



UPPSALA  
UNIVERSITET

Examensarbete C, 15hp

Grundnivå  
HT 2023

# Mikrobiologiska Effekter och dess Relevans vid Nutritionsbehandling av Diabetes Typ 2

- en scoping review

PER BYLUND  
MAX BERENMARK

Institutionen för kostvetenskap  
Box 560  
Besöksadress: BMC, Husargatan 3  
751 22 Uppsala



## FÖRORD

Vi vill tacka alla som hjälpt och stöttat oss i processen av att skriva denna uppsats. Särskilt vill vi tacka vår handledare Pernilla Sandvik, som med frågor och konstruktiv kritik hjälpt oss under processen med struktur och riktning i arbetet. Vi vill också tacka Fredrik Rosqvist, Josefina Knave och Vilma Jonsson som bemödat sig att gå igenom vad som blev en mycket lång och informationsmässigt tung uppsats, för att ge oss värdefull återkoppling. Ett tack också till Institutionen för Kostvetenskap på Uppsala universitet för att vi fått göra denna djupdykning inom ramen för vår utbildning. Processen har varit mycket givande för oss och vi hoppas att vi med vårt arbete även lyckas ge er något tillbaka. Till dem som läser denna uppsats nu efter dess färdigställande är det vår förhoppning att ni, liksom vi, finner ämnet intressant och relevant för dietistprofessionen och att uppsatsen väcker ambition till vidare kunskapsinhämtning och forskning.

*Per & Max*

**Titel:** Mikrobiologiska Effekter och dess Relevans vid Nutritionsbehandling av Diabetes typ 2 – en scoping review.

**Författare:** Per Bylund och Max Berenmark.

## SAMMANFATTNING

### **Bakgrund**

Global incidens och prevalens av diabetes mellitus typ 2 (DM2) ökar och rådande praxis har visats ge otillfredsställande klinisk effekt. Preklinisk evidens indikerar att tarmmikrofloran besitter etiopatologisk relevans och att den kan utgöra ett terapeutiskt mål för nutritionsinterventioner, men nyttolkomen klinisk forskning på området är ännu ej kartlagd.

### **Syfte**

Denna studie syftade till att kartlägga nyttolkomen forskning undersökandes mikrobiologiska effekter och dess potentiella relevans vid klinisk nutritionsbehandling av DM2, samt identifiera relaterade vetenskapliga kunskapsluckor.

### **Metod**

En scoping review genomfördes genom en systematisk sökning i PubMed, följt av en sammanställning och narrativ analys av inkluderade studier.

### **Resultat**

Elva kliniska prövningar inkluderades i aktuell syntes, varav åtta var randomiserade kontrollstudier. Flera olika nutritionsbehandlingsmetoder uppvisade klinisk och mikrobiologisk effekt och korrelationer dem emellan undersöktes av fyra och bekräftades i tre studier, men för olika variabler. Vidare prövades ansatsen om kausalitet för sambanden i två studier där grov indikation för detta påvisades. Nutritionsbehandlingsmetoder som utgick från en mikrobiologisk rational visades konsekvent överträffa konventionella nutritionsbehandlingsmetoder gällande klinisk effekt där mest lovande resultat sågs då behandling individualiseras utefter mikrobiologiska parametrar. Betydande vetenskapliga kunskapsluckor identifierades, främst relaterade till nyttjade mikrobiologiska mätpunkter och mätmetoder samt bristande användning av korrelations- eller mediationsanalyser.

### **Slutsats**

Sammantaget tyder nyttolkomen forskning på att olika nutritionsbehandlingsmetoder kan ge både kliniska och mikrobiologiska effekter och att komplexa, potentiellt kausala samband finns dem emellan, samt att integrering av mikrobiologisk teori inom klinisk nutrition kan förbättra praxis vid behandling av DM2. Flera betydande kunskapsluckor identifierades, vilka bör adresseras i framtida forskning.

**Title:** The Relevance of Microbiological Outcomes of Nutrition Therapy for Diabetes Type 2 – a scoping review.

**Authors:** Per Bylund and Max Berenmark.

## ABSTRACT

### ***Background***

Global incidence and prevalence of diabetes mellitus type 2 (DM2) is increasing, while results of current clinical practice are unsatisfying. Preclinical evidence indicates an etiopathological role of the gut microbiome and its potential as a therapeutical target of nutrition therapy, although recent clinical evidence has not been reviewed.

### ***Objective***

The current study aimed to review recent clinical evidence investigating the potential relevance of microbiological effects of nutrition therapy for DM2 and identify related evidence gaps.

### ***Methods***

A scoping review was conducted through a systematic search in PubMed, followed by a compilation and narrative analysis of included studies.

### ***Results***

Eleven clinical trials were included in the current synthesis, including eight randomized control trials. Different nutritional therapies resulted in effects on both clinical and microbiological outcomes and correlations between them were investigated by four and confirmed in three studies, but for different variables. In addition, causality was grossly investigated and confirmed in two studies. Nutritional therapies that were based upon microbiological rationales consistently outperformed conventional nutrition therapies where individualization according to microbiological parameters showed most promising results. Significant evidence gaps were identified, mainly related to microbiological measurements, as well as infrequent use of correlation or mediation analyses.

### ***Conclusions***

In conclusion, recent evidence suggests that different nutritional interventions can produce both clinical and microbiological effects and that complex, potentially causal relationships exist between them and overall that integration of microbiological theory in clinical nutrition can improve practice in the treatment of DM2. Several significant knowledge gaps were identified, which should be addressed in future research.

# Innehållsförteckning

<b>1 INLEDNING .....</b>	<b>6</b>
1.1 DIABETES TYP 2: PREVALENS, PATOFYSIOLOGI OCH KOMPLIKATIONER.....	6
1.2 BESTÄENDE KOMPLIKATIONSRIKS TROTS FARMAKOLOGISK GLYKEMISK KONTROLL.....	6
1.3 SJUKDOMSREMISSE VID VÅRD- OCH BEHANDLINGSINSATSER.....	7
1.3.1 <i>Bariatrisk kirurgi och extrem lågkalorikost ger goda men inkonsekventa resultat .....</i>	7
1.3.2 <i>Kostråd enligt riktlinjer ger otillfredsställande effekt .....</i>	8
1.3.3 <i>Modulering av näringssammansättning har viktoberoende effekter .....</i>	8
1.4 SAMMANFATTNING AV PROBLEMBILD.....	9
1.5 ROLLEN AV TARMMIKROFLORAN .....	9
1.5.1 <i>Definition och funktion .....</i>	10
1.5.2 <i>Koppling till diabetes typ 2 .....</i>	10
1.5.3 <i>Immunologiska mekanismer .....</i>	10
1.5.4 <i>Den saknade patofysiologiska pusselbiten? .....</i>	11
1.6 KUNSKAPSLUCKOR OCH EN POTENTIELL UTMANING FÖR DIETISTKÅREN .....	12
<b>2 SYFTE.....</b>	<b>13</b>
<b>3 METOD.....</b>	<b>13</b>
3.1 LITTERATURSÖKNINGSPROCESSEN.....	13
3.2 URVALSPROCESSEN .....	14
3.3 EXTRÄHERING OCH SAMMANSTÄLLNING AV DATA .....	15
3.4 ANALYS OCH REDOVISNING AV DATA .....	15
3.5 ETISKA ÖVERVÄGANDEN .....	16
<b>4 RESULTAT.....</b>	<b>16</b>
4.1 LITTERATURSÖKNINGEN .....	16
4.2 ÖVERGRIPANDE KARAKTERISTIK HOS DATAUNDERLAGET .....	17
4.2.1 <i>Studiedesign .....</i>	17
4.2.2 <i>Interventionskarakteristik .....</i>	17
4.2.3 <i>Deltagarkarakteristik .....</i>	17
4.2.4 <i>Utfallsmått .....</i>	18
4.3 STUDERADE NUTRITIONSBEHANDLINGSMODELLER .....	20
4.3.1 <i>Modulering av kostens sammansättning av protein och aminosyror .....</i>	20
4.3.2 <i>Prebiotisk kost .....</i>	20
4.3.3 <i>Nutritionsbehandlingsmetoder utan mikrobiologisk rational .....</i>	22
4.3.4 <i>Vitaminberikning .....</i>	23
4.3.5 <i>Modifierad medelhavskost .....</i>	24
4.4 MIKROBIOLOGISKA EFFEKTER OCH DESS RELATION TILL KLINISKT BEHANDLINGSUTFALL .....	25
4.4.1 <i>Rollen av viktnedgång .....</i>	26
4.5 KLINISK EFFEKT, EFFEKTSKILLNADER OCH MEKANISMER FÖR MIKROBIOLOGISKA METODER .....	26
<b>5 DISKUSSION .....</b>	<b>28</b>
5.1 SAMMANFATTNING AV HUVUDRESULTAT .....	28
5.2 RESULTATDISKUSSION .....	28
5.2.1 <i>Rollen av individanpassad nutritionsbehandling utefter mikrobiologiska parametrar .....</i>	29
5.2.2 <i>Kontextberoende variationer och Kochs postulat .....</i>	29
5.2.3 <i>Kvarstående kunskapsluckor och utmaningar för framtida klinisk forskning .....</i>	31
5.3 METODDISKUSSION .....	32
5.3.1 <i>Styrkor .....</i>	32
5.3.2 <i>Begränsningar .....</i>	33
5.4 UPPSATSENS RESULTAT I RELATION TILL DIETISTPROFESSIONEN .....	33
<b>6 KONKLUSION .....</b>	<b>34</b>
<b>7 REFERENSER .....</b>	<b>34</b>
<b>BILAGA 1. CHECKLISTA FÖR PRISMA-SCR .....</b>	<b>54</b>
<b>BILAGA 2. ANVÄND OCH REVIDERAD SÖKTABELL.....</b>	<b>55</b>
<b>BILAGA 3. FÖRÄNDRAD FÖREKOMST AV MIKROBIELLA TAXA AV INTERVENTION.....</b>	<b>56</b>
<b>BILAGA 4. ARBETSFÖRDELNING .....</b>	<b>57</b>

# 1 Inledning

## 1.1 Diabetes typ 2: prevalens, patofysiologi och komplikationer

Diabetes mellitus typ 2 (DM2) är en vanligt förekommande kronisk sjukdom som varit på stadig uppgång under de senaste tre decennierna världen över (Tinajero & Malik, 2021).

Åldersstandardiserad prevalens uppskattas globalt idag till cirka fem till sex procent, men förstadium till DM2, prediabetes, uppskattas föreligga hos ytterligare sex till nio procent och totalt väntas mer än en miljard människor vara drabbade eller i riskzonen för insjuknande år 2045, om rådande trend fortsätter (Tinajero & Malik, 2021; Rooney et al., 2021).

Patofysiologiskt karakteriseras DM2 av nedsatt produktion av och minskad vävnadskänslighet för hormonet insulin (Galicia-Garcia et al., 2020). Huvudfunktionen för insulin är att underlätta upptag av glukos från blodbanan till insulinkänsliga vävnader, såsom skelettmuskler och fettväv. Därför är förhöjda nivåer av glukos i blodet, *hyperglykemi*, ofta vad som gör att sjukdomen och dess förstadium upptäcks vid screening och riktade provtagningar (Kaur et al., 2020).

Hyperglykemi ger initialt inga tydliga symptom, men tänks över tid ge upphov till vävnadsskador, vilka i sin tur tros förklara den flerfalt förhöjda risken som ses hos patienter med DM2 till att utveckla allvarliga sjukdomskomplikationer, såsom njursjukdom, neuropati och blindhet samt hjärt- och kärlsjukdom (Giri et al., 2018; Leutner et al., 2021; Harding et al., 2019; Dal Canto et al., 2019).

## 1.2 Bestående komplikationsrisk trots farmakologisk glykemisk kontroll

Farmakologiska åtgärder för att normalisera blodets glukosnivå inleds därför ofta tidigt efter diagnos, initialt endast med behandling i tablettsform, men med sjukdomens progress sätts ofta också injektionsbehandling in med insulin (Socialstyrelsen, 2018). Kontroll och justering av blodets glukosnivå till att ligga inom eller nära fysiologiskt intervall, vidare benämnt som *glykemisk kontroll*, kommuniceras i kliniska riktlinjer att vara avgörande för att förhindra utveckling av allvarliga sjukdomskomplikationer hos patienter med DM2 (Socialstyrelsen, 2018). Detta har dock inte fått entydigt stöd i litteraturen, där ingen tydlig effekt ses av noggrann glykemisk kontroll på patientrelevanta utfall i ett flertal systematiska översikter med metaanalyser (Rodríguez-Gutiérrez & Montori, 2016; Xu et al., 2022; Mannucci et al., 2022). Därtill finns negativa aspekter med behandlingsstrategin, såsom hög patientupplevd börd av självbehandling, samt biverkningar och risker associerade med glukossänkande farmaka (Ellis et al., 2018; Consoli & Formoso, 2023; Erpeldinger et al., 2016; Ganesan et al., 2023; Donnelly et al., 2018; Yang et al., 2021). Nya studier har även visat på associationer mellan insulinbehandling och ökad risk för komplikationer samt sämre hälsa och livskvalitet hos patienter med DM2, vilket också består efter kontroll för sjukdomsgrad och ett flertal andra störfaktorer (Schwartz et al., 2021; Liu & Hu, 2022; Herman et al., 2017; Boels et al., 2021; Tamir et al., 2012).

Detta indikerar att hyperglykemi potentiellt ligger nedströms i förhållande till de egentliga mekanismerna som driver på utvecklingen av sjukdomskomplikationer vid DM2 och att behandling riskerar bli felriktad om de parametrar som nyttjas för diagnostik och prognostisering också används som direkta åtgärdsmål. Fokus i behandling bör därför med fördel skiftas uppströms från hyperglykemi, i riktning mot bakomliggande orsaker. Ett sådant fokusskifte innebär dock samtidigt ett skifte i terapeutisk ansats, från palliativ till kurativ, då DM2 endast definieras i glykemiska termer och att det som benämns som sjukdomskomplikationer vid DM2 även förekommer i frånvaro av hyperglykemi. Detta förutsätter då att sjukdomsremission kan åstadkommas och att mer kunskap finns att hämta gällande sjukdomens patofysiologi.

## 1.3 Sjukdomsremission vid vård- och behandlingsinsatser

Som tur är har sjukdomsremission redan visats vara möjligt och definieras i litteraturen utifrån glykemiska parametrar under diagnostiska gränsvärden för DM2, men då utan aktiv glukossänkande farmakoterapi (Ricci et al., 2023). Fenomenet har tidigare varit ifrågasatt, men har under senare år bekräftats och forskning har börjat kartlägga relaterade fysiologiska förändringar, såsom återväxt av betaceller och normalisering av insulinsekretion (Taylor, 2020). Uppnådd och bibehållen remission har också, till skillnad från farmakologiskt assisterad glykemisk kontroll, visats ge sänkt risk för exempelvis hjärt- och kärlsjukdom (Dambha-Miller et al., 2023; Hounkpatin et al., 2021).

Emellertid verkar nästan alla som drabbas av DM2 förbli patienter vid långtidsuppföljning och mindre än två procent kan förväntas uppnå spontan remission, utan behandling bortom konventionella insatser, inom en sjuårsperiod (Karter et al., 2014). Prognoserna är bättre vid prediabetes, där motsvarande andel uppgår till 17 procent inom fem år från diagnostillfället (Vistisen et al., 2019). Remission kan också uppnås aktivt och med betydligt större framgång via olika metoder bortom konventionella vårdinsatser, inklusive kirurgiska, nutritionsbaserade, livsstilsmedicinska och läkemedelsassisterade metoder, särskilt om de inleds tidigt i förloppet, men trots detta utgör remission vanligen inte ett primärt behandlingsmål i kliniska riktlinjer, vilket diskuteras av Shibib et al. (2022) vara både underligt och problematiskt (Ricci et al., 2023; Chumakova-Orin et al., 2021; Juray et al., 2021; Iglesies-Grau et al., 2023; Hao et al., 2023).

### 1.3.1 *Bariatrisk kirurgi och extrem lågkalorikost ger goda men inkonsekventa resultat*

De två mest beprövade metoderna för att inducera remission vid DM2 är bariatrisk kirurgi och extrem lågkalorikost, där tydliga remissionstecken ses hos en stark majoritet redan inom några dagar eller veckor, men bara en mindre andel, cirka 35–60 procent, beroende på definition, behandlingsform och tidpunkt, visas sedan till slut uppnå och förbli i remission vid uppföljning bortom ett års tid (Jans et al., 2019; Juray et al., 2021; Purnell et al., 2021). Detta innebär att en betydande andel av drabbade patienter inte uppnår remission, trots behandling enligt bästa praxis.

#### 1.3.1.1 *Vikt- och energicentrerade förklaringsmodeller otillräckliga*

Viktnedgång ses vara en god prediktor för långsiktig sjukdomsremission och har därför länge antagits vara den huvudsakliga förklaringen till varför många uppnår remission efter bariatrisk kirurgi och kalorirestriktion (Kim et al., 2023; Thom et al., 2021). Omvänt benämns viktuppgång och övervikt också som direkta orsaker bakom DM2 (Klein et al., 2022). I linje med detta visar studier på att viktuppgång och obesitas ökar risken för DM2 med en faktor på cirka 3 respektive 7 och att nio av tio patienter med DM2 också har BMI > 25 (Bellou et al., 2018; Gatineau et al., 2014; AlShahrani, 2021; Daousi et al., 2006). Slutsatser om kausalitet förefaller dock ändå vara svåra att dra, mot bakgrund av ett flertal andra forskningsfynd. Gällande prevalens förekommer DM2 även hos individer med undervikt, bland vilka incidens också visats vara högre än hos normalviktiga och i utvecklingsländer befinner sig 24–66 procent av patienter under gränsen för övervikt (Salvatore et al., 2023; Yu et al., 2023; Gujral et al., 2018). Kopplingen mellan viktförändring och glykemiska parametrar har visats vara inkonsekvent i litteraturen, där både positiva och negativa korrelationer har visats i olika studier (Fridman et al., 2020). Gällande behandlingsinducerad sjukdomsremission ses detta också oftast långt innan betydande viktnedgång (< 5 %), medan det hos vissa uteblir trots viktförlust på mellan 13 och 17 procent och därtill har viktförlust bortom 20 procent av kroppsvikten inte visats öka chansen till remission hos patienter med grav obesitas (Juray et al., 2021; Ferrell et al., 2019; Steven et al., 2018; Panunzi et al., 2016; Barthold et al., 2022). Vidare ses endast försumbara effekter på glykemi vid DM2 efter

kirurgisk lipektomi, vilket framstår i stark kontrast till resultat av bariatrisk kirurgi (Klein et al., 2022; Gómes et al., 2023).

Tillsammans framstår dessa forskningsfynd som paradoxala utifrån ett viktcentrerat perspektiv, men förklaras ofta i litteraturen genom att författare åberopar att individuell heterogenitet föreligger gällande fettlagringskapacitet i fysiologiska depåer (huvudsakligen subkutant) och att sjukdomen orsakas enligt den så kallade *Twin-cycle-hypotesen* (Taylor, 2021). I denna hypotes föreslås det att backflöde av överskottsfett från blodbanan ger ackumulering i lever och pankreas, vilket stör deras respektive funktioner och resulterar i hyperglykemi och DM2 (Al-Mrabeh, 2020). Nya studier visar dock att ökad fettinlagring i levern endast förklrar cirka 36 procent av kopplingen mellan högt BMI och incidens av DM2 och att det inte ser ut att föreliga ett orsakssamband mellan fettinlagring i pankreas och defekt insulininsöndring (Rodriguez et al., 2021; Skudder-Hill et al., 2023;). Fettinlagring i lever och pankreas ser också ser ut att vara frånvarande hos en stor andel av patienter med DM2 (En Li Cho et al., 2023; Ou et al., 2013). Då endast en minoritet med övervikt eller obesitas utvecklar DM2 diskuterar Malone och Hansen (2018) också att omvänt kausalitet kan gälla för sambandet, vilket också stärks av resultatet i en metaanalys där det visas att ett tänkt prodromalt symtom på DM2, hyperinsulinemi, föregår viktökning (Wiebe et al. (2021)).

### 1.3.2 Kostråd enligt riktlinjer ger otillfredsställande effekt

Behandling där primärt fokus ligger på förbättrad matkvalitet enligt riktlinjer, istället för på viktnedgång, har inte visats vara lika effektivt i att inducera remission av DM2 (Churuangsuk et al., 2022). I svenska riktlinjer framhålls medelhavskost som ett förstahandsval för patienter med DM2 för att minska risk för kardiovaskulära sjukdomskomplikationer (Socialstyrelsen, 2023). Forskning har dock visat på att endast 15 procent av de som följer en sådan kostmodell uppnår remission efter ett års tid, jämfört mot hos 54 procent av de patienter där fokus i nutritionsbehandlingen istället ligger på energirestriktion (Churuangsuk et al., 2022).

Långtidsuppföljning visar också på att endast fem procent av de som följer medelhavskostmodellen uppnår och förblir i remission efter åtta års tid (Esposito et al., 2014). Det saknas idag också starkt och konsekvent forskningsstöd för ansatsen om att patienter med DM2, enligt rådande narrativ, har ett tydligt och kategoriserbart annorlunda eller "sämre" kostmönster jämfört med friska innan eller efter insjuknande och sådana jämförelser försvaras också av stora skillnader i matkultur mellan länder och etniska grupper (Evert et al., 2019; Xu et al., 2020 Al-Ibrahim & Jackson, 2019; Esfandiar et al., 2022). Ny forskning visar också på att kopplingar mellan medelhavskostsliknande kostmönster i ungdomen och mer fördelaktiga glykemiska värden som vuxen inte ses efter justering för störfaktorer (Saber et al., 2023). Enskilda kostfaktorer som länge varit misstänkta, såsom fiberfattig processad mat, mättat fett, socker och sötade drycker, har inte heller visat på betydande koppling till insjuknande i DM2 och omvänt har högt intag av frukt och grönsaker inte visats vara kopplat till någon betydande riskreduktion (Delpino et al., 2022; Gaeini et al., 2022; Santos et al., 2022; Rippe & Angelopoulos, 2016; Halvorsen et al., 2021).

### 1.3.3 Modulering av näringssammansättning har viktoberoende effekter

Forskning finns dock som tyder på att mer betydande kliniska effekter kan uppnås via modulering av kostens näringssammansättning, utan att denna nödvändigtvis görs mer "hälsosam" och att sådan effekt kan ske oberoende av kalorirestriktion och viktnedgång (Guess, 2022). Data från randomiserade kontrollstudier (RCTer) har visat att kost med hög andel protein (30 E%), i kombination med negativ energibalans, kan ge remission hos samtliga patienter med prediabetes och manifest DM2 efter sex månader, jämfört med hos endast 17–33 procent av patienter som får

kontrollkost (med 15 E% protein) med samma relativa kaloribegränsning, utan skillnad mellan grupperna gällande kroppsmasseindex (body mass index, BMI) eller viktnedgång (Stentz et al., 2021, 2022). Detta framträder också som paradoxalt utifrån ett metabolt centrerat patofysiologiskt perspektiv, dels då patienter statistiskt sett varken visats äta mer eller mindre protein än friska, dels då senaste metaanalys visar på ökad incidensrisk vid högre proteinintag och att det vid manifest sjukdom visats vara kopplat till sämre glykemiska värden (Evert et al., 2019; Zhao et al., 2019; Bawadi et al., 2022). En annan ny randomiserad kontrollstudie (RCT) visade kontrasterande på att proteinrestriktion gav större förbättring av insulinkänslighet jämfört med kaloribegränsning hos patienter med DM2, utan betydande skillnad i viktnedgång mellan grupperna och författarna yrkade där istället på att det är begränsningen av protein som medierar effekten av kalorirestriktion på glykemi (Ferraz-Bannitz et al., 2022). Detta tyder sammantaget på att kopplingen mellan DM2 och kostens näringssammansättning bör utredas vidare med avseende till verksamma mekanismer för att bättre kunna förstå hur kostinterventioner kan anpassas bortom totalt energiinnehåll, vilket kan anses vara särskilt relevant för vård av patienter där viktnedgång inte är önskvärt, såsom hos individer med undervikt, äldre patienter eller individer med svår sjukdom (Guess, 2022).

## 1.4 Sammanfattning av problembild

Sammantaget är DM2 ett stort hälsoproblem idag, sett till den höga risken för svåra sjukdomskomplikationer som består trots noggrann glykemisk kontroll, den stegrande incidensen i befolkningen, samt till den mycket låga andelen patienter som uppnår sjukdomsremission med hjälp av konventionella vårdinsatser. Även om remission har visats kunna uppnås hos en större andel patienter med hjälp av mer avancerade och krävande insatser, kvarstår fortfarande en betydande andel patienter för vilka dessa inte ger önskat utfall. Ett problem uppstår här då rational saknas för att styra val av fortsatt behandling för dessa patienter utifrån rådande patofysiologiska narrativ, där DM2 ses som en sjukdom av exklusivt metabol härkomst och som kommer av energiöverskott och matval som universellt kan klassas som ohälsosamma. Att olika effekt ses av samma behandling vid DM2 och att effekt ofta uteblir diskuteras tyda på att sjukdomen potentiellt inbegriper en större interindividuell variation och att behandling kan vara för generaliserad, i interaktionen med otillräckligt kartlagda, orsaksdrivande mekanismer (Crudele et al., 2023). Sett till den samlade litteraturen ser viktuppgång, övervikt och matval onekligen ut att vara inblandade vid DM2, men kanske inte på det sätt som tidigare menats. Nedan presenteras en rational till varför inkluderingen av vad som ofta beskrivs som ”vårt sista organ”, vår tarmmikroflora, i ekvationen kan ha potential till att ge ett annat perspektiv på DM2, som gör att bitarna i det stora patofysiologiska pusslet bättre kan läggas samman.

## 1.5 Rollen av tarmmikrofloran

Människans mag-tarmkanal är inte bara ett organsystem för matspjälknings och näringssupptag, utan utgör också hemvist för cirka 38 biljoner bakterier (Sender et al., 2016). Sett i relation till antal celler försätter detta människokroppen i ett numerärt underläge och räknas antal gener uppskattas detta förhållande till cirka 100:1 utifrån senaste estimat (Hatton et al., 2023; Sender et al., 2016; Quin et al., 2010). Till detta tillkommer också tarmmikroorganismer utanför den prokaryota domänen, såsom arkéer och mikrosvampar och det stora tarmviromet, där antal virion uppskattas vara upp till tio gånger fler än bakterier (Pargin et al., 2023; Cao et al., 2022). Denna stora ojämlikhet som föreligger till omgivande mikrobers fördel förklarar varför mer än hälften av kroppens kärförsedda celler är leukocyter och varför 70 procent av de leukocyter som utgör det humorala immunförsvaret befinner sig i närheten av mag-tarmkanalen, där de hjälper dess slemhinnor i den utsatta rollen i att möjliggöra upptag av näringssämnen till blodet och samtidigt hindra inpassage av aggressiva eller opportunistiska mikroorganismer (Hatton et al., 2023; Pabst et al., 2008; Chassaing et al., 2014).

### 1.5.1 Definition och funktion

I närvaro av ett fungerande immunförsvar, vars roll inte bara innefattar respons mot mikrobiell aggression, utan även etablering och upprätthållande av mutualism, lyckas kroppen oftast att etablera en relativt stabil relation till koloniserande mikrober (Chassaing et al., 2014; Swiatczak & Cohen, 2015; Faith et al., 2013). Vid denna jämvikt benämns den kollektiva mikrobiella massan som finns i vårt matspjälkningsystem som vår *tarmmikroflora*. Tarmmikrofloran utgör, tillsammans med mag-tarmkanalens vävnader, ett ekosystem som är värdorganismen till gagn genom förbättrat utnyttjande av svårspjälkade födoämnen, återvinning av metaboliter och syntes av vitaminer (Nishida et al., 2022; Rowland et al., 2018). Mikrobiell kolonisation utgör också ett försvar mot livsmedelsburna patogen, genom kompetitiv ockupation och exklusjon (Falà et al., 2022; Khan et al., 2021). Behov av kunskap kring hur detta ekosystem fungerar och svarar på olika stimuli grundas i utvecklingen inom patofysiologisk litteratur, som successivt visat på tarmmikroflorans kopplingar till flertalet kroniska sjukdomar, inklusive DM2, vilket föranlett den exponentiella ökningen av publicerad forskning inom området som skett sedan sent 00-tal (Vemuri et al., 2020).

### 1.5.2 Koppling till diabetes typ 2

Det finns indikationer på kausalsamband mellan tarmmikrofloran och DM2 i prekliniska studier, där steril uppfoðning eller antibiotikabehandling visats negera effekten av ett obesogen kostmönster på glykemiska parametrar (Tran et al., 2020; Fujisaka et al., 2016). Överföring av tarmmikrofloran från försöksdjur som utvecklat DM2 har också visats reproducera sjukdomsfenotyp hos friska mottagare (Vijay-Kumar et al., 2010; Rodriguez-Nunez et al., 2017). Därtill har prekliniska experiment med infusion av mikrobiella antigen visats inducera DM2 och obesitas till samma grad som när detta görs via kostintervention och förhöjda serologiska nivåer av samma typ av antigen har uppvisats också hos patienter med obesitas och DM2, samt visats vara kopplat till grad av insulinresistens (Cani et al., 2007; Liang et al., 2013). Mikrobiologiskt kopplade serummarkörer har i tillägg visats samvariera med risk för insjuknande i DM2, samt med sjukdomens progress och regress, hos människor (Vangipurapu et al., 2022; Zhu & Goodarzi, 2020; Du et al., 2022; Vals-Delgado et al., 2021).

Att antigenstimulans, likt i studien av Cani et al. (2007), verkar räcka för patogenes, utan förekomst av levande bakterier, tyder på att mekanismen som kopplar tarmmikrofloran till DM2 kan vara av immunologisk natur. En immunologisk genes stöds av experiment där viktiga genetiska komponenter för slemhinneimmunitet raderats, vilket visats räcka för att inducera DM2 hos möss och denna effekt kunde också reverseras av oral antibiotikabehandling (Vijay-Kumar et al., 2010; Rodriguez-Nunez et al., 2017). Hos människor har det också visats att specifika genotypiska avvikelse, med koppling till immunförsvaret, ökade risken för prevalent DM2 med en faktor på 314 och prevalensen av enskilda genvarianter för bildning av immunologiska cytokiner har också visats öka risken för diabeteskomplikationer mer än fyrfald (Saxena et al., 2023; Shen & Liu, 2021).

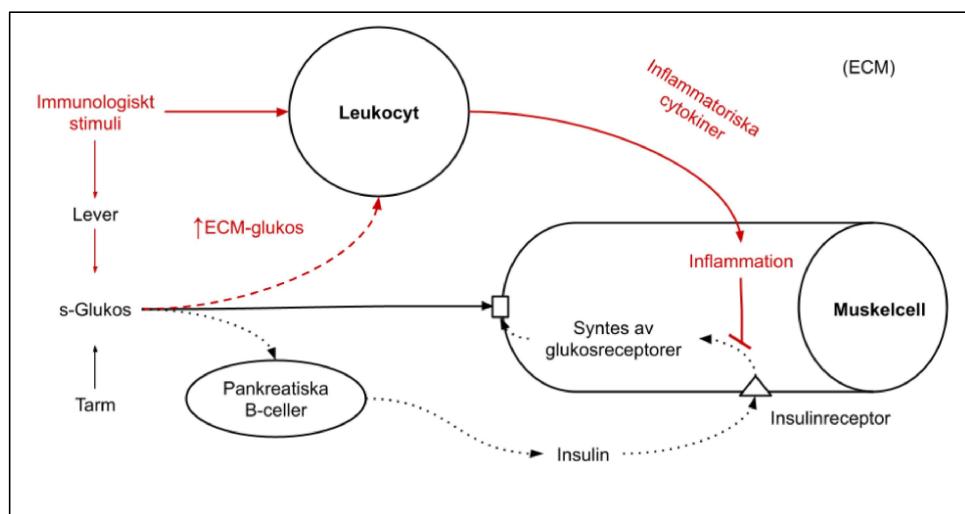
### 1.5.3 Immunologiska mekanismer

Ökad aktivitet hos kroppens immunologiska försvar benämns ofta kategoriskt som ”inflammation” i litteraturen och starkt vetenskapligt stöd finns idag för att inflammatoriska mekanismer är inblandade vid DM2 (Lempesis & Georgakopoulou, 2023). Detta har dock mynnat ut i en bild av att immunförsvaret är ett binärt fenomen, som antingen är aktivt eller inaktivt, samt att det toppstyrts av en handfull specifika signalämnen som går att mäta i blodbanan, vilket inte menas ge rättvisa åt den komplexitet som immunsystemet egentligen inbegriper (Rubinow et al., 2017). En inflammationscentrerad förståelse kring DM2 ger också upphov till paradoxer i litteraturen och diskuteras kunna leda till negativa hälsoutfall om behandling riktas mot inflammatoriska

mekanismer innan det utretts huruvida dessa mekanismer utgör delar i en adaptiv respons (Rubinow et al., 2017).

### 1.5.3.1 Funktionen av insulinresistens

Utifrån perspektivet av adaptiv respons diskuteras det att de metabola mekanismer som karakteriseras DM2 också kan utgöra fysiologiska delar i kroppens immunförsvar (O'Neill & Hardie, 2013). Sådant antagande styrks av att både hepatisk och perifer insulinresistens ses vara nedströms orsakade av immunologiska signaler och att deras gemensamma produkt, hyperglykemi, i sin tur visats leda till ökad aktivering och funktion av leukocyter (Groeger et al., 2023; Plomgaard et al., 2005; Zhu et al., 2021). Leukocytes upptag av glukos är till stor del diffusionsberoende och därför behövs en ökad koncentrationsgradient för att upprätta och bibehålla aktivering (Maciver et al., 2008; Cruz-Pineda et al., 2022; Fu et al., 2004). En sådan gradient för leukocyterna byggs upp genom kombination av insulinresistens i perifera vävnader och ökad glukosfrisättning från levern, varför insulinresistens potentiellt kan betraktas som en mekanism för att öka immunaktivering, vilket speglas i det ökade leukocyttalet omkring skelettmuskelceller som observeras hos patienter med DM2 och som är kopplat till grad av insulinresistens (O'Neill & Hardie, 2013; Wu et al., 2017). Mekanismen illustreras nedan i figur 1.



**Figur 1.** Mekanismen för hur immunologisk stimulans kan leda till omfördelning av glukosresurser. Punktd linje avser glukosmedierad insulinsignalering. Röd linje visar vägen för inflammationsinducerad insulinresistens och hyperglykemi med resulterande ökning av glukostillgängligheten (röd streckad linje) för leukocyter i extracellulär matrix (ECM).

### 1.5.4 Den saknade patofysiologiska pusselbiten?

Att åtgärder riktas mot DM2 utifrån ett perspektiv där insulinresistens ses som en signaleringsdefekt, istället för att fenomenet förstas utifrån perspektivet att det kan utgöra en del av ett immunologiskt svar diskuteras av Edgar et al. (2021) kunna vara en förklaring till varför noggrann farmakologisk glykemisk kontroll inte visats ge motsvarande påverkan på risken för sjukdomskomplikationer. Detta perspektiv synliggör också en potentiell förklaring till varför antiinflammatorisk behandling visats sänka glykemiska parametrar och varför insulinbehandling ses verka inflammationsdämpande i kroppen, samtidigt som sådan behandling ökar den redan höga infektionsrisken hos dessa patienter (Li et al., 2023; Russom et al., 2021; Sun & Gao, 2014; Abu-Ashour et al., 2017; Kim et al., 2019; Donnelly et al., 2017). Mikrobiologiska förklaringsmodeller diskuteras också ha potential att kunna förklara interindividuell heterogenitet sett till kliniskt utfall

av behandling och varför kausala kopplingar till olika exposom varit svåra att finna (Crudele et al., 2023).

Preklinisk evidens indikerar att glykemisk effekt av bariatrisk kirurgi är viktoberoende och att den kan förklaras via ingreppets påverkan på tarmmikrofloran, vilket speglas av klinisk forskning där nära samband visades föreligga mellan mikrobiologiska och kliniska utfallsparametrar (Hankir et al., 2023; Münzker et al., 2022; Huang et al., 2022). Samma indikation ses också för intermittent fasta och kalorirestriktion (Wang et al., 2018; Li et al., 2017). Inkorporering av mikrobiologiska faktorer i terapeutiska resonemang kring bariatrisk kirurgi visades tidigt ha potential till att kunna förbättra praxis av Flynn et al. (2015), men då både fasta och kalorirestriktion är riktade mot ett binärt utfall om energibalans bedöms sannolikheten vara låg att mikrobiologisk forskning där kan leda till betydande åtgärdsförbättring, även om probiotika kan och har visats ha viss additiv effekt på glykemiska parametrar (Tay et al., 2020; Hajipoor et al., 2022). Däremot kan mikrobiologisk forskning ha större potential att möjliggöra bättre anpassning av nutritionsinterventioners kvalitativa aspekter, såsom näringssinnehåll och näringssammansättning.

Hur tarmmikrofloran påverkas i nutritionsinterventioner hos människor med DM2 och hur detta relaterar till sjukdomsregress och remission är då en viktig fråga att besvara och om sambandet av kausal natur vidare bekräftas kan forskning med denna frågeställning också leda till att gynnsamma mikrobiologiska skiften bättre karakteriseras, som sedan kan eftersträvas via nya nutritionsterapeutiska metoder.

## 1.6 Kunskapsluckor och en potentiell utmaning för dietistkåren

I en systematisk litteraturöversikt med ovanstående frågeställning fann Houghton et al. (2018) att mikrobiologiskt inriktade nutritionsbehandlingsmetoder hade effekt på glykemi samtidigt som de modulerade sammansättningen av tarmmikrofloran, med skillnad i båda dessa utfall i relation till kontrollintervention. Emellertid ingick bara åtta studier i denna syntes, varav endast tre kan sägas ha undersökt effekten av ren nutritionsbehandling bortom probiotika (Houghton et al., 2018).

Houghton et al. (2018) konkluderade utifrån denna datasyntes att även om lovande resultat sågs för behandlingsmetoder med mer mikrobiologisk inriktningsångest behövs mer klinisk forskning och att stor potential finns i att nyckelfynd från sådan forskning också kan möjliggöra ökad omsättning av tillgängliga prekliniska data till användbar klinisk kunskap. Kliniska studier behövs också för att direkt kunna informera verksamma terapeuter som överser nutritionsbehandling av DM2 och i Sverige utgör legitimerade dietister en sådan yrkesgrupp. Dietister besitter huvudsaklig kompetens inom klinisk nutritionsvetenskap och integrering av mikrobiologiska förklaringsmodeller i praxis har diskuterats och visats utgöra en utmaning för yrkeskåren på grund av behov av tvärdisciplinär kunskap och brist på mikrobiologisk forskning med tydligt kliniskt fokus (Harvie et al., 2017; Williams et al., 2023). En genomgång och syntes av nyttillskommen klinisk litteratur gällande tarmmikroflorans roll vid nutritionsbehandling av DM2, med fokus kring studerade metoder, deras mekanismer och deras absoluta och relativ effekter kan därför vara önskvärd.

## **2 Syfte**

Syftet med denna studie är att kartlägga det forskningsunderlag som tillkommit efter år 2017 undersökandes mikrobiologiska effekter och dess relevans vid klinisk nutritionsbehandling av DM2 samt att identifiera relaterade kunskapsluckor. Frågeställningar för aktuell studie formulerades enligt följande:

- Vad är utfallet av olika nutritionsbehandlingsmetoder på mikrobiologiska respektive kliniska parametrar?
- Hur relateras mikrobiologiska behandlingsutfall till sjukdomens regress och remission?
- Vilken effekt ses på kliniska parametrar när nutritionsbehandlingsmetoder specifikt riktar mot tarmmikrofloran, vilka mekanismer diskuteras då för sådan effekt och finns effektskillnad jämfört mot konventionella metoder?

## **3 Metod**

Tarmmikroflorans roll vid nutritionsbehandling av DM2 är otillräckligt utredd och publicerad forskning är idag mycket heterogen med avseende både till studerade parametrar hos tarmmikrofloran och dess tänkta relevans, samt gällande behandlingsmetoders inriktning och rational. Detta försvårar utförandet av en systematisk litteraturöversikt (Forsberg & Wengström, 2016). För att möta studiens syfte gjordes därför en scoping review. En scoping review skiljer sig från en systematisk litteraturöversikt i att frågeställningen är bredare och mindre precis, ofta med syfte att kartlägga vad det finns för forskning inom ett visst ämne och i vilken riktning den pekar, samt vad som ännu ej är undersökt. Denna studie utfördes enligt Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis Protocols Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) (Tricco et al., 2018). Dessa riktlinjer är utformade av en internationell expertpanel i syfte att öka kvaliteten på publicerade scoping reviews och de har i sin tur utgått från vägledande dokument publicerade av EQUATOR-nätverket (Enhancing the QUAlity and Transparency Of health Research) (Tricco et al., 2018; Moher et al., 2010). Samstämmighet mellan aktuell studie och PRISMA-ScR rapporteras i bilaga 1.

### **3.1 Litteratursökningsprocessen**

För datainsamling togs en strategi fram för litteratursökning i samråd med bibliotekarie och databasen PubMed bedömdes sedan vara relevant och tillräcklig för denna sökning, då DM2 endast angrips ur ett medicinskt perspektiv. Sökningen, utförd 2023-11-25, gjordes i fyra kombinerade sökblock med nyckelorden ”diabetes”, ”diet”, ”microbiome” och ”clinical trial” där resultatet sedan filtrerades för publikationsår föregåendes år 2018. Fullständigt sökschema framgår av bilaga 2.

### 3.2 Urvalsprocessen

Studier inkluderades i dataunderlaget utefter förutbestämda kriterier. Dessa specificeras nedan i tabell 1 och rational för valda kriterier efterföljer i löptext.

**Tabell 1.** Inklusions- och exklusionskriterier.

Inklusionskriterier	Exklusionskriterier
<ul style="list-style-type: none"><li>• Publiceringsår 2018 och senare.</li><li>• Klinisk prövning.</li><li>• Kliniskt diagnosticerad, manifest DM2.</li><li>• Nutritionsintervention.</li><li>• Dokumentation av glykemiska (HbA1c och/eller fasteglukos var inklusionskrav) och mikrobiologiska data.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Prediabetes, graviditetsdiabetes.</li><li>• Pre-, pro- eller symbiotiska supplement som huvudsaklig nutritionsintervention.</li><li>• Enskilt livsmedel med naturligt förekommande pre- eller probiotika som exklusiv nutritionsintervention.</li><li>• Litteraturöversikter.</li></ul>

Klinisk diagnos om manifest DM2 hos studiepopulationen utgjorde ett inklusionskrav och studier på prediabetes exkluderades då tillräcklig enighet inte råder i litteraturen gällande definitionen av prediabetes. Dyslipidemi och metabolt syndrom benämns också som prediabetiska tillstånd, vilket försvårar systematisk litteratursökning och jämförelser gällande behandlingsresultat när diagnos och utfall ej är tydligt grundade i glykemiska parametrar. Studier på graviditetsdiabetes uteslöts på grund av att insulinresistens vid detta tillstånd också har en funktionell roll vid fetal nutrition, vilket komplicerar analys bortom vad som är inom ramen för denna studie (Kampmann et al., 2019).

Studier exkluderades om aktiva nutritionsbehandlingsarmar huvudsakligen utgjordes av pre-, pro- eller symbiotiska supplement, dels då detta bedöms vara väl beforskat både mekanistiskt och kliniskt, dels då effektstorlekarna genomgripande verkar vara låga sett till glykemiska utfallsmått hos patienter med DM2 enligt senaste metaanalys (Paul et al., 2022). Studier undersökandes effekten av enskilda ( $n < 2$ ) livsmedel med naturligt förekommande pre- eller probiotika exkluderades av samma skäl. Däremot utgjorde förekomsten av sådana livsmedel ( $n > 2$ ) som delar i mer genomgripande nutritionsinterventioner inte ett exklusionskriterium, då dessa antogs utgöra vardagliga inslag i olika matkulturer och därför vara inom ramen för aktuell studie.

Avgränsningen av litteratursökning till 2018 som tidigaste publikationsdatum grundas i att en systematisk litteraturöversikt redan finns tillgänglig med frågeställning motsvarande den i aktuell studie som täckt in publikationer som föregår detta årtal (Houghton et al., 2018).

Båda undertecknade författare till denna studie (PB och MB) screenade var för sig titel och abstrakt för de publikationer som genererades ur litteratursökningen enligt ovan nämnda inklusions- och exklusionskriterier. Konsensus kontrollerades och uppnåddes sedan genom diskussion författarna sinsemellan gällande vilka studier som skulle inkluderas i dataunderlaget.

### 3.3 Extrahering och sammanställning av data

Relevant data att extrahera från inkluderade artiklar bestämdes utifrån frågeställningen och sammanfattas i tabell 2 med definition och rational för urval. Extraherade data sammanställdes sedan i tabeller i Microsoft Word för att ge en översikt över det samlade dataunderlaget.

**Tabell 2.** Extraherade och sammanställda data från inkluderade studier.

Kategori	Data	Rational
<b>Artikelinformation för identifikation</b>	Första författare, publikationsår, land.	För identifikation av inkluderade studier, samt syntes av temporal och geografisk fördelning bland dessa.
<b>Studiedesign och intervention</b>	Studiedesign, interventions- och kontrollarmar, interventionsduration.	Metod och studerade interventioner hos inkluderade studier.
<b>Population</b>	Antal, ålder, sjukdomsgrad och -duration, BMI, farmakoterapi.	Antal deltagare tydliggör omfattning och styrka i studien och deltagarkarakteristik möjliggör resultatanalys utifrån olika faktorer som kan påverka utfall.
<b>Kliniska utfallsmått</b>	HbA1c, plasmaglukos (fastande och postprandiella mätvärden) och insulinkänslighet eller insulinresistens.	HbA1c och plasmaglukos möjliggör bedömning av sjukdomsregress och remission. Mått på insulinresistens (och insulinkänslighet) inkluderas då det antas vara den patofysiologiskt drivande mekanism för avvikande glykemi.
<b>Antropometriska utfallsmått</b>	BMI, fettmassa, vikt.	För kontroll av medierande effekt på behandlingsresultat.
<b>Immunologiska utfallsmått</b>	Samtliga immunologiska parametrar som undersöks i inkluderade studier.	Effekter av intervention på interaktion mellan tarmmikroflora och värdorganism.
<b>Metabola utfallsmått</b>	Metabola parametrar med diskuterad klinisk relevans.	För kontroll av medierande effekt på behandlingsresultat.
<b>Mikrobiologiska utfallsmått</b>	Utfall av genanalys som gjorts i arbetstämmende eller funktionsutredande syfte; användning av metagenomisk sekvensering; mikrobiologiskt deriverade ämnen och metaboliter i serum eller feces.	Effekter av intervention på mikrobiologisk sammansättning och funktionell aktivitet. Identifiering av genomisk sekvenseringsmetod möjliggör kontroll för bredd av taxonomisk undersökning.
<b>Kopplingar mellan förändringar av kliniska, immunologiska och mikrobiologiska utfallsmått</b>	Narrativa kopplingar samt korrelations- och mediationsanalyser.	Möjliggör utredning av kausalsamband mellan tarmmikroflora och DM2.
<b>Mikrobiologisk rational</b>	(Där tydligt specificerad av artikelförfattare.)	Identifikation och fördelning av studier med, respektive utan, intervention riktad mot tarmmikrofloran.

### 3.4 Analys och redovisning av data

Data analyserades deskriptivt och presenterades sedan narrativt samt också i figur och tabell för att svara på studiens tre frågeställningar. Endast statistiskt signifikanta mätvärden analyserades med avseende till kliniska utfallsmått och dessa kontrollerades ytterligare också mot gränsvärdet för kliniskt signifikant skillnad mellan grupper och mätpunkter (ofta kallad Minimally Clinically Important Difference, MCID) när sådana gränsvärdet fanns tillgängliga i litteraturen. Gränsvärdet för fasteglukos (FG) och HbA1c sattes till 1,6 mmol/L respektive 5 mmol/mol enligt Goldenberg et al. (2021) och till -20 procent för postprandiell glukosbelastning mätt som *glucose area under the curve* (glukos-AUC) enligt Chang et al. (2019).

En diskussion av resultat och metod efterföljer redovisning och detta återkopplas sedan gällande betydelse i relation till dietistkåren, följt av en samlad konklusion.

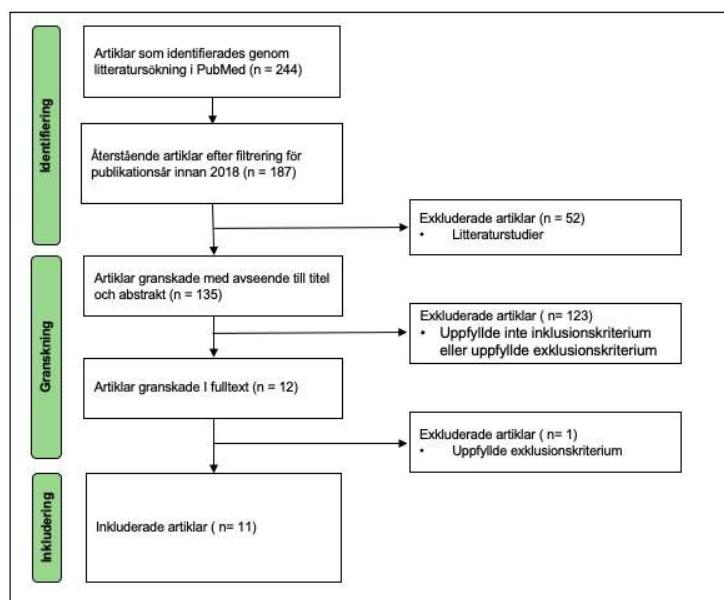
### 3.5 Etiska överväganden

Sanningsenlig rapportering utgör en etisk grundpremiss för all forskning och författarna har i tillägg till detta eftersträvat bästa praxis genom att säkerställa transparens gällande metodologiska överväganden för att stärka validitet och reproducierbarhet (Wager & Wiffen, 2011). Oftast görs inga ytterligare etiska överväganden vid metodutformning för systematiska litteraturöversikter, till skillnad mot i studier som genererar originaldata från deltagare, där etikprövning av metod praktiskt sett är obligat för publicering hos förläggare (Vergnes et al., 2010). Kritisk granskning av individuella studier i dataunderlaget faller också utanför riktlinjerna för PRISMA-ScR, men kan göras om det bedöms relevant (Tricco et al., 2018). Validiteten hos det samlade dataunderlaget kan förvisso hotas av etiska brister i enskilda studier, men samtidigt kan okänd diskrepans föreligga mellan dokumentation och utförande vilket gör exkludering av studier baserat på etisk analys av deskriptiva data tveksamt ur en metodologisk synvinkel (Vergnes et al., 2010). Författarna till denna studie valde därför att löpande granska inkluderad litteratur för om metoderna ser ut att följa principer ur Helsingforsdeklarationen och där problem eller tveksamheter återfanns rapporteras dessa för tydliggörande, utan att utgöra ett exklusionskriterium (Vergnes et al., 2010; World Medical Association, 2013).

## 4 Resultat

### 4.1 Litteratursökningen

Litteratursökningen genererade 244 artiklar och efter filtrering utefter publikationsår återstod 187 artiklar. Ur detta antal gallrades sedan 52 artiklar bort av typen litteraturöversikter. Titel och abstrakt för återstående 135 artiklar granskades och tolv återstod sedan efter gallring enligt bestämda inklusions- och exklusionskriterier. Fulltextversion av dessa tolv artiklar granskades sedan. En studie uteslöts, på grund av att studiens båda behandlingsarmar innehöll probiotika som huvudsaklig intervention (Su et al., 2022). De återstående elva artiklarna bedömdes relevanta för att kunna besvara syftet med denna scoping review. Urvalsprocessen illustreras i ett flödesdiagram i figur 2.



Figur 2. Flödesschema över processen för litteratursökning och urval.

## 4.2 Övergripande karakteristik hos dataunderlaget

Karakteristik med avseende till kontext och metod för det samlade dataunderlaget rapporteras nedan i löptext och efterföljs av en sammanfattning i tabell 3.

### 4.2.1 Studiedesign

Av de elva inkluderade studierna samlade tre in data från icke-randomiserade enarmade kliniska prövningar (clinical trials, CTs) och nio från tvåarmade RCTer, varav en studie analyserade både RCT- och CT-data (tabell 3). I en enarmad klinisk prövning genererades en kontrollgrupp genom stratifiering utefter följsamhet och i en annan utfördes jämförelse vid baslinjen mot en frisk kontrollgrupp (Rein et al., 2022; Liu et al., 2020b). I två studier utfördes också följdexperiment på djur, för hypotesvalidering postkliniskt (Zhao et al., 2018; Zhang et al., 2023). I två artiklar föregicks klinisk prövning av en tvärsnittsstudie i syfte att validera behandlingsrational (Liu et al., 2020b; Medina-Vera et al., 2018). Inga etiska tveksamheter identifierades i någon av studierna.

### 4.2.2 Interventionskarakteristik

Två studier använde iso- och eukaloriska dieter med skillnader i protein- respektive aminosyrainnehåll (Attaye et al., 2023; Karusheva et al., 2019). Två studier använde medelhavskost utan kalorirestriktion, varav en tillämpade en begränsning gällande fördelning av makronutrienter (lägfettkost), medan den andra personanpassade kostmodellen utefter mikrobiologiska parametrar (Liu et al., 2020b; Rein et al., 2022). Fyra studier undersökte prebiotiskt riktade nutritionsbehandlingsmodeller, varav två använde fiberrik kost tillsammans med akarbos (ett läkemedel som ökar andelen av intagna kolhydrater som når tjocktarmen, vilket tänks ge prebiotisk effekt) och en av dessa inkluderade också råd om fysisk aktivitet (tabell 3). Den tredje prebiotiskt inriktade studien undersökte mandelbaserad lågkolhydratkost jämfört mot en isokalorisk lägfettkost och den fjärde jämförde en energireducerad kost med ”funktionella livsmedel” mot en identisk kontrollkost utan sådana livsmedel (tabell 3). En studie undersökte vitaminberikning med menakinon-7 (vitamin-K2; Zhang et al., 2023). Två studier undersökte energireducerad kost utan prebiotisk modifikation, där den ena undersökte konventionell diabeteskost som en del av en multifaktoriell livsstilsintervention, där hypotes om mikrobiologisk effektmediering prövades post-hoc, medan den andra studien prövade extrem lågkalorikost (very low-calorie diet, VLCD) med en induktiv ansats i relation till mikrobiologiska utfall (Wei et al., 2022; Frost et al., 2019). I totalt åtta av elva studier kombinerades nutritionsbehandling tillsammans med fysisk träning och/eller farmakologisk behandling (tabell 3). Av samtliga studier i dataunderlaget var det endast tre som i sina interventionsarmar hade specificerat en ansats mot viktnedgång (Frost et al., 2019; Medina-Vera et al., 2018; Wei et al., 2022). Interventionsduration inklusive uppföljning för inkluderade studier varierade mellan fyra och 52 veckor där åtta av elva studier undersökte perioder om tolv veckor eller längre, men endast en studie undersökte en period bortom sex månader (tabell 3).

### 4.2.3 Deltagarkarakteristik

Totalt ingick data från 558 patienter med DM2 i dataunderlaget (tabell 3). Diagnostiska parametrar fanns ej konsekvent rapporterade men svår diabetes (olika definierat från HbA1c i olika studier) utgjorde ett vanligt exklusionskriterium (tabell 3). Ålder på deltagarna varierade mellan 18 till 80 år och sjukdomsduration varierade mellan nydebuterad och upp till tio år, men dessa parametrar saknades också i en respektive sju studier (tabell 3). Sex studier gjordes på asiatiska populationer, fyra på europeiska och en på nordamerikanska (tabell 3). Sex av studierna studerade patienter med samtidig övervikt/obesitas (tabell 3). Generella eller specificerade exklusionskriterium angavs för förekomst av komorbiditet eller manifest diabeteskomplikation i samtliga studier. Farmakologisk diabetesbehandling utgjorde ett exklusionskriterium i en studie och ytterligare tre studier uteslöt

deltagare med insulinbehandlad DM2 (tabell 3). Immunologisk eller probiotisk behandling nära inpå studiestart utgjorde exklusionskriterium i en respektive fyra studier (Karusheva et al., 2019; Attaye et al., 2023; Chen et al., 2023; Ren et al., 2020; Zhang et al., 2023). Användning av antibiotika nära inpå studiestart utgjorde exklusionskriterium hos alla utom två studier (Frost et al., 2019; Wei et al., 2019). Nylig viktnedgång, hög nivå av fysisk aktivitet, bruk av anorexogena läkemedel, stor konsumtion av alkohol, förekomst av psykisk ohälsa och depression samt bruk av psykofarmaka var mindre vanligt förekommande exklusionskriterium.

#### 4.2.4 Utfallsmått

Samtliga studier inkluderade minst ett kliniskt utfallsmått med relevans för att bedöma sjukdomsregress och remission, såsom FG eller HbA1c, vilket också var ett inklusionskrav i aktuell studie (tabell 3). Fyra studier inkluderade mått på insulinkänslighet eller insulinresistens och två använde mått på förändrad läkemedelsanvändning (tabell 3). Tio av elva studier rapporterade förändringar av antropometriska mått såsom vikt, BMI och fettmassa (tabell 3). Fyra studier mätte förändring av immunrelaterade parametrar såsom serumnivåer av C-reaktivt protein (CRP; tabell 3). Samtliga studier nyttjade fekal genanalys för utvärdering av förändringar i tarmmikrofloran (tabell 3). Metagenomisk analys av fekalfloran nyttjades dock bara av tre studier (tabell 3). Stor heterogenitet förelåg gällande beräkningar som utgick från fekal genanalys bortom bestämning av arter, artgrupper och fördelning mellan dessa (tabell 3). Heterogenitet förelåg också gällande studerade taxonomiska nivåer (bilaga 3). Återkommande var att fördelning mellan två stora bakteriesläkten, *Firmicutes* och *Bacteroidetes* beräknades, vidare benämnd som F/B-kvot. Detta undersöktes i fem studier (tabell 3). Åtta studier analyserade mikrobiella mångfald på artnivå, ofta mätt som *alfa-diversitet*, och sju av dessa undersökte också skillnadsmått för mikrobiell sammansättning, ofta mätt som tarmmikrobiologiskt fylogenetiskt avstånd mellan två populationer eller mätpunkter, så kallat *beta-diversitet* (tabell 3). Fem studier analyserade förändringar i funktion, sett exempelvis till genuttryck för enzymer (tabell 3). I tillägg mätte två studier nivåer av mikrobiella metaboliter i feces, såsom kortkedjade fettsyror (short-chained fatty-acids, SCFAs), medan två andra mätte koncentration av mikrobiella metaboliter i serum, såsom lipopolysackarid (LPS; tabell 3).

**Tabell 3.** Sammanställning av karakteristik och utfallsmått hos inkluderade studier.

Författare (årtal) och land	Studietyper och intervention	Population (n=558)	Utfallsmått
Attave et al. (2023) Frankrike, Nederländerna	<b>RCT (oblidnad)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>I1: proteinrik kost (30 E%)</li><li>I2: proteinlåg kost (10 E%)</li><li>Duration: 12 veckor</li></ul>	N = 151 <ul style="list-style-type: none"><li>HbA1c &lt; 75 mmol/mol</li><li>Ålder: 40–70 år</li><li>BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup></li><li>Metforminbehandling, insulin</li></ul>	<b>Kliniska:</b> HbA1c, PG och IR <b>Antropometrika:</b> BMI, FM, BW <b>Immunologiska:</b> CRP <b>Metabola:</b> inga <b>Mikrobiologiska:</b> FGA (MG) → AA, AD, BD, FA; PMet
Chen et al. (2023) Kina	<b>RCT (oblidnad)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>I: Fiberrik kost, akarbos och fysisk aktivitet</li><li>KI: information och isokaloriska kostråd enligt nationella riktlinjer</li><li>Duration: 8 veckor</li></ul>	N = 17 <ul style="list-style-type: none"><li>HbA1c 48–108 mmol/mol</li></ul>	<b>Kliniska:</b> HbA1c, PG <b>Antropometrika:</b> inga <b>Immunologiska:</b> IL-1B, IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP1 <b>Metabola:</b> SI, CP <b>Mikrobiologiska:</b> FGA → AA, AD, BD, FP, F/B-k
Frost et al. (2019) Tyskland	<b>CT</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Låg-kalorikost i tre faser och ett Individanpassat träningsprogram</li><li>Duration: 15 veckor</li></ul>	N = 12 <ul style="list-style-type: none"><li>Ålder: 18–70 år</li><li>BMI ≥ 27 kg/m<sup>2</sup></li></ul>	<b>Kliniska:</b> HbA1c, PG <b>Antropometrika:</b> BMI <b>Immunologiska:</b> inga <b>Metabola:</b> SI, CP <b>Mikrobiologiska:</b> FGA → AA, AD, BD, F/B-k
Karusheva et al. (2019) Tyskland	<b>RCT (överkorsningsstudie, dubbelblindad)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Isokalorisk kost med hög (v1+v3) respektive låg (v2+v4) halt av BCAA</li><li>Duration: 4 veckor</li></ul>	N = 12 <ul style="list-style-type: none"><li>HbA1c &lt; 80 mmol/mol</li><li>Ålder: 40–60 år</li><li>Sjukdomsduration ≤ 5 år</li><li>BMI 28–35 kg/m<sup>2</sup></li><li>Behandlade endast med per-oral glukosänskande medicin eller med livsstilsmedicin.</li></ul>	<b>Kliniska:</b> HbA1c, PG och IR <b>Antropometrika:</b> BW <b>Immunologiska:</b> inga <b>Metabola:</b> s-BCAAs, MkF, I-sign, SI <b>Mikrobiologiska:</b> FGA → AA
Liu et al. (2020b) Kina	<b>CT</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Medelhavskost (50–60 E% kolhydrat, 15–20 E% protein och &lt; 25 E% fett)</li><li>Duration: 6 månader</li></ul>	N = 16 <ul style="list-style-type: none"><li>Ålder: &gt; 18 år</li><li>BMI ≥ 24,0 kg/m<sup>2</sup></li><li>Ej insulinbehandlade</li></ul>	<b>Kliniska:</b> HbA1c, PG, <b>Antropometrika:</b> BMI <b>Immunologiska:</b> inga <b>Metabola:</b> inga <b>Mikrobiologiska:</b> FGA → AA
Medina-Vera et al. (2018) Mexiko	<b>RCT (dubbelblindad)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>I: Kost enligt nationella rekommendationer under energibegränsning i 15 dagar följt av 2,5 månader med prebiotika livsmedel under samma kostmodell och kaloribegränsning.</li><li>KI: Samma kost som IG under 15 dagar, sedan placebo-kapsel i 2,5 månader</li></ul>	N = 81 <ul style="list-style-type: none"><li>HbA1c &lt; 85 mmol/mol</li><li>Ålder: 30–60 år</li><li>Sjukdomsduration: 1–7 år</li><li>BMI 25–39,9 kg/m<sup>2</sup></li><li>Behandlade med metformin och/eller glibenklamid (nu avregistrerat)</li></ul>	<b>Kliniska:</b> HbA1c, PG <b>Antropometrika:</b> (inga) <b>Immunologiska:</b> CRP, AOA, <b>Metabola:</b> S-FFA <b>Mikrobiologiska:</b> FGA → AA, AD, BD; PMet
Rein et al. (2022) Israel	<b>RCT (överkorsningsstudie, enkelblindad) &amp; CT</b> <ul style="list-style-type: none"><li>I: individanpassad medelhavskost</li><li>KI: standardiserad medelhavskost</li><li>Duration: 4 v (I 2v + KI 2v) veckor</li></ul>	N = 23 (RCT); 16 (CT) <ul style="list-style-type: none"><li>HbA1c 48–64 mmol/mol</li><li>Sjukdomsduration: debut</li><li>Ålder: 18–65</li><li>Naiv till glukosänskande medicin</li></ul>	<b>Kliniska:</b> HbA1c, PG, IR <b>Antropometrika:</b> BW, BF, FM <b>Immunologiska:</b> CRP <b>Metabola:</b> SI <b>Mikrobiologiska:</b> FGA (MG) → AA, AD, FA, F/B-k
Ren et al. (2020) Kina	<b>RCT (dubbelblindad)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>I: mandelbaserad lågkolhydratkost</li><li>KI: lågfettkost (isokalorisk)</li><li>Duration: 3 månader</li></ul>	N = 45 <ul style="list-style-type: none"><li>Ålder: &gt; 18 år</li><li>Stabil farmakologisk behandlingsdos senaste 6 månaderna</li></ul>	<b>Kliniska:</b> HbA1c, DLM <b>Antropometrika:</b> BW, BMI <b>Immunologiska:</b> inga <b>Metabola:</b> GLP-1 <b>Mikrobiologiska:</b> FGA → AA, AD, BD
Wei et al. (2022) Danmark	<b>RCT (post-hoc analys)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>I: kalorireducerad kost som del i flerfaktoriell livsstilsintervention</li><li>KI: information och konventionell diabetesvård</li><li>Duration: 12 månader</li></ul>	N = 98 <ul style="list-style-type: none"><li>HbA1c &lt; 75 mmol/mol</li><li>Ålder: &gt; 18 år.</li><li>Sjukdomsduration: &lt; 10 år.</li><li>BMI 25–40 kg/m<sup>2</sup></li><li>Ej insulinberoende</li></ul>	<b>Kliniska:</b> HbA1c, DLM, PG <b>Antropometrika:</b> BW, BMI, FM <b>Immunologiska:</b> inga <b>Metabola:</b> inga <b>Mikrobiologiska:</b> FGA → AA, AD, BD, FP, F/B-k
Zhang et al. (2023) Kina	<b>RCT (dubbelblindad)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>I: yoghurt berikad med vitamin-K</li><li>KI: yoghurt utan vitamin-K</li><li>Duration: 6 månader</li></ul>	N = 60 <ul style="list-style-type: none"><li>Ålder: 42–80 år</li></ul>	<b>Kliniska:</b> HbA1c, PG, IR <b>Antropometrika:</b> BMI, FM, BF <b>Immunologiska:</b> inga <b>Metabola:</b> SI <b>Mikrobiologiska:</b> FGA → AA, AD, BD, FA; FMet, F/B-k
Zhao et al. (2018) Kina	<b>RCT (oblidnad)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>I: fiberrik kost och akarbos</li><li>KI: patientutbildning och isokaloriska kostråd utefter nationella riktlinjer samt akarbos</li><li>Duration: 84 dagar</li></ul>	N = 43 <ul style="list-style-type: none"><li>HbA1c 48–108 mmol/mol</li><li>Ålder: 35–70 år</li><li>Behandling med metformin</li></ul>	<b>Kliniska:</b> HbA1c, PG <b>Antropometrika:</b> BW, BF <b>Immunologiska:</b> LBP, TNF- $\alpha$ , WBC <b>Metabola:</b> SI, GLP-1, PYY <b>Mikrobiologiska:</b> FGA (MG) → AA, AD, BD, FA; FMet

#### Förkortningar

AA = artgruppsanalys

AD = alfa-diversitet

AOA = antioxidativ aktivitet

BD = beta-diversitet

BF = bukfett (mätt direkt eller indirekt)

BMI = kroppsmasseindex (body-mass-index)

BW = kroppsvekt

CP: C-peptid

CRP = C-reaktivt protein

CT = klinisk prövning (clinical trial)

DLM = (bruk av) diabetesläkemedel

FA = funktionell (gen)analys

F/B-k: fördelning *Firmicutes/Bacteroidetes*

FGA = fekal genetisk analys

FM = fettmassa

FMet = fekala metaboliter

FP = funktionell (gen)prediktion

GLP-1 = glukagonliknande peptid-1

I(n) = intervention (nummer, om fler än en).

IL-(x) = interleukin-(variant)

IR = insulinresistens (och/eller insulinkänslighet)

Isign = insulinsignaler

KI = kontrollintervention

LBP = lipopolysaccharide binding protein

MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1

MG = metagenomisk sekvensering

MkF = mitokondriefunktion

PMet = plasmametaboliter

PG = plasmaglukos (fastande eller postprandiell)

PYY = peptid YY

RCT = randomiserad kontrollstudie (randomized controlled trial)

S-BCAA = serumnivå av grenade aminosyror (branched-chained amino acids)

S-FFA = serumnivå av fria fettsyror (free fatty acids)

SI = seruminsulin (fastande eller postprandiell)

TNF- $\alpha$  = tumor necrosis factor alpha

WBC = leukocytal (white blood cell count)

## 4.3 Studerade nutritionsbehandlingsmodeller

Nedan presenteras en narrativ sammanställning av dataunderlaget i syfte att svara mot frågeställningen om vilka nutritionsbehandlingsmetoder som undersöks utifrån hypoteser om en mikrobiologiskt medierad klinisk effekt och vilka resultat som sågs av dessa metoder. En sammanställning av resultat av individuella studier återfinns i tabell 4. Mikrobiologiska effekter med avseende till relativa förändringar av taxa (taxonomisk enhet utan hierarkisk specifikation) redovisas övergripande och i relation till kliniskt utfall i text och mer detaljerad sammanfattning återfinns separat i bilaga 3.

### 4.3.1 Modulering av kostens sammansättning av protein och aminosyror

Motiverat av paradoxer och motsägande fynd i litteraturen med avseende till proteinintag och dess koppling till DM2 prövade Attaye et al. (2023) hypotesen om att dieter med olika proteininnehåll ger olika effekt på kliniska utfallsmått när kontroll görs för förändring av kroppsvikt och kostens energiinnehåll. Författarna undersökte också mikrobiologiska utfall, mot bakgrunden av att mikrobiella metaboliter deriverade från dietärt protein menades ha koppling till insulinresistens. I studien prövades således två iso- och eukaloriska dieter med högt respektive lågt proteininnehåll, men ingen klinisk effekt sågs på undersökta parametrar (PG, HbA1c och insulinresistens) i någon av behandlingsarmarna. Förändringar i tarmmikroflorans sammansättning och mikrobiella serummetaboliter sågs dock hos båda grupperna, där en liten ökning av artmångfald (2,4 %) sågs hos gruppen som fick proteinrik kost, vilket implicerades vara gynnsamt vid DM2. Hos gruppen som fick proteinlåg kost sågs istället en mer fördelaktig profil gällande serummetaboliter. Specifika förändringar av taxa sågs också (bilaga 3).

Bortom proteininnehåll tänktes även sammansättningen av aminosyror spela en roll vid DM2 och mot den bakgrunden undersökte Karusheva et al. (2019) effekten av modulering av dietärt innehåll av grenade aminosyror (branched-chained amino acids, BCAAs) under iso- och eukaloriska förhållanden. Behandlingsrationalen utgick från att ökade serumnivåer av BCAAs setts hos patienter med DM2 jämfört mot friska, men att det var oklart om detta fynd har kausal relevans och om det förklaras av dysmetabolism, övernutrition eller proteolys via tarmmikrofloran. I studien fick patienter växelvis äta kost med hög respektive låg halt av BCAAs och författarna observerade under perioder med lågt intag en ökad insulinkänslighet med 24 procent, samtidigt som förändring sågs gällande sammansättningen av tarmmikrofloran (bilaga 3).

### 4.3.2 Prebiotisk kost

Fyra randomiserade kontrollstudier undersökte nutritionsinterventioners effekt på DM2 utifrån ansatsen om att prebiotiska ämnen i kosten kan ge framväxt av gynnsamma bakterier och minska förekomsten av patogena bakterier i tarmen och på den vägen ge glykemisk påverkan. Samtliga artikelförfattare framhöll att glykemisk effekt sker via mikrobiellt genererade metaboliter, men de skiljer sig sedan åt i sina hypotesformuleringar. Tre författare framhöll att dessa metaboliter ger effekt via modulering av immunrespons och två att det sker helt eller delvis via påverkan på den anorexogena peptiden GLP-1 som reglerar aptit och insulininsöndring. Samtidig energireduktion undersöktes i en av dessa studier, medan övriga tre studier nyttjade eukaloriska nutritionsbehandlingsmodeller.

#### 4.3.2.1 Energireducerad kost med prebiotiska livsmedel

Medina-Vera et al. (2018) undersökte effekten av energireducerad kost (-500 kcal/dag) sammansatt enligt nationella riktlinjer vid övervikt, med tillägg av en kalorimässigt kompenserad blandning av prebiotiska livsmedel (beståendes av 14 g torkad nopal, 4 g chiafrön, 30 g sojaprotein och 4 g inulin). Denna jämfördes med samma kostråd och energibegränsning tillsammans med placebo, i en dubbelblindad randomiserad kontrollstudie. I en preklinisk

valideringsstudie säkerställdes först skillnader i kliniska och mikrobiologiska parametrar jämfört med friska och författarnas hypotes var sedan att dessa skillnader skulle utjämna till större grad hos interventionsgruppen. Förbättring av kliniska parametrar såg endast hos interventionsgruppen med avseende till glukos-AUC och HbA1c. Minskade serumnivåer av LPS sågs hos båda grupperna, men till en större grad hos interventionsgruppen, som också upptäckte minskat CRP och ökad antioxidant-aktivitet i plasma, samt minskad serumhalt av fria fettsyror (FFAs). Tänkta samband presenterades av författarna, innan studiens början, mellan LPS, CRP, FFA, insulinresistens och hyperglykemi. LPS antogs utlösa inflammation via CRP och andra inflammationsmarkörer som ger insulinresistens och ökad frisättning av FFAs, som i sin tur skadar pankreas betaceller, vilket sammantaget orsakar hyperglykemi. Vid analys av tarmmikrofloran fann man att artmångfalden endast ökat hos interventionsgruppen, där ändrad förekomst också sågs för flera arter, varibland ökad förekomst av *Bifidobacterium* och minskad förekomst av *Prevotella copri* sågs. *Bifidobacterium* framhölls som gynnsam av författarna, då probiotisk behandling med denna art menades ha effekt på insulinresistens och då *Prevotella copri* är gramnegativ diskuterades den utgöra en potentiell källa till LPS, varför minskad förekomst antogs vara fördelaktigt vid DM2.

#### 4.3.2.2 Mandelbaserad lågkolhydratkost

Ren et al. (2020) undersökte klinisk och mikrobiologisk effekt av en mandelbaserad lågkolhydratkost (m-LKK) jämfört med en isokalorisk lågfettkost (LFK). Författarnas hypotes var att prebiotiska ämnen i mandlar kan ge en ökning av bakterier som bildar SCFAs, vilka i sin tur bidrar till ökade nivåer av den anorexogena peptiden GLP-1 och att detta kan ge klinisk effekt på DM2 när det sker i kontexten av en lågkolhydratkost. De fann att dem som åt m-LKK både gick ner i vikt och förbättrade sitt HbA1c till större grad jämfört med dem som åt LFK. Båda grupperna fick ökad art- och artgruppsmångfald (alfa-diversitet) i tarmmikrofloran, men ingen skillnad sågs mellan grupperna för dessa mått. Ingen skillnad sågs heller gällande tarmmikroflorans struktur (beta-diversitet). Skillnad såg dock gällande taxonomisk fördelning, bland annat med ökad förekomst i interventionsgruppen av två kända producenter av SCFAs (bilaga 3). Ingen signifikant förändring av fastande GLP-1 sågs hos någon grupperna efter behandlingsavslut jämfört med baslinjen, men skillnad observerades mellan grupperna i form av högre nivåer hos interventionsgruppen.

#### 4.3.2.3 Fiberrik kost

Två studier undersökte klinisk och mikrobiologisk effekt av fiberrik kost, med liknande studiedesign. Den första var en randomiserad kontrollstudie av Zhao et al. (2018) där nutritionsinterventionen bestod av fiberrika måltidsersättningar samt frukt, grönsaker och nötter och kontrollbehandling bestod av råd om kost och fysisk aktivitet i enlighet med nationella rekommendationer vid DM2. I bågge grupper ersattes ordinarie antidiabetika, exklusive insulinsekretagoger och glargin, med akarbos. Efter behandling sågs kliniskt signifikant skillnad i HbA1c hos interventionsgruppen, både jämfört med baslinjen och jämfört med kontrollgruppen. Kliniskt signifikant skillnad i FG och glukos-AUC till interventionsgruppens fördel sågs, men endast vid studiens tidiga mätpunkter. Vid mätning av tarmmikrofloran sågs huvudsakligen ökad förekomst av SCFA-producerande stammar i båda grupperna, med signifikant skillnad mellan grupperna och till interventionsgruppens fördel. För de stammar som responderade positivt på fiberrik kost observerades en signifikant negativ korrelation med HbA1c vid behandlingsslut, specifikt avseende förekomst och diversitet. Ingen signifikant skillnad sågs gällande total mängd fekala SCFA, men förändrad sammansättning av dessa sågs med ökning av butyrat hos interventionsgruppen vid studiens första två mätpunkter med signifikant skillnad mot kontrollgruppen vid den senare. Ökning av GLP-1 vid postprandiella prover sågs hos

interventionsgruppen, med signifikant skillnad jämfört med kontrollgruppen. För att ytterligare pröva hypotesen om att klinisk förbättring hos patienterna kunde förklaras av mikrobiologiska faktorer utförde författarna också ett postkliniskt valideringsexperiment. Där sågs signifikant minskning av FG och glukos-AUC hos möss som transplanterats fekal mikroflora från deltagare i interventionsgruppen vid termination, jämfört med från deltagare i kontrollgrupp och från deltagare innan intervention.

Chen et al. (2023) prövade också effekten av fiberrik kost på kliniska och mikrobiologiska parametrar, med utgångspunkt i fynden av Zhao et al. (2018), där författarna i tillägg sökte att studera effekt på psykiskt mående. I en randomiserad kontrollstudie prövade författarna fiberrik kost beståendes av fullkornsprodukter, prebiotika och livsmedel med anknytning till kinesisk medicin, mot en isokalorisk kost med samma fördelning av makronutrienter sammansatt enligt nationella riktlinjer, samtidigt som båda grupperna behandlades farmakologiskt med akarbos likt av Zhao et al. (2018). Kliniskt signifikanta minskningar av FG och HbA1c sågs i interventionsgruppen, tillsammans med ökad artrikedom, alfa-diversitet och minskad F/B-kvot. Därtill observerades ett flertal taxonomiska förändringar indikerandes ökad förekomst av släkten som bildar SCFAs och minskad förekomst av släkten som av författarna beskrivs som opportunistiska patogen (bilaga 3). Funktionell genanalys visade på minskad transport och metabolism av kolhydrater respektive protein, samt gener för produktion och omvandling av energi hos tarmmikroberna. Samtidigt observerades en ökning av mikrobiella gener som kodar för biosyntes, transport och katabolism av sekundära metaboliter. Avseende immunologiska utfallsmått sågs signifikanta minskningar av inflammatoriska signalämnen i serum (tabell 4).

#### *4.3.3 Nutritionsbehandlingsmetoder utan mikrobiologisk rational*

Två studier undersökte glykemisk och mikrobiologisk effekt av konventionella nutritionsinterventioner, utan att dessa modifierats utefter någon förformulerad mikrobiologisk hypotes.

##### *4.3.3.1 Konventionell diabeteskost som en del i flerfaktoriell livsstilsintervention*

Wei et al. (2022) studerade effekter av en flerfaktoriell livsstilsintervention post-hoc, med frågeställningen om dessa effekter kunde förklaras genom förändringar i tarmmikrofloran hos deltagarna. Interventionen bestod förutom av nutritionsbehandling också av konventionell diabetesvård (inklusive standardiserad farmakologisk behandling) och insatser kopplade till träning, vardagsmotion och sömnkvalitet. Kontrollgruppen fick endast information och konventionell diabetesvård enligt danska nationella riktlinjer (Johansen et al., 2017).

Nutritionsinterventionen utgick från rådande kostrekommendationer vid diabetes (Johansen et al., 2017). Kosten anpassades utefter individuella livsmedelspreferenser och även med hänsyn till BMI där energirestriktion om -500 kcal/dag nyttjades för att patienter med övervikt eller obesitas skulle uppnå BMI 25 eller lägre. Signifikant skillnad i HbA1c förelåg mellan grupperna vid uppföljning efter tre och sex månader, men efter tolv månader var skillnaden ej längre kliniskt eller statistiskt signifikant. Skillnad sågs gällande läkemedelsanvändning, vilket kunde trappas ner (utan vidare specifikation) hos 73,5 procent i interventionsgruppen och hos 26,4 procent i kontrollgruppen. Gällande tarmmikrofloran sågs ökad alfa-diversitet och förändrad sammansättning hos båda grupperna och en skillnad sågs grupperna emellan efter tre månader. Tarmmikrobiologiska förändringar kunde också kopplas till skillnaden i kliniskt utfall i en av mediationsanalyserna, men kunde inte bekräftas av ytterligare analys och vid behandlingens resterande kontrollpunkter sågs ingen signifikant skillnad emellan grupperna. I båda grupper sågs även förändringar på fylum- och släktesnivå (bilaga 3), samt en dramatisk minskning av F/B-kvot.

#### 4.3.3.2 Extrem lågkalorikost

Frost et al. (2019) undersökte effekten av extrem lågkalorikost om 800 kcal/dag initialt och som sedan stegrats i tre faser, i en enarmad klinisk prövning. Faserna utgjordes av fullständig måltidsersättning med extrem lågkalori-formula, följt av måltidsåterintroduktion (< 1,200 kcal/dag) och slutligen viktstabilisering (1,200–1,500 kcal/dag). Förutom denna nutritionsplan fick deltagarna även ett individanpassat träningsprogram. Författarna hade en induktiv ansats i att undersöka vilka mikrobiologiska effekter som ses vid viktnedgång hos patienter med DM2. Vid behandlingsslut hade genomsnittsvärdet för HbA1c och plasmaglukos (PG) sjunkit nedom diagnostiska gränsvärden för DM2. Författarna fann att interventionen också hade signifikant påverkan på sammansättning (beta-diversitet) av tarmmikrofloran, samt att den följdes av ökad art- och artgruppsmångfald (alfa-diversitet) jämfört med baslinjen efter studiens första fas, vilket diskuterades vara relaterat till insulinresistens. Signifikant förändring av förekomst av flera olika bakteriesläkten noterades initialt, men sågs sedan nära sig baslinjevärdet igen mot behandlingsslut (bilaga 3), med undantag för förekomsten av bakteriesläktet *Collinsella*. Författarna lyfte fram att denna art också visats ha koppling till DM2 i tidigare studier.

#### 4.3.4 Vitaminberikning

##### 4.3.4.1 Berikning med menakinon-7 (vitamin K2)

En studie av Zhang et al. (2023) undersökte effekten av supplementering med menakinon-7 (en naturlig form av vitamin K2) på kliniska och mikrobiologiska parametrar i en dubbeldelad och placebokontrollerad RCT. Den terapeutiska ansatsen grundades i resultat från studier som menades antyda att högt intag av menakinon minskar risken för DM2 prospektivt och att supplementering har effekt på insulinresistens och glykemi hos friska, varför författarna ville undersöka om effekt ses på DM2. I tillägg till effektprovning undersökte författarna också mekanismen för effekt. Eftersom majoriteten av menakinon deriveras från tarmmikrofloran hos mänsklig och att dietär manipulation av detta vitamin också visats modulera tarmmikrofloran var författarnas hypotes att effekten av supplementering på glykemi sker indirekt via tarmmikrofloran som en intermediär. Resultatet av studien visade på statistiskt och kliniskt signifikant effekt på FG och HbA1c hos interventionsgruppen jämfört med placebo. Signifikant effekt sågs också på insulinresistens relativt placebo. Gällande tarmmikrofloran sågs en större ökning av artmängd hos interventionsgruppen samt bibehållen artrikedom jämfört med placebogruppen där den senare parametern i stället minskade signifikant jämfört med baslinjen. Signifikant skillnad i förändring av förekomst av olika taxa sågs inom och mellan grupperna (bilaga 3). Ökning av F/B-kvoten sågs hos placebogruppen efter sex månader, medan kvoten bevarades nära baslinjevärdet hos interventionsgruppen och en signifikant positiv koppling sågs också mellan förändring av serumnivåer av menakinon-7 och F/B-kvot hos samtliga deltagare. Ökad mikrobiell densitet och korskommunikation sågs hos interventionsgruppen jämfört med baslinjen och placebogrupp och vid mätning av fekala mikrobiella metaboliter sågs minskad halt av BCAAs och histidin och ökad nivå av lithocholsyra (sekundär gallsyra) och SCFAs. Interventionen verkade också påverka mikrobiell proteinglykosylering, syntes av sekundära metaboliter, omsättning av kolhydrater och aminosyror. Flera starka kopplingar hittades sedan mellan mikrobiologiska och kliniska parametrar hos interventionsgruppen, där SCFAs och släkten som ökade sin relativa förekomst jämfört mot kontrollgruppen var kopplade till minskat HbA1c, FG och IR. Författarna utförde också två följdexperiment på möss postkliniskt, där kausalitet kunde valideras för mikrofloran i relation till glykemiskt utfall och direkt metabol effekt av menakinon-7 kunde uteslutas.

#### *4.3.5 Modified medelhavskost*

Två studier undersökte effekten av medelhavskost, men där sammansättningen anpassats utefter mikrobiologisk rational.

##### *4.3.5.1 Fettreducerad medelhavskost*

Liu et al. (2020b) undersökte effekten av energibalanserad lågfettkost enligt modellen om medelhavskost på DM2 och tarmmikrofloran i en enarmad klinisk studie. Författarnas behandlingsrational var att DM2 orsakas av en för hög halt av fett i kosten, vilket sänker tarmens barriärfunktion och möjliggör överväxt av ofördelaktiga bakterier som i sin tur orsakar metabol patologi via inflammatoriska mekanismer. Författarna menade att detta kan reverseras genom en sänkning av kostens fetthalt och samtidig ökning av andelen komplexa kolhydrater. Vid baslinjen etablerades skillnader i tarmmikroflorans sammansättning mellan patienter och friska och författarnas hypotes var sedan att nutritionsbehandling med lågfettkost skulle reducera denna skillnad. Under studiens gång sågs progressiv förbättring av kliniska parametrar (FG och HbA1c) och i enlighet med författarnas hypotes reducerades samtidigt de tidigare uppmätta kontrasterna i tarmmikroflorans sammansättning mellan grupperna. Några specifika mikrobiologiska skillnader belystes också (bilaga 3). Vid baslinjen sågs skillnad i förekomsten av ett fiberspjälkande bakteriesläkte som var lägre hos patienterna och förekomsten sågs sedan öka under behandlingsprocessen, vilket framhölls som fördelaktigt av författarna i relation till glykemi. Den huvudsakliga artgruppen som förekom i större utsträckning hos patienter var *Lactobacillus*. Dessa bakterier spjälkar kolhydrater mot laktat, vilket tänktes ha prebiotisk effekt på butyratproducerande bakterier som i sin tur gynnar tarmens slembarriär, men detta samspelet diskuterades också kunna uteblå om mängden butyratproducenter är för låg. I linje med detta sågs minskad förekomst av två butyratproducerande släkten hos patienter som sedan ökade efter nutritionsbehandling (bilaga 3).

##### *4.3.5.2 Individanpassning av medelhavskost utefter tarmmikroflorans sammansättning*

Rein et al. (2022) undersökte klinisk och mikrobiologisk effekt av medelhavskost som individanpassats utefter en prediktionsalgoritm för postprandiellt glykemiskt svar, baserad på bland annat individuell tarmmikrobiologisk analys (Zeevi et al., 2015). Författarna prövade hypotesen om att en kost anpassad utefter denna algoritm, inom ramen för mallen av medelhavskost, kunde ge bättre effekt på kliniska parametrar över tid hos patienter med DM2 jämfört med en generisk rekommendation om medelhavskost. I en överkorsningsstudie blev deltagare därför förskrivna eukalorisk medelhavskost som antingen anpassats enligt den generiska rekommendationen eller enligt prediktionsalgoritmen. Signifikant skillnad mellan behandlingstillfällen sågs gällande glukos-AUC och tid med PG överskridande 7,8 mmol/L med kontinuerlig glukosmätning, där värdena var lägre under perioden med kost enligt prediktionsalgoritmen. Efter detta utfördes en enarmad klinisk prövning på ett mindre antal med kostplan enligt prediktionsalgoritmen. Vid behandlingsavslut sågs då klinisk remission av DM2 hos 61 procent av deltagarna enligt HbA1c och vid jämförelse med en intern kontrollgrupp med lägre följsamhet sågs signifikanta skillnader i FG, medelblodglukos och IR, trots frånvaro av skillnad i viktnedgång. Deltagarna uppskattades under behandlingsperioden ha intagit mellan 80–85 procent av uppmätt energibehov och viktnedgång > 1 kg sågs hos 50 procent av deltagarna, men hälften av dem som inte gick ner i vikt sågs ändå uppnå signifikant reduktion av HbA1c. Författarna noterade också att interventionsdieten genomsnittligen visades ha en fördelning av makronutrienter där halterna av fett och specifikt mättat fett överskred rekommenderade intag, men utan att detta gav ofördelaktig effekt på serumlipider. Vid mätning av tarmmikrofloran sågs

en negativ linjär korrelation mellan HbA1c och artmångfald vid baslinjen. Signifikanta kopplingar sågs sedan mellan olika bakteriesläkten och kliniskt utfall vid sex månader hos samtliga deltagare. Vissa taxonomiska förändringar observerades vara negativt korrelerade med HbA1c (tabell 4). För FG observerades såväl positiva som negativa associationer med olika taxonomiska förändringar, i bågge fall oberoende av viktnedgång. Många förändringar av tarmmikrofloran var personspecifika, men några förändringar sågs hos samtliga deltagare och i samma riktning, exempelvis minskad förekomst av ett av tjocktarmens vanligaste bakteriesläkten: *Blautia*.

#### 4.4 Mikrobiologiska effekter och dess relation till kliniskt behandlingsutfall

Samtliga inkluderade studier fann effekt på mikrobiologiska parametrar, men mycket stora skillnader förelåg med avseende till vilka typer av förändringar som sågs och i vilken riktning de skedde mellan olika studier, vilket kan bero på skillnader i studiepopulation och nutritionsintervention. Olika mikrobiologiska parametrar undersöktes också i olika studier och artgruppsanalys gjordes på olika taxonomiska nivåer (bilaga 3). Två genomgripande trender sågs dock, där den första var ökad förekomst av SCFA-producerande släkten (såsom *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Bifidobacterium* och *Eubacterium*) av intervention, vilket sågs i åtta av tio studier med positiv klinisk effekt (bilaga 3). Intressant nog sågs detta även i två studier som inte hade prebiotisk inriktning (Rein et al., 2022; Zhang et al., 2023). Den andra trenden sågs för de nio studier som uppmätt klinisk effekt och samtidigt undersökt alfa-diversitet där ökning sågs under behandlingstiden hos sex av dessa (tabell 4). Alfa-diversitet ökade dock också i en studie trots att ingen klinisk effekt sågs och en studie visade på klinisk effekt trots minskad alfa-diversitet (Attaye et al., Zhao et al., 2018).

Samtidig klinisk och mikrobiologisk effekt sågs totalt i tio av elva studier (tabell 4). I samtliga dessa studier diskuterades potentiella samband mellan kliniska och mikrobiologiska utfall, med tydlig förankring i tidigare publicerad forskning, men korrelations- eller mediationsanalys utfördes bara i fyra av dem (tabell 4). Starkast korrelation (-0,8) uppmättes av Rein et al. (2022) för sambandet mellan minskat FG och ökad förekomst av *Eubacterium Ventriosum*. De fann också en medelstark korrelation mellan förändring i FG och förändrad F/B-ratio ( $r = 0,6$ ) samt mellan sänkt HbA1c och ökad förekomst av tarmbakterier med känd kapacitet för syntes av SCFA, specifikt gällande syntes av propionat ( $r = -0,65$ ). Korrelation mellan HbA1c och förekomst av SCFA-producerande bakteriearter ( $r = -0,67$ ) uppmättes också av Zhao et al. (2018). Zhao et al. (2018) lyckades också bekräfta kausalitet för sambandet mellan mikrobiologi och kliniskt utfall genom ett följdexperiment, där tarmmikrofloran från patienter överfördes till sterilt uppfödda möss.

Författarna såg då bättre utfall av glukosbelastningstest hos dem som fick transplantat från patienter efter avslutad behandling, jämfört med dem som fick transplantat från patienter vid baslinjen. Zhang et al. (2023) fann medelstarka kopplingar (Spearman's partial correlation coefficient mellan -0,4 och -0,6 eller mellan 0,4 och 0,6) mellan högre halt av flera fekala SCFAs (såsom acetat och butyrat) och förbättrat FG och HbA1c och mellan ökad förekomst av flera olika bakteriearter och förbättrat FG (*Dielma* och *Serratia*) och HbA1c (*Asteroleplasma* och *Coprobacter*). Några av dessa mikrobiella utfallsparametrar uppvisade också samtidig korrelation till antropometriska utfall såsom vikt, BMI, fettmassa och höftomfang (Zhang et al., 2023). Zhang et al. (2023) utförde likt Zhao et al. (2018) ett följdexperiment för hypotesvalidering, där mikrobiell transplantation visades rekapitulera sjukdomsfenotyp hos möss. Kontrasterande till dessa resultat fann dock Wei et al. (2022) ingen medierande roll av mikrobiologiska parametrar i relation till kliniskt utfall, förutom för minskad dos av glukossänkande läkemedel tre månader efter behandlingsstart (vilket även var den mätpunkt där störst skillnad förelåg mellan grupperna med avseende till HbA1c). Emellertid kunde detta resultat inte replikeras av en annan analysmetod och förblir därför osäkert ur ett validitetsperspektiv.

#### *4.4.1 Rollen av viktnedgång*

Endast två studier i aktuellt dataunderlag observerade det som i litteraturen ofta definieras som kliniskt signifikant viktnedgång ( $> 5\%$  av baslinje-BMI [Franz et al., 2015]; Frost et al., 2019; Wei et al., 2022). Det förefaller således vara osannolikt att observerade kliniska resultat skulle förklaras av viktnedgång som tredjevariabel.

### **4.5 Klinisk effekt, effektskillnader och mekanismer för mikrobiologiska metoder**

Bland de elva studier som ingick i dataunderlaget prövade nio av dessa effekten av nutritionsbehandlingsmetoder som formats utifrån mikrobiologiska hypoteser (tabell 4). Åtta av dessa undersökte också effektskillnad av sådan metod jämfört mot en aktiv ( $n = 7$ ) eller passiv ( $n = 1$ ) kontrollgrupp (tabell 4). I fem av de studier som nyttjade aktiv kontroll utgjordes dessa interventioner av vanliga etablerade nutritionsbehandlingsmetoder såsom medelhavskost och lågfettkost och i samliga av dessa studier sågs statistiskt och kliniskt signifikanta skillnader i kliniskt utfall till interventionsgruppernas fördel (tabell 4). Två studier med mikrobiologisk behandlingsrational undersökte också förekomst av individuell sjukdomsregress hos deltagarna (Zhao et al., 2018; Rein et al., 2022). Zhao et al. (2018) såg att 89 procent och 50 procent hos interventionsgruppen respektive kontrollgruppen uppnådde kriterium för god glykemisk kontroll, definierat som  $\text{HbA1c} < 53 \text{ mmol/mol}$ . Remissionsfrekvens uppmättes dock bara av Rein et al. (2022), som visade att interventionen gav remission ( $\text{HbA1c} < 48 \text{ mmol/mol}$ ) hos 61 procent av deltagarna i enarmad jämförelse mot baslinjen. Indikation på remission sågs också på nivån av genomsnittsvärde för  $\text{HbA1c}$  för studiepopulationen hos två andra studier med mikrobiologisk rational (Chen et al., 2022; Liu et al., 2020b).

Gällande förklaringsmodeller utgick fem av nio studier med mikrobiologisk rational utifrån modeller där nutritionsinterventionen tänks leda till en minskad inflammatorisk respons mot tarmmikrofloran (Chen et al., 2023; Liu et al., 2020b; Medina-Vera et al., 2018; Zhang et al., 2023; Zhao et al., 2018). Detta diskuterades i fyra av dessa studier kunna åstadkommas genom att prebiotiska ämnen i kosten främjar tillväxt av symbiotiska bakterier, som i sin tur bildar gynnsamma metaboliter och konkurrerar ut patogena bakterier, medan det i Liu et al. (2020b) diskuteras att effekt sker via kostens direkta påverkan på tarmens barriärfunktion. I en studie diskuteras direkta toxiska effekter av mikrobiella metaboliter och i en annan diskuteras fördelaktiga metaboliter utan specifikation för hur interventionen i fråga tänks leda till ökning av sådana metaboliter (Attaye et al., 2023; Karusheva et al., 2019). I en studie specificerades inte den mekanistiska kopplingen mellan nutrition och terapeutisk effekt då behandlingsmetoden utgått från utfallet av en maskininlärningsbaserad algoritm innefattandes mikrobiologiska variabler, men både metabola och inflammatoriska variabler antogs ha betydelse (Rein et al., 2022). I två studier menas att mikrobiologisk effekt på glykemi går helt eller delvis via den anorexogena peptiden GLP-1, som i sin tur påverkar ytterligare matintag (Ren et al., 2020; Zhao et al., 2018).

**Tabell 4. Resultattabell.**

Författare (årtal)	Studietyp (deltagare)	Intervention (duration)	Kontrollintervention	Klinisk effekt	Immunologisk effekt	Mikrobiologisk effekt	Glykemisk-mikrobiologisk korrelationsanalys
Attaya et al. (2023)	RCT (n = 151)	Proteinrik kost (12 veckor) †	Proteinrik kost	Nej	Ej undersökt	Mer fördelaktigt profil för mikrobiota serummetaboliter av proteinrik kost. Ökad AD (+2,4 %) av proteinrik kost.	Ej undersökt.
Chen et.al. (2023)	RCT (n = 17)	Fiberrik kost, akarbos och fysisk aktivitet (8 veckor) †	Information och kostråd (likas i energi och makronutrienter som I) enligt nationella riktlinjer ‡	Minskat FG* och HbA1c* jämfört med KI	Minskat IL1b, IL6, MCP-1 och TNF- $\alpha$ hos IG	Ökad AD, minskad F/B-kvot och förändring av relativ förekomst av taxa och FMG, hos IG.	Ej undersökt.
Frost et.al. (2019)	CT (n = 12)	Låg-kalorikost individanpassat träningsprogram (15 veckor)	Ingen	Minskat FG och HbA1c*	Ej undersökt	Ökad AD, förändrad BD och förändring av relativ förekomst av taxa.	Ej undersökt.
Kanushkova et al.(2019)	RCT (n = 12)	Kost med låg halt av BCAAs (4 veckor) †	Isokalorisk kost med hög halt av BCAAs	Minskad IR efter kost med låg halt av BCAAs	Ej undersökt	Förändring av relativ förekomst av taxa mellan behandlingsepokerma.	Ej undersökt.
Liu et.al. (2020b)	CT (n = 16)	Medelhavskost med <25 E% fett (24 veckor) †	Ingen	Minskat FG och HbA1c*	Ej undersökt	Förändring av relativ förekomst av taxa jämfört med baslinjen.	Ej undersökt.
Medina-Vera et.al.(2018)	RCT (n = 81)	Kost enligt riklinjer med pre-biotiska livsmedel (12 veckor) †	Samma kost som IG + placebo ‡	Minskat G-AUC och HbA1c jämfört med KI	Minskat CRP och AOA hos IG	Ökad AD, förändring av relativ förekomst av taxa hos IG.	Ej undersökt.
Rein et.al. (2022)	RCT (n = 23) & CT (n = 16)	Individanpassad medelhavskost (2+24 veckor) †	Standardiserad medelhavskost ‡	Minskat G-AUC* hos IG jämfört med KG (RCT). Minskat FG, HbA1c*, MBG och IR efter 24 veckor (CT).	Ej rapporterat	Ökad AD och förändring av relativ förekomst av taxa jämfört med baslinjen (CT).	Negativa korrelationer: FG—Eubacterium ventriosum (0,8) (CT), HbA1c—Propionatproducerande bakterier ( $r=-0,65$ ) (CT). Positiva korrelationer: FG—F/B-ratio ( $r=0,60$ ) (CT).
Ren et.al. (2020)	RCT (n = 45)	Mandelbaserad lägkohhydratkost (12 veckor) †	Lägkost ‡	Minskat HbA1c* hos IG jämfört med CG	Ej undersökt	Ökad AD och förändring av relativ förekomst av taxa jämfört med baslinjen hos både IG och KI.	Ej undersökt.
Wei et.al. (2022)	RCT (n = 98)	Kalorireducerad kost som del i fleraktoriell livsstilsinterventi on (52 veckor)	Information (inklusive kostråd) och konventionell diabetesvärd ‡	Minskat DLM hos båda grupper men hos fler i IG	Ej undersökt	Ökad AD, förändrad BD och minskad F/B-kvot hos både IG och KI och minskad gruppvarians inom IG efter 12 veckor. Minskat F/B-ratio för både IG och KG och minskad gruppvarians inom både IG och KG efter 52 veckor förändrad relativ förekomst av taxa.	Medierande koppling mellan tarmmikrobiologisk förändring och minskning av DLM efter tolv veckor, men denna koppling kunde ej valideras av en ytterligare analysmedet och ingen koppling sags mellan kliniska och mikrobiologiska utvär vid studiens senare målpunkter.
Zhang et.al. (2023)	RCT (n = 60)	Yoghurt berikad med vitamin-K2 (24 veckor) †	Information (inklusive kostråd) och konventionell diabetesvärd ‡	Minskat FG och HbA1c* hos IG jämfört med KG	Ej undersökt	Ökad artnämnd hos IG, Skillnad i BD mellan IG och KI och bättre biehållna artikledom hos IG jämfört med KI efter. Förändring av relativ förekomst av taxa jämfört med baslinjen. Mer fördelatkt profil för mikrobiella fäkalmetaboliter i IG.	Positiva korrelationer (SPCC 0,4 till 0,6): HbA1c— Sengalimassilia, FG—Geobacillus, Sengalimassilia; IR— Senegalibacter, Arthrobacter, Negativa korrelationer (SPCC -0,4 till -0,6): HbA1c—SCFAs, Asteroleplasma, Coprobacter; FG— korksyra, Dielma, Serratia; IR—Anaeroflum.
Zhao et.al. (2018)	RCT (n = 43)	Fiberrik kost och akarbos (12 veckor) †	Patientutbildning och isokaloriska kostråd utefter nationella riktlinjer samt akarbos ‡	Minskat FG (fram till dag 50), G-AUC (fram till dag 28) och HbA1c* hos IG jämfört med KG	Ej rapporterat	Minskat AD hos både IG och KI. Förändrad förekomst av taxa hos IG och KI. Förändring av funktionell gensammansättning. Förändrad koncentration av fäkalmetaboliter.	Negativa korrelationer: HbA1c—Förekomst och artmångfald av SCFA-producenter ( $r = -0,673$ ).

**Förkortningar**

AD (alfa-diversitet), AOA (antioxidativ aktivitet), BD (beta-diversitet), CRP (C-reaktiv protein), CT (klinisk prövning, "clinical trial"), DLM (bruk av diabetesläkemedel), FG (faste-glikos), G-AUC (glukos area-under-the-curve), IG (interventionsgrupp), IL-x (interleukin-variant), IR (insulinresistens), GKG (kontrollgrupp), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), PYY (peptid YY), RCT (randomiserad kontrollstudie "randomized controlled trial"), SCFAs (konjugerade fettsyror "short-chained fatty-acids"), Spearman's partial correlation coefficient (SPCC), TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha), \* (kliniskt signifikant resultat), † (intervention med mikrobiologisk rationell), ‡ (konventionell behandling som kontrollintervention)

## 5 Diskussion

### 5.1 Sammanfattning av huvudresultat

I denna scoping review identifierades totalt elva kliniska studier, varav åtta RCTer, undersökandes mikrobiologiska effekter och dess relevans vid nutritionsbehandling av DM2, publicerade år 2018–2023. I det samlade dataunderlaget noterades samtidig effekt på kliniska och mikrobiologiska utfallsmått för flera olika nutritionsbehandlingsmetoder och kopplingar där emellan kunde bekräftas i tre av fyra studier där detta prövades, men stor heterogenitet sågs gällande vilka variabler som sågs samvariera (tabell 4). Därtill kunde kausalitet för sambanden grovt bekräftas i två studier där detta prövades genom postkliniska valideringsexperiment (Zhang et al., 2023; Zhao et al., 2018). Resultatet visade också att när nutritionsbehandling utgick ifrån en mikrobiologisk rational så sågs kliniska effekter som överträffade konventionella nutritionsbehandlingsmetoder. Dessa metoder skiljde sig åt gällande angreppspunkt och behandlingsrational, där individanpassning utefter mikrobiologiska parametrar visade på mest lovande resultat.

### 5.2 Resultatdiskussion

Ett dissonant fynd i dataunderlaget observerades gällande den övergripande frågeställningen om relevansen av mikrobiologiska effekter för kliniskt resultat. En förutsättning för att kunna konstatera sådan relevans är samvariation mellan dessa utfall, vilket kunde bekräftas i tre av fyra studier som utförde korrelations- eller mediationsanalyser, medan det inte kunde bekräftas av Wei et al. (2022). Då orsaken till denna diskrepans är oklar är det också till viss del oklart vilken slutsats som besitter validitet.

Bland de tre studier som observerat signifikanta korrelationer mellan mikrobiologiska och kliniska utfall förelåg också heterogenitet med avseende till vilka parametrar som sammankopplats och sambanden sågs vara unika för respektive studie (tabell 4). En möjlig delförklaring till detta är stor interindividuell variation föreligger gällande tarmmikrofloran som visats kunna bero av både genetiska och kontextuella (miljö och beteende) skillnader (Bubier et al., 2021; Gupta et al., 2017).

Inkonsekventa fynd observerades också på makrometrisk nivå för studier i aktuellt dataunderlag med avseende till alfa-diversiteten (tabell 4). Hög alfa-diversitet har i en metaanalys kopplats till minskad risk för sjukdomskomplikationer vid DM2 och ser ut att kunna verka skyddande mot sjukdomsutveckling genom att främja stabilitet i tarmens mikroekologiska landskap (Hong et al., 2022; Frost et al., 2021). Ökad mikrobiell alfa-diversitet kan således potentiellt utgöra en framgångsfaktor vid DM2, men då konsekvent samvariation med klinisk effekt av behandling inte sågs för studierna i aktuellt dataunderlag förefaller det vara tveksamt att detta ska kunna sägas utgöra en terapeutisk mekanism (tabell 4).

Ett fynd som visade på frekvent samstämmighet mellan studier var ökad förekomst av SCFA-producerande taxa, vilket noterades i åtta av de nio studier som utförde taxonomisk analys på nivån av bakteriella släkten och som i tillägg observerade klinisk effekt av behandling (bilaga 3). I linje med detta har kopplingar mellan SCFA-producerande taxa, motsvarande metaboliter och glukosmetabolism även noterats och diskuterats i en scoping review av Palmnäs-Bédard et al. (2022) utifrån data från både kliniska studier och tvärsnittsstudier. Framväxt av SCFA-producerande taxa antas ofta ske via dietärt intag av prebiotiska ämnen såsom exempelvis kostfibrer och i en klinisk litteratursyntes av Salamone et al. (2021) ser det ut att föreligga ett terapeutiskt spann för denna ämnesgrupp om 14–64 g, där klinisk effekt sågs med samtidig ökning av fekala eller serologiska halter av SCFA. I aktuellt dataunderlag noterades fem nutritionsinterventioner använda fiberhalter inom detta spann, men klinisk effekt uteblev i en av dessa studier trots ett betydande fiberintag på 20g per dag (Attaye et al., 2023). Zhang et al. (2023)

noterade också ökad förekomst av SCFA-producerande taxa och dess metaboliter i tjocktarmen tillsammans med klinisk effekt efter behandling med menakinon-7 (vilket huvudsakligen antas tas upp i tunntarmen), men detta i kontexten av en lågfiberkost (< 7 g/dag), där mikrobiologisk effektmediering också kunde bekräftas i följdexperiment (Lyytinne & Linneberg, 2023). I studien av Rein et al. (2022) sågs också bättre klinisk effekt vid den diet som proportionerligt sett hade mindre halt av kostfiber (19 vs 38 g). Kliniska resultat sågs även där näringssintag inklusive kostfibrer kraftigt begränsats såsom i Frost et al. (2019) och det såg inte ut att föreligga någon additiv effekt när energireduktion kombinerades med ett högt fiberintag i en annan studie (Ziegler et al., 2015). Dessa inkonsekventa fynd och frånvaron av en universell och dosberoende klinisk effekt av prebiotiska ämnen kan delvis förklaras utifrån resultatet av en studie av Ďásková et al. (2023). I denna observerades interindividuell heterogenitet med avseende till klinisk effekt vid behandling med kostfibertillskott och detta kunde förklaras genom interindividuella skillnader gällande mikrobiologiska och serologiska parametrar (Ďásková et al., 2023). Sammantaget tyder detta på att det finns flera nutritionsterapeutiska vägar som går mot samma mål, men också att vägval kan behöva ta ansats utifrån individuella faktorer.

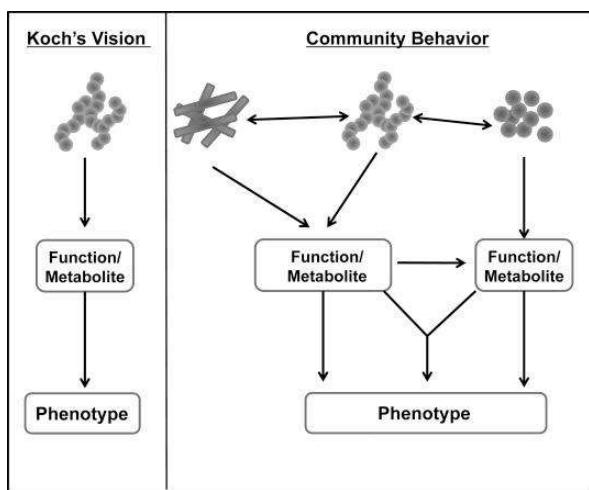
### *5.2.1 Rollen av individanpassad nutritionsbehandling utefter mikrobiologiska parametrar*

Att individuella skillnader behöver adresseras för att utjämna interindividuella responsskillnader kan tyckas tautologiskt och självtalat. Samtidigt ifrågasätter denna ansats rådande praxis med konceptet om interindividuellt applicerbara behandlingsrekommendationer där livsmedel universellt dikotomiseras som ”hälsosamma” eller ”ohälsosamma” inom olika gränsvärden. Den begränsade nyttan av universella kostrekommendationer diskuteras av bland annat Shoer et al. (2023) och ansatsen om individanpassning av kost vid DM2 utefter mikrobiologiska parametrar stöds av en litteraturöversikt av Zeinalian et al. (2022). Endast en studie i det aktuella dataunderlaget prövade en individualiserad nutritionsbehandling baserad på mikrobiologiska parametrar, medan övriga utgick från generiska modeller som inte individanpassades bortom patienternas preferenser. Denna studie av Rein et al. (2022) var också den enda som uppmätte nutritionsbehandlingens effekt på sjukdomsremission hos individuella deltagare vilket sågs hos en signifikant större andel (61 %) vid individanpassning jämfört med en studie som prövat motsvarande generiska modell (15 %; Esposito et al., 2014). Studien av Rein et al. (2022) hade förvisso få deltagare, men metoden har tidigare prövats i en studie av samma författargrupp och då hos 200 patienter med prediabetes, där kausal mediationsanlays också utfördes och som kunde visa på kopplingar mellan kliniskt utfall och specifika taxonomiska förändringar (Rein et al., 2022; Ben-Yacov et al., 2021, 2023). Konceptet som algoritmen i Rein et al. (2022) bygger på, det vill säga kopplingen mellan postprandiell glykemi, individuell mikrobiologisk kontext och kliniskt relevanta parametrar, har även validerats för personer med risk för incident DM2 av Skantze et al. (2023) samt hos friska av Tily et al. (2021). I den senare studien visade postprandiella glukosvar signifikant större samstämmighet med en prediktionsalgoritm som integrerar interindividuellt varierande parametrar, inklusive tarmmikrobiologisk aktivitet ( $r = 0,77$ ), jämfört med när hänsyn endast tas till måltidens energiinnehåll och näringssammansättning ( $r = 0,41$ ; Tily et al., 2021).

### *5.2.2 Kontextberoende variationer och Kochs postulat*

Konceptet om individanpassning relaterar också till observerad heterogenitet i det aktuella dataunderlaget med avseende till utfallet av studerade mikrobiologiska parametrar, vilket sågs trots att relativt homogen klinisk respons sågs på gruppennivå i studier med både liknande och kontrasterande behandlingsmetoder. Detta problem diskuteras av Gurung et al. (2020) att förekomma genomgripande i litteraturen och de lyfter att makrometriska mått såsom alfa-diversitet och taxonomiska fördelningskvoter inte visar konsekventa kopplingar med DM2 och att olika taxa ses vara kopplade till DM2 i olika studier, vilket speglar utfallet av analysen av aktuellt dataunderlag (Gurung et al., 2020). Dissonans ses även mellan resultat av större datasynteser där

olika taxa pekas ut som terapeutiska av en, men visas ha patologiskt samband i en annan (Gurung et al., 2020; Li & Li, 2023). Inkonsekventa fynd från olika studier gällande förändring av taxa och dess relation till DM2 är dock bara problematiskt utifrån perspektivet om att Kochs postulat ska uppfyllas, det vill säga att en specifik patogen kan isoleras från sjuka och att sjukdom orsakas hos friska efter exponering för samma patogen. Ussar et al. (2016) diskuterar denna ansats som problematiskt då tarmmikrofloran utgör ett ekosystem beståndes av funktionella nätverk mellan olika taxa, där specifika funktioner med patofysiologisk relevans kan vara delad, inte bara av flera individer utan också individer emellan (figur 3), vilket gör sökandet efter orsaker på nivån av enskilda taxonomiska enheter till ett vilospår. Avgörande för både patogenes och remission menas dock vara hur mikrobiologiska individer och nätverk interagerar med värdorganismen, vilket gör att genetiska faktorer och hälsotillstånd kan avgöra vilka mikrobiologiska förutsättningar som krävs (Ussar et al., 2016; Byndloss et al., 2018).



**Figur 3.** Kochs teori och teorin om mikrobiell samverkan.

Illustration av skillnaden mellan Kochs teori och teorin om mikrobiell samverkan i att förklara sjukdomsfenotyper. Hämtad från Ussar et al. (2016).

Om det inledande antagandet accepteras om att sjukdomsfenotypen vid DM2 i huvudsak utgörs av en defensiv immunologisk respons mot tarmmikrofloran, bör kosthållning riktas mot att främja symbios mellan kroppen och dessa mikroorganismer, vilket istället ger immunologisk tolerans. Fokus behöver följaktligen gå bortom specifika taxonomiska förändringar och istället riktas mer mot mätning av immunologisk respons av behandling och sådan mätning utfördes och rapporterades endast hos två studier i aktuellt dataunderlag (tabell 3). Sådant fokusskifte kan vara av fördel då samma bakterier kan agera både i symbios och parasitär beroende på kontext och även bakterier som nästan universellt benämns som symbiotiska kan agera opportunistiskt beroende på sammanhang (Dey & Ray Chaudhuri, 2023). Exempelvis sågs det fiberspjälkande släktet *Ruminococcus* frekvent öka i förekomst i studier från aktuellt dataunderlag tillsammans med god klinisk effekt och stora studier visar också på att de uppvisar negativ samvariation med prevalens av DM2 (Gurung et al., 2020; Li & Li, 2023). Samtidigt har det visats att dessa bakterier, specifikt *Ruminococcus gnavus*, också kan leva uteslutande på de polysackarider som utgör stommen i tarmens slembarriär, vilket blir problematiskt om dessa mikrober uppnår stor virulens, exempelvis (potentiellt) via ett för stort intag av mikrobiellt tillgängliga kolhydrater eller att de blir opportunister vid brist på sådana kolhydrater, om dessa bakterier antas förekomma i betydande antal hos en individ (Crost et al., 2013). Vissa studier kopplar också specifikt *Ruminococcus gnavus* till DM2, samt till irritabel tarmsjukdom, där patientgrupper med den senare sjukdomen också ofta ses dra fördel av minskad dietär halt av mikrobiellt tillgängliga kolhydrater (Zhai et al., 2023; Van Lanen et al., 2021). Ökad halt av fekala kolhydrater och mikrobiell kolhydratmetabolism har visats vara kopplat till insulinresistens, specifikt gällande sådana

kolhydrater som kan nyttjas av värdorganismen, vilket också var kopplat inflammatorisk respons hos denna (Takeuchi et al., 2023). Intressant nog sågs starkast koppling till xylos, vilket bildas vid bakteriell metabolism av arabinoxylan, en vanlig komponent i cerealiens kostfiber (Takeuchi et al., 2023).

Generellt sett kan ett överskott på nutrienter tänkas ge en mikroekologisk kontext som främjar taxa med en kompetitiv strategi i relation till värdorganismen, vilket diskuteras av Wasielewski et al. (2016). Likväl kan näringssbrist också underminera förutsättningarna för kroppen till att upprätthålla de mekanismer som Byndloss et al. (2018) diskuterar krävs för att stävja mikrobiell opportunism. Således skulle istället en kontext där endast lättare näringssbrist råder kunna tänkas främja symbiotiskt inrikta mikrober som genom metabolism av komplexa nutrienter skjuter till för mellanskillnaden. Om dessa tre premisser godtas kan således den basala dietetiska principen om att intag av energi och nutrienter bör matchas så nära som möjligt utefter individuellt behov, fortfarande tänkas gälla i kontexten av en mikrobiologiskt integrerad nutritionsbehandlingsmodell. Perspektivskiftet kan dock potentiellt öppna upp för fler möjligheter till problematisering av nutritionella faktorer på klinisk nivå när otillfredsställande resultat ses, men mer forskning behövs här.

### *5.2.3 Kvarstående kunskapsluckor och utmaningar för framtida klinisk forskning*

Flera betydande kunskapsluckor framträdde i aktuell studie. Det första som noterades var bristen på korrelations- och mediationsanalys mellan mikrobiologiska och kliniska utfall hos merparten av studierna i dataunderlaget (tabell 4). Sådan analys bör utföras i framtida studier för att kunna pröva om observerade samvariationer mellan dessa utfall är tillräckligt starka för att kunna sägas vara kausala och kontextberoende, snarare än rent associativa. Vidare bör kausalitet för observerade samband ytterligare prövas i postkliniska valideringsexperiment likt i Zhang et al. (2023) och Zhao et al. (2018).

Heterogenitet förelåg gällande diskuterade mekanismer för mikrobiologisk effektmediering i dataunderlaget, vilket också ser ut att vara en spegelbild av läget för den samlade litteraturen på området där flera olika och potentellt sammankopplade mekanismer undersökts (Utzschneider et al., 2016). En immunologisk mekanism diskuterades hos majoriteten av studierna i dataunderlaget som utgått från mikrobiologiska rationaler, men bara två studier sökte sedan att uppmäta och rapportera förändringar av relaterade parametrar (tabell 4). Forskning behövs således som söker främja enighet gällande verksamma mekanismer för kliniska effekter och därtill erfordras konsekvent mätning och rapportering av relaterade parametrar i påföljande kliniska studier.

Framtida studier behöver också bejaka att disproportion kan föreligga mellan mikrobiell biomassa och dess immunologiska relevans gentemot kroppens immunförsvar. Tjocktarmen härbärgerar 99 procent av total mikrobiella biomassa och samtliga studier i aktuellt dataunderlag utförde taxonomisk analys från fekalprover, vilket innebär att distala förändringar antas ha huvudsaklig patologisk relevans medan proximala förändringar till stor del ignoreras (Sender et al., 2016). Shoer et al. (2023) framhåller detta som problematiskt och visar i sin studie också att diskrepans föreligger mellan munnen och tjocktarmens mikroflora bortom biomassa, där den förstnämnda visas vara mer dynamisk när analys görs på funktionell nivå och den senare när analys görs på taxonomisk nivå och författarna fann korrelationer mellan specifika orala taxa och glykemi. Till stöd för proximala mikroflorans relevans visar metaanalyser på att det kan föreligga en tvåvägskoppling mellan periodontit och DM2 och att periodontal behandling ger kliniskt signifikant effekt på glykemi vid DM2 (Stöhr et al., 2021; Dhingra & Jeng, 2023). Kopplingen mellan periodontit och glykemi ser även ut att föreligga hos individer utan diabetes (Zhao et al., 2023). Forskning finns också som visar på mindre oral känslighet för dietärt fett hos patienter med DM2, vilket kopplats till specifika mikrobiologiska metaboliter kring tungans smaklökar (Besnard et al., 2020).

På samma tema om relationen mellan biomassa och klinisk relevans finns också forskning som indikerar på att eukaryota organismer i tarmmikrofloran kan spela en avgörande patofysiologisk roll vid DM2, trots att dessa endast utgör en promille av den totala tarmmikrofloran (Bao et al., 2023; Tian et al., 2023). Förändringar hos eukarya missas vanligen i mätningar då artbestämmande genanalyser oftast utgår exklusivt från prokaryota taxonomiska indikatorer (vanligen varianter på 16s rRNA, vilket exklusivt förekommer hos bakterier och arkéer) och endast tre studier använde metagenomisk sekvensering (Sting et al., 2019; Attaye et al., 2023; Rein et al., 2022; Zhao et al., 2018). Ingen av dessa tre rapporterade dock prevalens eller förändring av taxa bortom den prokaryota domänen (Attaye et al., 2023; Rein et al., 2022; Zhao et al., 2018). Frågor kvarstår således gällande den kliniska relevansen av mer proximala mikrobiologiska nischer i mag-tarmkanalen och gällande mikrobiologiska förändringar bortom den prokaryota domänen. Detta erfordrar ökad användning av mer inkluderande sekvenseringsmetoder, såsom metegenomisk sekvensering, samt analys av samtliga erhållna data av dessa, i kommande studier.

Merparten av studier i aktuellt dataunderlag nyttjade fysiska (motion/träning) eller farmakologiska kombinationsbehandlingsmetoder (tabell 3) där samvariation mellan observerade mikrobiologiska och kliniska utfall också påvisats när dessa prövats som monointervention i andra studier (Liu et al., 2020a; Lee et al., 2021). Kombinationsbehandling diskuteras kunna ha kliniska fördelar, men från ett metodologiskt perspektiv gör detta samtidigt att frågor om rena effekter av inkluderade nutritionsbehandlingsmetoder inte kan besvaras (Fujiwara et al., 2019).

Då alla studier utom fyra exkluderade deltagare med svår diabetes och sju inte undersökte sjukdomsduration, en avgörande prognostisk parameter, kvarstår också frågor om vilken effekt som nutritionsbehandling kan ha på tarmmikrofloran och kliniskt utfall hos mer sjuka och svårbehandlade patienter (Kalra et al., 2021). För kommande forskning erfordras således subgruppsanalyser av resultat för populationer med hög varians av sjukdomsgrad och -duration.

Att hänsyn till interindividuell heterogenitet gällande tarmmikrobiologisk kontext bara togs i en av studierna i dataunderlaget indikerar att individanpassad nutrition fortfarande är ett relativt outforskat område, där fler RCTer behövs för att pröva nyttan av sådan behandling jämfört med olika generiska rekommendationer (Rein et al., 2022).

Slutligen behöver resultat av interventioner följas upp även på längre sikt och en svaghet i aktuellt dataunderlag var att endast en av elva inkluderade studier undersökte en period bortom sex månader vilket gör att långsiktig stabilitet och relevans av observerade effekter är okända (tabell 3).

## 5.3 Metoddiskussion

### 5.3.1 Styrkor

En styrka hos metoden för aktuell studie var att formatet scoping review möjliggjorde kartläggning och överblick över aktuell klinisk forskning med fokus på studerade metoder och deras övergripande skillnader och likheter, i relation till syftet att undersöka mikrobiologiska effekter och dess relevans vid DM2 (Forsberg & Wengström, 2016). Detta format möjliggjorde också identifiering av ett forskningsområde som visar god potential men där få studier gjorts: nutritionsbehandlingsmodeller som personanpassats utefter individuell mikrobiologisk kontext vid DM2 (Forsberg & Wengström, 2016).

God styrka fanns också hos dataunderlaget i relation till att besvara valda frågeställningar, då väl valda kontrollgrupper nyttjades i nästan alla inkluderade studier. Merparten utgick från data insamlad från randomiserade kliniska prövningar, men en kontrollgrupp genererades också för en av de enarmade kliniska prövningarna internt genom stratifiering av deltagare utefter följsamhet. Analys mot kontrollgrupp möjliggör bland annat att det med större säkerhet kan uteslutas att observerade kliniska och mikrobiologiska fynd förklaras av slump, naturlig variation eller

ospecifika kontextuella effekter (såsom placebo, Hawthorne-effekt, etc.). Detta utgör en grundförutsättning för att påföljande korrelationsanalyser ska få validitet i relation till nutritionsbehandlingens roll i studerade samband.

I studier där mikrobiologiskt riktade metoder prövades utgjordes kontrollbehandlingen också ofta av konventionella behandlingsmetoder med vidspredd klinisk användning och observerade skillnader med klinisk signifikans i samtliga av dessa studier gör slutsatsen om att mikrobiologisk teori visar potential till att kunna förbättra klinisk praxis välgrundad.

### 5.3.2 Begränsningar

En begränsning med aktuell litteratursyntes är att kritisk analys av individuella studier och sammanvägning av resultat i form av metaanalys inte faller inom ramen för en scoping review (Tricco et al., 2018). Observerad heterogenitet med avseende till population och metod för studier i aktuellt dataunderlag prekluderar således slutsatser om systematiska korrelationer mellan mikrobiologiska och kliniska parametrar, samt gällande effektskillnader mellan mikrobiologiska och konventionella nutritionsbehandlingsmetoder, bortom att indikation finns utifrån aktuell datasyntes.

En betydande brist i aktuellt dataunderlag var också att endast den fekala mikrofloran studerades och att prevalens och förändring gällande eukarya, arkéer och virus inte dokumenterades av någon av de inkluderade studierna. Detta innebär att risk finns för att tillgänglig evidens ger en snedvriden bild, då relevans endast antas för förändringar i den distala delen av tarmen och i den prokaryota domänen.

Brister i sökstrategin identifierades också post-hoc för aktuell studie, där fyra artiklar som uppfyllde inklusionskriterier hittades under litteratursökningsprocessen för analysdelen. Den första artikeln återfanns inte i aktuell sökning på grund av att studiepopulationens sjukdomskarakteristik beskrevs som metabolt syndrom i titel och abstrakt, men där det sedan framgick i studiens metodbeskrivning att inklusionskriterium var patienter med DM2, som i tillägg också hade ytterligare karakteristik överensstämmande med metabolt syndrom. Den andra studien missades på grund av att författarna använt söktermen "clinical studies" för att beskriva sin övergripande design. Dessa två studier undersökte effekten av proteinreducerad kost respektive personanpassad kost utefter mikrobiologiska parametrar (Ferraz-Bannitz et al., 2022; Meleshko et al., 2022). De två sista studierna missades på grund av att studiedesign klassificerades som "pilot project" i MeSH och studerade effekten av medelhavskost respektive en kostmodell grundad i traditionell kinesisk medicin (Ismael et al., 2021; Lou et al., 2022). Aktuell studie kan således inte sägas ha täckt in all litteratur på området inom valt tidsintervall. En reviderad sökstrategi återfinns i bilaga 2.

## 5.4 Uppsatsens resultat i relation till dietistprofessionen

Resultatet i aktuell studie ger indikation på att integrering av mikrobiologisk teori inom klinisk nutrition har potential till att kunna förbättra praxis vid behandling av DM2. Realisering av denna potential är dock beroende av kunskapsinhämtning från detta forskningsfält av verksamma dietister och omsättning av inhämtad kunskap till klinisk nytta. Neale och Tapsell (2019) understryker betydelsen av förmågan hos individuella dietister till att söka evidensbaserad information och översätta den till klinisk kunskap. Emellertid finns indikatorer i internationell litteratur som tyder på att svårigheter och osäkerhet upplevs inom yrkeskåren gällande denna process och att tid till detta ofta inte finns avsatt på arbetsplatser (Young et al., 2020; Soguel et al., 2019).

En ytterligare utmaning diskuteras vara att kunskap i detta fall också måste inhämtas från ett forskningsfält som ligger utanför huvudsakligt kompetensområde och i linje med detta fann

Williams et al. (2023) att osäkerhet tycks föreligga bland dietister gällande tarmmikrofloran och att utbildande insatser kan vara aktuella om forskning fortsätter att stödja klinisk relevans (Harvie et al., 2017). Klinisk praxis inom dietetik sker ofta inom ramar av mer övergripande kliniska riktlinjer, men indikation fanns i aktuellt dataunderlag om att nutritionsbehandling kan behöva individanpassas bortom personlig preferens och att för strikt följsamhet till kliniska riktlinjer då potentiellt kan utgöra en begränsande faktor för remission (Dworatzek et al., 2023; Rein et al., 2022). Rådande nutritionsteoretiska ramverk kan således behöva utvidgas och en mer hypotesprövande klinisk ansats i relation till livsmedel och kostmönster utifrån ett mikrobiologiskt perspektiv, informerad av tillgänglig klinisk evidens, föreslås utifrån den forskning som analyserats i denna studie.

Avslutningsvis är det författarnas förhoppning att aktuell studie kan bidra till dietisters upprätthållande av det yrkesetiska ansvaret att hålla sig införstådd med de ständigt utvecklande vetenskapliga områdena inom nutrition och dietetik (Dietisternas Riksförbund, 2022).

## 6 Konklusion

Tre slutsatser kan dras från resultatet av denna studie gällande mikrobiologiska effekter och dess relevans vid nutritionsbehandling av DM2, men dessa dras med viss försiktighet med hänsyn till metodologiska val och tillkortakommanden. Den första är att positiv klinisk effekt kan uppnås genom flera olika nutritionsterapeutiska angreppssätt och att sådan effekt ses trots heterogenitet gällande observerade mikrobiologiska utfall. Den andra är att även om samband mellan kliniska och mikrobiologiska utfall påvisats och att grov indikation på kausalitet ges av postkliniska valideringsexperiment, förefaller sambanden vara komplexa och således otillräckligt utredda. Den tredje slutsatsen är att även om otillräcklig förståelse för dessa samband föreligger och att enighet inte råder gällande diskuterade mekanismer, indikerar resultatet av granskade kliniska studier ändå att integreringen av ett mikrobiologiskt perspektiv i nutritionsbehandlingsprocessen redan förmår att förbättra rådande praxis. Betydande kunskapsluckor kvarstår dock tillsammans med olika hinder i kunskapsflödet mellan forskning och klinisk verksamhet, vilket bör adresseras för att aktuell och framtida forskning om tarmmikrofloran bättre ska kunna omsättas till klinisk nytta.

## 7 Referenser

- Abu-Ashour, W., Twells, L., Valcour, J., Randell, A., Donnan, J., Howse, P., & Gamble, J.-M. (2017). The association between diabetes mellitus and incident infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 5(1), e000336–e000336. <https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2016-000336>
- Al-Ibrahim, A. A., & Jackson, R. T. (2019). Healthy eating index versus alternate healthy index in relation to diabetes status and health markers in U.S. adults: NHANES 2007-2010. *Nutrition Journal*, 18(1), 26–26. <https://doi.org/10.1186/s12937-019-0450-6>
- Al-Mrabeh A. (2020). Pathogenesis and remission of type 2 diabetes: what has the twin cycle hypothesis taught us?. *Cardiovascular endocrinology & metabolism*, 9(4), 132–142. <https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000201>
- AlShahrani, M. (2021). Prevalence of obesity and overweight among type 2 diabetic patients in Bisha, Saudi Arabia. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 10(1), 143–148. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_1349\\_20](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1349_20)
- Attaye, I., Lassen, P. B., Adriouch, S., Steinbach, E., Patino-Navarret, R., Davids, M., Alili, R., Jacques, F., Benzeguir, S., Belda, E., Nemet, I., Anderson, J. T., Alexandre-

- Heymann, L., Greyling, A., Larger, E., Hazen, S. L., van Oppenraaij, S. L., Tremaroli, V., Beck, K., ... Nieuwdorp, M. (2023). Protein supplementation changes gut microbial diversity and derived metabolites in subjects with type 2 diabetes. *IScience*, 26(8), 107471–107471. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107471>
- Bao, L., Zhang, Y., Zhang, G., Jiang, D., & Yan, D. (2023). Abnormal proliferation of gut mycobiota contributes to the aggravation of Type 2 diabetes. *Communications Biology*, 6(1), 226–226. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04591-x>
- Barthold, D., Brouwer, E., Barton, L. J., Arterburn, D. E., Basu, A., Courcoulas, A., Crawford, C. L., Fedorka, P. N., Fischer, H., Kim, B. B., Mun, E. C., Murali, S. B., Reynolds, K., Yoon, T. K., Zane, R. E., & Coleman, K. J. (2022). Minimum Threshold of Bariatric Surgical Weight Loss for Initial Diabetes Remission. *Diabetes Care*, 45(1), 92–99. <https://doi.org/10.2337/dc21-0714>
- Bawadi, H., Al-Bayyari, N., Tayyem, R., & Shi, Z. (2022). Protein Intake Among Patients with Insulin-Treated Diabetes is Linked to Poor Glycemic Control: Findings of NHANES Data. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 15, 767–775. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S316953>
- Bellou, V., Belbasis, L., Tzoulaki, I., & Evangelou, E. (2018). Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PloS One*, 13(3), e0194127–e0194127. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194127>
- Ben-Yacov, O., Godneva, A., Rein, M., Shilo, S., Kolobkov, D., Koren, N., Cohen Dolev, N., Travinsky Shmul, T., Wolf, B. C., Kosower, N., Sagiv, K., Lotan-Pompan, M., Zmora, N., Weinberger, A., Elinav, E., & Segal, E. (2021). Personalized Postprandial Glucose Response-Targeting Diet Versus Mediterranean Diet for Glycemic Control in Prediabetes. *Diabetes Care*, 44(9), 1980–1991. <https://doi.org/10.2337/dc21-0162>
- Ben-Yacov, O., Godneva, A., Rein, M., Shilo, S., Lotan-Pompan, M., Weinberger, A., & Segal, E. (2023). Gut microbiome modulates the effects of a personalised postprandial-targeting (PPT) diet on cardiometabolic markers: a diet intervention in pre-diabetes. *Gut*, 72(8), 1486–1496. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-329201>
- Besnard, P., Christensen, J. E., Bernard, A., Simoneau-Robin, I., Collet, X., Verges, B., & Burcelin, R. (2020). Identification of an oral microbiota signature associated with an impaired orosensory perception of lipids in insulin-resistant patients. *Acta Diabetologica*, 57(12), 1445–1451. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01567-9>
- Boels, A. M., Rutten, G., Cleveringa, F., van Avendonk, M., & Vos, R. (2021). Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Is Associated With Barriers to Activity and Worse Health Status: A Cross-Sectional Study in Primary Care. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 12, 573235–573235. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.573235>
- Bubier, J. A., Chesler, E. J., & Weinstock, G. M. (2021). Host genetic control of gut microbiome composition. *Mammalian genome : official journal of the International Mammalian Genome Society*, 32(4), 263–281. <https://doi.org/10.1007/s00335-021-09884-2>
- Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Tuohy, K. M., Chabo, C., Waget, A., Delmée, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferrières, J., Tanti, J.-F., Gibson, G. R., Casteilla, L., ... Burcelin, R.

- (2007). Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes*, 56(7), 1761–1772. <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
- Cao, Z., Sugimura, N., Burgermeister, E., Ebert, M. P., Zuo, T., & Lan, P. (2022). The gut virome: A new microbiome component in health and disease. *EBioMedicine*, 81, 104113–104113. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104113>
- Chang, C. R., Francois, M. E., & Little, J. P. (2019). Restricting carbohydrates at breakfast is sufficient to reduce 24-hour exposure to postprandial hyperglycemia and improve glycemic variability. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 109(5), 1302–1309. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy261>
- Chen, L., Liu, B., Ren, L., Du, H., Fei, C., Qian, C., Li, B., Zhang, R., Liu, H., Li, Z., & Ma, Z. (2023). High-fiber diet ameliorates gut microbiota, serum metabolism and emotional mood in type 2 diabetes patients. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1069954–1069954. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1069954>
- Chumakova-Orin, M., Vanetta, C., Moris, D. P., & Guerron, A. D. (2021). Diabetes remission after bariatric surgery. *World Journal of Diabetes*, 12(7), 1093–1101. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i7.1093>
- Churuangsuk, C., Hall, J., Reynolds, A., Griffin, S. J., Combet, E., & Lean, M. E. J. (2022). Diets for weight management in adults with type 2 diabetes: an umbrella review of published meta-analyses and systematic review of trials of diets for diabetes remission. *Diabetologia*, 65(1), 14–36. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05577-2>
- Consoli, A., & Formoso, G. (2023). Patient perceptions of insulin therapy in diabetes self-management with insulin injection devices. *Acta Diabetologica*, 60(5), 705–710. <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02054-7>
- Crost, E. H., Tailford, L. E., Le Gall, G., Fons, M., Henrissat, B., & Juge, N. (2013). Utilisation of mucin glycans by the human gut symbiont *Ruminococcus gnavus* is strain-dependent. *PloS One*, 8(10), e76341–e76341. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076341>
- Crudele, L., Gadaleta, R. M., Cariello, M., & Moschetta, A. (2023). Gut microbiota in the pathogenesis and therapeutic approaches of diabetes. *EBioMedicine*, 97, 104821–104821. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104821>
- Cruz-Pineda, W. D., Parra-Rojas, I., Rodríguez-Ruiz, H. A., Illades-Aguiar, B., Matia-García, I., & Garibay-Cerdenares, O. L. (2022). The regulatory role of insulin in energy metabolism and leukocyte functions. *Journal of Leukocyte Biology*, 111(1), 197–208. <https://doi.org/10.1002/JLB.2RU1220-847R>
- Dal Canto, E., Ceriello, A., Rydén, L., Ferrini, M., Hansen, T. B., Schnell, O., Standl, E., & Beulens, J. W. (2019). Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *European Journal of Preventive Cardiology*, 26(2\_suppl), 25–32. <https://doi.org/10.1177/2047487319878371>
- Dambha-Miller, H., Hounkpatin, H. O., Stuart, B., Farmer, A., & Griffin, S. (2023). Type 2 diabetes remission trajectories and variation in risk of diabetes complications: A

- population-based cohort study. *PLoS one*, 18(8), e0290791.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290791>
- Daousi, C., Casson, I. F., Gill, G. V., MacFarlane, I. A., Wilding, J. P. H., & Pinkney, J. H. (2006). Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgraduate Medical Journal*, 82(966), 280–284.  
<https://doi.org/10.1136/pmj.2005.039032>
- Delpino, F. M., Figueiredo, L. M., Bielemann, R. M., da Silva, B. G. C., dos Santos, F. S., Mintem, G. C., Flores, T. R., Arcêncio, R. A., & Nunes, B. P. (2022). Ultra-processed food and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *International Journal of Epidemiology*, 51(4), 1120–1141.  
<https://doi.org/10.1093/ije/dyab247>
- Dey, P., & Ray Chaudhuri, S. (2023). The opportunistic nature of gut commensal microbiota. *Critical Reviews in Microbiology*, ahead-of-print(ahead-of-print), 1–25.  
<https://doi.org/10.1080/1040841X.2022.2133987>
- Dhingra, K., & Jeng, J.-H. (2023). Does periodontal treatment improve glycaemic control in periodontitis patients with diabetes mellitus? *Evidence-Based Dentistry*, 24(1), 12–14. <https://doi.org/10.1038/s41432-023-00863-x>
- Dietisternas Riksförbund. (2022). *Etisk kod för dietister*. DRF. [https://drf.nu/wp-content/uploads/2022/03/Etisk\\_kodex\\_slutversion\\_2022.pdf](https://drf.nu/wp-content/uploads/2022/03/Etisk_kodex_slutversion_2022.pdf)
- Donnelly, J. P., Nair, S., Griffin, R., Baddley, J. W., Safford, M. M., Wang, H. E., & Shapiro, N. I. (2017). Association of Diabetes and Insulin Therapy With Risk of Hospitalization for Infection and 28-Day Mortality Risk. *Clinical Infectious Diseases*, 64(4), 435–442.  
<https://doi.org/10.1093/cid/ciw738>
- Du, L., Li, Q., Yi, H., Kuang, T., Tang, Y., & Fan, G. (2022). Gut microbiota-derived metabolites as key actors in type 2 diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 149, 112839–112839. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112839>
- Dworatzek, P. D. N., Mori, M., & Mellet, S. (2023). Canadian Registered Dietitians' Utilization of the 2018 Diabetes Canada Nutrition Therapy Clinical Practice Guidelines: A Cross-sectional Study. *Canadian Journal of Diabetes*, 47(6), 482–489.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2023.04.007>
- Edgar, L., Akbar, N., Braithwaite, A. T., Krausgruber, T., Gallart-Ayala, H., Bailey, J., Corbin, A. L., Khoyratty, T. E., Chai, J. T., Alkhalil, M., Rendeiro, A. F., Ziberna, K., Arya, R., Cahill, T. J., Bock, C., Laurencikiene, J., Crabtree, M. J., Lemieux, M. E., Riksen, N. P., ... Choudhury, R. P. (2021). Hyperglycemia Induces Trained Immunity in Macrophages and Their Precursors and Promotes Atherosclerosis. *Circulation (New York, N.Y.)*, 144(12), 961–982.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046464>
- Ellis, K., Mulnier, H., & Forbes, A. (2018). Perceptions of insulin use in type 2 diabetes in primary care: a thematic synthesis. *BMC Family Practice*, 19(1), 70–70.  
<https://doi.org/10.1186/s12875-018-0753-2>
- En Li Cho, E., Ang, C. Z., Quek, J., Fu, C. E., Lim, L. K. E., Heng, Z. E. Q., Tan, D. J. H., Lim, W. H., Yong, J. N., Zeng, R., Chee, D., Nah, B., Lesmana, C. R. A., Bwa, A. H.,

- Win, K. M., Faulkner, C., Aboona, M. B., Lim, M. C., Syn, N., ... Loomba, R. (2023). Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Gut*, 72(11), 2138–2148. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330110>
- Erpeldinger, S., Rehman, M. B., Berkhout, C., Pigache, C., Zerbib, Y., Regnault, F., Guérin, E., Supper, I., Cornu, C., Kassaï, B., Gueyffier, F., & Boussageon, R. (2016). Efficacy and safety of insulin in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Endocrine Disorders*, 16(1), 39–39. <https://doi.org/10.1186/s12902-016-0120-z>
- Esfandiar, Z., Hosseini-Esfahani, F., Mirmiran, P., & Azizi, F. (2022). Diet quality indices and the risk of type 2 diabetes in the Tehran Lipid and Glucose Study. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 10(5), e002818-. <https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2022-002818>
- Esposito, K., Maiorino, M. I., Petruzzo, M., Bellastella, G., & Giugliano, D. (2014). The Effects of a Mediterranean Diet on the Need for Diabetes Drugs and Remission of Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: Follow-up of a Randomized Trial. *Diabetes Care*, 37(7), 1824–1830. <https://doi.org/10.2337/dc13-2899>
- Evert, A. B., Dennison, M., Gardner, C. D., Garvey, W. T., Lau, K. H. K., MacLeod, J., Mitri, J., Pereira, R. F., Rawlings, K., Robinson, S., Saslow, L., Uelmen, S., Urbanski, P. B., & Yancy, J. (2019). Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*, 42(5), 731–754. <https://doi.org/10.2337/dci19-0014>
- Faith, J. J., Guruge, J. L., Charbonneau, M., Subramanian, S., Seedorf, H., Goodman, A. L., Clemente, J. C., Knight, R., Heath, A. C., Leibel, R. L., Rosenbaum, M., & Gordon, J. I. (2013). The Long-Term Stability of the Human Gut Microbiota. *Science (American Association for the Advancement of Science)*, 341(6141), 44–44. <https://doi.org/10.1126/science.1237439>
- Falà, A. K., Álvarez-Ordóñez, A., Filloux, A., Gahan, C. G. M., & Cotter, P. D. (2022). Quorum sensing in human gut and food microbiomes: Significance and potential for therapeutic targeting. *Frontiers in Microbiology*, 13, 1002185–1002185. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1002185>
- Ferraz-Bannitz, R., Beraldo, R. A., Peluso, A. A., Dall, M., Babaei, P., Foglietti, R. C., Martins, L. M., Gomes, P. M., Marchini, J. S., Suen, V. M. M., de Freitas, L. C. C., Navegantes, L. C., Pretti, M. A. M., Boroni, M., Treebak, J. T., Mori, M. A., Foss, M. C., & Foss-Freitas, M. C. (2022). Dietary Protein Restriction Improves Metabolic Dysfunction in Patients with Metabolic Syndrome in a Randomized, Controlled Trial. *Nutrients*, 14(13), 2670-. <https://doi.org/10.3390/nu14132670>
- Ferrell, J. M., & Chiang, J. Y. L. (2019). Understanding Bile Acid Signaling in Diabetes: From Pathophysiology to Therapeutic Targets. *Diabetes & Metabolism Journal*, 43(3), 257–272. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0043>
- Flynn, C. R., Albaugh, V. L., Cai, S., Cheung-Flynn, J., Williams, P. E., Brucker, R. M., Bordenstein, S. R., Guo, Y., Wasserman, D. H., & Abumrad, N. N. (2015). Bile diversion to the distal small intestine has comparable metabolic benefits to bariatric surgery. *Nature Communications*, 6(1), 7715–7715. <https://doi.org/10.1038/ncomms8715>

Forsberg, C., & Wengström, Y. (2016). *Att göra systematiska litteraturstudier: värdering, analys och presentation av omvårdnadsforskning* (4. rev. utg.). Natur & kultur.

Franz, M. J., Boucher, J. L., Rutten-Ramos, S., & VanWormer, J. J. (2015). Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(9), 1447–1463.  
<https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.02.031>

Fridman, M., Lucas, M. E., Paprocki, Y., Dang-Tan, T., & Iyer, N. N. (2020). Impact of Weight Change in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: A Literature Review and Critical Analysis. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR*, 12, 555–566.  
<https://doi.org/10.2147/CEOR.S266873>

Frost, F., Storck, L. J., Kacprowski, T., Gärtner, S., Rühlemann, M., Bang, C., Franke, A., Völker, U., Aghdassi, A. A., Steveling, A., Mayerle, J., Weiss, F. U., Homuth, G., & Lerch, M. M. (2019). A structured weight loss program increases gut microbiota phylogenetic diversity and reduces levels of Collinsella in obese type 2 diabetics: A pilot study. *PloS one*, 14(7), e0219489. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219489>

Frost, F., Kacprowski, T., Rühlemann, M., Pietzner, M., Bang, C., Franke, A., Nauck, M., Völker, U., Völzke, H., Dörr, M., Baumbach, J., Sendler, M., Schulz, C., Mayerle, J., Weiss, F. U., Homuth, G., & Lerch, M. M. (2021). Long-term instability of the intestinal microbiome is associated with metabolic liver disease, low microbiota diversity, diabetes mellitus and impaired exocrine pancreatic function. *Gut*, 70(3), 522–530.  
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322753>

Fu, Y., Maianu, L., Melbert, B. R., & Garvey, W. T. (2004). Facilitative glucose transporter gene expression in human lymphocytes, monocytes, and macrophages: a role for GLUT isoforms 1, 3, and 5 in the immune response and foam cell formation. *Blood cells, molecules & diseases*, 32(1), 182–190. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2003.09.002>

Fujisaka, S., Ussar, S., Clish, C., Devkota, S., Dreyfuss, J. M., Sakaguchi, M., Soto, M., Konishi, M., Softic, S., Altindis, E., Li, N., Gerber, G., Bry, L., & Kahn, C. R. (2016). Antibiotic effects on gut microbiota and metabolism are host dependent. *The Journal of clinical investigation*, 126(12), 4430–4443. <https://doi.org/10.1172/JCI86674>

Fujiwara, Y., Eguchi, S., Murayama, H., Takahashi, Y., Toda, M., Imai, K., & Tsuda, K. (2019). Relationship between diet/exercise and pharmacotherapy to enhance the GLP-1 levels in type 2 diabetes. *Endocrinology, diabetes & metabolism*, 2(3), e00068.  
<https://doi.org/10.1002/edm2.68>

Gaeini, Z., Bahadoran, Z., & Mirmiran, P. (2022). Saturated Fatty Acid Intake and Risk of Type 2 Diabetes: An Updated Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 13(6), 2125–2135.  
<https://doi.org/10.1093/advances/nmac071>

Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6275.  
<https://doi.org/10.3390/ijms21176275>

Ganesan, K., Rana, M. B. M., & Sultan, S. (2023). Oral Hypoglycemic Medications. I StatPearls. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482386/>

Gatineau M, Hancock C, Holman N, Outhwaite H, Oldridge L, Christie A, Ells L. (2014). *Adult obesity and type 2 diabetes* (PHE publications gateway number: 2014211) Oxford: Public Health England. <https://www.gov.uk/government/publications/adult-obesity-and-type-2-diabetes>

Giri, B., Dey, S., Das, T., Sarkar, M., Banerjee, J., & Dash, S. K. (2018). Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 107, 306–328. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.157>

Goldenberg, J. Z., Day, A., Brinkworth, G. D., Sato, J., Yamada, S., Jönsson, T., Beardsley, J., Johnson, J. A., Thabane, L., & Johnston, B. C. (2021). Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. *BMJ (Online)*, 372. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4743>

Gómez-Sámano, M. Á., Guerrero-Castillo, A. P., Abarca-Arroyo, J. A., Albuja-González, E. C., García-Bonilla, H. A., Espinosa-Salazar, H. D., Villanueva-Gómez-Crespo, M. T., Catzin-Kuhlmann, A., López-Gatell, H., Tlapanco-Beltrán, C. A., Vera-Zertuche, J. M., León-Suárez, A., Telich-Tarriba, J. E., Cuevas-Ramos, D., Gómez-Pérez, F. J., & Gulias-Herrero, A. (2023). Effect of Liposuction on Body Weight and Serum Concentrations of Leptin, Lipids, Glucose, and Insulin: A Meta-Analysis. *Plastic and reconstructive surgery*, 151(3), 402e–411e. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000009913>

Groeger, M., Matsuo, K., Heidary Arash, E., Pereira, A., Le Guillou, D., Pino, C., Telles-Silva, K. A., Maher, J. J., Hsiao, E. C., & Willenbring, H. (2023). Modeling and therapeutic targeting of inflammation-induced hepatic insulin resistance using human iPSC-derived hepatocytes and macrophages. *Nature communications*, 14(1), 3902. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39311-w>

Guess, N. D. (2022). Could Dietary Modification Independent of Energy Balance Influence the Underlying Pathophysiology of Type 2 Diabetes? Implications for Type 2 Diabetes Remission. *Diabetes Therapy*, 13(4), 603–617. <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01220-4>

Gujral, U. P., Weber, M. B., Staimez, L. R., & Narayan, K. M. V. (2018). Diabetes Among Non-Overweight Individuals: an Emerging Public Health Challenge. *Current diabetes reports*, 18(8), 60. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1017-1>

Gupta, V. K., Paul, S., & Dutta, C. (2017). Geography, Ethnicity or Subsistence-Specific Variations in Human Microbiome Composition and Diversity. *Frontiers in microbiology*, 8, 1162. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01162>

Gurung, M., Li, Z., You, H., Rodrigues, R., Jump, D. B., Morgun, A., & Shulzhenko, N. (2020). Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*, 51, 102590. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>

Hajipoor, S., Hekmatdoost, A., Pasdar, Y., Mohammadi, R., Alipour, M., Rezaie, M., Nachvak, S. M., Balthazar, C. F., Sobhiyeh, M. R., Mortazavian, A. M., & Cruz, A. G. (2022). Consumption of probiotic yogurt and vitamin D-fortified yogurt increases fasting level of GLP-1 in obese adults undergoing low-calorie diet: A double-blind randomized controlled trial. *Food science & nutrition*, 10(10), 3259–3271. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2816>

Hankir, M. K., Kovatcheva-Datchary, P., Springer, R., Hoffmann, A., Vogel, J., Seyfried, F., & Arora, T. (2023). Gut Microbiota Contribution to Weight-Independent Glycemic Improvements after Gastric Bypass Surgery. *Microbiology spectrum*, 11(3), e0510922. <https://doi.org/10.1128/spectrum.05109-22>

Hao, S., Umpierrez, G. E., & Vellanki, P. (2023). Intervention with Therapeutic Agents, Understanding the Path to Remission to Type 2 Diabetes: Part 2. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 52(1), 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2022.07.004>

Harding, J. L., Pavkov, M. E., Magliano, D. J., Shaw, J. E., & Gregg, E. W. (2019). Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*, 62(1), 3–16. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>

Harvie, R., Chanyi, R. M., Burton, J. P., & Schultz, M. (2017). Using the human gastrointestinal microbiome to personalize nutrition advice: Are registered dietitian nutritionists ready for the opportunities and challenges? *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 117(12), 1865–1869. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2016.10.020>

Hatton, I. A., Galbraith, E. D., Merleau, N. S. C., Miettinen, T. P., Smith, B. M., & Shander, J. A. (2023). The human cell count and size distribution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 120(39), e2303077120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2303077120>

Herman, M. E., O'Keefe, J. H., Bell, D. S. H., & Schwartz, S. S. (2017). Insulin Therapy Increases Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes. *Progress in cardiovascular diseases*, 60(3), 422–434. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.09.001>

Hong, J., Fu, T., Liu, W., Du, Y., Min, C., & Lin, D. (2022). Specific alterations of gut microbiota in diabetic microvascular complications: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*, 13, 1053900. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1053900>

Houghton, D., Hardy, T., Stewart, C., Errington, L., Day, C. P., Trenell, M. I., & Avery, L. (2018). Systematic review assessing the effectiveness of dietary intervention on gut microbiota in adults with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 61(8), 1700–1711. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4632-0>

Hounkpatin, H., Stuart, B., Farmer, A., & Dambha-Miller, H. (2021). Association of type 2 diabetes remission and risk of cardiovascular disease in pre-defined subgroups. *Endocrinology, diabetes & metabolism*, 4(3), e00280. <https://doi.org/10.1002/edm2.280>

Huang, H. H., Lin, T. L., Lee, W. J., Chen, S. C., Lai, W. F., Lu, C. C., Lai, H. C., & Chen, C. Y. (2022). Impact of Metabolic Surgery on Gut Microbiota and Sera Metabolomic

Patterns among Patients with Diabetes. *International journal of molecular sciences*, 23(14), 7797. <https://doi.org/10.3390/ijms23147797>

Iglesies-Grau, J., Dionne, V., Bherer, L., Bouabdallaoui, N., Aubut, L., Besnier, F., Bertholet, J., Berthiaume, A., Bisailon, M., Gayda, M., Gagnon, C., Hamrioui, N., Latour, É., L'Allier, P. L., Marie-Hélène, M. C., Nigam, A., Pelletier, V., Tessier, G., & Juneau, M. (2023). Metabolic Improvements and Remission of Prediabetes and Type 2 Diabetes: Results From a Multidomain Lifestyle Intervention Clinic. *Canadian journal of diabetes*, 47(2), 185–189. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2022.10.010>

Ismael, S., Silvestre, M. P., Vasques, M., Araújo, J. R., Morais, J., Duarte, M. I., Pestana, D., Faria, A., Pereira-Leal, J. B., Vaz, J., Ribeiro, P., Teixeira, D., Marques, C., & Calhau, C. (2021). A Pilot Study on the Metabolic Impact of Mediterranean Diet in Type 2 Diabetes: Is Gut Microbiota the Key?. *Nutrients*, 13(4), 1228. <https://doi.org/10.3390/nu13041228>

Jans, A., Näslund, I., Ottosson, J., Szabo, E., Näslund, E., & Stenberg, E. (2019). Duration of type 2 diabetes and remission rates after bariatric surgery in Sweden 2007–2015: A registry-based cohort study. *PLoS medicine*, 16(11), e1002985. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002985>

Johansen, M. Y., MacDonald, C. S., Hansen, K. B., Karstoft, K., Christensen, R., Pedersen, M., Hansen, L. S., Zacho, M., Wedell-Neergaard, A. S., Nielsen, S. T., Iepsen, U. W., Langberg, H., Vaag, A. A., Pedersen, B. K., & Ried-Larsen, M. (2017). Effect of an Intensive Lifestyle Intervention on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 318(7), 637–646. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.10169>

Juray, S., Axen, K. V., & Trasino, S. E. (2021). Remission of Type 2 Diabetes with Very Low-Calorie Diets-A Narrative Review. *Nutrients*, 13(6), 2086. <https://doi.org/10.3390/nu13062086>

Kalra, S., Bantwal, G., Kapoor, N., Sahay, R., Bhattacharya, S., Anne, B., Gopal, R. A., Kota, S., Kumar, A., Joshi, A., Sanyal, D., Tiwaskar, M., & Das, A. K. (2021). Quantifying Remission Probability in Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinics and practice*, 11(4), 850–859. <https://doi.org/10.3390/clinpract11040100>

Kampmann, U., Knorr, S., Fuglsang, J., & Ovesen, P. (2019). Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. *Journal of diabetes research*, 2019, 5320156. <https://doi.org/10.1155/2019/5320156>

Karter, A. J., Nundy, S., Parker, M. M., Moffet, H. H., & Huang, E. S. (2014). Incidence of remission in adults with type 2 diabetes: the diabetes & aging study. *Diabetes care*, 37(12), 3188–3195. <https://doi.org/10.2337/dc14-0874>

Karusheva, Y., Koessler, T., Strassburger, K., Markgraf, D., Mastrototaro, L., Jelenik, T., Simon, M. C., Pesta, D., Zaharia, O. P., Bódis, K., Bärenz, F., Schmoll, D., Wolkersdorfer, M., Tura, A., Pacini, G., Burkart, V., Müssig, K., Szendroedi, J., & Roden, M. (2019). Short-term dietary reduction of branched-chain amino acids reduces meal-induced insulin secretion and modifies microbiome composition in type 2 diabetes: a randomized controlled crossover trial. *The American journal of clinical nutrition*, 110(5), 1098–1107. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz191>

- Kaur, G., Lakshmi, P. V. M., Rastogi, A., Bhansali, A., Jain, S., Teerawattananon, Y., Bano, H., & Prinja, S. (2020). Diagnostic accuracy of tests for type 2 diabetes and prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*, 15(11), e0242415.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242415>
- Khan, I., Bai, Y., Zha, L., Ullah, N., Ullah, H., Shah, S. R. H., Sun, H., & Zhang, C. (2021). Mechanism of the Gut Microbiota Colonization Resistance and Enteric Pathogen Infection. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 716299.  
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.716299>
- Kim, E. J., Ha, K. H., Kim, D. J., & Choi, Y. H. (2019). Diabetes and the Risk of Infection: A National Cohort Study. *Diabetes & metabolism journal*, 43(6), 804–814.  
<https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0071>
- Kim, J., Kim, B., Kim, M. K., Baek, K., Song, K., Han, K., & Kwon, H. (2023). Weight change in patients with new-onset type 2 diabetes mellitus and its association with remission: Comprehensive real-world data. *Diabetes, Obesity & Metabolism*.  
<https://doi.org/10.1111/dom.15345>
- Klein, S., Gastaldelli, A., Yki-Järvinen, H., & Scherer, P. E. (2022). Why does obesity cause diabetes?. *Cell metabolism*, 34(1), 11–20.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmetthom.2021.12.012>
- Lee, Y., Kim, A. H., Kim, E., Lee, S., Yu, K.-S., Jang, I.-J., Chung, J.-Y., & Cho, J.-Y. (2021). Changes in the gut microbiome influence the hypoglycemic effect of metformin through the altered metabolism of branched-chain and nonessential amino acids. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 178, 108985–108985.  
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108985>
- Lempesis, I. G., & Georgakopoulou, V. E. (2023). Physiopathological mechanisms related to inflammation in obesity and type 2 diabetes mellitus. *World journal of experimental medicine*, 13(3), 7–16. <https://doi.org/10.5493/wjem.v13.i3.7>
- Leutner, M., Haug, N., Bellach, L., Dervic, E., Kautzky, A., Klimek, P., & Kautzky-Willer, A. (2021). Risk of Typical Diabetes-Associated Complications in Different Clusters of Diabetic Patients: Analysis of Nine Risk Factors. *Journal of personalized medicine*, 11(5), 328. <https://doi.org/10.3390/jpm11050328>
- Li, D., Zhong, J., Zhang, Q., & Zhang, J. (2023). Effects of anti-inflammatory therapies on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in immunology*, 14, 1125116.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1125116>
- Li, G., Xie, C., Lu, S., Nichols, R. G., Tian, Y., Li, L., Patel, D., Ma, Y., Brocker, C. N., Yan, T., Krausz, K. W., Xiang, R., Gavrilova, O., Patterson, A. D., & Gonzalez, F. J. (2017). Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. *Cell metabolism*, 26(4), 672–685.e4.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.019>
- Li, H., & Li, C. (2023). Causal relationship between gut microbiota and type 2 diabetes: a two-sample Mendelian randomization study. *Frontiers in microbiology*, 14, 1184734.  
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1184734>

- Liang, H., Hussey, S. E., Sanchez-Avila, A., Tantiwong, P., & Musi, N. (2013). Effect of lipopolysaccharide on inflammation and insulin action in human muscle. *PloS one*, 8(5), e63983. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063983>
- Liu, Y., Wang, Y., Ni, Y., Cheung, C. K. Y., Lam, K. S. L., Wang, Y., Xia, Z., Ye, D., Guo, J., Tse, M. A., Panagiotou, G., & Xu, A. (2020). Gut Microbiome Fermentation Determines the Efficacy of Exercise for Diabetes Prevention. *Cell metabolism*, 31(1), 77–91.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.001>
- Liu, C., Shao, W., Gao, M., Liu, J., Guo, Q., Jin, J., & Meng, F. (2020). Changes in intestinal flora in patients with type 2 diabetes on a low-fat diet during 6 months of follow-up. *Experimental and therapeutic medicine*, 20(5), 40. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9167>
- Liu, J., & Hu, X. (2022). Impact of insulin therapy on outcomes of diabetic patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & vascular disease research*, 19(3), 14791641221093175. <https://doi.org/10.1177/14791641221093175>
- Luo, W., Zhou, J., Yang, X., Wu, R., Liu, H., Shao, H., Huang, B., Kang, X., Yang, L., & Liu, D. (2022). A Chinese medical nutrition therapy diet accompanied by intermittent energy restriction alleviates type 2 diabetes by enhancing pancreatic islet function and regulating gut microbiota composition. *Food research international (Ottawa, Ont.)*, 161, 111744. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111744>
- Lyytinen, A. T., & Linneberg, A. (2023). Vitamin K - a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & nutrition research*, 67. <https://doi.org/10.29219/fnr.v67.10260>
- Maciver, N. J., Jacobs, S. R., Wieman, H. L., Wofford, J. A., Coloff, J. L., & Rathmell, J. C. (2008). Glucose metabolism in lymphocytes is a regulated process with significant effects on immune cell function and survival. *Journal of leukocyte biology*, 84(4), 949–957. <https://doi.org/10.1189/jlb.0108024>
- Malone, J. I., & Hansen, B. C. (2019). Does obesity cause type 2 diabetes mellitus (T2DM)? Or is it the opposite?. *Pediatric diabetes*, 20(1), 5–9. <https://doi.org/10.1111/pedi.12787>
- Mannucci, E., Targher, G., Nreu, B., Pintaudi, B., Candido, R., Giaccari, A., Gallo, M., Monami, M., & SID-AMD joint panel for Italian Guidelines on Treatment of Type 2 Diabetes (2022). Effects of insulin on cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*, 32(6), 1353–1360. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.03.007>
- Medina-Vera, I., Sanchez-Tapia, M., Noriega-López, L., Granados-Portillo, O., Guevara-Cruz, M., Flores-López, A., Avila-Nava, A., Fernández, M. L., Tovar, A. R., & Torres, N. (2019). A dietary intervention with functional foods reduces metabolic endotoxaemia and attenuates biochemical abnormalities by modifying faecal microbiota in people with type 2 diabetes. *Diabetes & metabolism*, 45(2), 122–131. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.09.004>
- Meijnikman, A. S., Gerdes, V. E., Nieuwdorp, M., & Herrema, H. (2018). Evaluating Causality of Gut Microbiota in Obesity and Diabetes in Humans. *Endocrine reviews*, 39(2), 133–153. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00192>

Meleshko, T., Rukavchuk, R., Levchuk, O., & Boyko, N. (2022). Personalized Nutrition for Microbiota Correction and Metabolism Restore in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Advances in experimental medicine and biology*, 1369, 1–16. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2021\\_621](https://doi.org/10.1007/5584_2021_621)

Moher, D., Schulz, K. F., Simera, I., & Altman, D. G. (2010). Guidance for developers of health research reporting guidelines. *PLoS medicine*, 7(2), e1000217. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000217>

Münzker, J., Haase, N., Till, A., Sucher, R., Haange, S. B., Nemetschke, L., Gnad, T., Jäger, E., Chen, J., Riede, S. J., Chakaroun, R., Massier, L., Kovacs, P., Ost, M., Rolle-Kampezyk, U., Jehmlich, N., Weiner, J., Heiker, J. T., Klöting, N., Seeger, G., ... Fenske, W. K. (2022). Functional changes of the gastric bypass microbiota reactivate thermogenic adipose tissue and systemic glucose control via intestinal FXR-TGR5 crosstalk in diet-induced obesity. *Microbiome*, 10(1), 96. <https://doi.org/10.1186/s40168-022-01264-5>

Nguyen, T. L., Vieira-Silva, S., Liston, A., & Raes, J. (2015). How informative is the mouse for human gut microbiota research?. *Disease models & mechanisms*, 8(1), 1–16. <https://doi.org/10.1242/dmm.017400>

Nishida, A., Ando, Y., Kimura, I., & Miyamoto, J. (2022). Involvement of Gut Microbial Metabolites Derived from Diet on Host Energy Homeostasis. *International journal of molecular sciences*, 23(10), 5562. <https://doi.org/10.3390/ijms23105562>

O'Neill, L. A., & Hardie, D. G. (2013). Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation. *Nature*, 493(7432), 346–355. <https://doi.org/10.1038/nature11862>

Ou, H. Y., Wang, C. Y., Yang, Y. C., Chen, M. F., & Chang, C. J. (2013). The association between nonalcoholic fatty pancreas disease and diabetes. *PloS one*, 8(5), e62561. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062561>

Pabst, R., Russell, M. W., & Brandtzaeg, P. (2008). Tissue distribution of lymphocytes and plasma cells and the role of the gut. *Trends in immunology*, 29(5), 206–210. <https://doi.org/10.1016/j.it.2008.02.006>

Palmnäs-Bédard, M. S. A., Costabile, G., Vetrani, C., Åberg, S., Hjalmarsson, Y., Dicksved, J., Riccardi, G., & Landberg, R. (2022). The human gut microbiota and glucose metabolism: a scoping review of key bacteria and the potential role of SCFAs. *The American journal of clinical nutrition*, 116(4), 862–874. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac217>

Panunzi, S., Carlsson, L., De Gaetano, A., Peltonen, M., Rice, T., Sjöström, L., Migrone, G., & Dixon, J. B. (2016). Determinants of Diabetes Remission and Glycemic Control After Bariatric Surgery. *Diabetes care*, 39(1), 166–174. <https://doi.org/10.2337/dc15-0575>

Pargin, E., Roach, M. J., Skye, A., Papudeshi, B., Inglis, L. K., Mallawaarachchi, V., Grigson, S. R., Harker, C., Edwards, R. A., & Giles, S. K. (2023). The human gut virome: composition, colonization, interactions, and impacts on human health. *Frontiers in microbiology*, 14, 963173. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.963173>

Paul, P., Kaul, R., Harfouche, M., Arabi, M., Al-Najjar, Y., Sarkar, A., Saliba, R., & Chaari, A. (2022). The effect of microbiome-modulating probiotics, prebiotics and synbiotics on glucose homeostasis in type 2 diabetes: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of clinical trials. *Pharmacological research*, 185, 106520. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106520>

Plomgaard, P., Bouzakri, K., Krogh-Madsen, R., Mittendorfer, B., Zierath, J. R., & Pedersen, B. K. (2005). Tumor necrosis factor-alpha induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes*, 54(10), 2939–2945. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.10.2939>

Purnell, J. Q., Dewey, E. N., Laferrère, B., Selzer, F., Flum, D. R., Mitchell, J. E., Pomp, A., Pories, W. J., Inge, T., Courcoulas, A., & Wolfe, B. M. (2021). Diabetes Remission Status During Seven-year Follow-up of the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 106(3), 774–788. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa849>

Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D. R., Li, J., Xu, J., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., Xie, Y., ... Wang, J. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464(7285), 59–65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>

Rabot, S., Membrez, M., Bruneau, A., Gérard, P., Harach, T., Moser, M., Raymond, F., Mansourian, R., & Chou, C. J. (2010). Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism. *The FASEB Journal*, 24(12), 4948–4959. <https://doi.org/10.1096/fj.10-164921>

Rein, M., Ben-Yakov, O., Godneva, A., Shilo, S., Zmora, N., Kolobkov, D., Cohen-Dolev, N., Wolf, B. C., Kosower, N., Lotan-Pompan, M., Weinberger, A., Halpern, Z., Zelber-Sagi, S., Elinav, E., & Segal, E. (2022). Effects of personalized diets by prediction of glycemic responses on glycemic control and metabolic health in newly diagnosed T2DM: a randomized dietary intervention pilot trial. *BMC medicine*, 20(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02254-y>

Ren, M., Zhang, H., Qi, J., Hu, A., Jiang, Q., Hou, Y., Feng, Q., Ojo, O., & Wang, X. (2020). An Almond-Based Low Carbohydrate Diet Improves Depression and Glycometabolism in Patients with Type 2 Diabetes through Modulating Gut Microbiota and GLP-1: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 12(10), 3036. <https://doi.org/10.3390/nu12103036>

Ricci, M., Mancebo-Sevilla, J. J., Cobos Palacios, L., Sanz-Cánovas, J., López-Sampalo, A., Hernández-Negrín, H., Pérez-Velasco, M. A., Pérez-Belmonte, L. M., Bernal-López, M. R., & Gómez-Huelgas, R. (2023). Remission of type 2 diabetes: A critical appraisal. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1125961. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1125961>

Rippe, J. M., & Angelopoulos, T. J. (2016). Relationship between Added Sugars Consumption and Chronic Disease Risk Factors: Current Understanding. *Nutrients*, 8(11), 697. <https://doi.org/10.3390/nu8110697>

- Rodriguez, L. A., Kanaya, A. M., Shibuski, S. C., Fernandez, A., Herrington, D., Ding, J., & Bradshaw, P. T. (2021). Does NAFLD mediate the relationship between obesity and type 2 diabetes risk? evidence from the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Annals of epidemiology*, 63, 15–21.  
<https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2021.07.005>
- Rodríguez-Gutiérrez, R., & Montori, V. M. (2016). Glycemic Control for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Our Evolving Faith in the Face of Evidence. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*, 9(5), 504–512.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.002901>
- Rodriguez-Nunez, I., Caluag, T., Kirby, K., Rudick, C. N., Dziarski, R., & Gupta, D. (2017). Nod2 and Nod2-regulated microbiota protect BALB/c mice from diet-induced obesity and metabolic dysfunction. *Scientific reports*, 7(1), 548. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00484-2>
- Rooney, M. R., Fang, M., Ogurtsova, K., Ozkan, B., Echouffo-Tcheugui, J. B., Boyko, E. J., Magliano, D. J., & Selvin, E. (2023). Global Prevalence of Prediabetes. *Diabetes care*, 46(7), 1388–1394. <https://doi.org/10.2337/dc22-2376>
- Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I., & Tuohy, K. (2018). Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European journal of nutrition*, 57(1), 1–24. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1445-8>
- Rubinow, K. B., & Rubinow, D. R. (2017). In immune defense: redefining the role of the immune system in chronic disease. *Dialogues in clinical neuroscience*, 19(1), 19–26.  
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.1/drubinow>
- Russom M, Yohannes F, Tekle A, Ghirmay R (2021) Ibuprofen and risk of hypoglycemia in diabetic and non-diabetic consumers: analysis of international pharmacovigilance data. *J Pharmacol Clin Toxicol* 9(1): 1154. doi:  
<https://dx.doi.org/10.47739/pharmacology.1154>.
- Saber, N., Teymoori, F., Jahromi, M. K., Mokhtari, E., Norouzzadeh, M., Farhadnejad, H., Mirmiran, P., & Azizi, F. (2023). From Adolescence to Adulthood: Mediterranean Diet Adherence and Cardiometabolic Health in a Prospective Cohort Study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*.  
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.12.017> Saisho, Y., Butler, A. E., Manesso, E., Elashoff, D., Rizza, R. A., & Butler, P. C. (2013). β-cell mass and turnover in humans: effects of obesity and aging. *Diabetes care*, 36(1), 111–117.  
<https://doi.org/10.2337/dc12-0421>
- Salamone, D., Rivellesse, A. A., & Vetrani, C. (2021). The relationship between gut microbiota, short-chain fatty acids and type 2 diabetes mellitus: the possible role of dietary fibre. *Acta Diabetologica*, 58(9), 1131–1138. <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01727-5>
- Salvatore, T., Galiero, R., Caturano, A., Rinaldi, L., Criscuolo, L., Di Martino, A., Albanese, G., Vetrano, E., Catalini, C., Sardu, C., Docimo, G., Marfella, R., & Sasso, F. C. (2022). Current Knowledge on the Pathophysiology of Lean/Normal-Weight Type 2 Diabetes. *International journal of molecular sciences*, 24(1), 658.  
<https://doi.org/10.3390/ijms24010658>

- Santos, L. P., Gigante, D. P., Delpino, F. M., Maciel, A. P., & Bielemann, R. M. (2022). Sugar sweetened beverages intake and risk of obesity and cardiometabolic diseases in longitudinal studies: A systematic review and meta-analysis with 1.5 million individuals. *Clinical nutrition ESPEN*, 51, 128–142.  
<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.08.021>
- Saxena, M., Srivastava, N., & Banerjee, M. (2013). Association of IL-6, TNF- $\alpha$  and IL-10 gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus. *Molecular biology reports*, 40(11), 6271–6279. <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2739-4>
- Schwartz, G. G., Nicholls, S. J., Toth, P. P., Sweeney, M., Halliday, C., Johansson, J. O., Wong, N. C. W., Kulikowski, E., Kalantar-Zadeh, K., Ginsberg, H. N., & Ray, K. K. (2021). Relation of insulin treatment for type 2 diabetes to the risk of major adverse cardiovascular events after acute coronary syndrome: an analysis of the BETOnMACE randomized clinical trial. *Cardiovascular diabetology*, 20(1), 125. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01311-9>
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS biology*, 14(8), e1002533.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
- Sender, R., Weiss, Y., Navon, Y., Milo, I., Azulay, N., Keren, L., Fuchs, S., Ben-Zvi, D., Noor, E., & Milo, R. (2023). The total mass, number, and distribution of immune cells in the human body. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 120(44), e2308511120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2308511120>
- Shen, F., & Liu, D. (2021). The Effects of Cytokine Polymorphisms on Predisposition to Microvascular Complications of Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *International archives of allergy and immunology*, 182(11), 1103–1112.  
<https://doi.org/10.1159/000508307>
- Shibib, L., Al-Qaisi, M., Ahmed, A., Miras, A. D., Nott, D., Pelling, M., Greenwald, S. E., & Guess, N. (2022). Reversal and Remission of T2DM - An Update for Practitioners. *Vascular health and risk management*, 18, 417–443.  
<https://doi.org/10.2147/VHRM.S345810>
- Skantze, V., Hjorth, T., Wallman, M., Brunius, C., Dicksved, J., Pelve, E. A., Esberg, A., Vitale, M., Giacco, R., Costabile, G., Bergia, R. E., Jirstrand, M., Campbell, W. W., Riccardi, G., & Landberg, R. (2023). Differential Responders to a Mixed Meal Tolerance Test Associated with Type 2 Diabetes Risk Factors and Gut Microbiota-Data from the MEDGI-Carb Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 15(20), 4369. <https://doi.org/10.3390/nu15204369>
- Skudder-Hill, L., Sequeira, I. R., Cho, J., Ko, J., Poppitt, S. D., & Petrov, M. S. (2022). Fat Distribution Within the Pancreas According to Diabetes Status and Insulin Traits. *Diabetes*, 71(6), 1182–1192. <https://doi.org/10.2337/db21-0976>
- Socialstyrelsen. (2018). *Nationella riktlinjer för diabetesvård. Stöd för styrning och ledning* (Artikelnummer 2018-10-25).  
<https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2018-10-25.pdf>

- Socialstyrelsen. (2023). *Kost vid diabetes hos vuxna. Nationellt kunskapsstöd* (Artikelnummer 2023-4-8339) <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/kunskapsstod/2023-4-8339.pdf>
- Soguel, L., Vaucher, C., Bengough, T., Burnand, B., & Desroches, S. (2019). Knowledge Translation and Evidence-Based Practice: A Qualitative Study on Clinical Dietitians' Perceptions and Practices in Switzerland. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 119(11), 1882–1889. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2019.04.017>
- Stentz, F. B., Lawson, D., Tucker, S., Christman, J., & Sands, C. (2022). Decreased cardiovascular risk factors and inflammation with remission of type 2 diabetes in adults with obesity using a high protein diet: Randomized control trial. *Obesity Pillars*, 4, 100047. <https://doi.org/10.1016/j.obpill.2022.100047>
- Stentz, F. B., Mikhael, A., Kineish, O., Christman, J., & Sands, C. (2021). High protein diet leads to prediabetes remission and positive changes in incretins and cardiovascular risk factors. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 31(4), 1227–1237. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.11.027>
- Steven, S., Hollingsworth, K. G., Al-Mrabeh, A., Avery, L., Aribisala, B., Caslake, M., & Taylor, R. (2016). Very Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiological Changes in Responders and Nonresponders. *Diabetes care*, 39(5), 808–815. <https://doi.org/10.2337/dc15-1942>
- Sting, R., Eisenberg, T., & Hrubenja, M. (2019). Rapid and reasonable molecular identification of bacteria and fungi in microbiological diagnostics using rapid real-time PCR and Sanger sequencing. *Journal of microbiological methods*, 159, 148–156. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2019.03.005>
- Stöhr, J., Barbaresko, J., Neuenschwander, M., & Schlesinger, S. (2021). Bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Scientific reports*, 11(1), 13686. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93062-6>
- Su, L., Hong, Z., Zhou, T., Jian, Y., Xu, M., Zhang, X., Zhu, X., & Wang, J. (2022). Health improvements of type 2 diabetic patients through diet and diet plus fecal microbiota transplantation. *Scientific reports*, 12(1), 1152. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05127-9>
- Sun, Q., Li, J., & Gao, F. (2014). New insights into insulin: The anti-inflammatory effect and its clinical relevance. *World journal of diabetes*, 5(2), 89–96. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i2.89>
- Swiatczak, B., & Cohen, I. R. (2015). Gut feelings of safety: tolerance to the microbiota mediated by innate immune receptors. *Microbiology and immunology*, 59(10), 573–585. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12318>
- Takeuchi, T., Kubota, T., Nakanishi, Y., Tsugawa, H., Suda, W., Kwon, A. T., Yazaki, J., Ikeda, K., Nemoto, S., Mochizuki, Y., Kitami, T., Yugi, K., Mizuno, Y., Yamamichi, N., Yamazaki, T., Takamoto, I., Kubota, N., Kadokawa, T., Arner, E., Carninci, P., ... Ohno, H. (2023). Gut microbial carbohydrate metabolism contributes to insulin resistance. *Nature*, 621(7978), 389–395. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06466-x>

- Tamir, O., Wainstein, J., Raz, I., Shemer, J., & Heymann, A. (2012). Quality of life and patient-perceived difficulties in the treatment of type 2 diabetes. *The review of diabetic studies : RDS*, 9(1), 46–54. <https://doi.org/10.1900/RDS.2012.9.46>
- Tay, A., Pringle, H., Penning, E., Plank, L. D., & Murphy, R. (2020). PROFAST: A Randomized Trial Assessing the Effects of Intermittent Fasting and Lacticaseibacillus rhamnosus Probiotic among People with Prediabetes. *Nutrients*, 12(11), 3530. <https://doi.org/10.3390/nu12113530>
- Taylor R. (2021). Type 2 diabetes and remission: practical management guided by pathophysiology. *Journal of internal medicine*, 289(6), 754–770. <https://doi.org/10.1111/joim.13214>
- Thom, G., Messow, C. M., Leslie, W. S., Barnes, A. C., Brosnahan, N., McCombie, L., Al-Mrabeh, A., Zhyzhneuskaya, S., Welsh, P., Sattar, N., Taylor, R., & Lean, M. E. J. (2021). Predictors of type 2 diabetes remission in the Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT). *Diabetic medicine*, 38(8), e14395. <https://doi.org/10.1111/dme.14395>
- Tian, Y., Gou, W., Ma, Y., Shuai, M., Liang, X., Fu, Y., & Zheng, J. S. (2023). The Short-Term Variation of Human Gut Mycobiome in Response to Dietary Intervention of Different Macronutrient Distributions. *Nutrients*, 15(9), 2152. <https://doi.org/10.3390/nu15092152>
- Tily, H., Patridge, E., Cai, Y., Gopu, V., Gline, S., Genkin, M., Lindau, H., Sjue, A., Slavov, I., Perlina, A., Klitgord, N., Messier, H., Vuyisich, M., & Banavar, G. (2022). Gut Microbiome Activity Contributes to Prediction of Individual Variation in Glycemic Response in Adults. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 13(1), 89–111. <https://doi.org/10.1007/s13300-021-01174-z>
- Tinajero, M. G., & Malik, V. S. (2021). An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 50(3), 337–355. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.05.013>
- Tran, H. Q., Bretin, A., Adeshirlarijaney, A., Yeoh, B. S., Vijay-Kumar, M., Zou, J., Denning, T. L., Chassaing, B., & Gewirtz, A. T. (2020). "Western Diet"-Induced Adipose Inflammation Requires a Complex Gut Microbiota. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 9(2), 313–333. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2019.09.009>
- Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., Moher, D., Peters, M. D. J., Horsley, T., Weeks, L., Hempel, S., Akl, E. A., Chang, C., McGowan, J., Stewart, L., Hartling, L., Aldcroft, A., Wilson, M. G., Garrity, C., Lewin, S., ... Straus, S. E. (2018). PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Annals of internal medicine*, 169(7), 467–473. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
- Ussar, S., Fujisaka, S., & Kahn, C. R. (2016). Interactions between host genetics and gut microbiome in diabetes and metabolic syndrome. *Molecular metabolism*, 5(9), 795–803. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.07.004>

- Utzschneider, K. M., Kratz, M., Damman, C. J., & Hullar, M. (2016). Mechanisms Linking the Gut Microbiome and Glucose Metabolism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 101(4), 1445–1454. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4251>
- Vals-Delgado, C., Alcala-Diaz, J. F., Roncero-Ramos, I., Leon-Acuña, A., Molina-Abril, H., Gutierrez-Mariscal, F. M., Romero-Cabrera, J. L., de la Cruz-Ares, S., van Ommen, B., Castaño, J. P., Ordovas, J. M., Perez-Martinez, P., Delgado-Lista, J., Camargo, A., & Lopez-Miranda, J. (2021). A microbiota-based predictive model for type 2 diabetes remission induced by dietary intervention: From the CORDIOPREV study. *Clinical and translational medicine*, 11(4), e326. <https://doi.org/10.1002/ctm2.326>
- Vangipurapu, J., Fernandes Silva, L., Kuulasmaa, T., Smith, U., & Laakso, M. (2020). Microbiota-Related Metabolites and the Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes care*, 43(6), 1319–1325. <https://doi.org/10.2337/dc19-2533>
- Van Lanen, A. S., de Bree, A., & Greyling, A. (2021). Efficacy of a low-FODMAP diet in adult irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *European journal of nutrition*, 60(6), 3505–3522. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02473-0>
- Vemuri, R., Shankar, E. M., Chieppa, M., Eri, R., & Kavanagh, K. (2020). Beyond Just Bacteria: Functional Biomes in the Gut Ecosystem Including Virome, Mycobiome, Archaeome and Helminths. *Microorganisms*, 8(4), 483. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8040483>
- Vergnes, J. N., Marchal-Sixou, C., Nabet, C., Maret, D., & Hamel, O. (2010). Ethics in systematic reviews. *Journal of medical ethics*, 36(12), 771–774. <https://doi.org/10.1136/jme.2010.039941>
- Vijay-Kumar, M., Aitken, J. D., Carvalho, F. A., Cullender, T. C., Mwangi, S., Srinivasan, S., Sitaraman, S. V., Knight, R., Ley, R. E., & Gewirtz, A. T. (2010). Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science (New York, N.Y.)*, 328(5975), 228–231. <https://doi.org/10.1126/science.1179721>
- Vistisen, D., Kivimäki, M., Perreault, L., Hulman, A., Witte, D. R., Brunner, E. J., Tabák, A., Jørgensen, M. E., & Færch, K. (2019). Reversion from prediabetes to normoglycaemia and risk of cardiovascular disease and mortality: the Whitehall II cohort study. *Diabetologia*, 62(8), 1385–1390. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4895-0>
- Wager, E., & Wiffen, P. J. (2011). Ethical issues in preparing and publishing systematic reviews. *Journal of evidence-based medicine*, 4(2), 130–134. <https://doi.org/10.1111/j.1756-5391.2011.01122.x>
- Wang, S., Huang, M., You, X., Zhao, J., Chen, L., Wang, L., Luo, Y., & Chen, Y. (2018). Gut microbiota mediates the anti-obesity effect of calorie restriction in mice. *Scientific reports*, 8(1), 13037. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31353-1>
- Wasielewski, H., Alcock, J., & Aktipis, A. (2016). Resource conflict and cooperation between human host and gut microbiota: implications for nutrition and health. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1372(1), 20–28. <https://doi.org/10.1111/nyas.13118>
- Wei, S., Brejnrod, A. D., Trivedi, U., Mortensen, M. S., Johansen, M. Y., Karstoft, K., Vaag, A., Ried-Larsen, M., & Sørensen, S. J. (2022). Impact of intensive lifestyle

- intervention on gut microbiota composition in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of a randomized clinical trial. *Gut microbes*, 14(1), 2005407. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.2005407>
- Williams, G. M., Tapsell, L. C., & Beck, E. J. (2023). Dietitians' perspectives on the role of dietetics practice in 'gut health'. *Nutrition & dietetics: the journal of the Dietitians Association of Australia*, 80(1), 95–103. <https://doi.org/10.1111/1747-0080.12778>
- Wiebe, N., Ye, F., Crumley, E. T., Bello, A., Stenvinkel, P., & Tonelli, M. (2021). Temporal Associations Among Body Mass Index, Fasting Insulin, and Systemic Inflammation: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*, 4(3), e211263. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.1263>
- World Medical Association (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 310(20), 2191–2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
- Wu, H., & Ballantyne, C. M. (2017). Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *The Journal of clinical investigation*, 127(1), 43–54. <https://doi.org/10.1172/JCI88880>
- Xu, Z., Steffen, L. M., Selvin, E., & Rebholz, C. M. (2020). Diet quality, change in diet quality and risk of incident CVD and diabetes. *Public health nutrition*, 23(2), 329–338. <https://doi.org/10.1017/S136898001900212X>
- Xu, Z., Zhang, H., Wu, C., Zheng, Y., & Jiang, J. (2022). Effect of metformin on adverse outcomes in T2DM patients: Systemic review and meta-analysis of observational studies. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 944902. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.944902>
- Yang, Y., Cai, Z., & Zhang, J. (2021). Insulin Treatment May Increase Adverse Outcomes in Patients With COVID-19 and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology*, 12, 696087. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.696087>
- Young, A. M., Olenski, S., Wilkinson, S. A., Campbell, K., Barnes, R., Cameron, A., & Hickman, I. (2020). Knowledge Translation in Dietetics: A Survey of Dietitians' Awareness and Confidence. *Canadian journal of dietetic practice and research*, 81(1), 49–53. <https://doi.org/10.3148/cjdpqr-2019-027>
- Yu, H. J., Ho, M., Liu, X., Yang, J., Chau, P. H., & Fong, D. Y. T. (2023). Incidence and temporal trends in type 2 diabetes by weight status: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of global health*, 13, 04088. <https://doi.org/10.7189/jogh.13.04088>
- Zeevi, D., Korem, T., Zmora, N., Israeli, D., Rothschild, D., Weinberger, A., Ben-Yacov, O., Lador, D., Avnit-Sagi, T., Lotan-Pompan, M., Suez, J., Mahdi, J. A., Matot, E., Malka, G., Kosower, N., Rein, M., Zilberman-Schapira, G., Dohnalová, L., Pevsner-Fischer, M., ... Segal, E. (2015). Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell*, 163(5), 1079–1094. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.11.001>
- Zeinalian, R., Ahmadikhatir, S., Esfahani, E. N., Namazi, N., & Larijani, B. (2022). The roles of personalized nutrition in obesity and diabetes management: a review. *Journal of*

*diabetes and metabolic disorders*, 21(1), 1119–1127. <https://doi.org/10.1007/s40200-022-01016-0>

Zhai, L., Xiao, H., Lin, C., Wong, H. L. X., Lam, Y. Y., Gong, M., Wu, G., Ning, Z., Huang, C., Zhang, Y., Yang, C., Luo, J., Zhang, L., Zhao, L., Zhang, C., Lau, J. Y.-N., Lu, A., Lau, L.-T., Jia, W., ... Bian, Z.-X. (2023). Gut microbiota-derived tryptamine and phenethylamine impair insulin sensitivity in metabolic syndrome and irritable bowel syndrome. *Nature Communications*, 14(1), 4986–4986. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40552-y>

Zhang, Y., Liu, L., Wei, C., Wang, X., Li, R., Xu, X., Zhang, Y., Geng, G., Dang, K., Ming, Z., Tao, X., Xu, H., Yan, X., Zhang, J., Hu, J., & Li, Y. (2023). Vitamin K2 supplementation improves impaired glycemic homeostasis and insulin sensitivity for type 2 diabetes through gut microbiome and fecal metabolites. *BMC medicine*, 21(1), 174. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02880-0>

Zhao, L., Zhang, F., Ding, X., Wu, G., Lam, Y. Y., Wang, X., Fu, H., Xue, X., Lu, C., Ma, J., Yu, L., Xu, C., Ren, Z., Xu, Y., Xu, S., Shen, H., Zhu, X., Shi, Y., Shen, Q., ... Zhang, C. (2018). Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science (American Association for the Advancement of Science)*, 359(6380), 1151–1156. <https://doi.org/10.1126/science.aa05774>

Zhao, L. G., Zhang, Q. L., Liu, X. L., Wu, H., Zheng, J. L., & Xiang, Y. B. (2019). Dietary protein intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *European journal of nutrition*, 58(4), 1351–1367. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1737-7>

Zhao, D., Sun, Y., Li, X., Wang, X., Lu, L., Li, C., Pan, Y., & Wang, S. (2023). Association between Periodontitis and HbA1c Levels in Non-Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 11(19), 2649-. <https://doi.org/10.3390/healthcare11192649>

Zhu, J., Yang, W., Zhou, X., Zöphel, D., Soriano-Baguet, L., Dolgener, D., Carlein, C., Hof, C., Zhao, R., Ye, S., Schwarz, E. C., Brenner, D., Prates Roma, L., & Qu, B. (2021). High Glucose Enhances Cytotoxic T Lymphocyte-Mediated Cytotoxicity. *Frontiers in immunology*, 12, 689337. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.689337>

Zhu, T., & Goodarzi, M. O. (2020). Metabolites Linking the Gut Microbiome with Risk for Type 2 Diabetes. *Current nutrition reports*, 9(2), 83–93. <https://doi.org/10.1007/s13668-020-00307-3>

Ziegler, D., Strom, A., Nowotny, B., Zahragic, L., Nowotny, P. J., Carstensen-Kirberg, M., Herder, C., & Roden, M. (2015). Effect of Low-Energy Diets Differing in Fiber, Red Meat, and Coffee Intake on Cardiac Autonomic Function in Obese Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes care*, 38(9), 1750–1757. <https://doi.org/10.2337/dc15-0466>

# Bilaga 1. Checklista för PRISMA-ScR

*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist*

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a scoping review.	1
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives.	3–4
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.	6–12
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives.	13
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number.	Ej applicerbart
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.	14
Information sources*	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed.	13
Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.	Bilaga 2
Selection of sources of evidence†	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.	14
Data charting process‡	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	15
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.	15
Critical appraisal of individual sources of evidence§	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).	16
Synthesis of results	13	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.	15
<b>RESULTS</b>			
Selection of sources of evidence	14	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.	16
Characteristics of sources of evidence	15	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.	17–19
Critical appraisal within sources of evidence	16	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).	17
Results of individual sources of evidence	17	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives.	20–27
Synthesis of results	18	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.	20–27
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	19	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups.	28–34
Limitations	20	Discuss the limitations of the scoping review process.	32–33
Conclusions	21	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps.	34
<b>FUNDING</b>			
Funding	22	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.	Ej applicerbart

JBI = Joanna Briggs Institute; PRISMA-ScR = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews.

\* Where *sources of evidence* (see second footnote) are compiled from, such as bibliographic databases, social media platforms, and Web sites.

† A more inclusive/heterogeneous term used to account for the different types of evidence or data sources (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy documents) that may be eligible in a scoping review as opposed to only studies. This is not to be confused with *information sources* (see first footnote).

‡ The frameworks by Arksey and O’Malley (6) and Levac and colleagues (7) and the JBI guidance (4, 5) refer to the process of data extraction in a scoping review as data charting.

§ The process of systematically examining research evidence to assess its validity, results, and relevance before using it to inform a decision. This term is used for items 12 and 19 instead of “risk of bias” (which is more applicable to systematic reviews of interventions) to include and acknowledge the various sources of evidence that may be used in a scoping review (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy document).

From: Tricco AC, Lillie E, Zarim W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMAScR): Checklist and Explanation. Ann Intern Med. 2018;169:467–473. doi: 10.7326/M18-0850.

## Bilaga 2. Använt och reviderad söktabell

### Använt söktabell.

Sökblock	Söksträng per block	Komplett söksträng för databasen PubMed
Diet	(diet[MeSH Terms]) OR (Diet*[Title/Abstract] OR food*[Title/Abstract] OR eating[Title/Abstract])	
Diabetes	(Diabetes Mellitus, Type 2[MeSH Terms]) OR (diabetes[Title/Abstract])	
Gut microbiome	(Gastrointestinal Microbiome[MeSH Terms]) OR (Microb*[Title/Abstract] OR "Gastrointestinal Flora"[Title/Abstract] OR "Intestinal Flora"[Title/Abstract] OR "Gut Flora"[Title/Abstract])	
Clinical trial	("intervention Study"[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR RCT[Title/Abstract])	((((diet[MeSH Terms]) OR (Diet*[Title/Abstract] OR food*[Title/Abstract] OR eating[Title/Abstract])) AND ((Gastrointestinal Microbiome[MeSH Terms]) OR (Microb*[Title/Abstract] OR "Gastrointestinal Flora"[Title/Abstract] OR "Intestinal Flora"[Title/Abstract] OR "Gut Flora"[Title/Abstract]))) AND ((Diabetes Mellitus, Type 2[MeSH Terms]) OR (diabetes[Title/Abstract]))) AND ("intervention Study"[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR RCT[Title/Abstract]))
Filter	Publikationsår från och med 2018	

### Reviderad söktabell. (förändringar markerade i fetstil)

Sökblock	Söksträng per block	Komplett söksträng för databasen PubMed
Diet	(diet[MeSH Terms]) OR (Diet*[Title/Abstract] OR food*[Title/Abstract] OR eating[Title/Abstract])	
Diabetes	(Diabetes Mellitus, Type 2[MeSH Terms]) OR (diabetes[Title/Abstract]) <b>OR (Metabolic Syndrome[MeSH Terms]) OR (Metabolic Syndrome[Title/Abstract])</b>	
Gut microbiome	(Gastrointestinal Microbiome[MeSH Terms]) OR (Microb*[Title/Abstract] OR "Gastrointestinal Flora"[Title/Abstract] OR "Intestinal Flora"[Title/Abstract] OR "Gut Flora"[Title/Abstract])	
Clinical trial	("intervention Study"[Title/Abstract] <b>OR clinical[Title/Abstract] OR pilot[Title/Abstract]</b> OR trial[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR RCT[Title/Abstract])	((((diet[MeSH Terms]) OR (Diet*[Title/Abstract] OR food*[Title/Abstract] OR eating[Title/Abstract])) AND ((Diabetes Mellitus, Type 2[MeSH Terms]) OR (diabetes[Title/Abstract]) <b>OR (Metabolic Syndrome[MeSH Terms]) OR (Metabolic Syndrome[Title/Abstract])</b> )) AND ((Gastrointestinal Microbiome[MeSH Terms]) OR (Microb*[Title/Abstract] OR "Gastrointestinal Flora"[Title/Abstract] OR "Intestinal Flora"[Title/Abstract] OR "Gut Flora"[Title/Abstract]))) AND ("intervention Study"[Title/Abstract] <b>OR clinical[Title/Abstract] OR pilot[Title/Abstract]</b> OR trial[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR RCT[Title/Abstract]))
Filter	Publikationsår från och med 2018	

### Bilaga 3. Förändrad förekomst av mikrobiella taxa av intervention

Författare, (publiceringsår)	Huvudsakliga fynd	Klinisk effekt?
Attaye et al. (2023)	Ökning av arterna <i>Dorea</i> , <i>Firmicutes bacterium</i> , <i>Oscillibacter</i> och <i>Roseburia</i> sågs hos dem som fick proteinrik kost och minskad förekomst av dessa arter sågs hos dem som fick proteinlåg kost.	Nej
Chen et al. (2023)	Ökad relativ förekomst av <i>Lactobacillus</i> , samt producenter av SCFA (inklusive <i>Akkermansia</i> , <i>Bacteroides</i> och <i>Ruminococcus</i> ). Minskad relativ förekomst av <i>Desulfovibrio</i> , <i>Erysipelatoclostridium</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Megamonas</i> och <i>Prevotella</i> , men även av <i>Coprococcus</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> , <i>Roseburia</i> och <i>Subdoligranulum</i> . I bågge grupper ökade relativ förekomst av <i>Bifidobacterium</i> och <i>Blautia</i> .	Ja
Frost et al. (2019)	Signifikant förändring av förekomst av olika bakteriesläktens noterades initialet för <i>Collinsella</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Lachnospiraceae incertae sedis</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Eggerthella</i> och <i>Pseudoflavonifractor</i> där minskad förekomst generellt sågs med undantag av de två sist nämnda som i stället ökade i förekomst. Samtliga dess förändringar gick sedan i riktning mot baslinjevärdet förutom för <i>Collinsella</i> vars förekomst förblev reducerad vid behandlingsslut (8,4x lägre jämfört med baslinjen).	Ja
Karusheva et al. (2019)	Minskad relativ förekomst av <i>Firmicutes</i> (-11 %) och ökad förekomst av <i>Bacteroidetes</i> (+40 %) under perioder med lågt intag av BCAA.	Ja
Liu et al. (2020)	Lätt ökad förekomst av två butyratproducerande släktens från fylum <i>Firmicutes</i> : <i>Roseburia</i> och <i>Anaerotruncus</i> . En mindre ökning sågs också av <i>Ruminococcus</i> . Stabil förekomst av <i>Prevotella</i> , <i>Bacteroides</i> och <i>Faecalibacterium</i> genom interventionsperioden.	Ja
Medina-Vera et al. (2018)	Ökad förekomst av <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> (34 %), <i>Akkermansia muciniphila</i> (125 %), <i>Bacteroides fragilis</i> och <i>Bifidobacterium longum</i> . Minskad förekomst av <i>Prevotella copri</i> (-13 %).	Ja
Rein et al. (2022)	Skillnader inom samma individ påtalas men redovisas ej. Minskad relativ förekomst av <i>Blautia</i> sågs hos samtliga.	Ja
Ren et al. (2020)	Interventionsgruppen uppvisade mindre andel bakterier från fylum <i>Firmicutes</i> och större andel bakterier tillhörande släktet <i>Roseburia</i> och <i>Ruminococcus</i> vid behandlingsslut. Samma grupp uppvisade också ökad relativ förekomst av släktet <i>Eubacterium</i> och <i>Roseburia</i> samt minskad relativ förekomst av släktet <i>Bacteroides</i> jämfört med baslinjen.	Ja
Wei et al. (2022)	Ökningar av släktena <i>Bacteroides</i> och <i>Roseburia</i> sågs vid samtliga mätningar i interventionsgruppen, men endast vid tre månader respektive behandlingsavslut i kontrollgruppen. Vidare förändringar sågs hos interventionsgruppen avseende <i>Blautia</i> (ökad efter tre månader) och <i>Escherichia</i> (minskad vid behandlingsavslut).	Ja
Zhang et al. (2023)	Relativ förekomst av släktena <i>Faecalibacterium</i> , <i>Intestinimonas</i> , <i>Anaerofilum</i> , <i>Butyrimonas</i> , <i>Barnesiella</i> , <i>Paraprevotella</i> , <i>Dielma</i> och <i>Turicibacter</i> ökade hos interventionsgruppen jämfört med placebo gruppen medan <i>Barnesiella</i> , <i>Paraprevotella</i> och <i>Dielma</i> tenderade att minska hos båda grupperna men förändringen såg ut av vara bromsad hos interventionsgruppen. Familjerna <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Lachnospiraceae</i> och <i>Bacteroidaceae</i> dominade hos interventionsgruppen och <i>Enterobacteriaceae</i> hos kontrollgruppen vid behandlingsslut. Relativ förekomst av släktet <i>Arthrobacter</i> var oförändrad i interventionsgruppen, men ökade i kontrollgruppen. Relativ förekomst av släktet <i>Senegalimassilia</i> ökade i bågge grupper, särskilt i interventionsgruppen, medan <i>Geobacillus</i> endast förändrades i kontrollgruppen och då negativt.	Ja
Zhao et al. (2018)	Ökad förekomst av SCFA-producerande stammar i interventionsgruppen innehäftades bland andra <i>Clostridiales bacterium CAG0023</i> , <i>Bifidobacterium longum CAG0064</i> och <i>Lachnospiraceae bacterium CAG0409</i> . <i>B. longum</i> ökade i bågge grupper, likväl <i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i> .	Ja

## **Bilaga 4. Arbetsfördelning**

- **Planering av uppsatsarbetet:** Per 50%, Max 50%.
- **Litteratursökning:** Per 50%, Max 50%.
- **Datainsamling:** Per 50%, Max 50%.
- **Analys:** Per 50%, Max 50%.
- **Skrivandet av uppsatsen:** Per 50%, Max 50%.