

# Inntak av meieriprodukter og insidens av diabetes type 2 – en oversiktsartikkel

## Sammendrag

**Bakgrunn:** Det ses en økende forekomst av diabetes type 2 (T2D) i verden, og kostholdet er en av de viktigste modifiserbare risikofaktorene. Meieriprodukter er en stor kilde til mettede fettsyrer, som er en mulig risikofaktor for T2D. På den andre siden er det sett at flere enkelt næringsstoffer i meieriprodukter kan virke forebyggende mot T2D. Denne oversiktsartikkelen oppsummerer litteratur om inntak av meieriprodukter og insidens av T2D.

**Metode:** Et systematisk litteratursøk ble gjennomført i PubMed i Februar 2020 og oppdatert i Mars 2021. Søkeord var «Diabetes Mellitus type 2» og «Dairy products» samt mulige synonymer for disse. Søket var begrenset til kohortstudier og resulterte i 15 artikler som ble inkludert i henhold til eksklusjons- og inklusjonskriteriene.

**Resultat:** Det ser ut til at inntak av meieriprodukter har invers eller ingen assosiasjon med insidens av T2D. Den inverse assosiasjonen tilskrives hovedsakelig inntak av fettreduerte varianter. Inntak av fermenterte meieriprodukter ser også ut til å være assosiert med en redusert risiko for å få T2D, spesielt inntak av yoghurt. På grunn av sprikende resultater, stor heterogenitet mellom studiene, og at et begrenset antall studier undersøkte inntak av fermenterte meieriprodukter og insidens av T2D, er ikke de inverse sammenhengene overbevisende.

**Konklusjon:** Inntak av fettreduerte meieriprodukter samt yoghurt kan være assosiert med lavere risiko for å utvikle T2D, men resultatene er fortsatt usikre. For å forstå sammenhengen bedre er det behov for flere studier angående mulige biologiske mekanismer. Videre bør fermenterte meieriprodukter med ulikt fettinnhold få mer fokus i fremtiden, gjerne i form av enkeltprodukter da det er indikert at de kan ha ulik effekt på risikoen for å utvikle T2D.

# Innholdsfortegnelse

Introduksjon .....	1
Metode.....	2
Resultat.....	2
Søkeresultat .....	2
Inkluderte studier.....	3
Totalt inntak av meieriprodukter og risiko for T2D.....	3
Inntak av meieriprodukter med ulikt fettinnhold og risiko for T2D .....	3
Inntak av fermenterte meieriprodukter og risiko for T2D.....	3
Diskusjon.....	4
Mål på meieriinntak .....	5
Mål på insidens av T2D .....	6
Studiepopulasjon .....	7
Konfunderende faktorer .....	7
Påvirkning av fettinnhold og fermentering .....	9
Diskusjon av oppsummeringen .....	10
Interessekonflikter og finansering .....	10
Konklusjon .....	11
Referanseliste .....	11
Tabell 1: Søkeord strukturert i henhold til PICOS .....	1
Tabell 2: Systematisk litteratursøk i PubMed .....	2
Tabell 3: Oversikt over studiedesign.....	4
Tabell 4: Oversikt over resultater .....	10

## Introduksjon

Omtrent 350 millioner voksne i verden er diagnostisert med diabetes type 2 (T2D), og antallet øker med omtrent syv millioner per år (1). I Norge er meieriprodukter en stor kilde til mettet fett (2), som er en mulig risikofaktor for T2D (3). På den andre siden er det sett at ulike næringsstoffer i meieriprodukter kan virke forebyggende mot T2D (4).

Melkefett består av mange forskjellige typer fettsyrer, noen kan stimulere inflammasjon og forårsake insulinresistens, mens andre er indikert å øke insulinsensitiviteten og insulinresponsen (5, 6). De ulike effektene varierer også med type meieriprodukt og sammensetningen av måltidet (6). Videre er proteinene i meieriprodukter antatt å ha en gunstig effekt på hyperglykemi, men foreløpig finnes det lite informasjon om potensielle mekanismer (6).

Meieriprodukter er en god kilde til kalsium og magnesium (7, 8), og står for 67% av kalsiuminntaket hos nordmenn (2). Kalsium øker insulinsekresjonen og spiller en viktig rolle for bl.a. skjelettmuskulatur og fettvev, som responderer på insulin. Inntak av kalsium skulle på denne måten kunne motvirke insulinresistens (9). Inntak av magnesium har også blitt sett i sammenheng med økt insulinsensitivitet og redusert risiko for å få T2D (10, 11). Mulige forklaringer er at magnesium fungerer som kofaktor for enzymer i glukosemetabolismen samt at intracellulære magnesiumkonsentrasjoner antas å påvirke insulinsensitivitet og insulinsekresjon (12).

Melkesyrebakteriene i fermenterte meieriprodukter bidrar til å opprettholde en balansert tarmflora, noe som kunne bidra til å forebygge systemisk inflammasjon, som videre er sett i sammenheng med kardiometabolske sykdommer (13). Bakteriene frigjør i tillegg bioaktive metabolitter, som kan endre gennuttrykket til regulatoriske komponenter i glukosemetabolismen, insulinsekresjonen, og antiinflammatoriske signalveier (13).

Hittil har metaanalyser funnet sprikende resultater angående sammenhengen mellom inntak av meieriprodukter og risiko for å utvikle T2D (4). Noen har konkludert med at totalt inntak er invers assosiert med risiko for å få T2D, mens andre finner ikke-signifikante sammenhenger eller mangelfulle resultater. Sammenhengen mellom meieriprodukter med ulikt fettinnhold og risiko for å få T2D har også vært uklar (4). Innen fermenterte meieriprodukter er det spesielt yoghurt som har blitt sett i sammenheng med lavere insidens av T2D (4). Hensikten med denne oversiktsartikkelen er å oppsummere evidens angående

inntak av meieriprodukter og insidens av diabetes type 2, samt metodisk undersøke hvorfor resultatene ser ut til å variere mellom ulike studier.

## Metode

Et systematisk litteratursøk ble gjennomført i PubMed, med siste søk utført 29. februar 2020, og et oppdatert søk 11. mars 2021 for 2020-21. **Tabell 1** presenterer et PICOS-skjema som oppsummerer søkeordene relatert til eksponering, utfall og studiedesign. Eksponeringen var definert som høyt/høyere inntak av meieriprodukter sammenlignet med lavt/lavere eller intet inntak av meieriprodukter. Definert studiedesign var kohortstudier med insidens av T2D som utfall (se Tabell 1).

Søkeordene kombinertes med «OR» innad hver PICOS-rubrikk og med «AND» mellom rubrikkene. For å ekskludere systematiske oversiktsartikler og metaanalyser, ble nøkkelord for disse studiedesignene addert til søket med «NOT». Søket ble ytterligere begrenset til artikler skrevet på engelsk og kun basert på humanstudier. Første utvalg av artikler var basert på informasjon gitt i tittel/abstrakt, og utført av førsteforfatter (F.H.S). For å få en mest mulig homogen gruppe ekskludertes artikler som omhandlet en asiatiske populasjon. Artikler som kun studerte enkelte meieriprodukter ble også ekskludert. De endelige artiklene ble valgt ut etter gjennomlesing i fulltekst av F.H.S. Se **Tabell 2** for detaljert informasjon om litteratursøket.

## Resultat

### Søkeresultat

Søket ga totalt 75 treff, hvorav 61 artikler ble ekskludert basert på oppgitte kriterier. Utvalgsprosessen av artikler er vist i **Figur 1**. Det oppdaterte søket for 2020-21 ga fire nye treff, hvor én artikkel ble valgt ut som relevant og inkludert i oppsummeringen. Alle de 15 inkluderte artiklene er fra 2005-2020, da ingen artikler med tidligere publikasjonsår var relevante for studien.

## **Inkluderte studier**

Studiedesignene til de 15 inkluderte artiklene er beskrevet i **Tabell 3**, og de tilhørende resultatene er presentert med effektestimater, konfidensintervaller og p-verdier i **Tabell 4**. Resultatene vil også bli introdusert videre i teksten, hvor resultater for totalt inntak av meieriprodukter og risiko for T2D blir presentert først. Videre beskrives resultater for inntak av hhv fettreduserte og fettrike meieriprodukter. Siste delkapittel baserer seg på resultater for inntak av fermenterte meieriprodukter, hvor også effektestimater og p-verdier for noen enkeltprodukter presenteres da de ikke er inkludert i Tabell 4.

## **Totalt inntak av meieriprodukter og risiko for T2D**

Fire studier (14-17) fant at et høyt totalt inntak av meieriprodukter var signifikant assosiert med en redusert risiko for å utvikle T2D sammenlignet med et lavere inntak, mens ni studier (18-26) ikke fant noen signifikant sammenheng. Blant disse ni studiene, viste seks studier (18-20, 22, 25, 26) en invers assosiasjon og tre studier (21, 23, 24) en positiv assosiasjon. To studier (27, 28) målte ikke totalt inntak av meieriprodukter, kun inntak av fettreduserte og fettrike meieriprodukter separat.

## **Inntak av meieriprodukter med ulikt fettinnhold og risiko for T2D**

Fem studier (14-17, 22) viste en invers signifikant sammenheng mellom et høyt inntak av fettreduserte meieriprodukter og risiko for å få T2D, sammenlignet med et lavere inntak, mens ti studier (18-21, 23-28) ikke viste noen signifikant sammenheng. Blant disse ti studiene, fant seks studier (20, 23-27) en invers assosiasjon, mens to studier (21, 28) fant en positiv assosiasjon.

To studier (17, 19) observerte at et høyt inntak av fettrike meieriprodukter var signifikant assosiert med en redusert risiko for å få T2D, sammenlignet med et lavere inntak, mens 13 studier (14-16, 18, 20-28) ikke fant noen signifikant sammenheng. Blant disse 13 studiene, viste seks studier (14, 15, 18, 20, 21, 26) en invers assosiasjon, og fire studier (23-25, 27) en positiv assosiasjon.

## **Inntak av fermenterte meieriprodukter og risiko for T2D**

Elleve av de inkluderte studiene (14-16, 18-20, 22-25, 27) undersøkte sammenhengen mellom et høyt inntak av fermenterte meieriprodukter og insidens av T2D, sammenlignet med et lavere inntak. Fem av disse studiene (15, 18, 23-25) så på totalt inntak av fermenterte meieriprodukter, men det var kun én studie (15) som fant en invers signifikant sammenheng

mellom et høyt totalt inntak og insidens av T2D. Tre studier (18, 23, 25) viste en ikke-signifikant invers sammenheng, og én studie (24) viste en ikke-signifikant positiv sammenheng. Det var også kun én studie som fant en signifikant invers sammenheng for inntak av fettreduerte (23) respektive fettrike fermenterte meieriprodukter (19). O'Connor et al. (23) observerte en positiv assosiasjon for fettrike fermenterte meieriprodukter men denne var ikke signifikant.

Hruby et al. (20) så at et høyt inntak av ost var assosiert med 49 % redusert risiko for å utvikle T2D (HR [95% KI] 0.51 [0.33-0.78],  $p=0.005$ ). Tre studier (16, 22, 23) observerte imidlertid at et høyt inntak av yoghurt var signifikant assosiert med hhv 54 % (RR [95% KI] 0.46 [0.45-0.98],  $p=0.004$ ), 28 % (HR [95% KI] 0.72 [0.55-0.95],  $p=0.017$ ), og 18 % (RR [95% KI] 0.82 [0.70-0.97],  $p=0.03$ ) redusert risiko for å få T2D. Díaz-López et al. (15) fant at et høyt inntak av yoghurt var signifikant assosiert med en redusert risiko for å få T2D med hhv 40 % (HR [95% KI] 0.60 [0.42-0.86],  $p=0.002$ ) for totalt inntak, 32 % (HR [95% KI] 0.68 [0.47-0.97],  $p=0.047$ ) for inntak av fettreduert yoghurt, og 34 % (HR [95% KI] 0.66 [0.47-0.92],  $p=0.02$ ) for inntak av fettrik yoghurt. Choi et al. (14) så også en invers assosiasjon for inntak av både yoghurt (RR [95% KI] 0.83 [0.66-1.06],  $p=0.11$ ) og ost (RR [95% KI] 0.88 [0.67-1.16],  $p=0.69$ ) med risiko for T2D men ingen av disse var signifikante. Rosenberg et al. (27) fant derimot ingen sammenheng mellom inntak av yoghurt og T2D (HR [95% KI] 0.99 [0.87-1.13],  $p=0.65$ ).

## Diskusjon

Resultatene i denne oppgaven tyder på at et høyt inntak av meieriprodukter har invers eller ingen assosiasjon med insidens av T2D, sammenlignet med et lavere inntak. Spesielt fettreduerte meieriprodukter ser ut til å stå bak den inverse assosiasjonen, men på grunn av de varierende resultatene er den likevel ikke overbevisende. Det samme gjelder funnene angående fermenterte meieriprodukter, selv om inntak av yoghurt utmerker seg. Resultatene samsvarer med de fra en nylig publisert metaanalyse (4), som også fant en redusert risiko for å utvikle T2D ved inntak av meieriprodukter, og spesielt fettreduerte meieriprodukter og yoghurt.

## Mål på meieriinntak

De fleste studiene i denne oversiktsartikkelen benyttet seg av matvarefrekvensskjema (FFQ), noe som krever at deltakerne husker hva de har spist samt mengder og frekvenser de siste månedene eller året (29). Dette kan prege resultatene til studiene, spesielt Malik et al. (17) hvor deltakerne skulle huske hva de spiste på videregående skole. I tillegg er det ofte et begrenset antall matvarer det spørres om, noe som risikerer at man ikke nødvendigvis fanger opp alle delene av kostholdet (29).

To av studiene (19, 23) målte meieriinntaket med prospektiv kostregistrering i syv dager. Ved en slik metode trenger ikke deltakerne å huske hva de har spist, da de noterer ned dette fortløpende etter et måltid (29). En svakhet med denne metoden er at det rapporterte inntaket ikke nødvendigvis vil være representativt for det generelle inntaket. Det finnes også en risiko for at noen deltakere endrer kostholdet sitt i denne perioden for å forenkle registreringen (29).

For alle subjektive kostregistreringer ser man ofte at deltakerne ikke rapporterer faktisk inntak (29). Validering med en annen metode vil derfor være gunstig for å undersøke hvor godt registreringen måler inntaket. Det var kun to studier (22, 23) som ikke oppga at de benyttet validerte metoder for å undersøke kostholdet. Man bør vurdere om den inverse signifikante sammenhengen mellom inntak av fettreduerte meieriprodukter og insidens av T2D til Margolis et al. (22) av den grunn skal vektlegges mindre. To andre studier (18, 24) beskrev at de brukte validerte FFQ men som ikke var validerte spesifikt for inntak av meieriprodukter. Disse studiene fant imidlertid ingen signifikante funn (18, 24), kanskje delvis på grunn av manglende validering.

Alle studiene, foruten Von Ruesten et al. (28), sammenlignet kategorier av meieriinntak, og benyttet kategorien med lavest inntak som referanse. Mål på meieriinntak varierte mellom gram per dag, porsjoner per dag/uke/mnd., og porsjoner per 1000 kcal, mens én studie (21) ikke oppga mengdene av inntak. Malik et al. (17) anga heller ikke mengdene for det samlede inntaket på VGS og i voksen alder. De ulike målene gjør det vanskelig å sammenligne resultatene. Videre kan en referansegruppe med et høyt inntak gi opphav til uteblitt sammenheng, da en invers eller positiv effekt allerede finner sted ved denne gruppens inntak. Dette er en aktuell forklaring for Ericson et al. (19), som sammenlignet inntak av tre porsjoner meieriprodukter per dag med ti porsjoner per dag. Det var imidlertid ingen ytterligere store mengdeforskjeller i meieriinntak mellom studiene som fant signifikante sammenhenger og de som ikke fant det.

De signifikante funnene indikerer at et totalt inntak av meieriprodukter på omtrent 500 gram per dag mot 200 gram per dag (15), eller  $\geq 3$  porsjoner per dag mot  $< 1$  porsjon per dag (14, 16), gir en redusert risiko for å utvikle T2D. For inntak av fettreduserte meieriprodukter tilsvarte dette 1-3 porsjoner per dag mot  $< 1$  porsjon per dag (14, 16, 22), 462 gram per dag mot 85 gram per dag (15), eller 1.44 porsjoner per 1000 kcal mot 0.18 porsjoner per 1000 kcal (17). For inntak av fettrike meieriprodukter tilsvarte det 1.14 porsjoner per 1000 kcal mot 0.19 porsjoner per 1000 kcal (17), eller 8.3 porsjoner per dag mot 0.9 porsjoner per dag (19). For inntak av fermenterte meieriprodukter tilsvarte det hhv 100 gram per dag mot 39 gram per dag for totalt inntak (15), 80 gram per dag mot 0 gram per dag for inntak av fettreduserte typer (23), og 3.6 porsjoner per dag mot 0.3 porsjoner per dag for inntak av fettrike typer (19). For ost tilsvarte det  $\geq 4$  porsjoner per uke mot  $< 1$  porsjon per uke, mens det for yoghurt tilsvarte 80-128 gram per dag mot 0-13 gram per dag (15, 23), eller  $\geq 2$  porsjoner per uke mot  $< 1$  porsjon per måned (16, 22). De varierende mengdene og benevnelsene gjør det utfordrende å anslå hvor mye man bør spise for å oppnå en potensiell effekt.

## Mål på insidens av T2D

Det var stor variasjon i metoder for å måle insidens av T2D blant deltakerne hos de ulike studiene. Elleve av studiene målte insidens basert på selvrapporing, hvor tre av disse (20, 21, 24) benyttet mål på fastende blodglukose eller oral glukosetoleransetest som alternativ metode. Disse tre studiene fant imidlertid ingen signifikante funn, og man kan diskutere om målemetoden var en årsak til dette. Seks av de 11 studiene (14, 16, 23, 26-28) validerte selvrapporingene sine, noe som styrker de signifikante funnene hos Liu et al. (16) og Choi et al. (14). To studier (17, 22) målte insidens av T2D kun gjennom selvrapporing, noe som risikerer underdiagnostikk da symptomene ofte er diffuse og kommer langsomt (30, s. 106).

Strujik et al. (25) benyttet mål på fastende blodglukose, i likhet med Díaz-López et al. (15) som i tillegg kunne hente diagnose fra journal som alternativ. Diagnostikk basert på enkeltmålinger av glukose kan være preget av tilfeldigheter, og det er derfor anbefalt å bekrefte slike verdier med en ny prøve før diagnosen stilles (31). Ericson et al. (19) baserte seg på diagnose fra register, og Brouwer-Brolsma et al. (18) benyttet diagnose satt av lege. Diagnoser hentet fra register eller pasientjournaler vil være mer pålitelige mål på insidens, da de stilles av leger som følger retningslinjer for å sette diagnoser. Av denne grunnen bør de signifikante funnene til Díaz-López et al. (15) og Ericson et al. (19) vektlegges.



## Studiepopulasjon

Deltakerantallet blant de inkluderte studiene varierte mellom 1 800 og 82 000. Fire studier (18, 21, 24, 25), som ikke observerte noen signifikant sammenheng mellom eksponering og utfall, hadde et deltakerantall mellom 2 000-5 000. Ericson et al. (19), med et deltakerantall på 27 000, viste en invers signifikant sammenheng mellom inntak av fettrike meieriprodukter og insidens av T2D. Fire av de seks studiene med høyest antall deltakere (14, 16, 17, 22) fant derimot en invers signifikant sammenheng mellom et høyt inntak av fettreduerte meieriprodukter og insidens av T2D. Det tyder på at det store deltakerantallet er avgjørende for å finne en signifikant sammenheng. I et slikt tilfelle kan man anta at effekten ikke er sterk nok til å fanges opp hos en liten studiepopulasjon.

## Konfunderende faktorer

Kjønn, alder, Body Mass Index (BMI), etnisitet, sosioøkonomisk status, genetikk, og livsstils- og kostfaktorer er variabler man ofte ser i sammenheng med risiko for å utvikle T2D (32).

Totalt er det flere menn enn kvinner som har T2D, og risikoen øker med alderen og BMI. I tillegg er det sett at personer med lav utdanning, asiatiske og afrikanske etnisiteter, familiehistorie med T2D, og en usunn livsstil har høyere risiko for å få T2D (32).

Alle studiene som inkluderte både kvinner og menn tok høyde for kjønn. Studiene (14, 16, 17, 22, 26, 27) som kun studerte kvinner eller menn viste relativt like resultater, med unntak av Van Dam et al. (26) og Rosenberg et al. (27) som ikke fant noen signifikante sammenhenger. Dette kan dog forklares av at deltakerne var afrikanske-amerikanske kvinner, som er mer disponert for å få T2D (32). Det var kun to studier (22, 24) som tok høyde for etnisitet, noe som kan skyldes liten etnisk variasjon i de resterende studiepopulasjonene. Samtlige studier justerte for alder og BMI, og ti studier (15, 18, 19, 22-28) justerte for utdanning eller sysselsettingsgrad. Ingen av disse variablene påvirket imidlertid noen av resultatene.

Fire studier (15, 19, 24, 28) inkluderte ikke familiehistorie med T2D, mens én av disse (24) tok høyde for familiehistorie med hjertekarsykdom og hypertensjon. Det er en mulighet for at de signifikante funnene til Díaz-López et al. (15) og Ericson et al. (19) hadde blitt svekket ved inklusjon av denne variabelen. Dette kan begrunnes med Liu et al. (16) sitt funn, der den signifikante inverse assosiasjonen mellom totalt inntak av meieriprodukter hos kvinner uten familiehistorie og insidens av T2D var sterkere enn hos de som hadde familiehistorie.

En generell sunn livsstil vil være assosiert med en redusert risiko for å utvikle T2D (1), og det er derfor viktig å ta høyde for konfunderende faktorer som fysisk aktivitet, totalt energiinntak, røyking, alkoholinntak, og andre kostfaktorer. Alle studiene tok høyde for disse variablene, unntatt Díaz-López et al. (15) som ikke inkluderte totalt energiinntak, og Louie et al. (21) som ikke tok høyde for alkoholinntak. Ingen av disse variablene påvirket resultatene, bortsett fra at den inverse assosiasjonen mellom inntak av yoghurt og T2D i studien til Rosenberg et al. (27) resulterte i ingen assosiasjon ved å ta høyde for et sunt kostholdsmønster. Videre var det stor variasjon av inkluderte kostfaktorer som konfunderende variabler blant studiene, som igjen gjør det vanskelig å sammenligne resultatene. Von Ruesten et al. (28) skilte seg ut da de kun justerte for totalt energiinntak og bruk av vitamin D-tilskudd. Dette kan dog forklares av at de ikke fant noen sammenheng mellom eksponering og utfall basert på variablene de allerede hadde inkludert.

Ericson et al. (19) var den eneste studien som justerte for proteininntak, noe som opphevdde den positive, signifikante sammenhengen mellom inntak av fettreduerte meieriprodukter og insidens av T2D. Dette støttes av forskning som viser at proteininntak stimulerer metthet og bidrar til å opprettholde kroppsvekt (33). På den andre siden er det flere hypoteser om at proteinene kan forklare meieriproduktenes mulige sammenheng med redusert risiko for T2D (6, 34), og studien justerer da for en effekt som kan være årsak til en sammenheng. På grunn av at proteininnholdet er likt i en type meieriprodukt uavhengig av fettinnhold (7), er det derimot ikke sannsynlig at dette forklarer forskjellen i sammenheng for fettreduerte og fettrike meieriprodukter.

Fire studier (16, 19, 22, 26) justerte for inntak av magnesium og fire studier (16, 19, 21, 22, 26) tok høyde for inntak av kalsium. Kalsium som konfunderende faktor påvirket resultatene i ingen eller liten grad, mens magnesium svekket den inverse sammenhengen for inntak av fettreduerte meieriprodukter i studien til Van Dam et al. (26). Denne svekkelsen kan underbygges av at magnesium har blitt sett i sammenheng med økt insulinsensitivitet og redusert risiko for å utvikle T2D (10, 11). På den andre siden er magnesium foreslått å være en faktor bak meieriproduktenes potensielle sammenheng med redusert risiko for T2D, og disse studiene vil da justere for en effekt som kan ligge til grunn for en sammenheng. Dette gjelder også for kalsium, som er foreslått å kunne forebygge utvikling av insulinresistens og T2D (9).

Fire studier (18, 22, 23, 26) bedømmes å ha best justerte modeller, da de tok høyde for flest betydelige konfunderende faktorer. Brouwer-Brolsma et al. (18) og Van Dam et al. (26) viste ingen signifikante funn, mens Margolis et al. (22) fant en signifikant invers sammenheng mellom inntak av fettreduerte meieriprodukter og risiko for å få T2D. O'Connor et al. (23) fant kun denne sammenhengen for inntak av fettreduerte fermenterte meieriprodukter. Om man skal ta utgangspunkt i disse resultatene, kan det tyde på at både fettinnhold og fermentering kan ha en påvirkning på risikoen for å utvikle T2D.

## **Påvirkning av fettinnhold og fermentering**

Fettrike produkter er energitette og bidrar til positiv energibalanse. Et energioverskudd kan øke mengden visceralt fett og dermed gi økt risiko for å utvikle insulinresistens og T2D (30, s. 69-74). På den andre siden er fettsyrene C15:0, C17:0, og trans C16:1n-7 potensielle biomarkører for fettrike meieriprodukter, og har blitt assosiert med redusert risiko for å få T2D (35, 36). Det er imidlertid flere svakheter med disse biomarkørene, da de kan påvirkes av andre faktorer og ikke klarer å skille mellom ulike typer meieriprodukter (35, 36). C16:0 har derimot blitt ansett å forårsake insulinresistens (5, 6), mens C6:0-C10:0 er indikert å øke insulinsensitiviteten (6). Dette kan være en årsak til at mettede fettsyrer foreløpig kun er antatt som en mulig risikofaktor for å utvikle T2D (3).

Tretten studier (14-16, 18, 20-28) observerte ingen signifikant sammenheng mellom et høyt inntak av fettrike meieriprodukter og insidens av T2D, mens fem studier (14-17, 22) fant en invers signifikant sammenheng mellom et høyt inntak av fettreduerte meieriprodukter og insidens av T2D. Dette kan tyde på at et redusert inntak av fett kan forebygge utvikling av T2D, noe som støttes av studier som har sett en uavhengig sammenheng mellom inntak av fettreduerte matvarer og lavere fastende insulinivå samt redusert risiko for T2D (37, 38).

Ericson et al. (19) observerte at et høyt inntak av fettrike fermenterte og fettrike ikke-fermenterte meieriprodukter var assosiert med en redusert risiko for å utvikle T2D.

Fermenteringen så imidlertid ikke ut til å ha en ekstra gunstig påvirkning, da effekten var størst ved inntak av fettrike ikke-fermenterte meieriprodukter (19). Høyeste og laveste kvintil for inntak av fettrike meieriprodukter tilsvarte hhv 8.3 og 0.9 porsjoner per dag (19), noe som kan begrunnes med at de fleste i Norden tåler laktose (39), og dermed har et høyere inntak enn andre land. Det kan også diskuteres hvor korrekt Ericsons kostdata er. Det høye inntaket gjør det uansett vanskelig å sammenligne Ericsons resultater med de andre studiene som har sett på et lavere inntak. Malik et al. (17) og Hruby et al. (20) fant at et inntak på 1.14

porsjoner fettrike meieriprodukter per 1000 kcal mot 0.19 porsjoner per 1000 kcal (17), og  $\geq 4$  porsjoner ost per uke mot  $< 1$  porsjon per uke (20), var assosiert med lavere risiko for å utvikle T2D. Siden ost er en fermentert matvare (40), er det en mulighet for at fermenteringen delvis kan forklare den inverse assosiasjonen. Ost er imidlertid også rik på protein og kalsium, som er foreslått å kunne redusere risikoen for T2D (6, 9).

Et høyt inntak av fermenterte meieriprodukter var signifikant assosiert med en redusert risiko for å utvikle T2D i seks av studiene (15, 16, 19, 20, 22, 23). Den inverse assosiasjonen skulle kunne tilskrives hypotesen om at melkesyrebakterier forebygger utvikling av T2D gjennom demping av systemisk inflammasjon, samt frigjøring av bioaktive metabolitter (13). Det var kun to studier (19, 23) som studerte fermenterte meieriprodukter med ulik fettprosent, og én studie (15) som så på yoghurt med ulikt fettinnhold, noe som ikke gir et tydelig inntrykk av hvordan fettinnholdet i fermenterte meieriprodukter påvirker risikoen for å få T2D. Resultater fra en metaanalyse (41) indikerer dog at både totalt inntak av fermenterte meieriprodukter og inntak av fettreduserte fermenterte meieriprodukter reduserer risikoen for å utvikle T2D.

Det var spesielt inntak av yoghurt som utmerket seg blant de inverse assosiasjonene med insidens av T2D, noe som underbygges av flere metaanalyser (42-46). Både kalsium, protein, bioaktive komponenter og bakteriekulturer er foreslått som mulige forklaringer, men det er foreløpig mangel på god evidens for de biologiske mekanismene (47). Videre er det få studier som skiller mellom yoghurt med ulikt fettinnhold, og som undersøker hvordan det påvirker risikoen for å utvikle T2D.

## **Diskusjon av oppsummeringen**

Styrker med denne oversiktsartikkelen er at den har dekkende søkeord, fokus på både fermentering og fettinnhold, samt en utførlig kritisk diskusjon av de inkluderte studiene. En begrensning er at det ikke var kriterier for studienes kvalitet, og at det ikke ble undersøkt risiko for bias eller styrke på evidensen. Det ble heller ikke tatt hensyn til studier som hadde flere publikasjoner med samme kohorter. I tillegg ble søket kun utført i PubMed, noe som kunne utelukket relevante artikler. Eksklusjon av artikler som omhandlet en asiatisk populasjon og artikler som kun studerte enkeltprodukter kunne også påvirket resultatet.

## **Interessekonflikter og finansering**

Forfatterne har ingen interessekonflikter eller finansieringskilder å rapportere.

## Konklusjon

Til tross for at meieriprodukter er en stor kilde til mettede fettsyrer (2), ser det ut til at inntak av meieriprodukter har invers eller ingen assosiasjon med insidens av T2D. Den inverse assosiasjonen tilskrives først og fremst fettreduerte varianter. Resultatene tyder også på fermenterte meieriprodukter, særlig yoghurt, kan være assosiert med en redusert risiko for å få T2D. På grunn av sprikende resultater, stor heterogenitet mellom studiene, og et begrenset antall studier som undersøkte fermenterte meieriprodukter, er ikke de inverse assosiasjonene overbevisende. Mekanismene bak en potensiell sammenheng er enda uklare, og bør få mer fokus i fremtidige studier. Videre er det behov for flere studier på fermenterte meieriprodukter med ulikt fettinnhold, samt ulike typer produkter, da det er indikert at enkeltprodukter kan ha ulik effekt på risikoen for å utvikle T2D.

## Referanseliste

1. Norsk Helseinformatikk. Diabetes type 2. Norsk Helseinformatikk. 2020 [hentet 12.02.2020]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hormoner-og-naring/diabetes-type-2/type-2-diabetes-oversikt/?page=all>.
2. Totland TH, Melnæs BK, Lundberg-Hallen N, et al. Norkost 3. En landsomfattende kostholdsundersøkelse blant menn og kvinner i Norge i alderen 18–70 år, 2010–11. Oslo: Helsedirektoratet; 2012. IS-2000.
3. Schwab U, Lauritzen L, Tholstrup T, et al. Effect of the amount and type of dietary fat on cardiometabolic risk factors and risk of developing type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer: a systematic review. *Food Nutr Res.* 2014;58.
4. Alvarez-Bueno C, Cavero-Redondo I, Martinez-Vizcaino V, et al. Effects of Milk and Dairy Product Consumption on Type 2 Diabetes: Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Adv Nutr.* 2019;10(suppl\_2):S154-s63.
5. Palomer X, Pizarro-Delgado J, Barroso E, Vázquez-Carrera M. Palmitic and Oleic Acid: The Yin and Yang of Fatty Acids in Type 2 Diabetes Mellitus. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(3):178-90.
6. Bjørnshave A, Hermansen K. Effects of dairy protein and fat on the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *The review of diabetic studies: RDS.* 2014;11(2):153.
7. Opplysningskontoret for Meieriprodukter. Hva består melk av? Opplysningskontoret for Meieriprodukter. u.å. [hentet 11.02.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.melk.no/Melkekilden/Kosthold/Sammensetning/Hva-bestaar-melk-av>.
8. Ulleberg EK. Hvorfor trenger jeg magnesium? Opplysningskontoret for Meieriprodukter. u.å. [hentet 01.04.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.melk.no/Kosthold-og-helse/Melk-og-helse/Hvorfor-trenger-jeg-magnesium>.
9. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2017-29.

10. Dong JY, Xun P, He K, Qin LQ. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2116-22.
11. Volpe SL. Magnesium, the metabolic syndrome, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2008;48(3):293-300.
12. Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, et al. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. *Mol Aspects Med*. 2003;24(1-3):39-52.
13. Fernandez MA, Marette A. Novel perspectives on fermented milks and cardiometabolic health with a focus on type 2 diabetes. *Nutr Rev*. 2018;76(Suppl 1):16-28.
14. Choi HK, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in men: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2005;165(9):997-1003.
15. Diaz-Lopez A, Bullo M, Martinez-Gonzalez MA, et al. Dairy product consumption and risk of type 2 diabetes in an elderly Spanish Mediterranean population at high cardiovascular risk. *Eur J Nutr*. 2016;55(1):349-60.
16. Liu S, Choi HK, Ford E, et al. A prospective study of dairy intake and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1579-84.
17. Malik VS, Sun Q, van Dam RM, et al. Adolescent dairy product consumption and risk of type 2 diabetes in middle-aged women. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(3):854-61.
18. Brouwer-Brolsma EM, van Woudenberg GJ, Oude Elferink SJ, et al. Intake of different types of dairy and its prospective association with risk of type 2 diabetes: The Rotterdam Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(11):987-95.
19. Ericson U, Hellstrand S, Brunkwall L, et al. Food sources of fat may clarify the inconsistent role of dietary fat intake for incidence of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(5):1065-80.
20. Hruby A, Ma J, Rogers G, et al. Associations of Dairy Intake with Incident Prediabetes or Diabetes in Middle-Aged Adults Vary by Both Dairy Type and Glycemic Status. *J Nutr*. 2017;147(9):1764-75.
21. Louie JC, Flood VM, Rangan AM, et al. Higher regular fat dairy consumption is associated with lower incidence of metabolic syndrome but not type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(9):816-21.
22. Margolis KL, Wei F, de Boer IH, et al. A diet high in low-fat dairy products lowers diabetes risk in postmenopausal women. *J Nutr*. 2011;141(11):1969-74.
23. O'Connor LM, Lentjes MA, Luben RN, et al. Dietary dairy product intake and incident type 2 diabetes: a prospective study using dietary data from a 7-day food diary. *Diabetologia*. 2014;57(5):909-17.
24. Soedamah-Muthu SS, Masset G, Verberne L, et al. Consumption of dairy products and associations with incident diabetes, CHD and mortality in the Whitehall II study. *Br J Nutr*. 2013;109(4):718-26.
25. Struijk EA, Heraclides A, Witte DR, et al. Dairy product intake in relation to glucose regulation indices and risk of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(9):822-8.
26. van Dam RM, Hu FB, Rosenberg L, et al. Dietary calcium and magnesium, major food sources, and risk of type 2 diabetes in U.S. black women. *Diabetes Care*. 2006;29(10):2238-43.
27. Rosenberg L, Robles YP, Li S, et al. A prospective study of yogurt and other dairy consumption in relation to incidence of type 2 diabetes among black women in the USA. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(3):512-8.
28. von Ruesten A, Feller S, Bergmann MM, Boeing H. Diet and risk of chronic diseases: results from the first 8 years of follow-up in the EPIC-Potsdam study. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(4):412-9.
29. Shim J-S, Oh K, Kim HC. Dietary assessment methods in epidemiologic studies. *Epidemiology and health*. 2014;36.

30. Henriksen C, Retterstøl K. Klinisk ernæring. 1 utg. Oslo: Gyldendal; 2019.
31. Helsedirektoratet. Diagnostiske kriterier for diabetes. Helsedirektoratet. 2019 [hentet 12.02.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/diagnostikk-av-diabetes-risikovurdering-og-oppfolging-av-personer-med-hoy-risiko-for-a-utvikle-diabetes/diagnostiske-kriterier-for-diabetes>
32. Folkehelseinstituttet. Diabetes i Norge. Folkehelseinstituttet. 2014 [hentet 18.04.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/diabetes/>.
33. Bendtsen LQ, Lorenzen JK, Bendtsen NT, et al. Effect of dairy proteins on appetite, energy expenditure, body weight, and composition: a review of the evidence from controlled clinical trials. *Adv Nutr.* 2013;4(4):418-38.
34. Sousa GT, Lira FS, Rosa JC, et al. Dietary whey protein lessens several risk factors for metabolic diseases: a review. *Lipids in health and disease.* 2012;11(1):67.
35. Imamura F, Fretts A, Marklund M, et al. Fatty acid biomarkers of dairy fat consumption and incidence of type 2 diabetes: A pooled analysis of prospective cohort studies. *PLoS medicine.* 2018;15(10).
36. Mozaffarian D, Cao H, King IB, et al. Trans-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in US adults: a cohort study. *Annals of internal medicine.* 2010;153(12):790-9.
37. Mendoza JA, Drewnowski A, Christakis DA. Dietary Energy Density Is Associated With Obesity and the Metabolic Syndrome in U.S. Adults. *Diabetes Care.* 2007;30(4):974-9.
38. Wang J, Luben R, Khaw K-T, et al. Dietary Energy Density Predicts the Risk of Incident Type 2 Diabetes. The European Prospective Investigation of Cancer (EPIC)-Norfolk Study. 2008;31(11):2120-5.
39. Vuorisalo T, Arjamaa O, Vasemägi A, et al. High lactose tolerance in North Europeans: a result of migration, not in situ milk consumption. *Perspectives in Biology and Medicine.* 2012;55(2):163-74.
40. Opplysningskontoret for Meieriprodukter. Meieriprodukter. Opplysningskontoret for Meieriprodukter. u.å. [hentet 11.02.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.melk.no/Melkekilden/Meieriprodukter>.
41. Forouhi NG. Association between consumption of dairy products and incident type 2 diabetes—insights from the European Prospective Investigation into Cancer study. *Nutrition Reviews.* 2015;73(suppl\_1):15-22.
42. Aune D, Norat T, Romundstad P, Vatten LJ. Dairy products and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(4):1066-83.
43. Chen M, Sun Q, Giovannucci E, et al. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *BMC Med.* 2014;12:215.
44. Gao D, Ning N, Wang C, et al. Dairy products consumption and risk of type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis. *PloS one.* 2013;8(9).
45. Gijsbers L, Ding EL, Malik VS, et al. Consumption of dairy foods and diabetes incidence: a dose-response meta-analysis of observational studies. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2016;103(4):1111-24.
46. Tong X, Dong JY, Wu ZW, et al. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(9):1027-31.
47. Fernandez MA, Panahi S, Daniel N, et al. Yogurt and Cardiometabolic Diseases: A Critical Review of Potential Mechanisms. *Adv Nutr.* 2017;8(6):812-29.

**Tabell 1: Søkord strukturert i henhold til PICOS**

PICOS	Population (Populasjon)	Intervention (Eksponering)	Comparison (Sammenligning)	Outcome (Utfall)	Study type (Studiedesign)
	Eksklusjon av asiatisk populasjon	Høyt/høyere inntak av meieriprodukter	Lavt/lavere eller intet inntak av meieriprodukter	Diabetes type 2	Kohort studier
<b>Søkord</b>		Dairy Products [MeSH] Dairy Product* [Title/Abstract] Product*, Dairy [Title/Abstract] Dairy Food* [Title/Abstract] Milk Product* [Title/Abstract]		Diabetes Mellitus, Type 2 [MeSH] Diabetes Mellitus, Type 2 [Title/Abstract] Diabetes Mellitus, Type II [Title/Abstract] Type II Diabetes Mellitus [Title/Abstract] Type 2 Diabetes Mellitus [Title/Abstract] Type 2 Diabetes [Title/Abstract] Diabetes, Type 2 [Title/Abstract] T2DM [Title/Abstract] T2D [Title/Abstract]	Cohort Studies [MeSH] Cohort [Title/Abstract] <b>NOT</b> Review [Title/Abstract] <b>NOT</b> Meta-analysis [Title/Abstract]



**Tabell 2: Systematisk litteratursøk i PubMed**

Søk	Antall treff
<p><b>((((((((((((("Diabetes Mellitus, Type 2" [Mesh]) OR Diabetes Mellitus, Type 2 [Title/Abstract]) OR Diabetes Mellitus, Type II [Title/Abstract]) OR Type II Diabetes Mellitus [Title/Abstract]) OR Type 2 Diabetes Mellitus [Title/Abstract]) OR Type 2 Diabetes [Title/Abstract]) OR Diabetes, Type 2 [Title/Abstract]) OR T2DM [Title/Abstract]) OR T2D [Title/Abstract])) AND (((("Dairy Products" [Mesh]) OR Dairy Product* [Title/Abstract]) OR Product*, Dairy [Title/Abstract]) OR Dairy Food* [Title/Abstract]) OR Milk Product* [Title/Abstract])) AND (("Cohort studies" [Mesh]) OR Cohort [Title/Abstract])) NOT Review [Title/Abstract]) NOT Meta-analysis [Title/Abstract]</b></p>	75
<p><b>((((((((((((("Diabetes Mellitus, Type 2" [Mesh]) OR Diabetes Mellitus, Type 2 [Title/Abstract]) OR Diabetes Mellitus, Type II [Title/Abstract]) OR Type II Diabetes Mellitus [Title/Abstract]) OR Type 2 Diabetes Mellitus [Title/Abstract]) OR Type 2 Diabetes [Title/Abstract]) OR Diabetes, Type 2 [Title/Abstract]) OR T2DM [Title/Abstract]) OR T2D [Title/Abstract])) AND (((("Dairy Products" [Mesh]) OR Dairy Product*</b></p>	73

<p><b>[Title/Abstract]) OR Product*, Dairy [Title/Abstract]) OR Dairy Food* [Title/Abstract]) OR Milk Product* [Title/Abstract])) AND ((("Cohort studies" [Mesh]) OR Cohort [Title/Abstract])) NOT Review [Title/Abstract]) NOT Meta-analysis [Title/Abstract]</b>  <b>Filters: English</b></p>	
<p><b>((((((((((("Diabetes Mellitus, Type 2" [Mesh]) OR Diabetes Mellitus, Type 2 [Title/Abstract]) OR Diabetes Mellitus, Type II [Title/Abstract]) OR Type II Diabetes Mellitus [Title/Abstract]) OR Type 2 Diabetes Mellitus [Title/Abstract]) OR Type 2 Diabetes [Title/Abstract]) OR Diabetes, Type 2 [Title/Abstract]) OR T2DM [Title/Abstract]) OR T2D [Title/Abstract])) AND (((("Dairy Products" [Mesh]) OR Dairy Product* [Title/Abstract]) OR Product*, Dairy [Title/Abstract]) OR Dairy Food* [Title/Abstract]) OR Milk Product* [Title/Abstract])) AND ((("Cohort studies" [Mesh]) OR Cohort [Title/Abstract])) NOT Review [Title/Abstract]) NOT Meta-analysis [Title/Abstract]</b>  <b>Filters: Humans; English</b></p>	65

### Tabell 3: Oversikt over studiedesign

Forfatter (år)	Studiepopulasjon	Antall deltakere	Oppfølgingstid	Mål på meieriinntak	Mål på insidens av diabetes type 2	Faktorer som ble justert for i analysene
Soedamah-Muthu et al. (2013) (24)	Britiske kontoransatte med en gjennomsnittsalder på 56 år	4 186	10 år	FFQ ved studiestart. Validert, men ikke spesifikt for meieriprodukter	Selvrappotering eller oral glukosetoleransetest	Kjønn; alder; etnisitet; sysselsettingsgrad; røyking; BMI; alkoholinntak; fysisk aktivitet; familiehistorie med hjertekarsykdom og hypertensjon; totalt energiinntak; inntak av frukt, grønnsaker, brød, kjøtt, kaffe, te
Louie et al. (2013) (21)	Australske kvinner og menn over 49 år	1 824	10 år	Validert semi-kvantitativt FFQ ved studiestart, samt hvert femte år	Selvrappotering eller fastende blodglukose $\geq 7.0$ mmol/L	Kjønn; alder; røyking; fysisk aktivitet; glykemisk belastning fra kost; fiber fra grønnsaker; totalt energiinntak; familiehistorie med diabetes; systolisk blodtrykk; BMI; HDL-kolesterol; total-kolesterol; triglyserider; kalsiuminntak
Brouwer-Brolsma et al. (2016) (18)	Nederlandske kvinner og menn med en gjennomsnittlig alder på 65.1 år	2 974	9.5 år	Semi-kvantitativt FFQ ved studiestart. Validert, men ikke spesifikt for meieri- produkter	Registrert diagnose satt av allmennlege, i tillegg til ett av de fire følgende kriterier: fastende plasmaglukose konsentrasjon $\geq 7.0$ mmol/l, tilfeldig plasmaglukose konsentrasjon $\geq 11.0$ mmol/l, bruk av anti-	Alder; kjønn; alkoholinntak; røyking; utdanning; fysisk aktivitet; totalt energiinntak; energjustert kjøttinntak; energjustert fiskeinntak; BMI; familiehistorie med diabetes; inntak av frukt, grønnsaker, brød, kaffe, te, fiber; CRP; totalt kolesterol; HDL-kolesterol; hypertensjon

					diabetes medisin og/eller følging av retningslinjer for kost ved T2D	
Strujik et al. (2013) (25)	Danske kvinner og menn i alderen 30-60 år	5 232	5 år	Validert FFQ ved studiestart	Fastende plasmaglukose $\geq 7.0$ mmol/L og/eller plasmaglukose $\geq 11.0$ mmol/L to timer etter oral glukosetoleranse test	Alder; kjønn; intervensjonsgruppe; fysisk aktivitet; familiehistorie med diabetes; røyking; alkoholinntak; utdanningsnivå; midjemål; BMI; inntak av fullkorn, kjøtt, fisk, kaffe, frukt, grønnsaker, fett; totalt energiinntak
Von Ruesten et al. (2013) (28)	Tyske kvinner og menn i alderen 35-65 år	23 531	8 år	Validert semi-kvantitativt FFQ ved studiestart, og hvert 2.-3. år under oppfølging	Selvrapportering, som ble verifisert med henvendelse til den behandlende legen	Alder; kjønn; røyking; alkoholinntak; midje-hofteratio; BMI; fysisk aktivitet; utdanning; bruk av vitamin-tilskudd; intet inntak av de respektive matvarene; totalt energiinntak; hypertensjon; historie med høye lipidnivåer i blodet
Malik et al. (2011) (17)	Amerikanske kvinnelige sykepleiere i alderen 34-53 år	37 038	7 år	Validert FFQ for kosthold på videregående skole, og fire validerte FFQ for nåværende kosthold med fire år mellom hver måling.	Selvrapportering	Alder; BMI (ved 18 år); totalt energiinntak på videregående skole; andre kostfaktorer på videregående skole: glykemisk belastning, sukkerholdige drikker, kaffe, prosessert mat, transfett; alkoholinntak; røyking mellom 15 og 19 år; fysisk aktivitet på videregående skole.  Nåværende røykestatus; alkoholinntak; fysisk aktivitet; familiehistorie med diabetes; bruk av p-piller; hormon-

						erstatningsterapi; nåværende kostfaktorer: flerumettet fett- mettet fett ratio, glykemisk belastning, kaffe, sukkerholdig drikke, fiber fra korn, transfett, prosessert kjøtt; totalt energiinntak; vektendring siden 18 år; høyde
Díaz-López et al. (2016) (15)	Spanske kvinner og menn i alderen 55-80 år.  Deltakerne ble rekruttert fra en klinisk studie med tre intervensjonsgrupper (to middelhavsdiettgrupper med enten olivenolje eller nøtter som supplement, og en kontrollgruppe med lav-fettdiett)	3 454	4.1 år	Validert semi-kvantitativt FFQ ved studiestart og årlig under oppfølging	Fastende plasmaglukose $\geq 7.0$ mmol/L eller plasmaglukose $\geq 11.0$ mmol/L to timer etter 75 g oral glukose test, eller ved påvist diagnose av lege	Alder; kjønn; BMI; intervensjonsgruppe: røyking; fysisk aktivitet; utdanningsnivå; hypertensjon eller antihypertensivt legemiddel; fastende glukose; HDL-kolesterol; triglyserid-konsentrasjoner; inntak av grønnsaker, frukt, kjøtt, fisk, olivenolje, nøtter og alkohol
Choi et al. (2005) (14)	Amerikanske menn med helserelaterte	41 254	12 år	Validert semi-kvantitativt FFQ ved studiestart	Selvrapporing og videre oppfølging med spørreskjema om symptomer, diagnostiske tester og	Alder; totalt energi-inntak; familiehistorie med diabetes; røyking, BMI; hyperkolesterolemi; hypertensjon; fysisk aktivitet; inntak av: kostfiber, transfett, nøtter, alkohol, prosessert kjøtt, frukt, grønnsaker, kaffe; flerumettet fett – mettet fett ratio; glykemisk

	yrker, i alderen 40-75 år				medikamenter for diabetes	belastning; vestlig kostholdsmønster; kostholdsmønster i henhold til helsemyndighetenes anbefalinger
Liu et al. (2006) (16)	Middelaldrende/eldre amerikanske kvinner med helserelaterte yrker	37 183	10 år	Validert semi-kvantitativt FFQ ved studiestart	Selvrapportert diagnose, validert med tre ulike metoder	Alder; totalt energiinntak; behandlingsgruppe; BMI; røyking; fysisk aktivitet; alkoholinntak; bruk av postmenopausal hormonterapi; høyt kolesterol; hypertensjon; familiehistorie med diabetes; inntak av kostfiber, magnesium, kalsium, totalt fett, vitamin D; glykemisk belastning
O'Connor et al. (2014) (23)	Britiske kvinner og menn i alderen 40-79 år	4 127	11 år	Syv-dagers kostdagbok ved studiestart	Selvrapportering, som ble verifisert via diabetesregister eller sykehusdata	Alder; kjønn; BMI; familiehistorie med diabetes; røyking; alkoholinntak; fysisk aktivitet; sosial klasse; utdanningsnivå; inntak av fiber, frukt, grønnsaker, rødt kjøtt, prosessert kjøtt, kaffe; totalt energiinntak
Margolis et al. (2011) (22)	Amerikanske postmenopausale kvinner, i alderen 50-79 år	82 076	7.9 år	Semi-kvantitativt FFQ ved studiestart og etter tre års oppfølging	Selvrapportert behandling for diabetes	Alder; etnisitet; totalt energiinntak; inntekt; utdanning; røyking; alkoholinntak; bruk av postmenopausal hormonterapi; fysisk aktivitet; familiehistorie med diabetes; BMI; blodtrykk; glykemisk belastning; inntak av fett, kostfiber og magnesium
Van Dam et al. (2006) (26)	Afrikanske-amerikanske kvinner, i alderen 21-69 år	41 186	8 år	Validert FFQ ved studiestart	Selvrapportert diagnose, hvor nøyaktigheten ble målt til å være 95% etter å	Alder; totalt energiinntak; BMI; røyking; fysisk aktivitet; alkoholinntak; foreldre med diabeteshistorikk; utdanning; inntak av kalsium, magnesium, kaffe, sukkerholdig drikke, prosessert kjøtt og annet rødt kjøtt

					ha kontaktet legene til et utvalg av deltakerne	
Hruby et al. (2017) (20)	Amerikanske kvinner og menn med en gjennomsnittsalder på 54 år  2 grupper:  1.Pre-diabetes ved studiestart (n=925)  2.Normal glykemisk status ved studiestart (n=1884)	2 809	12 år	Validert semi-kvantitativt FFQ ved studiestart, og ved tre påfølgende undersøkelser i løpet av tre år	Selvrapporing, eller gjennom første måling av fastende blodglukose $\geq 7.0$ mmol/L	Alder; kjønn; BMI; foreldre med diabeteshistorikk; hypertensjon; dyslipidemi; røyking; vektendring gjennom studie; totalt energiinntak; inntak av kaffe, nøtter, frukt, grønnsaker, kjøtt, alkohol, sukkerholdig drikke og fisk; glykemisk indeks, kardiovaskulære hendelser; historikk med kreft eller kardiovaskulær ved studiestart; DGAI 2010 skår; fysisk aktivitet; glykemisk status ved baseline
Ericson et al. (2015) (19)	Svenske kvinner og menn, i alderen 45-74 år	26 930	14 år	Syv-dagers kostdagbok, FFQ og 45-minutters intervju ved studiestart	Diagnose hentet fra ulike nasjonale register	Alder; kjønn; sesong for mål av eksponering; totalt energiinntak; fysisk aktivitet; røyking, alkoholinntak; utdanning; BMI; midjemål; tidligere kostholdsending; inntak av protein, fiber, sukrose, kalsium, vitamin D, magnesium, kjøtt, frukt og grønnsaker, sukkerholdig drikke, meieriprodukter med høyt innhold av fett.

Rosenberg et al. (2020) (27)	Afrikanske-amerikanske kvinner, i alderen 21-69 år	47 227	18 år	Validert FFQ ved studiestart og 6 år senere	Selvrappert diagnose, hvor nøyaktigheten ble målt til å være 95% etter å ha kontaktet legene til et utvalg av deltakerne	Alder; totalt energiinntak; BMI; familiehistorikk med T2D; fysisk aktivitet; sosioøkonomisk status; utdanning; alkoholinntak; røyking; AHEI-2010 score; inntak av uprosessert og prosessert rødt kjøtt, frukt, grønnsaker, kostfiber, sukkerholdig drikke og kaffe
------------------------------	----------------------------------------------------	--------	-------	---------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*AHEI-2010 score: The American Healthy Eating Index; BMI, Body Mass Index; CRP, C-reaktivt protein; DGAI 2010 skår, 2010 Dietary Guidelines Adherence Index; FFQ, Food Frequency Questionnaire; T2D, Type 2 diabetes.*



## Tabell 4: Oversikt over resultater

Effektestimat med konfidensintervall og p-verdi for insidens av diabetes type 2

Forfatter	Totalt inntak av meieriprodukter	Totalt inntak av fettreduerte meieriprodukter	Totalt inntak av fettrike meieriprodukter	Inntak av fermenterte meieriprodukter	Inntak av fettreduerte fermenterte meieriprodukter	Inntak av fettrike fermenterte meieriprodukter
Soedamah-Muthu et al. (24)	HR T <sub>3</sub> vs. T <sub>1</sub> (575 g/d vs. 246 g/d) = 1.3 [0.95-1.77], p = 0.11	HR T <sub>3</sub> vs. T <sub>1</sub> (458 g/d vs. 28 g/d) = 0.98 [0.73-1.31], p = 0.88	HR T <sub>3</sub> vs. T <sub>1</sub> (182 g/d vs. 27 g/d) = 1.23 [0.91-1.67], p = 0.17	HR T <sub>3</sub> vs. T <sub>1</sub> (105 g/d vs. 17 g/d) = 1.17 [0.87-1.58], p = 0.31		
Louie et al. (21)	OR Kva <sub>4</sub> vs. Kva <sub>1</sub> = 1.50 [0.47- 4.77], p = 0.57	OR Kva <sub>4</sub> vs. Kva <sub>1</sub> = 1.09 [0.57-2.09], p = 0.76	OR Kva <sub>4</sub> vs. Kva <sub>1</sub> = 0.87 [0.48-1.57], p = 0.60			
Brouwer-Brolsma et al. (18)	HR Kva <sub>4</sub> vs. Kva <sub>1</sub> (≥558 g/d vs. ≤258 g/d) = 0.93 [0.93-1.25], p = 0.77	HR Kva <sub>4</sub> vs. Kva <sub>1</sub> (≥225 g/d vs. ≤13 g/d) = 1.0 [0.74-1.32], p = 0.69	HR Kva <sub>4</sub> vs. Kva <sub>1</sub> (≥169 g/d vs. ≤59 g/d) = 0.95 [0.70-1.29], p = 0.64	HR Kva <sub>4</sub> vs. Kva <sub>1</sub> (≥256 g/d vs. ≤59 g/d) = 0.97 [0.71-1.32], p = 0.56		
Strujik et al. (25)	OR Kva <sub>4</sub> vs. Kva <sub>1</sub> (≥448 g/d vs. ≤65 g/d) = 0.95 [0.86-1.06]	OR Kva <sub>4</sub> vs. Kva <sub>1</sub> (≥365 g/d vs. ≤23 g/d) = 0.95 [0.85-1.06]	OR Kva <sub>4</sub> vs. Kva <sub>1</sub> (≥48 g/d vs. ≤3 g/d) = 1.03 [0.77-1.36]	OR Kva <sub>4</sub> vs. Kva <sub>1</sub> (≥152 g/d vs. ≤20 g/d) = 0.88 [0.69-1.11]		

Von Ruesten et al. (28)		Ser på effekten av økning i en porsjon (100g) per dag og risiko for T2D  HR = 1.02 [0.96-1.09]	Ser på effekten av økning i en porsjon (100g) per dag og risiko for T2D  HR = 1.00 [0.92-1.08]			
Malik et al. (17)	<p><b>Videregående skole:</b> RR K<sub>vi5</sub> vs. K<sub>vi1</sub> (2 p/1000 kcal vs. 0.5 p/1000 kcal) = 0.78 [0.58-1.06], p = 0.09</p> <p><b>Nåværende inntak:</b> RR K<sub>vi5</sub> vs. K<sub>vi1</sub> (2.14 p/1000 kcal vs. 0.62 p/1000 kcal) = 0.79 [0.57-1.09], p = 0.09</p> <p><b>Kvinner som hadde både høyt inntak av meieriprodukter nå og på videregående skole, sammenlignet med kvinner som hadde konstant lavt inntak:</b></p>	<p><b>Videregående skole:</b> RR K<sub>vi5</sub> vs. K<sub>vi1</sub> (0.94 p/1000 kcal vs. 0 p/1000 kcal) = 0.90 [0.65-1.25], p = 0.61</p> <p><b>Nåværende inntak:</b> RR K<sub>vi5</sub> vs. K<sub>vi1</sub> (1.44 p/1000 kcal vs. 0.18 p/1000 kcal) = 0.74 [0.54-1.01], p = 0.03</p>	<p><b>Videregående skole:</b> RR K<sub>vi5</sub> vs. K<sub>vi1</sub> (1.74 p/1000 kcal vs. 0.24 p/1000 kcal) = 0.77 [0.56-1.06], p = 0.28</p> <p><b>Nåværende inntak:</b> RR K<sub>vi5</sub> vs. K<sub>vi1</sub> (1.14 p/1000 kcal vs. 0.19 p/1000 kcal) = 0.72 [0.53-0.99], p = 0.03</p>			

	RR T <sub>3</sub> vs. T <sub>1</sub> = 0.57 [0.40-0.82], p = 0.049					
Díaz-López et al. (15)	HR T <sub>3</sub> vs. T <sub>1</sub> (539 g/d vs. 200 g/d) = 0.68 [0.47-0.98], p = 0.04	HR T <sub>3</sub> vs. T <sub>1</sub> (462 g/d vs. 85 g/d) = 0.65 [0.45-0.94], p = 0.017	HR T <sub>3</sub> vs. T <sub>1</sub> (97 g/d vs. 0 g/d) = 0.73 [0.52-1.02], p = 0.086	HR T <sub>2</sub> vs. T <sub>1</sub> (100 g/d vs. 39 g/d) = 0.59 [0.41-0.84], p = 0.049		
Choi et al. (14)	RR Kvi <sub>5</sub> vs. Kvi <sub>1</sub> (≥2.9 p/d vs. <0.9 p/d) = 0.75 [0.61-0.93], p = 0.003	RR Kvi <sub>5</sub> vs. Kvi <sub>1</sub> (>1.58 p/d vs. <0.14 p/d) = 0.74 [0.60-0.91], p <0.001	RR Kvi <sub>5</sub> vs. Kvi <sub>1</sub> (>1.72 p/d vs. <0.38 p/d) = 0.82 [0.66-1.02], p = 0.12			
Liu et al. (16)	RR Kvi <sub>5</sub> vs. Kvi <sub>1</sub> (>2.9 p/d vs. <0.85 p/d) = 0.68 [0.52-0.89], p = 0.006  <i>Sammenhengen var sterkere hos deltakere uten familiehistorie med T2D, sammenlignet med de som hadde familiehistorie</i>	RR Kvi <sub>5</sub> vs. Kvi <sub>1</sub> (>2.0 p/d vs. ≤0.27 p/d) = 0.69 [0.52-0.91], p = 0.007	RR Kvi <sub>5</sub> vs. Kvi <sub>1</sub> (>1.3 p/d vs. <0.20 p/d) = 0.99 [0.82-1.20], p = 0.90			
O'Connor et al. (23)	HR T <sub>3</sub> vs. T <sub>1</sub> (404 g/d vs. 130 g/d) = 1.08 [0.86-1.37], p = 0.537	HR T <sub>3</sub> vs. T <sub>1</sub> (325 g/d vs. 16 g/d) = 0.92 [0.73-1.17], p = 0.540	HR T <sub>3</sub> vs. T <sub>1</sub> (125 g/d vs. 0 g/d) = 1.09 [0.87-1.37], p = 0.080	HR T <sub>3</sub> vs. T <sub>1</sub> (76 g/d vs. 4 g/d) = 0.85 [0.68-1.08], p = 0.12	HR T <sub>3</sub> vs. T <sub>1</sub> (80 g/d vs. 0 g/d) = 0.76 [0.60-0.99], p = 0.049	HR T <sub>3</sub> vs. T <sub>1</sub> (22 g/d vs. 0 g/d) = 1.16 [0.91-1.49], p = 0.397

Margolis et al. (22)	RR Kvi <sub>5</sub> vs. Kvi <sub>1</sub> (3.4 p/d vs. 0.5 p/d) = 0.93 [0.83-1.04], p = 0.15	RR Kvi <sub>5</sub> vs. Kvi <sub>1</sub> (2.8 p/d vs. 0.05 p/d) = 0.65 [0.44-0.96], p = 0.003	Ingen signifikant sammenheng (ingen effektestimater)			
Van Dam et al. (26)	HR Kvi <sub>5</sub> vs. Kvi <sub>1</sub> (≥2 p/d vs. <1 p/uke) = 0.90 [0.73-1.11], p = 0.45	HR Kva <sub>4</sub> vs. Kva <sub>1</sub> (1.22 p/d vs. 0 p/uke) = 0.90 [0.79-1.03], p = 0.08  <i>Justering for inntak av magnesium svekket den <del>inverse</del> inverse sammenheng.</i>	HR Kva <sub>4</sub> vs. Kva <sub>1</sub> (1.33 p/d vs. 0.07 p/uke) = 0.98 [0.84-1.15], p = 0.83			
Hruby et al. (20)	<i>Ingen effektestimater presenteres for sammenheng mellom totalt inntak av meieriprodukter hos deltakere med normal glykemisk status og insidens av T2D. Derimot henvises til et liknende resultat som sammenheng mellom meieriinntaket til deltakerne med pre-</i>	<i>Ingen effektestimater presenteres for sammenheng mellom inntak av fettreduerte meieriprodukter hos deltakere med normal glykemisk status og insidens av T2D. Derimot henvises til et liknende resultat som sammenheng mellom inntak av fettreduerte meieriprodukter hos deltakere med prediabetes</i>	HR Kvi <sub>5</sub> vs. Kvi <sub>1</sub> (≥14 p/uke vs. 0 til <4p/uke) = 0.49 [0.19-1.24], p = 0.06			

	<i>diabetes ved studiestart og insidens av T2D:</i>  HR Kva <sub>4</sub> vs. Kva <sub>1</sub> (≥14 p/uke vs. <4 p/uke) = 0.63 [0.34-1.15], p = 0.39	<i>ved studiestart og insidens av T2D:</i>  HR Kvi <sub>5</sub> vs. Kvi <sub>1</sub> (≥14 p/uke vs. <1 p/uke) = 0.75 [0.39,1.41], p = 0.86				
Ericson et al. (19)	HR Kvi <sub>5</sub> vs. Kvi <sub>1</sub> (10p/d vs. 3 p/d) = 0.90 [0.80-1.02], p = 0.14	HR Kvi <sub>5</sub> vs. Kvi <sub>1</sub> (4p/d vs. 0.1 p/d) = 1.14 [1.01-1.28], p = 0.01  <i>Sammenhengen ble ikke-signifikant når fettrike- og fettreduerte produkter ble gjensidig justert (p = 0.18). Denne sammenhengen forsvant også ved justering for proteininntak (p = 0.37).</i>	HR Kvi <sub>5</sub> vs. Kvi <sub>1</sub> (8.3 p/d vs. 0.9 p/d) = 0.77 [0.68-0.87], p <0.001		HR Kvi <sub>5</sub> vs. Kvi <sub>1</sub> (2.4 p/d vs. 0 p/d) = 1.06 [0.95-1.18], p = 0.42	HR Kvi <sub>5</sub> vs. Kvi <sub>1</sub> (3.6 p/d vs. 0.3 p/d) = 0.89 [0.79-1.01], p = 0.01
Rosenberg et al. (2020) (27)		HR (≥2 p/d vs. <1 p/mnd.) = 0.97 [0.75-1.27], p = 0.75	HR (≥2 p/d vs. <1 p/uke) = 1.06 [0.91-1.25], p = 0.36			

*Resultatene oppgis med 95 % konfidensintervall.. g/d, gram per dag; HR, Hazard Ratio; Kva<sub>4</sub> vs. Kva<sub>1</sub>, høyeste kvartil sammenlignet med laveste kvartil; Kvi<sub>5</sub> vs. Kvi<sub>1</sub>, høyeste kvintil sammenlignet med laveste kvintil; mnd., måned; OR, Odds Ratio; p/d, porsjoner per dag; RR, Relativ Risiko; T<sub>3</sub> vs. T<sub>1</sub>, høyeste tertil sammenlignet med laveste tertil.*