deltagarna. Därför är FFQ ett bra alternativ med hänsyn till bortfall, tid och ekonomi.

Sinclair et al (50) uppmanade studiedeltagarna att fortsätta med sin normalkost och träningsform. Dock uppger inte författarna huruvida de undersökte deltagarnas kosthållning. Om de inte utvärderade detta finns det risker att deltagarnas kostintag kan ha haft en påverkan på utfallsmåtten. Kanske hade deltagarna ett högre normalt intag av flavonoidrika livsmedel som bidrog till deras signifikanta resultat.

Wang et al (53) gav sina deltagare en lista över livsmedel de skulle avstå. Deltagare skulle helt avstå intag av polyfenol-rika bär såsom blåbär, hallon och svarta vinbär, samt körsbär, russin och grönsaker såsom rödkål. Mat som innehöll dessa livsmedel fick heller inte konsumeras. Därutöver skulle de fortsätta med sin vanliga kost. Även om dessa förhållningsregler ökar säkerheten för resultatet i studien, kan det eventuellt fortfarande finnas livsmedel i deltagarnas kost som kan påverka utfallsmåtten. För att utvärdera kostvanorna hos deltagarna skulle de fylla i en matdagbok för en dag innan respektive mättillfälle. Denna mätmetod är något mer precis jämfört med FFQ, dock har även den brister. En dags matdagbok är en ögonblicksbild av personens kostintag och det kan finnas många olika faktorer som påverkar kostintaget vid just det tillfället; säsong, sjukdom, socialt umgänge, med mera. Dessutom kan det vara lätt att glömma bort att mäta exakt vikt eller mått på det som intas och därmed skriva ner felaktig mängd, vilket gör att resultatet inte blir fullt tillförlitligt. Vissa personer kan även glömma bort att skriva ner allt de äter, exempelvis småätande som inte anses som en måltid. Liksom beskrivet tidigare, en flera dagars matdagbok hade varit mer tillförlitlig, dock krävs en större insats av deltagarna och mer resurser av författarna. Fördelen med matdagbok är att deltagarna återger exakt vad de faktiskt äter, jämfört med att försöka minnas och uppskatta vad de brukar äta i ett frågeformulär.

Skillnaderna i dessa restriktioner kan leda till den heterogenitet som resultaten visade. Rousseau et al (49) och Wang et al (53) hade strikta restriktioner och fick inga signifikanta resultat, vilket då skulle kunna bero på att deltagarna var tvungna att eventuellt ändra sin kost till att vara mer restriktiv och då mindre varierad.

De strikta restriktionerna som två av studierna hade skulle delvis kunna förklara de stora bortfall som dessa studier hade. Rousseau et al (49) och Wang et al (53) hade 17% respektive 12% bortfall. Enligt SBU:s manual för granskning av randomiserade och icke randomiserade studier (54) kan ett bortfall under 5% sällan skapa bias. Detta är en mycket lägre siffra än de siffror som Rousseau et al (49) och Wang et al (53) presenterar i sina studier. De uppger inga konkreta anledningar till avhoppet, bortsett från ett som var relaterat till ihållande magbesvär hos Rousseau et al (49). Även om det inte är obligatoriskt för deltagare att ange orsak till bortfall kan orsaken vara intressant att veta för att se om det är relaterat till exempelvis studiens design, intervention eller placebo. Vid kostinterventioner där deltagare behöver ändra sin kost kan man anta att bortfallet blir större då motivation inte alltid finns för att fullfölja studien, framför allt om deltagaren inte ser de resultat som förväntas. Risken för att resultatet ska påverka avhopp minimeras då utfallsmåtten inte går att uppleva subjektivt av deltagaren. Huruvida detta har påverkat resultatet är svårt att säga. Enbart Wang et al (53) uppnådde power 80% för samtliga utfallsmått vilket gör det svårt att avgöra om ursprungspopulationen var tillräcklig.

## Studiedesign

Rousseau et al (49) var en randomiserad kontrollerad dubbelblindad studie. Det höjer kvalitén på studien, framför allt vid en kostintervention då de är en utmaning att dubbelblinda. Sinclair et al (50) samt Wang et al (53) är randomiserade kontrollerade singelblindade studier. Därmed har samtliga studier försökt blinda grupptillhörigheten för deltagarna. Att efterlikna interventionens pulver eller koncentratet med ett placebopulver eller -koncentrat skapar goda möjligheter till blindningen. Det är mer diskutabelt med blindningen vid hela färska blåbär kontra placebokapsel, vilket Wang et al (53) hade i sin studie. Dock hade de en cross-over studiedesign, vilket leder till att studiedeltagarna genomgick samtliga interventioner och därmed var medvetna om grupptillhörighet som kan minska kvalitén. Deltagarna är ofta medvetna om vilket livsmedel de intar samt studiens syfte vilket kan leda till en medvetenhet som orsakar en nocebo- eller placeboeffekt (55). Detta kan ha påverkat resultaten i Sinclair et al (50) samt Wang et al (53). Även fast studierna var singelblindade uppger Sinclair et al (50) att 52% av deltagarna var medvetna om sin grupptillhörighet under interventionens gång. Även Wang et al (53) mätte blindningens effektivitet men presenterar inte resultatet. Oavsett hur många av deltagarna som var medvetna om grupptillhörighet var fortfarande behandlarna medvetna om grupperna samt interventionerna, vilket kan påverka utfallet via särbehandling vid intervention eller mätning av utfallsmåtten.

## Tidsspann

Det är diskutabelt ifall tidsspannet som interventionerna genomfördes på är tillräckligt. Två av studierna hade kort interventionstid på sju respektive 20 dagar. Det kan behövas en längre tidsperiod för att se en förändring i lipidnivåerna vid kostinterventioner då det är ett mycket långsammare medium än läkemedel. Läkemedel ger ofta en direkt och mer intensiv verkan än vad livsmedel kan göra, förmodligen då läkemedel har en mycket högre koncentration av verksamma ämnen. Därför behövs ett större tålamod för små förändringar vid kostinterventioner. Dock kräver längre interventioner engagemang och resurser från deltagare, behandlare och forskare, vilket kan bli svårt att få ihop. Det kan påverka bland annat deltagarnas följsamhet. Deltagarna behöver dagligen konsumera en del utav sitt energiintag på en intervention när de möjligen vill inta energi från andra livsmedelsval, vilket kan leda till ett icke tillförlitligt resultat. Även om studiernas interventionslängd (sju dagar, 20 dagar respektive åtta veckor) skiljer sig åt så är resultaten någorlunda enhetliga. I en meta-analys från 2020 kunde författarna visa att vid en uppföljningstid på över sex veckor blir reduktionen av LDL, TC och TG större. Dock kunde de inte visa några signifikanta resultat utan det fanns viss heterogenitet för samtliga värden (56). Detta indikerar att interventioner vars mål är att sänka lipider behöver vara längre än interventionslängden för två av de inkluderade studierna i denna översikt.

## Överförbarhet

Studiepopulationerna i de tre artiklarna är relativt lika varandra gällande ålder och könsfördelning. Rousseau et al (49) har individer med något högre BMI (medelvärde 31.3 kg/m<sup>2</sup>) än resterande studier (24.26 kg/m<sup>2</sup> och 23.15 kg/m<sup>2</sup>) men det är inget som anses påverka resultatet då värdena för lipiderna är lika de resterande grupperna. Dock kan man diskutera om ett högt BMI orsakats av en sämre kosthållning och om denna kosthållning påverkar på något sätt. Ett högt BMI ger en ökad risk för insjuknande i CVD, där dyslipidemi ofta är en bakomliggande orsak (3, 6).

Utöver detta visar inga baslinjemätningar några stora skillnader varken inom studiegrupperna eller mellan studierna. Den största skillnaden som kan ses är inom gruppen som åt hela blåbär



i Wang et al (53). Där var medelvärdet för HDL 2,749 mmol/l, vilket är cirka +1,2–1,4 mmol/l jämfört med resterande grupper.

Det är diskuterbart huruvida resultaten är överförbara på en population som är lämpad för behandlingen, det vill säga sjuka patienter. Blåbärsinterventionen har som syfte att förbättra blodlipiderna. Det finns ett behov att förbättra dessa utfallsmått när de är onormala (förhöjt TC, TG, LDL, sänkt HDL) vilket ofta är fallet vid dyslipidemi eller CVD. I denna systematiska översikt valde vi att inte studera en specifik sjukdomsgrupp. Därmed har de inkluderade studierna friska individer med mild till måttlig risk för sjukdom, vilka inte är målgruppen för behandling av lipidstatus, dock är även den gruppen i behov av åtgärden. Å ena sidan kan det vara lämpligt att genomföra blåbärsinterventioner på individer som har lätt förhöjda blodfetter men som ännu inte är i behov av medicinering. Å andra sidan kan det vara relevant att studera närmare om ett blåbärsintag kan ha effekt på lipiderna hos en mer specifik population som är mer lämpad för behandlingen. Dock är det svårt etiskt att genomföra en blåbärsintervention på sjuka personer utan annan behandling parallellt, vilket försvårar ett arbete med en sådan population.

## Metoddiskussion

Litteratursökningarna i denna systematiska översiktsartikel genomfördes i två databaser, PubMed och Scopus. Det är två stora medicinska databaser där relevant data kan återfinnas. Däremot kan det finnas begränsningar i att vidare sökningar i andra databaser hade gett ytterligare träffar. Sökningarna i respektive databas gjordes flertalet gånger, och vid sökningarna användes MeSH-termer, där samtliga sökningar gav liknande resultat. För att optimera sökresultatet tillvaratogs erfarenhet från bibliotekarie vid de initiala sökningarna. Därtill genomfördes referenslistor i systematiska översiktsartiklar samt meta-analyser inom området blåbär och blodlipider, vilket vidgade möjligheterna att finna relevanta artiklar till detta arbete. Därför bedömer vi att aktuella artiklar har återfunnits till denna systematiska översikt och vidare sökningar ej var nödvändiga.

Utvalda inklusions- och exklusionskriterier kan ha påverkat resultat. Till exempel har vissa artiklar exkluderats på grund av den språkliga begränsningen, att enbart inkludera randomiserade kontrollerade och blindade studier, eller exkluderade artiklar bakom särskild betalvägg. Därutöver exkluderades ett flertal artiklar på grund av parallell intervention eller behandling utöver blåbärsinterventionen. Bland annat förekom artiklar som undersökte effekten av intag av blåbär på lipider i samband med intag av andra livsmedel eller måltid. Dessa exkluderades då en sådan intervention kan påverka utfallet, vilket försvårar bedömningen om specifikt blåbär påverkar lipider. Medicinering parallellt med blåbärsintag kan också påverka hur utfallet blir och därför valde vi att exkludera detta. Dessutom exkluderades studier med kosttillskott och/eller extrakt av blåbär som intervention då fokus låg på vanliga livsmedel och att se en effekt av blåbär som dess helhet. Vanligtvis extraheras specifika ämnen eller delar av livsmedlet medan andra delar som också kan ge effekt utelämnas. I blåbär anses antocyaniner vara den aktiva substansen för påverkan av blodfetter (24) vilket då blir fokuset för kosttillskott. Eftersom syftet för översikten var att se effekten av blåbärsintag på lipider bedömdes det optimalt att samtliga inkluderade artiklar skulle innehålla osötade hela färska, frysta eller frystorkade blåbär. "Vaccinium bracteatum" (Sea bilberry) exkluderades då den ej är frekvent förekommande i västerländsk kost. Den skiljer sig något åt från övriga blåbär och kan därför ha annorlunda sammansättning jämfört med inkluderade blåbärssorter.

Styrkor med denna systematiska översiktsartikel är bland annat den individuella bedömningen av artikelselektionen, risk för bias samt sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet enligt GRADE. Att initialt välja ut, granska och bedöma artiklarna individuellt av författarna stärker en opartisk bedömning. Därefter diskuterades respektive bedömning gemensamt av författarna för att nå ett gemensamt beslut. Mallarna som utnyttjades vid respektive bedömning har sina styrkor och svagheter. Mallen för risk för bias samt sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet enligt GRADE är standardiserade. Å ena sidan gör det att samma områden bedöms. Å andra sidan genomförs en subjektiv tolkning av författarna kring domänerna och vad artiklarna uppger för information. Detta kan leda till olika bedömningar som påverkar resultatet då respektive författare saknar erfarenhet av att använda de olika bedömningsmallarna. Dock har de subjektiva tolkningarna minimerats i och med den initiala individuella bedömningen och därefter den gemensamma. Vidare har möjlighet funnits för konsultation av handledare, vilket har förbättrat arbetsprocessen och arbetskvalitén.

## Hållbarhet, jämlik hälsa och mänskliga rättigheter

Blåbär växer över nästan hela Sverige vilket gör att det blir ett närproducerat, ofta ekologiskt livsmedel om det plockas själv. Detta gör att svenska blåbär som säljs och äts av den svenska befolkningen har väldigt låg klimatpåverkan. Det blir inga dyra importörer som släpper ut växthusgaser. I det långa loppet bidrar en konsumtion av svenska blåbär både till minskade utsläpp och förhoppningsvis billigare priser. Trots detta är många av de blåbär som säljs i affärerna odlade i andra länder i Europa (57). Importen från Europa påverkar miljön negativt och om bären dessutom är odlade kan det bidra till utsläpp av miljögifter och pesticider som ökar den negativa klimatpåverkan. För att kunna nå de globala målen som de Förenta nationerna (FN) satt upp behöver utsläppen av växthusgaser minska globalt (58). Genom att välja svenskodlade och egenplockade blåbär minskar stressen på miljön och ökar chansen för en bättre global framtid.

Som nämnt ovan kan blåbär snabbt bli ett dyrt livsmedel. I och med den stigande inflationen och ökande priser på de flesta varorna i mataffärerna påverkas även priset på blåbär. Det leder till att blåbär till större del äts av personer som har den ekonomiska möjligheten att köpa dem. Tidigare undersökningar (59) visar att områden som är mer socioekonomiskt utsatta har en större andel individer med hälsoproblem, individer som skulle få en bättre hälsa av att äta mer frukt och grönt, såsom blåbär. Som tidigare visats (34) är mortalitet av CVD en stor andel av alla dödsfall som årligen sker. För att kunna främja hälsan på den allmänna befolkningen och förhindra många av dessa dödsfall behöver insatser göras innan det är för sent. Ett ökat intag av frukt och grönt har visats ha positiv påverkan på blodfetter och CVD i stort (5, 8, 18, 20) och därför en bra insats att börja med.

## Slutsats

Ett intag av blåbär har ingen effekt på lipiderna TC, TG, LDL och HDL, vilket har låg vetenskaplig tillförlitlighet (++) . En artikel visade statistisk signifikans för en sänkning av TC och LDL, övriga resultat saknade statistisk signifikans. Detta innebär att det i dagsläget inte finns tillräckligt vetenskapligt underlag för att rekommendera ett ökat intag av blåbär för förbättring av lipider. Vidare forskning krävs med fler studier och längre interventionslängd för att kunna dra en säker slutsats och se om blåbärsintag har effekt på lipider över tid.

## Referenser

1. Organisation WH. Noncommunicable diseases [[Internet]]. Geneva: World Health Organisation; 2022 [updated 2022-09-16; cited 2023- 02-20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.
2. Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. Fast Food Pattern and Cardiometabolic Disorders: A Review of Current Studies. *Health Promot Perspect*. 2015;5(4):231-40.
3. Ministers NCo. Nordic Nutrition Recommendations 2012 [Internet]. Copenhagen: Nordic Council of Ministers; 2014.
4. 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.
5. Berberich A, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr Rev* 2022;43(4):611–53.
6. Tang JL, Armitage JM, Lancaster T, Silagy CA, Fowler GH, Neil HA. Systematic review of dietary intervention trials to lower blood total cholesterol in free-living subjects. *Bmj*. 1998;316(7139):1213-20.
7. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2010;7(3):e1000252.
8. Turpeinen O, Karvonen MJ, Pekkarinen M, Miettinen M, Elosuo R, Paavilainen E. Dietary prevention of coronary heart disease: the Finnish Mental Hospital Study. *Int J Epidemiol*. 1979;8(2):99-118.
9. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr*. 2006;136(10):2588-93.
10. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis*. 2009;206(2):611-6.
11. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115(4):450-8.
12. Peters SA, Singhathe Y, Mackay D, Huxley RR, Woodward M. Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;248:123-31.
13. Iuliano L, Mauriello A, Sbarigia E, Spagnoli LG, Violi F. Radiolabeled native low-density lipoprotein injected into patients with carotid stenosis accumulates in macrophages of atherosclerotic plaque : effect of vitamin E supplementation. *Circulation*. 2000;101(11):1249-54.
14. J. LA. *Atherosclerosis*. *Nature*. 2000;407(6801):233–41.
15. Jenkins PJ, Harper RW, Nestel PJ. Severity of coronary atherosclerosis related to lipoprotein concentration. *Br Med J*. 1978;2(6134):388-91.
16. Wiklund O, Håkansson J. Blodfettsubbningar: Läkemedelsboken; 2016 [cited 2023 02-11]. Available from: <https://lakemedelsboken.se/kapitel/hjarta-karl/blodfettsubbningar.html?search=dyslipidemi&id=Blodfettsubbning-som-riskfaktor#Blodfettsubbning-som-riskfaktor>.
17. Waterworth DM, Ricketts SL, Song K, Chen L, Zhao JH, Ripatti S, et al. Genetic variants influencing circulating lipid levels and risk of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(11):2264-76.
18. Schunkert H, König IR, Kathiresan S, Reilly MP, Assimes TL, Holm H, et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2011;43(4):333-8.
19. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore H, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(7):Cd002137.

20. Mente 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.
21. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34.
22. MeSH S. *Vaccinium myrtillus* [Internet]. Solna: Svenska MeSH; [updated No date; cited 2023 02-21]. Available from: <https://mesh.kib.ki.se/term/D029800/vaccinium-myrtillus>.
23. Hedander IG. Tio anledningar att äta mer blåbär Skärholmen: Kurera Tidsskrift AB; 2016 [updated 2016-07-05; cited 2023 08 feb]. Available from: <https://kurera.se/tio-anledningar-att-ata-mer-blabar/>.
24. Silva S, Costa EM, Veiga M, Morais RM, Calhau C, Pintado M. Health promoting properties of blueberries: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(2):181-200.
25. Kalt W, Cassidy A, Howard LR, Krikorian R, Stull AJ, Tremblay F, et al. Recent Research on the Health Benefits of Blueberries and Their Anthocyanins. *Adv Nutr*. 2020;11(2):224-36.
26. Havsteen BH. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Ther*. 2002;96(2-3):67-202.
27. Lajous M, Rossignol E, Fagherazzi G, Perquier F, Scalbert A, Clavel-Chapelon F, et al. Flavonoid intake and incident hypertension in women. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):1091-8.
28. Jennings A, Welch AA, Fairweather-Tait SJ, Kay C, Minihane AM, Chowienczyk P, et al. Higher anthocyanin intake is associated with lower arterial stiffness and central blood pressure in women. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(4):781-8.
29. Cassidy A, Mukamal KJ, Liu L, Franz M, Eliassen AH, Rimm EB. High anthocyanin intake is associated with a reduced risk of myocardial infarction in young and middle-aged women. *Circulation*. 2013;127(2):188-96.
30. Wedick NM, Pan A, Cassidy A, Rimm EB, Sampson L, Rosner B, et al. Dietary flavonoid intakes and risk of type 2 diabetes in US men and women. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(4):925-33.
31. Grosso G, Micek A, Godos J, Pajak A, Sciacca S, Galvano F, et al. Dietary Flavonoid and Lignan Intake and Mortality in Prospective Cohort Studies: Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2017;185(12):1304-16.
32. Micek A, Godos J, Del Rio D, Galvano F, Grosso G. Dietary Flavonoids and Cardiovascular Disease: A Comprehensive Dose-Response Meta-Analysis. *Mol Nutr Food Res*. 2021;65(6):e2001019.
33. Zhu Y, Miao Y, Meng Z, Zhong Y. Effects of Vaccinium Berries on Serum Lipids: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:790329.
34. Organisation WH. Cardiovascular Diseases (CVDs) [Internet] Geneva: World Health Organisation; 2021 [updated 2021-06-11; cited 2022 02-15]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
35. SBU. Bedömning av randomiserade studier (effekt av att tilldelas en intervention (ITT)) [Internet]. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering; 2020 [updated 2020-11-27; cited 2023 03-20]. Available from: [https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning\\_randomiserade\\_studier\\_tilldelas.pdf](https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning_randomiserade_studier_tilldelas.pdf).
36. 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.
37. Arevström 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.

38. Bergh C, Landberg R, Andersson K, Heyman-Lindén L, Rascón 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.
39. Curtis PJ, Berends L, van der Velpen V, Jennings A, Haag L, Chandra P, et al. Blueberry anthocyanin intake attenuates the postprandial cardiometabolic effect of an energy-dense food challenge: Results from a double blind, randomized controlled trial in metabolic syndrome participants. *Clin Nutr*. 2022;41(1):165-76.
40. Whyte AR, Rahman S, Bell L, Edirisinghe I, Krikorian R, Williams CM, et al. Improved metabolic function and cognitive performance in middle-aged adults following a single dose of wild blueberry. *Eur J Nutr*. 2021;60(3):1521-36.
41. Tonstad S, Klemsdal TO, Landaas S, Høiegggen A. No effect of increased water intake on blood viscosity and cardiovascular risk factors. *British Journal of Nutrition*. 2006;96(6):993-6.
42. Shoji K, Yamasaki M, Kunitake H. Effects of dietary blueberry (*Vaccinium ashei* reade) leaves on mildly postprandial hypertriglyceridemia. *Journal of Oleo Science*. 2020;69(2):143-51.
43. Kolehmainen M, Mykkänen O, Kirjavainen PV, Leppänen T, Moilanen E, Adriaens M, et al. Bilberries reduce low-grade inflammation in individuals with features of metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(10):1501-10.
44. 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.
45. Erlund I, Koli R, Alftan G, Marniemi J, Puukka P, Mustonen P, et al. Favorable effects of berry consumption on platelet function, blood pressure, and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(2):323-31.
46. Blacker BC, Snyder SM, Eggett DL, Parker TL. Consumption of blueberries with a high-carbohydrate, low-fat breakfast decreases postprandial serum markers of oxidation. *The British journal of nutrition*. 2013;109(9):1670-7.
47. Ono-Moore KD, Snodgrass RG, Huang S, Singh S, Freytag TL, Burnett DJ, et al. Postprandial Inflammatory Responses and Free Fatty Acids in Plasma of Adults Who Consumed a Moderately High-Fat Breakfast with and without Blueberry Powder in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Nutr*. 2016;146(7):1411-9.
48. 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).
49. Rousseau M, Horne J, Guénard F, de Toro-Martín 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.
50. Sinclair J, Bottoms L, Dillon S, Allan R, Shadwell G, Butters B. Effects of Montmorency Tart Cherry and Blueberry Juice on Cardiometabolic and Other Health-Related Outcomes: A Three-Arm Placebo Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(9).
51. Anandaraja S, Narang R, Godeswar R, Lakshmy R, Talwar KK. Low-density lipoprotein cholesterol estimation by a new formula in Indian population. *Int J Cardiol*. 2005;102(1):117-20.
52. Chen Y, Zhang X, Pan B, Jin X, Yao H, Chen B, et al. A modified formula for calculating low-density lipoprotein cholesterol values. *Lipids Health Dis*. 2010;9:52.
53. Wang Y, Gallegos JL, Haskell-Ramsay C, Lodge JK. Effects of Blueberry Consumption on Cardiovascular Health in Healthy Adults: A Cross-Over Randomised Controlled Trial. *Nutrients*. 2022;14(13).
54. SBU. Manual till mallarna för randomiserade och icke randomiserade interventionsstudier [Internet]. Statens beredning för utvärdering av medicinsk och social utvärdering; 2022 [updated 2022-05-11; cited 2023 03-20]. Available from:

[https://www.sbu.se/globalassets/ebm/manual\\_mallarna\\_randomiserade\\_icke-randomiserade\\_kontrollerade\\_studier.pdf](https://www.sbu.se/globalassets/ebm/manual_mallarna_randomiserade_icke-randomiserade_kontrollerade_studier.pdf).

55. Staudacher HM, Irving PM, Lomer MCE, Whelan K. The challenges of control groups, placebos and blinding in clinical trials of dietary interventions. *Proc Nutr Soc.* 2017;76(3):203-12.

56. Miraghajani M, Momenyan S, Arab A, Hasanpour Dehkordi A, Symonds ME. Blueberry and cardiovascular disease risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.* 2020;53:102389.

57. WWF V. Blåbär [Internet]. Solna: Världsnaturfonden WWF; 2022 [cited 2023 03-01]. Available from: <https://www.wwf.se/vegoguiden/blabar/>.

58. UNDP. Mål 13 Bekämpa klimatförändringarna [Internet]. Globala målen: United Nations Development Programme; 2022 [updated 2022-10-18; cited 2023 04-30]. Available from: <https://www.globalamalen.se/om-globala-malen/mal-13-bekampa-klimatforandringarna/>.

59. Pathirana TI, Jackson CA. Socioeconomic status and multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Public Health.* 2018;42(2):186-94.

## Bilaga 1. Sökstrategi

Sökning	Databas	Sökord	Avgränsningar	Antal träffar
Datum 23-01- 24	PubMed	(((RCT[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract])) OR (random*[Title/Abstract])) AND ((((((((((((((((lipids[MeSH Terms]) OR (cholesterol[MeSH Terms])) OR (lipoproteins, ldl[MeSH Terms])) OR (lipoproteins, hdl[MeSH Terms])) OR (cholesterol, ldl[MeSH Terms])) OR (cholesterol, hdl[MeSH Terms])) OR (cholesterol, dietary[MeSH Terms])) OR (hypercholesterolemia[MeSH Terms])) OR (triglycerides[MeSH Terms])) OR (lipoproteins[MeSH Terms])) OR (lipid*[Title/Abstract])) OR (cholesterol[Title/Abstract])) OR ("lipoproteins, ldl"[Title/Abstract])) OR ("lipoproteins, hdl"[Title/Abstract])) OR ("cholesterol, ldl"[Title/Abstract])) OR ("cholesterol, hdl"[Title/Abstract])) OR ("cholesterol, dietary"[Title/Abstract])) OR (hypercholesterolemia[Title/Abstract])) OR (triglycerid*[Title/Abstract])) OR (ldl[Title/Abstract])) OR (hdl[Title/Abstract])) OR (lipoprotein*[Title/Abstract]))) AND (((blueberr*[Title/Abstract])) OR (bilberr*[Title/Abstract])) OR (whortleberr*[Title/Abstract]))	Inga	
Datum 23-01- 24	Scopus	TITLE-ABS-KEY (lipid* OR cholesterol OR "lipoproteins, ldl" OR "lipoproteins, hdl" OR "cholesterol, ldl" OR "cholesterol, hdl" OR "cholesterol, dietary" OR hypercholesterolemia OR triglycerid* OR ldl OR hdl OR lipoprotein*) AND TITLE- ABS-KEY (blueberr* OR bilberr* OR whortleberr*) AND ( TITLE-ABS-KEY(rct OR random* OR blind*))	Inga	110
Totalt antal artiklar*				189

\*inklusive dubletter