

Inntak av vanlig brus og lettbrus og
insidens av diabetes type 2 blant
adventister i Nord-Amerika

Svanhild Bjørg Grønning Stølen

Master of Public Health

MPH 2014:35



norden

Nordic School of Public Health
NHV

Inntak av vanlig brus og lettbrus og insidens av diabetes type 2 blant adventister i Nord-Amerika.

© Nordic School of Public Health NHV
ISSN 1104-5701
ISBN 978-91-982282-0-5



Master of Public Health

– Examensarbete –

Examensarbetets titel och undertitel Inntak av vanlig brus og lettbrus og insidens av diabetes type 2 blant adventister i Nord-Amerika.				
Författare Svanhild Bjørg Grønning Stølen				
Författarens befattning och adress Redaktør, Norsk Bokforlag, Vik Senter, Postboks 133, 3529 Røyse				
Datum då examensarbetet godkändes 12.11.2014			Handledare NHV/Extern Serena Tonstad, professor og overlege Oslo universitetssykehus	
Antal sidor 47	Språk – examensarbete Norsk	Språk – sammanfattning Norsk/engelsk	ISSN-nummer 1104-5701	ISBN-nummer 978-91-982282-0-5
Bakgrunn Diabetes er globalt økende, og et voksende folkehelseproblem. Hovedårsakene er den raske økningen av fedme, fysisk inaktivitet og et økende antall eldre. Samtidig med økt inntak av sukker og kunstige søtningsstoffer, brus og lettbrus, har fedme og diabetestilfeller også økt. Hensikten med denne studien var å undersøke om det er en sammenheng mellom inntak av brus og lettbrus og insidens av diabetes type 2.				
Metode Data ble samlet fra Adventist Health Study-2, en prospektiv kohortstudie. Data benyttet var basert på et spørreskjema ved studiestart, og et oppfølgingsskjema, Hospital History Form (HHF-3). HHF-3 ble benyttet opptil 6 år senere med spørsmål om en evt. diabetesdiagnose, og tidspunkt for diagnosen. Deltakere med diabetes ved studiestart ble ekskludert. Antall deltakere i diabetesstudien var 45777. Nye diabetestilfeller under studien var 1277. Analysene ble gjort både med og uten kroppsmasseindeks (KMI). Det ble benyttet komplementær log-log-Cox analyse for å beregne hazard ratioer (HR) og tilhørende 95 % konfidensintervaller.				
Resultater I multivariate analyser justert for demografiske variabler, KMI, type kosthold, fysisk aktivitet, inntak av fiber og magnesium, var inntak av ≥ 1 boks (= 355 ml) lettbrus daglig assosiert med insidens av diabetes type 2 (HR=1,46, 95% CI, 1,19-1,78), p(trend) < 0,0001. Inntak av ≥ 1 boks vanlig brus daglig var ikke forbundet med økt risiko for diabetes, (HR=1,20, 95 % CI 0,95-1,50). Sammenhengene ble styrket og statistisk signifikant for begge typer brus når det ikke ble justert for KMI. Andre risikofaktorer for utvikling av diabetes var alder, mannlig kjønn, ikke-hvit etnisitet, og KMI. Et høyt magnesiuminntak, et høyt fiberinntak, høyere utdanning og et vegetarisk kosthold var beskyttende mot sykdommen.				
Konklusjon Inntak av lettbrus men ikke vanlig brus, var signifikant assosiert med utvikling av diabetes type 2.				
Nyckelord: type 2 diabetes, lettbrus, vanlig brus, kunstige søtningsstoffer, kroppsmasseindeks				



Master of Public Health

– Thesis –

Title and subtitle of the thesis Association between regular and diet soda consumption and type 2 diabetes among Adventists in North America.				
Author Svanhild Bjørg Grønning Stølen				
Author's position and address Editor, Norsk Bokforlag, Vik Senter, Postboks 133, 3529 Røyse				
Date of approval 12.11.2014		Supervisor NHV/External Serena Tonstad, professor og overlege Oslo universitetssykehus		
No. of pages 47	Language-thesis Norwegian	Language – abstract Norwegian/ English	ISSN-no 1104-5701	ISBN-no 978-91-982282-0-5
Background. Diabetes is increasing globally, presenting a growing public health problem. The rapid rise of obesity, physical inactivity, and an increasingly elderly population contribute to this epidemic. The increase in obesity and diabetes coincide with increased intake of sugary and artificially sweetened drinks. Aim. This study aimed to investigate whether the consumption of regular or diet soft drinks predicts the incidence of type 2 diabetes. Method. We used data collected from the Adventist Health Study-2, a prospective cohort study. The data was based on a baseline questionnaire, as well as a follow-up form (i.e., hospital history form-3) distributed to previous respondents up to 6 years later. Both questionnaire and follow-up form asked about a possible diabetes diagnosis and date of diagnosis. Importantly, Adventist Health Study-2 excluded individuals who presented with diabetes at baseline. Among 45,777 subjects, the study detected 1,277 new cases of diabetes. Analyses were conducted both with and without body mass index. Complementary log-log Cox analysis was used to calculate hazard ratios (HR) and corresponding 95% confidence intervals. Results. Adjusted for demographic variables, body mass index, type of diet, physical activity, and fiber and magnesium intake, multivariate analysis showed that consumption of ≥ 1 can (355 ml) of diet soda/day was associated with the incidence of type 2 diabetes (HR=1.46, 95% CI, 1.19 to 1.73; $p < 0.001$). In comparison, consumption of ≥ 1 can of regular soda/day did not increase risk of diabetes (HR = 1.20, 95% CI, 0.95 to 1.50). The associations were strengthened and statistically significant for both types of soda when not adjusted for BMI. Other risk factors for developing diabetes included age, male gender, non-white ethnicity, and body mass index. High intake of magnesium and fiber, higher education, and a vegetarian diet were protective against the disease. Conclusion Consumption of diet soda was significantly associated with the development of type 2 diabetes. Key words: type 2 diabetes, diet soda, regular soda, artificial sweeteners, body mass index				

Innhold

INTRODUKSJON	5
BAKGRUNN	6
Fedmeepidemien	6
Type 2 diabetes	6
Kosthold og diabetes type 2.....	7
Tilsatt sukker	8
Sukkerholdig brus, overvekt, fedme, metabolsk syndrom og diabetes type 2	9
Kunstige søtningsstoffer	10
Lettbrus, overvekt, fedme, metabolsk syndrom og diabetes type 2	10
Røyking, hjerte- og karsykdom og hypertensjon	12
Fedme og diabetes type 2: Forekomst i Norge og Norden	13
Overvekt, fedme og diabetes type 2 i et folkehelseperspektiv	14
Hensikt med studien og forskningsspørsmål	15
METODE	16
Studiedesign	16
Studiepopulasjonen i MPH-eksamensarbeidet	16
Adventist Health Study – 2.....	18
Spørreskjema	20
Konstatering av diabetes	22
Statistiske analyser	22
Ethiske overveielser og godkjenning	23
RESULTATER.....	24
Egenskaper hos diabetikere sammenlignet med ikke-diabetikere.....	24
Basismodell med alder, kjønn, etnisitet, KMI og utdanning	28
Endelig modell med flere variabler.....	28
DISKUSJON	34
Lettbrus og sammenheng med diabetes type 2	34
Vanlig brus og sammenheng med diabetes type 2	36
Type kosthold, fiber og magnesium.....	38
Styrker og svakheter ved undersøkelsen	39
KONKLUSJON	40
REFERANSER.....	42

INTRODUKSJON

Diabetes type 2 er en kronisk sykdom med et vedvarende forhøyet blodsukker. Den kjennetegnes av unormal omsetning av karbohydrater, fett og proteiner på grunn av nedsatt produksjon og funksjon av insulin. Alvorlige komplikasjoner i øyne, nyrer, nervesystemet og hjerte- og karsystemet kan komme som følge av sykdommen. Både komplikasjoner og dødelighet kan reduseres ved blodsukkerkontroll og behandling av risikofaktorer som høyt blodsukker og høyt kolesterol (1).

Globalt har rundt 350 millioner mennesker diabetes. Type 2 diabetes utgjør 90 prosent av alle tilfellene. Sykdommen betraktes som en epidemi, og den er økende (2). For å være forberedt på omfanget av ressurser som trengs for å håndtere denne situasjonen, er det forsøkt å beregne økningen i antall tilfeller globalt sett frem til år 2030.

Beregningene varierer imidlertid fra at det var 171 millioner diabetikere i 2000 og vil være 366 millioner i 2030 (3), til at det var 366 millioner med diabetes i 2011, og at dette tallet forventes å være 552 millioner i 2030, til at 382 millioner mennesker har diabetes i 2014, og at dette tallet vil øke til 592 millioner i 2035 (4). Verdens helseorganisasjon (WHO) har beregnet at antall dødsfall på grunn av diabetes vil dobles fram til 2030. I 2004 døde 3,4 millioner mennesker av konsekvensene av sykdommen (5).

Overvekt, fedme og mangel på fysisk aktivitet er hovedårsaker til diabetes type 2. Et høyt inntak av sukkerholdig brus, men også lettbrus har også vært assosiert med diabetes type 2, men ikke alle studier har konkludert med en statistisk signifikant sammenheng (6).

Denne masteroppgaven vil undersøke om det er en sammenheng mellom vanlig brus og lettbrus og nye diabetestilfeller. Gruppen som er valgt ut til denne studien er Syvendedags adventister i Nord-Amerika og Canada. Det er to årsaker til at studien gjøres på disse: For det første bruker de fleste ikke alkohol, og røyking er nærmest fraværende. Alkohol og røyking kan dermed elimineres som konfundere. Mange adventister er helsebevisste selv om ulike typer kosthold er representert. For det andre pågår det en studie på denne befolkningsgruppen, the Adventist Health Study-2 (AHS-2), eller adventisthelsestudien som startet i 2002. Her foreligger data på hva cirka 90000 deltakere spiser og drikker og nye tilfeller av diabetes type 2. I masteroppgaven gjøres det bruk av data fra denne undersøkelsen.

BAKGRUNN

Fedmeepidemien

Overvekt og fedme er en av de viktigste helseutfordringer i verden. Cirka 315 millioner eller 5 prosent av verdens befolkning er fete. Problemet forekommer ikke bare i industrialiserte vestlige land, det har også eskalert i utviklingsland (7).

Økningen av overvekt og fedme skyldes primært at energiinntaket overstiger energiforbruket. Genene er uendret, men miljøet har endret seg vesentlig. Matinntaket er ikke nødvendigvis større enn tidligere, men maten er mer energirik med et høyt fett- og sukkerinnhold. Energiforbruket er mindre fordi behovet for fysisk arbeid er redusert og det har blitt generelt mindre behov for fysisk aktivitet i dagliglivet. Diabetes type 2 er en av de vanligste konsekvensene av overvekt og fedme (8).

Årsakene til fedmeepidemien ligger for en stor del i den raske økningen av fysisk inaktivitet (3). Økonomisk vekst og miljøendringer som har endret matproduksjonen, foredling og distribusjon har ført til større tilgang på usunn mat. Urbanisering, økt mekanisering og mer data istedenfor hardt fysisk arbeid bidrar til økt risiko for fedme. Lokal og kortreist mat viker plassen for supermarkeder med bearbeidet og energirik mat i både i- og u-land (9).

Det er tydelig at fedme er en veldig sterk og uavhengig risikofaktor for type 2 diabetes, men heller ikke den eneste årsaken. The Black Women's Health Study, en prospektiv studie av 59000 amerikanske kvinner av afrikansk opprinnelse fant sammenheng mellom inntak av vanlig brus og diabetes type 2, men at den var knyttet til kvinnes kroppsmasseindex ($KMI = kg/m^2$) (10). Økende utbredelse av overvekt, fedme og diabetes type 2 er et stort folkehelseproblem, men metaanalyser og oversikter viser at det ikke er enighet om hvilken rolle sukkerholdig brus spiller (11).

Type 2 diabetes

Fedme er en viktig risikofaktor for alvorlig sykdom som hjerte- og karsykdom, diabetes type 2, høyt blodtrykk og kreft (12). Av de som har diabetes type 2 regner man med at 70 % er overvektige. Risikoen for diabetes øker ved overvekt og fedme uansett alder. Fedme gir insulinresistens i lever, muskel og fettceller. Bukspyttkjertelen blir også mindre følsom for høyt blodsukker. Ved diabetes type 2 er innholdet av glukose i blodet

høyere enn normalt. Type 2 diabetes skyldes både insulinresistens (insulinet virker for dårlig), og reduksjon i insulinproduksjonen. Insulinet transporterer glukose inn i cellene. Når glukosen ikke transporteres inn i muskelcellene, forblir den i blodstrømmen. Høyt blodsukker over lang tid skader organer og vev (13).

Overvekt målt som KMI, er en sterk risikofaktor for diabetes type 2 (14). Høy alder øker risikoen for å få diabetes type 2, men også unge mennesker rammes av sykdommen (13).

Kosthold og diabetes type 2

Utvikling av diabetes type 2 har sammenheng med kostholdet. Funn fra en metaanalyse av prospektive kohortstudier viser at helkorn, grønne grønnsaker, blåbær, druer, epler, nøtter (spesielt valnøtter) og et middelhavskosthold med økt inntak av ekstra jomfru olivenolje er assosiert med lavere forekomst av diabetes type 2 (15).

Resultater fra metabolske studier og flere observasjonsstudier viser at det totale fettinnholdet i kosten ikke nødvendigvis påvirker følsomheten for insulin og dermed risiko for diabetes type 2. Kvaliteten på fett er mer avgjørende enn det totale inntaket, og plantebasert fett er mer gunstig enn animalsk fett. Et høyt inntak av fiber gir redusert risiko for diabetes type 2, spesielt fiber fra helkornprodukter (9).

Et kosthold med et høyt kaloriinnhold, store mengder bearbeidet mat, raffinerte karbohydrater og usunt fett, bidrar også til å øke risikoen for diabetes type 2. Raffinerte kornprodukter, hvit ris og hvitt mel reduserer næringsinnhold og fiber.

Karbohydratmengden påvirker ikke risiko for diabetestype 2, men komplekse karbohydrater ser ut til å redusere den. Et kosthold med lite karbohydrater og mye animalsk fett og proteiner gir en større risiko for diabetes type 2 (9). Produksjon og inntak av kjøtt, meieriprodukter og egg, har antatt store dimensjoner, og et regelmessig inntak av rødt, spesielt bearbeidet kjøtt, slik som for eksempel pølser, er sterkt assosiert med høyere risiko for diabetes type 2 (9). I Vesten er et høyt inntak av fisk assosiert med høyere risiko for diabetes type 2, mens sammenhengen er motsatt i Asia. Alkohol er assosiert med diabetes type 2 ved inntak over 50 g daglig for kvinner og 60 g for menn. (9).

Lave verdier av magnesium sees ofte hos diabetespasienter. Stoffet er et essensielt mineral og spiller en stor rolle i karbohydratmetabolismen fordi det øker frigjøringen av insulin og øker sensitiviteten for reseptoren (16).

Studier tyder på at sukker, spesielt i flytende form kan føre til en positiv energibalanse, med vektøkning som resultat, (17). WHO har anbefalt en begrensning av inntaket av tilsatt sukker til mindre enn 10 % av kaloriene. Rådet er basert på et potensiale for vektoppgang hvis mengden tilsatt sukker er større enn 10 % av det daglige kaloriinntaket (18).

Tilsatt sukker

Sukker har vært en del av menneskers kosthold siden oldtiden. Et høyt inntak har i flere tiår vært knyttet til økt risiko for sykdom som fedme, hjerte- og karsykdom, diabetes type 2, revmatisme, fettlever, kreft, karies og hyperaktivitet. Imidlertid har ikke gode nok studiedesign, ulik måling av matinntak, ulike funn og ulik definisjon av sukker forhindret konsise konklusjoner. Selv om det i mange studier er funnet en sammenheng mellom sukkerholdig brus og utvikling av fedme, har ikke alle metaanalyser funnet en signifikant sammenheng (6).

Mange matvarer er tilsatt sukker. I USA er 90 % av tilsatt sukkerinntak delt inn i seks matkategorier. De tre viktigste er brus (33 %), godterier (16 %) og kaker og kjeks (13 %). Søtede frokostblandinger (10 %), fruktdrikker (10 %), søte meieriprodukter (9 %) og annet (9 %) (19). Tilsatt sukker omfatter blant annet hvitt og brunt sukker, rørsukker, maissirup og high-fructose corn syrup (HFCS) (i USA), lønnesirup, fruktose, honning, molasse og dekstrose (enkel form for glukose) som tilsettes i produksjonsprosessen (20).

Fra 1970 til 2005 økte den gjennomsnittlige tilgjengeligheten av sukker og tilsatt sukker med 19 %. Det økte amerikanernes gjennomsnittlige daglige energiinntak med 76 kalorier. Den primære kilden til tilsatt sukker i det amerikanske kostholdet er brus og andre sukkerholdige drikker. Et høyere brusinntak assosieres med et økt energiinntak, høyere vekt og lavere inntak av essensielle næringsstoffer og lavere kvalitet på maten. Dette kan øke risikoen for fedme og type 2 diabetes (21). Konklusjonen i en metaanalyse av 30 randomiserte kontrollerte studier og 38 prospektive kohortstudier var at et redusert sukkerinntak i kosten var assosiert med vektnedgang, mens økt inntak av sukker hadde sammenheng med økning i vekten (6).

Inntak av vanlig brus i USA

I USA steg inntaket av brus dramatisk fra 1965 til 2002. Det har vært en økning blant alle amerikanere, uavhengig av alder, kjønn, rase, vekt og sosioøkonomisk status. Fra 1977 til 2001 økte energiinntaket fra brus og fruktdrikker med 135 %. I 1977 utgjorde sukkerholdig brus 3,9 % av det totale gjennomsnittlige kaloriinntaket. I 2001 hadde dette økt til 9,2 %. Fra 1988 til 2002 økte inntaket fra to og en halv bokser brus per dag til tre. I årene fra 2002 har det imidlertid vært en nedgang i brusinntak i USA (22).

Sukkerholdig brus, overvekt, fedme, metabolsk syndrom og diabetes type 2

Det har vært forsket mye på livsstil – spesielt kosthold og mosjon – og diabetes type 2. En del forskningsresultater foreligger, men det er forsket langt mindre på en mulig sammenheng mellom brusdriking, overvekt, metabolsk syndrom og diabetes type 2. Tidligere forskning tyder imidlertid på at det er en assosiasjon mellom inntak av brus og diabetes, som denne internasjonale analysen av 75 land hvor konklusjonen var at inntak av brus er signifikant knyttet til fedme og diabetes over hele verden, også i land med lav og middels inntekt (23).

Dhingra et al fant i the Framingham Heart Study at de som drakk to eller flere brus om dagen, hadde økt risiko for høyere fastende blodsukker i forhold til de som drakk mindre enn en brus per dag. En oppfølgingsperiode på fire år viste at en brus eller mer per dag ga høyere forekomst av flere risikofaktorer for metabolsk syndrom, som fedme, økt livvidde, økt fastende blodsukker, høyere blodtrykk, høyere triglyseridnivå og lavt nivå av det gode kolesterolet (HDL) (24).

Alle studier er ikke entydige i sine konklusjoner. En prospektiv studie av data fra 9514 deltakere i The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC- studien), konkluderte med at det ikke ble funnet noen assosiasjon mellom metabolsk syndrom og sukkerholdig brus (25). Det fant heller ikke Gibson i sin systematiske oversikt over 40 observasjonsstudier og fire intervensjonsstudier (26). Forshee fant i en kvantitativ analyse og kvalitativ metaanalyse av 12 studier at det ikke var noen sammenheng mellom inntak av brus og vektoppgang blant voksne og barn (27).

Vartanian et al undersøkte i en metaanalyse av 88 studier sammenhengen mellom brusinntak, ernæring og andre helseresultater. Her ble det funnet klare sammenhenger mellom brusdriking og økt energiinntak og kroppsvekt, lavere inntak av kalsium og andre næringsmidler og dermed økt risiko for diabetes type 2 (17). Driker søtet med

naturlige søtningsmidler kan påvirke fedme, men det er vanskelig å oppdage effekten av inntak av slike drikker på kroppsvekten (31) ifølge en metaanalyse av 12 studier.

Kunstige søtningsstoffer

Sukker og kunstige søtningsstoffer har en lang historie bak seg som tilsetningsstoffer i mat og drikke, og det blir stadig flere av dem. De deles inn i to kategorier: intensive søtningsstoffer og sukkeralkoholer. Noen av de mest vanlige intensive søtningsstoffene i Norge er aspartam, acesulfam K, cyclamat, sakkarin og sukralose. Disse er opp til flere hundre ganger søtere enn sukker. De inneholder lite eller ingen energi og påvirker tilsynelatende ikke blodsukkeret. Lettbrus betraktes derfor som et godt alternativ til vanlig brus både ved manifestert diabetes type 2 og for å gå ned i vekt (21).

Både sukker, fruktose og søtningsstoffer som blant annet aspartam, acesulfam K, cyclamat, sakkarin og sukralose har fått mye og variert oppmerksomhet (28). Samtidig som inntaket av brus og lettbrus har økt mye siden 1960-tallet, har antall diabetestilfeller også økt. I det siste har det vært fokus på drikke tilsatt sukker som en potensiell årsak til metabolsk syndrom, overvekt og fedme. Men mistanken om at inntak av drikker tilsatt kunstige søtningsstoffer kan være ansvarlig for en sammenheng med diabetes type 2, har også vært gjenstand for studier (29).

Lettbrus, overvekt, fedme, metabolsk syndrom og diabetes type 2

Inntak av sukkerholdig brus har i økende grad blitt assosiert med negative helseeffekter som blant annet diabetes type 2. Basert på dette har mange forskere antatt at kunstige søtningsstoffer representerer et gunstig alternativ som søtningsstoff i både mat og drikke. Det er imidlertid usikkert om et redusert energiinntak alltid resulterer i lavere vekt. Oversikt over studier de siste 40 årene har konkludert både med at kunstige søtningsstoffer er gunstige, at de er skadelige eller at de har en uklar og ukjent effekt på energibalansen og utvikling av metabolsk syndrom og diabetestype 2 (30).

I en fransk prospektiv studie ble 66118 kvinner fulgt opp i 14 år. Her så man på om det var noen sammenheng mellom selvrapportert inntak av brus med sukker eller tilsatt

kunstige søtningsstoffer og inntak av 100 prosent fruktjuice og type 2 diabetes. Det ble funnet en positiv sammenheng i forhold til begge typer brus og diabetes, men ikke med juice (29).

Intensjonen med kunstige søtningsstoffer er å påvirke vekt nedgang og vekt oppgang, men både epidemiologiske studier og forsøk på dyr viser at det er en sammenheng mellom vekt oppgang og insulinresistens og kunstige søtningsstoffer (32)

Ved National Health and Nutrition Examination Survey 1990-2010 viste 24-timers kostregistrering (hva man har spist og drukket de siste 24 timene) at 11 % av de som var normalvektige, 19 % av de overvektige og 22 % av de fete drakk lettbrus. De som var overvektige og fete, inntok signifikant flere kalorier både fra mat og drikke enn de med normal vekt, og de drakk mer lettbrus (33).

Kunstige søtningsstoffer hadde positiv effekt på energiinntak, vekt, leverfett og fastende blodsukker etter måltidene, men dette må bekreftes gjennom langtids intervensjonsstudier (34). Ifølge Health Professionals Follow-up-study var assosiasjonene mellom lettbrus og type 2 diabetes uklare (35).

High-Fructose Corn Syrup

High-Fructose Corn Syrup (HFCS) eller glucose-fruktose sirup er en flytende blanding av monosakkaridene fruktose og glukose i forholdet 55:45 eller 42:58. Det er veldig likt sukker hvor forholdet mellom fruktose og glukose er 50:50 (36). HFCS er et søtningsalternativ til vanlig sukker. Det ble introdusert til mat- og drikkeindustrien på slutten av 1960-tallet i USA. På den tiden besto 83 % av søtningsstoffene av sukker. Det har en ganske lik sammensetning og metabolisme som sukker, honning og fruktjuicekonsentrater som også består av fruktose og glukose. I en oversikt for å samle tilgjengelig kunnskap om metabolisme, endokrin respons og potensielle helseeffekter av sukrose (sukker), HFCS og fruktose, var konklusjonen at HFCS og sukker er ganske likt i forhold til sammensetningen av fruktose og glukose (37). Men overforbruk av HFCS kan ha ugunstige effekter på fordelingen av bukfett, fettstoffsiftet, blodtrykket og følsomheten for insulin spesielt hos overvektige. I USA inntas HFCS i store mengder, like mye som sukker, men ellers i verden bare 10 % i forhold til sukker. I et globalt perspektiv er dette et mindre søtstoff, men HFCS representerer 40 % av kaloririke søtningsstoffer som er tilsatt mat og drikke i USA, og her er HFCS det viktigste kaloririke søtningsstoffet i brus (38).

I forhold til vektoppgang og metabolske forstyrrelser har fruktose blitt betraktet som mer skadelig enn sukker. HFCS beskyldes for å være en potensiell bidragsyter til høy diabetesforekomst (39). I en metaanalyse av 15 kliniske studier ble sammenhengen mellom fruktoseinntak og metabolsk syndrom undersøkt. Inntak av fruktose var her positivt assosiert med økt fastende blodsukker, og fruktose fra industrialisert mat hadde en signifikant effekt på de fleste aspekter ved metabolsk syndrom (40).

Hypotesen om at HFCS har bidratt til økning i vekt og gjennomsnittlig KMI i befolkningen i USA bestrides av et ekspertpanel som konkluderte med at HFCS ikke bidrar til overvekt og fedme på noen annen måte enn andre energikilder. Her pekes det på andre grunner til overvekt som blant annet et mer stillesittende liv, røyking, endring av infrastruktur og demografi og økt tilgjengelighet på mat (41). I en oversikt hvor innsamlede data om sammenhenger mellom HFCS og energibalanse ble undersøkt, ble det funnet at HFCS ligner mer på sukker enn fruktose når det gjelder innhold og appetittrespons og aspekter ved metabolismen. Metabolsk og endokrin respons er veldig likt mellom HFCS og sukker (42).

Røyking, hjerte- og karsykdom og hypertensjon

Det bør være kjent at røyking er en sterk risikofaktor både for hjerte- og karsykdom og diabetes type 2. Risikoen blir imidlertid gradvis mindre etter røykeslutt. Tidligere røykere hadde ingen øket risiko for diabetes etter ti år. For røykere som har røkt mindre enn 20 pakninger i året, reduseres risikoen enda raskere. Røyking forverrer de fleste komplikasjonene ved diabetes, øker insulinresistensen og svekker blodsirkulasjonen (43).

Personer med diabetes type 2 har større risiko for sykdom og dødelighet på grunn av hjerte- og karsykdom. Insulinresistens kan være relatert til arteriosklerotiske forkalkninger av blodårene, som igjen kan være påvirket av abdominal fedme. Mange av risikofaktorene er de samme som for ikke-diabetikere. Et sunt kosthold, fysisk aktivitet og ikke røyking reduserer risikoen for hjerte- og karsykdom hos diabetikere som har en flerdoblet forekomst av hjertesykdom. Et høyt blodtrykk disponerer for vaskulære komplikasjoner og tidlig død, og har sammenheng med diabetes (1).

Fedme og diabetes type 2: Forekomst i Norge og Norden

Både overvekt og fedme disponerer for diabetes type 2 (44). Så mange som 375000 nordmenn har type 2 diabetes, 25000 har diabetes type 1. Halvparten har sykdommen uten å vite det. De siste 50 årene er antallet nordmenn med type 2 diabetes fordoblet. Omkring 6000 nordmenn får diagnosen hvert år (13).

Det har vært en vesentlig økning i utbredelsen av overvekt og fedme både blant barn og voksne, i perioden 1980-2013, ifølge en systematisk analyse for the Global Burden of Disease Study 2013 (45). Den globale økningen i antall overvektige og fete individer var fra 857 millioner i 1980 til 2,1 milliarder i 2013. Overvekt er definert som $KMI \geq 25$ til $<30 \text{ kg/m}^2$, og fedme som $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$. I Norge er nå 58,4 % av alle menn ≥ 20 år overvektige eller fete, og 19,1 % menn ≥ 20 år er fete. For kvinner i samme aldersgruppe er tallene 47,3 % for overvekt og fedme og 18,0 % er fete. Sverige ligger veldig likt Norge, hvor 58,2 % av alle menn i denne aldersgruppen er overvektige og fete, og 19,8 % er fete. Tallene for menn i Danmark er omtrent på samme nivå som i Sverige og Norge, på 59,2 % overvektige og fete menn, og 19,6 % fete. Går vi til Finland, er tallene litt høyere både for menn og kvinner. Der er 62,2 % av mennene der er overvektige og fete, og 20,9 % er fete. 50,4 % av kvinnene er overvektige og fete, og 22,3 % er fete. Tallene for Island gjør et stort hopp, med 73,6 % overvektige og fete menn og 26,9 % fete. 60,9 % av kvinnene er overvektige og fete, og 28,8 % er fete. I Nord-Amerika er 70,9 % av mennene ≥ 20 år overvektige og fete, og 31,7 % er fete. For kvinner er tallene 61,9 % og 33,9 %, altså nokså likt Island (45).

Selv om overvekt og fedme øker i all aldersgrupper og i alle sosiale lag i Norge, er det sosiale ulikheter. Et eksempel er vektøkning i bydelene i Oslo øst og vest, hvor vektøkningen er markert større på østkanten av byen (7).

Sukkerholdige drikker i Norge

Sukkerholdige drikker er den mest vanlige kilden til raffinert sukker. Forbruket økte mye i 1960-årene både i USA og i Norge. Omsetningen av brus og mineralvann var høyest i 1997 med 93 liter per innbygger i Norge. Dette tallet er betydelig redusert de senere årene, til 71 liter per innbygger i 2008. Forbruket er fortsatt høyt, høyere enn i mange andre land. Sukkerholdig brus bidro til gjennomsnittlig 7 kg sukker per person i 2008. Inntaket er høyest blant yngre og blant de med kortest utdanning (46).

I Norge har Helse- og omsorgsdepartementet ønsket en vurdering av hvorvidt et økt forbruk av drikkevarer tilsatt søtstoffer representerer en helserisiko for befolkningen. Mattilsynet ga derfor Vitenskapskomiteen for mattrygghet (VKM), som har som oppgave å gjøre uavhengige, åpne vitenskapelige risikovurderinger for Mattilsynet og Miljødirektoratet og er Norges kontakt med EUs mattrygghetsorgan, European Food Safety Authority (EFSA), i oppgave å gi en risikovurdering av de kunstige søtningsstoffene aspartam, acesulfam K, sukralose og konserveringsmiddelet benzosyre fra brus, saft, nektar og smakstilsatt vann. VKM konkluderte i desember 2013 med at verken gjennomsnitts- eller høykonsumenter overskrider den mengden man kan drikke daglig hele livet (ADI) uten risiko for helseskader, for søtningsstoffene aspartam, acesulfam K og sukralose ut fra dagens inntak av brus, saft og nektar. Komiteen vurderer derfor drikke tilsatt søtningsstoffer som et gunstig alternativ til drikkevarer tilsatt sukker (47).

Ifølge en rapport fra EFSA, også i desember 2013, er aspartam og nedbrytningsproduktene trygge å konsumere for mennesker. EFSA har foretatt en nøye gjennomgang av all tilgjengelig vitenskapelig forskning på aspartam, både studier på mennesker og dyr. Akseptabelt daglig inntak (ADI) ligger på 40 mg aspartam per kilo kroppsvekt per dag for den generelle befolkningen (48).

Både VKM og EFSA konkluderer med at aspartam ikke innebærer noen helserisiko når inntaket er innenfor fastsatt ADI. Det vil si at en person på 70 kilo kan innta 5,6 liter kunstig søtet brus daglig før ADI nås (47,48).

Overvekt, fedme og diabetes type 2 i et folkehelseperspektiv

Diabetesepidemien er økende globalt sett (2), og medisinske og menneskelige kostnader er store (13). De neste 25 årene forventes antall diabetikere å fordobles, og dermed også de relaterte kostnadene. I fremtiden vil diabetes type 2 bli en enda større folkehelseutfordring med både sosiale og økonomiske byrder, og med folkehelsepolitiske utfordringer. Det vil bli nødvendig med store endringer i livsstilen for å reversere økningen i antall personer med diabetes. Hovedrisikofaktorene, vektøkning og redusert fysisk aktivitet ser ut til å øke (49). Overvekt er blitt et stort folkehelseproblem i vårt århundre, en pandemi ifølge WHO. Det er en viktig risikofaktor ikke bare for diabetes type 2, men også for hjerte- og karsykdom, kreft og hypertensjon (5). Ifølge WHO er det nødvendig med en koordinert helsepolitikk både på nasjonalt nivå og internasjonalt for å redusere eksponeringen for kjente risikofaktorer for diabetes (5). En kombinasjon av folkehelsekampanjer og reguleringer, lover og anbefalinger er nødvendig for å endre sosiale normer og kostholdsvaner. Å begrense

inntak av brus vil ikke løse overvektsepidemien, men det vil kunne ha en målbar påvirkning på både vekt og forebygging av diabetes type 2 (50).

Historisk bakgrunn for adventisthelsestudiene

I 1954 fant Harding og Stare ut at adventister hadde lavere lipidverdier enn andre. Samtidig startet store epidemiologiske studier som Framingham Heart Study i USA og Seven Countries Study som startet i Jugoslavia. Disse studiene så på hvilken effekt livsstilen har på risiko for hjerte- og karsykdom. Dette hadde betydning for at man gikk videre med adventist helse studiene ved Loma Linda University i California (51).

Adventist Mortality Study (AMS) i årene 1960-85 med 23000 deltakere og offentlig støtte, studerte dødelighet og livslengde (51). Adventist Health Study-1 (AHS-1) fulgte 34000 hvite adventister fra 1974-88 og ble finansiert av National Cancer Institute. Her ble effekten av å spise kjøtt sammenlignet med å være vegetarianer. Lignende studier blant adventister pågikk i andre land som Norge, Japan, Polen, Holland og Danmark. Felles for studiene var funn som viser at adventister har lavere risiko for de fleste krefttyper, hjerte- og karsykdom og diabetes type 2 og har lavere dødelighet og høyere levealder sammenlignet med gjennomsnittsbefolkningen. Man fant sterke holdepunkter for at inntak av nøtter reduserer risiko for hjertesykdom, men at kjøtt øker risikoen både for hjertesykdom og kreft i tykktarmen (51).

Syvendedags adventister verden over fremmer en sunn livsstil. Medlemmene oppmuntres til et vegetarisk kosthold. Mange unngår også koffeinholdige drikker (52). Dette er en nokså homogen gruppe hvor forholdene ligger godt til rette for å sammenligne ulike livsstiler. Det er en interessant gruppe mennesker å studere kostholdet til fordi det er stor spredning i kostholdsvaner. Mange er vegetarianere, men slett ikke alle. De som spiser kjøtt, er imidlertid ikke storkonsumenter av kjøtt. Det vil si at forskerne sammenligner moderate vegetarianere med de som spiser moderate mengder kjøtt. Sammenhengen mellom kostholdsmønster og diabetesforekomst har tidligere vært rapportert for syvendedags adventistene i USA (52). En eventuell sammenheng mellom inntak av brus og lettbrus og diabetes type 2 har ikke tidligere vært studert blant adventister.

Hensikt med studien og forskningsspørsmål

- Hensikten med denne MPH-oppgaven er å undersøke om det er en mulig sammenheng mellom inntak av brus og lettbrus og insidens av diabetes type 2.
- Studien vil undersøke sammenhengen mellom inntak av brus og lettbrus og insidens av diabetes type 2 blant syvendedags adventister i Nord-Amerika og Canada, ved hjelp av data fra Adventist Health Study-2.

Forskningsspørsmål:

Er det en sammenheng mellom inntak av brus og lettbrus og utvikling av diabetes type 2 blant adventister i Nord-Amerika?

METODE

Studiedesign

MPH-eksamensarbeidet er en kohortstudie med spørreskjemadata og selvrapportert insidens av diabetes. Logistisk regresjon ble i utgangspunktet valgt som analysemetode for å konstatere sammenhengen mellom brusinntak og insidens av diabetes type 2. Imidlertid var tidspunkt for diabetes diagnosen tilgjengelig i form av 2 årsintervaller. Det var derfor naturlig å bruke en analysemetode som tok høyde for tid til diagnosetidspunkt. Derfor ble log-log Coxproporsjonal hazards regresjon benyttet og alle resultater er basert på denne analysemetoden. Hovedfunnene ble mer eller mindre de samme som ved logistisk regresjon, men med noe mer presise estimer.

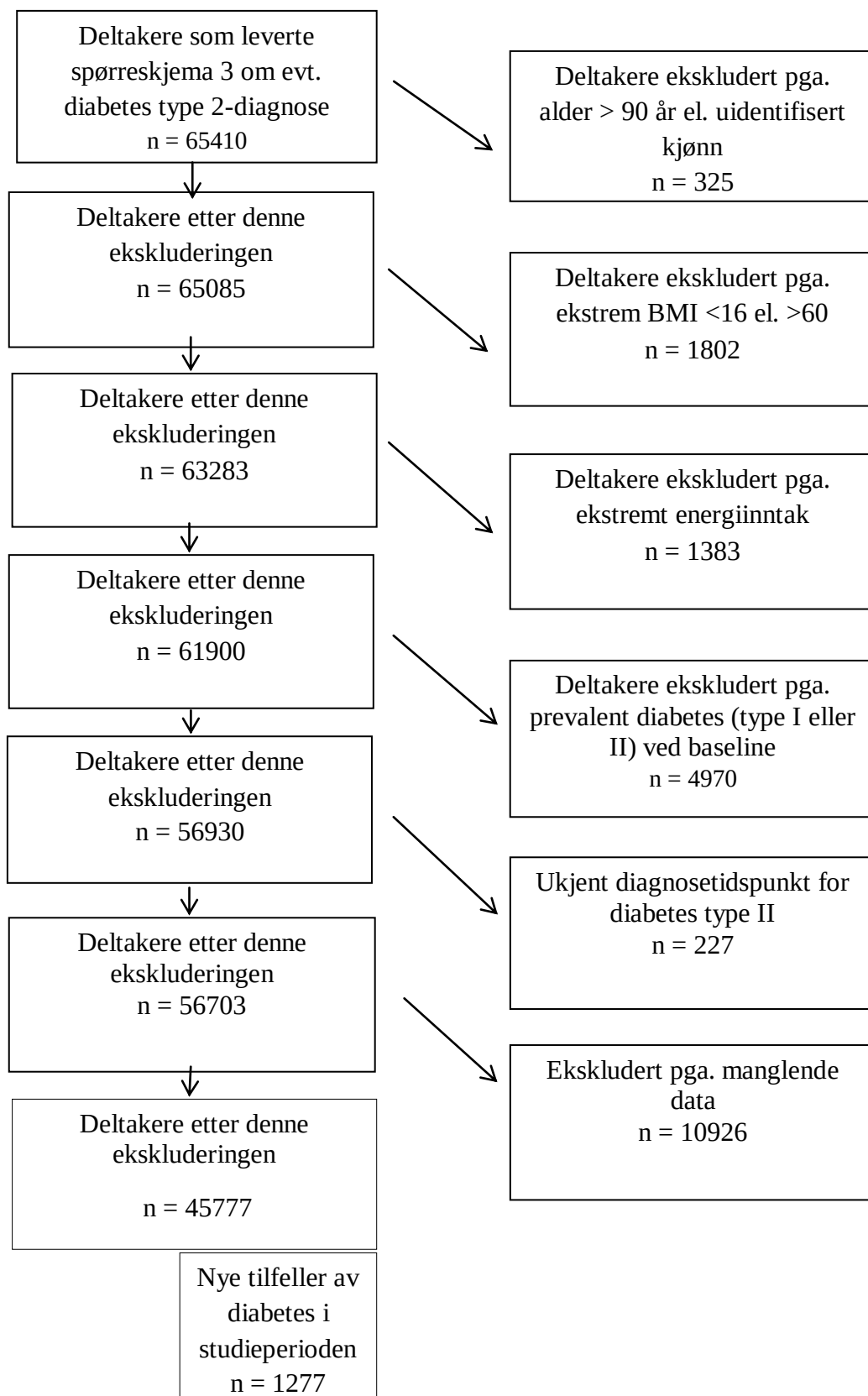
Studiepopulasjonen i MPH-eksamensarbeidet

Inklusjonskriterier til kohortstudien i MPH-eksamensarbeidet er deltakere som svarte både på skjemaet ved studiestart og på oppfølgingsskjemaet (HHF-3), og som var mellom 30 og 90 år ved studiestart. I denne studien ble diabetes diagnosen hentet fra HHF-3 som ble sendt ut til deltakerne i 2008. Det var 65410 deltakere som svarte på begge skjemaene. Eksklusjonskriterier var de som hadde etablert diabetes type 1 eller 2 ved studiestart, ekstrem KMI (<16 el. >60 kg/m²), og ekstremt kaloriinntak (<500 eller >4500 kilokalorier). Deltakere med diagnostisert hjerte- og karsykdom og kreft ble ikke

ekskludert fra studien, men hjerte- og karsykdom ble inkludert som kovariabel i analysene. Noen deltakere har indikert i det første spørreskjemaet at de ikke hadde diabetes, men svarte på oppfølgingsskjemaet at de hadde fått diagnosen type 2 diabetes før dato for inklusjon i AHS-2. Disse ble ekskludert fra studien. I tillegg var det manglende data for mellom 1 % og 16 % for ulike variabler, dermed ble antallet totalt for analysene $N = 45777$ i brus og diabetesstudien, derav 1277 med diagnosen diabetes type 2. Figur 1 viser antallene på den opprinnelige kohorten og eksklusjoner som ble foretatt i studien.

Forskerrollen

Forfatteren av denne masteroppgaven har hatt regelmessige, ukentlige møter og et nært samarbeid med epidemiolog og statistiker, dirigert arbeidet til statistiker, foreslått hvilke variabler som skulle være med i modellen og hvilke analyser som skulle gjøres og diskutert funnene. Demografiske variabler, livsstilsvaner og variabler som har med kosthold å gjøre, ble valgt ut. Funnene ble diskutert og variabler lagt til, og det ble bestemt hvilke analyser som skulle gjøres. Sucrose, fructose og krom var ikke signifikant og ble fjernet fra videre analyser. Røyking, alkohol, koffeininntak, vektøppgang, søvnlength, juiceinntak, fett, proteiner og karbohydrater ble fjernet fra den første modellen (Tabell 1 A-C) fordi de ikke var signifikante og ikke påvirket HR beregningene for brusinntak. Variabler som potensielt påvirker diabetesutviklingen, som mosjon, kosthold, utdanning, hjerte- og karsykdom og hypertensjon ble tatt med. Noen variabler var signifikante i forhold til insidens av diabetes type 2, men hvis de ikke var blant de anerkjente risikofaktorene for diabetes og ikke endret HR for brusinntak mer enn 10 %, ble de ikke med videre.



Figur 1. Deltakere i AHS-studien rekruttert i tidsrommet 2002-2007. Antall deltakere som har besvart spørreskjema HHF-3 om evt. diagnose av diabetes type 2. Antall deltakere ekskludert fra diabetesstudien.

Adventist Health Study – 2

Adventist Health Study – 2, er en prospektiv kohortstudie som startet i 2002 ved Loma Linda University i California. I begynnelsen av 2007 var rekrutteringen til studien avsluttet. Studien er finansiert av National Cancer Institute og pågår fremdeles. Målet var å få 100000 deltakere med i studien, men tallet endte på 96203 som ble rekruttert i tidsrommet 2002-2007. Cirka 25500 er sorte amerikanere, 62500 er kvinner og en mindre andel er andre etniske minoriteter. Rekruttering og utvalgsmetodene til studien er utfyllende beskrevet tidligere (53). Dette er en stor studiepopulasjon, en langvarig studie med validert selvrapportert kostinntak og validert rapportering av diabetes type 2 (52).

Deltakerne ble rekruttert gjennom menigheter i USA og Canada blant kirkegjengere som var 30 år eller eldre og som hadde tilstrekkelige engelskkunnskaper til å svare på et 50 sider langt spørreskjema hvor de rapporterte om inntak av mat og drikke, livsstil, demografisk informasjon og helsehistorie. Hovedhensikten var å undersøke sammenhengen mellom ulike matvarer og andre livsstilsvalg, og risiko for utvikling av kreft (12,53). Men en slik stor mengde data inviterer også til studier på mange andre sammenhenger.

Spørreskjemaene som ble benyttet ved start av studien (baseline), ble utviklet etter omfattende testing og valideringsstudier på kost og fysisk aktivitet. Skjemaet inneholder cirka 2000 ulike variabler som omfatter informasjon om generell helse, diagnoser og operasjoner, kosthold, fysisk aktivitet, kvinnehelse og kosttilskudd. Skjemaet inkluderte spørsmål rundt 130 forskjellige matvarer. Flere artikler er publisert fra en kalibreringsstudie med tanke på validering av selvrapportert kosthold (12,54).

I en oppfølgingsfase fikk deltakerne annet hvert år et fire sider langt spørreskjema (Hospital History form – HHF) hvor de skulle rapportere om evt. sykehusinnleggelser og om de bl.a. hadde fått en kreft-, hjerteinfarkt-, slag- eller diabetesdiagnose i løpet av de siste to årene. Kreftdiagnosene ble så validert gjennom å knytte de opp mot kreftregistre. For andre diagnoser ble det foretatt studier for å validere selvrapporterte diagnoser. Det er gjort en validering av selvrapportert diabetes i denne populasjonen (52).

For å ta vare på deltakerne, holdes det regelmessig kontakt med disse ved hjelp av nyhetsoppdateringer, via email og presentasjoner av studien ved årlige sammenkomster i kirkelig regi, og kommunikasjon via de ulike menighetene.

Flere detaljer om studien finnes her: www.adventisthealthstudy.org.

Karakteristikk av deltakerne i hele AHS-2-kohorten

Ved studiestart representerte deltakerne (N = 96203) et vidt spekter i alder, med et gjennomsnitt på 60,2 år. Majoriteten (65 %) var kvinner. Eldre personer var godt representert med 2576 i alderen 85-99 år og 24 personer som var 100 år eller eldre. Blant totalen var det 83 % som rapporterte at de var ved god eller meget god helse, 3 % hadde hatt hjerteinfarkt og 14,5 % rapporterte om tidligere kreftdiagnose. Blant deltakerne i denne studien var 4,2 % veganere (spiser ikke kjøtt, fisk, egg eller meieriprodukter), 31,6 % lacto-ovo-vegetarianere (spiser ikke kjøtt og fisk), 11,4 % pescovegetarianere (inkluderer fisk i et ellers vegetarisk kosthold), 6,1 % semivegetarianere (spiser kjøtt/fisk < enn en gang i uken) og 46,8 % ikke-vegetarianere (spiser kjøtt/fisk > enn en gang i uken). Spesielle trekk ved denne populasjonen var at 25 % bruker soyamelk flere ganger i uken, og 66 % spiser nøtter > enn to ganger i uken. Kun 1,1 % røyker og 6,6 % drikker alkohol, men uregelmessig (53).

FFQ (Food Frequency Questionnaire), et 50 siders spørreskjema for matvarefrekvens, ble benyttet til å beregne deltakernes inntak av ulike matvarer og til beregning av inntak av næringsstoffer. Dette spørreskjemaet er det mest brukte spørreskjemaet som brukes i store epidemiologiske studier av kosthold og helse. Her skal deltakerne rapportere hyppigheten av inntak av spesielle matvarer el. matvaregrupper over en tidsperiode på 6 mnd. eller et år (55).

Spørreskjema

Kosthold

For validering av FFQ, matvarefrekvensspørreskjema, ble gjentatte målinger av 24 timers kostregistreringer i et tilfeldig utvalg av sorte og hvite adventister fra kohorten gjennomført. Dette er en integrert del av AHS-2 studien (54). Det var et noenlunde likt antall sorte og hvite personer i valideringsstudien på grunn av et spesielt fokus på sorte amerikanere som en minoritetsgruppe i AHS-2 studien. Deltakerne (n=1011) var lik kohortstudien med hensyn til alder, kjønn, utdanning og kostholdsvaner (vegetarianer/ikke-vegetarianer) (54,55).

Deltakerne fullførte to sett av tre 24 timers kostholdsregistreringer, altså gjentatte registreringer innen en seks måneders-periode. Fordi kostholdet ofte er forskjellig på lørdager, søndager og på ukedager, ble hver av de tre 24 timers kostholdsregistreringene

foretatt på lørdag, søndag og en ukedag. I tillegg fylte deltakerne ut et spørreskjema om kosthold og fysisk aktivitet, likt det deltakerne i kohortstudien fikk ved baseline (55).

Kostregistreringene ble gjort per telefon, og bilde av porsjonsstørrelser ble sendt deltakerne på forhånd. Ernæringsfysiologer samlet inn så detaljerte opplysninger som mulig om all mat, drikke og kosttilskudd som var inntatt per deltaker de siste 24 timene. Samtalene ble digitalisert og kvalitetssikret av en erfaren ernæringsforsker. Matdataene ble omregnet til næringsstoffer. For fiber og magnesium er korrelasjonene ikke publisert. Korrelasjonen mellom FFQ og 24-timers kostholdsregistrering for brus var 0,58 blant hvite og 0,48 blant sorte (55). Blant næringsstoffene med spesiell interesse for brus og diabetesstudien var fiber og magnesium. FFQ brukt i AHS viste god validitet mot kostregistreringene i kalibreringsstudien for de fleste matvarer hos både sorte og hvite deltakere, men korrelasjonen var litt høyere blant hvite enn blant sorte (55).

Inntak av makronæringsstoffer (fett, protein, karbohydrater og sukker) ble beregnet. I tillegg ble inntak av fiber og magnesium målt. Det ble ikke funnet korrelasjoner for disse variablene mellom FFQ og 24-timers kostregistreringer i publiserte artikler.

Tre spørsmål om juiceinntak (appelsinjuice, frisk eller frossen, eplejuice/cider, annen fruktjuice) var også inkludert, men påvirket ikke sammenhengen mellom brus og diabetes type 2.

Brusinntak

På spørreskjemaet ved starten av studien ble det stilt fire spørsmål om inntak av brus delt inn i sukkerholdig brus (vanlig Cola, Pepsi eller annen brus) og lettbrus (lett Cola, Pepsi eller annen lettbrus) og videre delt med eller uten koffein. For hver drikke hadde deltakerne ni mulige valg, fra inntak «aldri eller sjeldent» til «6 eller flere ganger per dag». Mengden drikke var betegnet som «boks» som tilsvarer 355 ml. I analysene ble inntaket oppsummert til fire kategorier: <1 boks (= 355 ml) per måned, 1-4 bokser per måned, 2-6 bokser per uke og 1 boks eller mer per dag. Inntak under hvert punkt ble summert til en totalsum for sukkerholdig brus og lettbrus.

Brus med eller uten koffein hadde ikke betydning for resultatene i denne studien, og brus er derfor kun inndelt i vanlig og lett brus.

Andre variabler

Andre selvrapporterte målinger som ble tatt med i analysene var fødselsdato (ble brukt til å beregne alder), kjønn, etnisitet (ble delt i hvit og ikke-hvit), utdanning (videregående eller mindre, noe høyskole og høyskolegrad +), røyking (aldri, tidligere og nå), og fysisk aktivitet (ingen, lett, moderat og høy), kostholdsmønster (veganer, lacto-ovo-vegetarianer, semivegetarianer, pesco-vegetarianer og ikke-vegetarianer). Selvrapportert vekt og høyde ble brukt til å beregne KMI (vekt i kg/m^2). I tillegg ble opplysninger om hjerte- og karsykdom og hypertensjon ved start av studien registrert. Det ble ikke spurt om familiær disposisjon for diabetes.

Konstatering av diabetes

Oppfølgingsskjemaet hadde en seksjon om nylig diagnose av sykdommer og frakturer. Det tredje oppfølgingsskjemaet (HHF-3), som ble sendt ut opptil 6 år etter start av studien, spurte om nylig diagnostisert diabetes type 2 og hvilket år diagnosen ble stilt. Man hadde valget mellom 2 årige tidsperioder for å angi diagnosetidspunkt. Følgende spørsmål ble stilt: «Har du for første gang etter 2002 blitt fortalt av din lege at du har noen av følgende tilstander?» Type 1 og type 2 diabetes er tilstander det spørres om, og deltakerne svarte bekreftende på at de for første gang ble diagnostisert enten mellom 2002-2004, 2005-2006, eller 2007-2008, og om deltakeren har vært behandlet for dette i løpet av de 12 siste måneder. Midtpunktet mellom disse tre periodene ble brukt til å peke ut tidspunkt for diagnostiseringen. Diagnosen ble ikke ytterligere bekreftet, men basert på andre studier vil 93-98 % av selvrapportert diabetes være riktig (10,56). En valideringsstudie med 1007 deltakere ble også gjort på de som på bakgrunn av dette spørreskjemaet svarte bekreftende på en diabetesdiagnose. Her ble det utført både blodsuktermåling og telefonintervjuer (52).

Statistiske analyser

Demografiske variabler, kosthold og andre livsstilsvaner samt tilstedeværelse av hjerte- og karsykdom og hypertensjon ved start av studien ble sammenlignet mellom deltakere som utviklet diabetes og de som ikke utviklet diabetes i løpet av perioden fra 2002 til

2008. Dette ble gjort ved hjelp av Students t-test (kontinuerlige variabler) og Chi-kvadrattest (kategoriske variabler).

Sammenhengen mellom inntak av vanlig brus eller lettbrus og insidens av diabetes ble gjort først i en basis modell med alder, etnisitet, kjønn og utdannelsesnivå og KMI. Det ble benyttet to analysemetoder for dette: logistisk regresjon (resultatene er ikke vist) og den komplementære log-log cox-modellen for intervall-sensurerte data (57). Log-log (Cox-regresjon) modellen inkluderte en indikator variabel for tidsperioden for diagnosene og lengden av denne perioden som kovariat. Resultatene presenteres som hazard ratio (HR), tilhørende 95 % konfidensintervall og p for trend for brus-variablene..

Etter utviklingen av basismodellen ble den statistiske modellen bygget ut med flere av de mulige kovariatene ved å legge hver enkelt av disse faktorene til basismodellen for å se om de endret det primære estimatet for bruseffekten mer enn 10 % (58). De variabler som oppfylte dette kriteriet ble med i den endelige modellen: type kosthold, fysisk aktivitet, hjerte- og karsykdom, hypertensjon og inntak av energi, fiber og magnesium.

Basert på dette ble følgende mulige kovariabler ikke med i den endelige modellen da de ikke endret bruseffekten mer enn 10 %: røyking, alkoholinntak og sukroseinntak, fett, proteiner og karbohydrater.

Vanlig brus og lettbrus er analysert separat i hver sine modeller. Tilslutt er også deres mulige uavhengige effekt testet i en modell hvor de begge er med. Den endelige modellen for hver av disse inkluderer alder, kjønn, etnisitet, utdanning, kosthold, type aktivitet, hjerte- og karsykdom, hypertensjon, energiinntak, fiber- og magnesiuminntak, og totalt energiinntak.

Alle p-verdier var to-sidige. $P < 0,05$ ble betraktet som statistisk signifikant. Alle analyser ble kjørt ved bruk av SAS versjon 9.3. Analysene ble kjørt i et samarbeid mellom epidemiolog, en erfaren statistiker og forfatteren av masteroppgaven.

Etiske overveielser og godkjenning

Det var lettere å rekruttere hvite enn ikke-hvite til studien. Sistnevnte fikk en symbolsk pengesum for å levere inn spørreskjemaet ved studiestart. Koordinatorer som hjalp til med rekrutteringen fikk 200-1000 dollar avhengig av størrelsen på menigheten. Et spørreskjema (spesielt når det er på 50 sider) er et inngrep i privatlivets fred, og man

deltar bare i studien hvis man ønsker det. Hvis noen har følt at de ble overtalt til deltakelse, eller av andre grunner ikke ønsker å være med lenger, er det på ethvert tidspunkt i undersøkelsen anledning til å avbryte. En webside knytter deltakerne til oppdatert informasjon om hva som skjer i AHS-2 studien, og hva som planlegges i framtiden. Årlige nyhetsbrev sendes ut til alle deltakerne med oversikt over resultater. Informasjon gis også til deltakerne ved store regionale årlige sammenkomster i regi av menighetene.

Å fylle ut spørreskjemaene innebar at deltakerne skrev under på informert samtykke. AHS-2 studien er godkjent av etisk komite ved Loma Linda University. Vedlagt er Etisk komites godkjenning av AHS-2 som nettopp ble fornyet og er gyldig til januar 2015. Denne godkjenningen benyttes til alle analyser enten det dreier seg om diabetes, kreft eller andre endepunkter.

RESULTATER

Egenskaper hos diabetikere sammenlignet med ikke-diabetikere

Til sammen var det 45777 deltakere, og av disse utviklet 1277 personer diabetes type 2. Tabell 1A, B og C viser at deltakere som utviklet diabetes var eldre og hadde høyere KMI enn de som ikke utviklet sykdommen. Det var flere som ikke var hvite, flere uten høyskole og færre som hadde utdanning utover høyskolenivå som utviklet diabetes. Det var færre vegetarianere og mindre grad av fysisk aktivitet blant de som utviklet diabetes. Røyking var mer utbredt blant deltakere som utviklet diabetes type 2, og flere med diabetes hadde hjerte- og karsykdom og hypertensjon ved studiestart. De som utviklet diabetes, drakk både vanlig brus og lettbrus i større grad enn de som ikke utviklet sykdommen, og spiste mindre fiber og magnesium. Fordeling av kjønn og av alkoholinntak var likt hos de med og uten diabetes.

Tabell 1A

Egenskaper til deltakere som ikke utviklet diabetes sammenlignet med deltakere som utviklet diabetes i studieperioden 2002-2008.

N = 45777

	Ikke-diabetes		Diabetes		P-verdi	
n	44500	(97,2 %)	1277	(2,8 %)		
Alder, gj.sn. (SD)	56,2	(13,1)	60,7	(11,3)	<.0001	a
Kjønn					0,8520	b
Kvinner	28618	(64,3 %)	818	(64,1 %)		
Menn	15882	(35,7 %)	459	(35,9 %)		
Etnisitet					<.0001	b
Hvit	33962	(76,3 %)	904	(70,8 %)		
Ikke-hvit	10538	(23,7 %)	373	(29,2 %)		
Utdannelse					<.0001	b
Videregående eller mindre	7217	(16,2 %)	280	(21,9 %)		
Noe høyskole	16900	(38,0 %)	548	(42,9 %)		
Høyskolegrad +	20383	(45,8 %)	449	(35,2 %)		
KMI, gj.sn. (SD)	26,3	(5,3)	31,5	(6,7)	<.0001	a
Vektøkning (kg) ¹					<.0001	c
Gj.sn. (SD)	3,1	(8,4)	5,7	(12,1)		
Fysisk aktivitet					<.0001	b
Ingen	9629	(21,6 %)	409	(32,0 %)		
Lett	10136	(22,8 %)	323	(25,3 %)		
Moderat	15571	(35,0 %)	368	(28,8 %)		
Høy	9164	(20,6 %)	177	(13,9 %)		
Røyking ²					<.0001	b
Aldri	36712	(82,8 %)	971	(76,6 %)		
Tidligere	7334	(16,5 %)	283	(22,3 %)		
Nå	303	(0,7 %)	13	(1,0 %)		
Alkohol ³					0,7536	b
Aldri	26299	(59,3 %)	742	(58,5 %)		
Tidligere	14594	(32,9 %)	430	(33,9 %)		
Nå	3480	(7,8 %)	97	(7,6 %)		
Søvnlengde (timer) ⁴					<.0001	a
Gj.sn. (SD)	7,0	(1,1)	6,9	(1,2)		
Tidl. hj- og karsykdom					<.0001	b
Nei	42143	(94,7 %)	1145	(89,7 %)		
Ja	2357	(5,3 %)	132	(10,3 %)		
Hypertensjon					<.0001	b
Nei	34133	(76,7 %)	625	(48,9 %)		
Ja	10367	(23,3 %)	652	(51,1 %)		

a: Two-sample t-test, b: Chi-square test for uavhengighet, c: Mann-Witney test

Mangler data: 1=3,31%, 2=0,36%, 3=0,29%, 4=1,13%

SD = standardavvik

Tabell 1B

Egenskaper til deltakere som ikke utviklet diabetes sammenlignet med deltakere som utviklet diabetes i studieperioden 2002-2008.

N = 45777

	Ikke-diabetes		Diabetes		P-verdi	
n	44500	(97,2 %)	1277	(2,8 %)		
Kosthold					<.0001	b
Veganer	4225	(9,5 %)	42	(3,3 %)		
Lacto-ovo-vegetarianer	14386	(32,3 %)	284	(22,2 %)		
Semi-vegetarianer	2604	(5,9 %)	61	(4,8 %)		
Pesco vegetarianer	4326	(9,7 %)	93	(7,3 %)		
Ikke-vegetarianer	18959	(42,6 %)	797	(62,4 %)		
Vanlig brus					<.0001	b
Aldri	28597	(64,3 %)	700	(54,8 %)		
≤1 boks/uke	9110	(20,5 %)	293	(22,9 %)		
<1 boks/dag	4820	(10,8 %)	184	(14,4 %)		
1+ boks/dag	1973	(4,4 %)	100	(7,8 %)		
Lettbrus					<.0001	b
Aldri	32769	(73,6 %)	779	(61,0 %)		
≤1 boks/uke	5650	(12,7 %)	215	(16,8 %)		
<1 boks/dag	3607	(8,1 %)	160	(12,5 %)		
1 + boks/dag	2474	(5,6 %)	123	(9,6 %)		
Juice*					0,6902	b
Aldri	3714	(8,3 %)	98	(7,7 %)		
≤1 boks/uke	7016	(15,8 %)	200	(15,7 %)		
<1 boks/dag	19887	(44,7 %)	588	(46,0 %)		
1 + boks/dag	13883	(31,2 %)	391	(30,6 %)		

*Inkluderer appelsin, eple, gulrot, tomat og «andre» fruktjuicer

b: Chi-square test for uavhengighet, c: Mann-Witney test

SD = standardavvik

1 boks = 355 ml

Tabell 1C

Egenskaper til deltakere som ikke utviklet diabetes sammenlignet med deltakere som utviklet diabetes i studieperioden 2002-2008.

N = 45777

	Ikke-diabetes		Diabetes		P-verdi	
n	44500	(97,2 %)	1277	(2,8 %)		
Energiinntak (kcal)					0,2716	c
Gj.sn. (SD)	1903,6	(716,1)	1940,0	(764,1)		
Fiber (g/dag)					<.0001	b
<20 g/dag	8684	(19,5 %)	314	(24,6 %)		
<30 g/dag	12277	(27,6 %)	405	(31,7 %)		
<40 g/dag	12889	(23,9 %)	279	(21,8 %)		
40+ g/dag	12889	(29,0 %)	279	(21,8 %)		
Gj.sn. (SD)	33,7	(16,1)	30,6	(14,7)	<.0001	c
Sukker (g/dag)					0,3147	c
Gj.sn. (SD)	33,7	(16,8)	34,3	(17,7)		
Fruktose (g/dag)					0,0458	c
Gj.sn. (SD)	29,6	(18,0)	29,0	(18,8)		
Magnesium (mg/dag)					<.0001	b
<300 mg/dag	8458	(19,0 %)	301	(23,6 %)		
<500 mg/dag	16549	(37,2 %)	492	(38,5 %)		
<700 mg/dag	10316	(23,2 %)	285	(22,3 %)		
700+ mg/dag	9177	(20,6 %)	199	(15,6 %)		
Gj.sn.(SD)	518,4	(257,9)	481,7	(246,7)	<.0001	c
Protein (g/dag)					0,0797	c
Gj.sn. (SD)	70,0	(28,9)	71,9	(30,6)		
Karbohydrater (g/dag)					0,0358	c
Gj.sn. (SD)	264,2	(107,2)	258,6	(107,1)		
Fett (g/dag)					0,0002	c
Gj.sn. (SD)	72,0	(33,6)	76,9	(38,3)		

a: Two-sample t-test, b: Chi-square test for uavhengighet, c: Mann-Witney test

SD = standardavvik

Basismodell med alder, kjønn, etnisitet, KMI og utdanning

I basismodellen (Tabell 2 og 3) ble sammenhengen mellom inntak av vanlig brus og utvikling av diabetes justert for alder, kjønn, etnisitet, KMI og utdanning. Resultatene viste at risikofaktorer for utvikling av diabetes type 2 var alder, mannlig kjønn, ikke-hvit etnisitet, KMI og kortere utdanning. I tillegg var inntak av vanlig brus assosiert med 57 % økt forekomst av diabetes blant de som drakk en eller flere bokser med vanlig brus daglig sammenlignet med de som ikke drakk brus og det var en signifikant dose-respons med $p(\text{trend}) < 0,0001$. Sammenhengen mellom inntaket av lettbrus og utvikling av diabetes ble også justert for alder, kjønn, etnisitet, KMI og utdanning. Resultatene viste at risikofaktorer for utvikling av diabetes var alder, mannlig kjønn, ikke-hvit etnisitet, KMI og kortere utdanning. I tillegg var inntak av en boks eller mer med lettbrus hver dag assosiert med 73 % økt forekomst av diabetes, også denne med en signifikant dose-respons og $p(\text{trend}) < 0,0001$.

Endelig modell med flere variabler

Vanlig brus og risiko for diabetes type 2

I den endelige modellen (Tabell 2) ble sammenhengen mellom inntaket av vanlig brus og utvikling av diabetes type 2 justert for de samme variablene som i basismodellen i tillegg til type kosthold, fysisk aktivitet, hjerte- og karsykdom, hypertensjon, energiinntak, fiber, og magnesium. Resultatene viste at utviklingen av diabetes type 2 var relatert til type kosthold, hjerte- og karsykdom, hypertensjon, energiinntak, fiber og magnesium. Etter å ha justert for disse variablene var det ikke lenger en sammenheng mellom diabetes type 2 og inntak av vanlig brus. Når KMI ble tatt ut av modellen ble estimatet for de som drakk brus ofte styrket noe, men dose-respons sammenhengen ble ytterligere svekket $p(\text{trend}) = 0,07$.

Lettbrus og risiko for diabetes type 2

I den endelige modellen (Tabell 3) ble sammenhengen mellom inntaket av lett brus og utvikling av diabetes justert for de samme variablene som i basismodellen i tillegg til

type kosthold, fysisk aktivitet, hjerte- og karsykdom, hypertensjon, energiinntak, fiber og magnesium. Resultatene viste, også i denne modellen med lettbrus, at utviklingen av diabetes var relatert til type kosthold, hjerte- og karsykdom, hypertensjon, energiinntaket, fiber og magnesium. Inntaket av lett brus var fortsatt assosiert med forekomst av diabetes etter denne videre justeringen, med 44 % økt risiko for de som drakk en eller flere bokser per dag sammenlignet med de som ikke drakk lettbrus, $p(\text{trend})=0,0001$. Når KMI ble tatt ut fra modellen, økte risikoen for diabetes type 2 til 70 % for de som drakk lettbrus daglig sammenlignet med de som ikke drakk lettbrus $p(\text{trend})<0,0001$.

Modell med uavhengig effekt av vanlig brus og lettbrus

I en videre analyse så man på den samme modellen for den enkelte brustype, men hvor begge brustyper konkurrerte, dvs. begge typer var i en og samme modell. Som vist i Tabell 4, forble sammenhengen mellom inntak av lettbrus og diabetes uforandret for de som drakk daglig versus aldri, $HR=1,73$ (1,42-2,11) når det ble justert for vanlig brus. For vanlig brus ble sammenhengen med diabetes noe styrket når man justerte for lettbrus, men sammenhengen var fortsatt klart svakere enn sammenhengen med lettbrus. Sammenhengene med både lettbrus og vanlig brus ble svekket når KMI ble inkludert i modellen og det var ikke lenger en sammenheng mellom vanlig brus og diabetes type 2.

Tabell 2

Risiko for insidens av diabetes i forhold til inntak av vanlig brus. Komplementær log-log Cox-analyse. N = 45777 hvorav 1277 med diabetes.

	Med KMI Basismodell (1) HR(95%CI)	p	Med KMI Endelig modell HR(95% CI)	p	Uten KMI Endelig modell HR(95% CI)	P
Vanlig brus						
Aldri	1,00 (ref)		1,00 (ref)		1,00(ref)	
≤1 boks/uke	1,21(1,05-1,39)	**	1,08(0,94-1,24)	Is	1,10(0,96-1,27)	Is
<1 boks/dag	1,27(1,08-1,50)	**	1,02(0,86-1,21)	Is	1,08(0,91-1,28)	Is
1+ boks/dag	1,57(1,29-1,91)	***	1,14(0,91-1,44)	Is	1,23(0,98-1,55)	Is
	p(trend)<0,0001		p(trend)=0,2952		p(trend)=0,0718	
Alder	1,03(1,03-1,04)	***	1,03(1,02-1,03)	***	1,02(1,02-1,03)	***
Kjønn						
Kvinne	1,00 (ref)		1,00 (ref)		1,00 (ref)	
Mann	1,21(1,08-1,37)	**	1,18(1,05-1,33)	**	1,02(0,90-1,14)	Is
Etnisitet						
Hvit	1,00 (ref)		1,00 (ref)		1,00 (ref)	
Ikke-hvit	1,50(1,32-1,69)	***	1,35(1,19-1,54)	***	1,33(1,17-1,51)	***
KMI	1,12(1,11-1,13)	***	1,10(1,09-1,11)	***	-----	----
Utdanning						
Vgs eller <	1,26(1,08-1,47)	**	1,14(0,98-1,33)	Is	1,20(1,03-1,40)	*
Høyskole	1,18(1,04-1,35)	**	1,12(0,98-1,27)	Is	1,20(1,06-1,37)	**
Høyskole +	1,00 (ref)		1,00 (ref)		1,00 (ref)	
Kosthold						
Vegan	--		0,50(0,36-0,70)	***	0,39(0,28-0,54)	***
Lakto-ovo	--		0,74(0,64-0,86)	***	0,64(0,55-0,74)	***
Semi	--		0,67(0,52-0,87)	**	0,63(0,49-0,83)	***
Pesco	--		0,72(0,58-0,90)	**	0,61(0,49-0,77)	***
Ikke-veg.	--		1,00 (ref)		1,00 (ref)	
Fysisk akt.						
Ingen	--		1,00 (ref)		1,00 (ref)	
Lett	--		1,01(0,87-1,17)	Is	0,89(0,76-1,03)	Is
Moderat	--		0,92(0,80-1,07)	Is	0,73(0,64-0,85)	***
Høy	--		0,87(0,73-1,05)	Is	0,64(0,53-0,77)	***
Tidl. CVD						
Nei	--		1,00 (ref)		1,00 (ref)	
Ja	--		1,16(0,96-1,40)	Is	1,15(0,95-1,39)	Is
Hypertensjon						
Nei	--		1,00 (ref)		1,00 (ref)	
Ja	--		1,73(1,53-1,96)	***	2,43(2,16-2,74)	***
Energiinntak (kcal)			1,00(1,00-1,00)	***	1,00(1,00-1,00)	***
Fiber						
<20 g/dag	--		1,00 (ref)		1,00 (ref)	
20-29 g/dag	--		1,04(0,87-1,24)	Is	0,99(0,83-1,18)	Is
30-39 g/dag	--		0,88(0,70-1,09)	Is	0,81(0,65-1,01)	*
40 + g/dag	--		0,77(0,59-1,02)	Is	0,68(0,51-0,89)	**
Magnesium						
<300 mg/dag	--		1,00 (ref)		1,00 (ref)	
300-499 mg/dag	--		0,89(0,74-1,06)	Is	0,84(0,70-1,00)	*
499-699 mg/dag	--		0,90(0,72-1,13)	Is	0,82(0,66-1,03)	0,08
700 + mg/dag	--		0,69(0,53-0,89)	**	0,60(0,47-0,77)	***

Ref = referanse, Is = ikke statistisk signifikant *p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

Tabell 3

Risiko for insidens av diabetes i forhold til inntak av lettbrus. Komplementær log-log Cox-analyse. N=45777 hvorav 1277 med diabetes.

	Med KMI Basismodell (2) HR(95%CI)	p	Med KMI Endelig modell HR(95% CI)	p	Uten KMI Endelig modell HR(95% CI)	P
Lettbrus						
Aldri	1,00 (ref)		1,00 (ref)		1,00(ref)	
≤1 boks/uke	1,41(1,21-1,64)	***	1,30(1,12-1,52)	***	1,39(1,19-1,62)	***
<1 boks/dag	1,44(1,21-1,72)	***	1,27(1,06-1,51)	**	1,48(1,25-1,76)	**
1+ boks/dag	1,73(1,43-2,11)	***	1,44(1,18-1,75)	***	1,70(1,40-2,07)	***
	p(trend)<0,0001		p(trend)<0,0001		p(trend)<0,0001	
Alder	1,03(1,03-1,04)	***	1,03(1,02-1,03)	***	1,02(1,02-1,03)	***
Kjønn						
Kvinne	1,00 (ref)		1,00 (ref)		1,00 (ref)	
Mann	1,24(1,10-1,40)	**	1,18(1,05-1,33)	**	1,03(0,92-1,16)	Is
Etnisitet						
Hvit	1,00 (ref)		1,00 (ref)		1,00 (ref)	
Ikke-hvit	1,57(1,39-1,78)	***	1,40(1,23-1,59)	***	1,40(1,23-1,59)	***
KMI	1,12(1,11-1,13)	***	1,10(1,09-1,11)	***	-----	----
Utdanning						
Vgs eller <	1,31(1,12-1,52)	***	1,17(1,00-1,36)	0,05	1,24(1,06-1,44)	**
Høyskole	1,21(1,07-1,38)	**	1,14(1,00-1,29)	*	1,23(1,08-1,40)	**
Høyskole +	1,00 (ref)		1,00 (ref)		1,00 (ref)	
Kosthold						
Vegan	--		0,54(0,39-0,75)	***	0,44(0,32-0,61)	***
Lakto-ovo	--		0,77(0,66-0,89)	***	0,68(0,59-0,79)	***
Semi	--		0,69(0,53-0,89)	**	0,65(0,50-0,85)	**
Pesco	--		0,75(0,60-0,93)	**	0,65(0,52-0,81)	***
Ikke-veg.	--		1,00 (ref)		1,00 (ref)	
Fysisk akt.						
Ingen	--		1,00 (ref)		1,00 (ref)	
Lett	--		1,00(0,86-1,16)	Is	0,88(0,76-1,02)	Is
Moderat	--		0,91(0,79-1,06)	Is	0,73(0,63-0,84)	***
Høy	--		0,86(0,72-1,04)	Is	0,63(0,53-0,76)	***
Tidl. CVD						
Nei	--		1,00(ref)		1,00 (ref)	
Ja	--		1,17(0,97-1,41)	Is	1,15(0,96-1,39)	Is
Hypertensjon						
Nei	--		1,00 (ref)		1,00 (ref)	
Ja	--		1,72(1,53-1,94)	***	2,39(2,12-2,69)	***
Energiinntak (kcal)			1,00(1,00-1,00)	***	1,00(1,00-1,00)	***
Fiber						
<20g/dag	--		1,00 (ref)		1,00 (ref)	
20-29 g/dag	--		1,03(0,86-1,23)	Is	0,98(0,82-1,17)	Is
30-39 g/dag	--		0,87(0,70-1,09)	Is	0,80(0,64-1,00)	*
40 + g/dag	--		0,77(0,59-1,01)	Is	0,67(0,51-0,88)	**
Magnesium						
<300 mg/dag	--		1,00 (ref)		1,00 (ref)	
300-499 mg/dag	--		0,88(0,73-1,05)	Is	0,83(0,69-0,99)	*
499-699 mg/dag	--		0,89(0,71-1,12)	Is	0,82(0,65-1,02)	0,07
700 + mg/dag	--		0,68(0,53-0,87)	**	0,59(0,46-0,76)	***

Ref = referanse. Is - ikke statistisk signifikant. * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001

Tabell 4

Multivariabel[#] uavhengig effekt av vanlig brus og lettbrus på risiko for diabetes.

N = 45777, Diabetes = 1277. Komplementær log-log Cox analyse

	Med KMI		Uten KMI	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
Vanlig brus				
Aldri	1,00 (ref)		1,00 (ref)	
≤1 boks/uke	1,08(0,94-1,25)	Is	1,11(0,96-1,28)	Is
<1 boks/dag	1,05(0,88-1,25)	Is	1,11(0,93-1,32)	Is
1+ boks/dag	1,20(0,95-1,50)	Is	1,31(1,04-1,65)	*
	p(trend)=0,1418		p(trend)=0,0190	
Lettbrus				
Aldri	1,00 (ref)		1,00 (ref)	
≤1 boks/uke	1,30(1,12-1,52)	***	1,39(1,19-1,63)	***
<1 boks/dag	1,28(1,08-1,53)	***	1,50(1,26-1,79)	***
1+ boks/dag	1,46(1,19-1,78)	***	1,73(1,42-2,11)	***
	p(trend)<0,0001		p(trend)<0,0001	
KMI	1,10(1,09-1,11)	***	-----	-----
Utdanning				
Vgs eller <	1,16(1,00-1,36)	0,05	1,23(1,05-1,44)	**
Høyskole	1,14(1,00-1,29)	0,05	1,22(1,08-1,39)	**
Høyskole +	1,00 (ref)		1,00 (ref)	
Kosthold				
Vegan	0,55(0,40-0,77)	***	0,45(0,33-0,63)	***
Lakto-ovo	0,78(0,67-0,90)	***	0,69(0,59-0,80)	***
Semi	0,69(0,53-0,90)	**	0,66(0,51-0,86)	**
Pesco	0,76(0,61-0,94)	*	0,66(0,53-0,82)	***
Ikke-veg.	1,00 (ref)			
Fysisk akt.				
Ingen	1,00 (ref)			
Lett	1,00(0,86-1,16)	Is	0,89(0,76-1,03)	Is
Moderat	0,92(0,79-1,06)	Is	0,73(0,63-0,85)	***
Høy	0,87(0,72-1,05)	Is	0,64(0,53-0,77)	***
Fiber				
<20 g/dag	1,00 (ref)		1,00 (ref)	
20-29 g/dag	1,04(0,87-1,25)	Is	1,00(0,84-1,20)	Is
30-39 g/dag	0,90(0,72-1,12)	Is	0,83(0,67-1,04)	Is
40 + g/dag	0,80(0,61-1,05)	Is	0,72(0,55-0,95)	*
Magnesium				
<300 mg/dag	1,00		1,00 (ref)	
300-499 mg/dag	0,88(0,74-1,06)	Is	0,84(0,70-1,01)	0,06
499-699 mg/dag	0,90(0,72-1,13)	Is	0,83(0,66-1,04)	Is
700 + mg/dag	0,69(0,54-0,98)	**	0,62(0,48-0,79)	***

Ref = referanse

Justert for alder, kjønn, etnisitet, tidligere hjerte- og karsykdom og hypertensjon.

Is = ikke statistisk signifikant. * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001

Fiber og magnesium

Effekten av brus ble justert for magnesium. 700 mg eller mer magnesium per dag (fra både mat og tilskudd) ga redusert risiko for diabetes i alle modeller (Tabell 2, 3, og 4)(lettbrus, vanlig brus og begge i en modell), og den var konstant i alle modeller. Mer enn 40 g fiber daglig ga redusert risiko for diabetes i alle modeller. Fiber hadde en dose-respons beskyttende effekt.

Annen sykdom og livsstilsfaktorer

Hypertensjon var også signifikant i alle modeller (Tabell 2, 3 og 4), og var en sterk risikofaktor for diabetes. Selvrapportert hypertensjon økte risikoen for diabetes med mer enn 70 % etter justering også for KMI og mer enn doblet risikoen når KMI ikke var med i modellene (HR=2,43 og 2,39 i modellen for hhv. vanlig brus og lettbrus).

Hypertensjon ga 72 % økt risiko for diabetes type 2. HR for hypertensjon økte fra 1,7 til 2,4. Det var en svak 15 % økning i risiko for diabetes blant de som hadde eksisterende hjerte- og karsykdom ved begynnelsen av studien, men effekten var ikke statistisk signifikant.

Sammenhengen mellom vanlig brus og risiko for diabetes ble svekket for de som mosjonerte moderat og med høy intensitet etter utelukking av KMI. Det samme var tilfelle for lettbrus.

Mosjon hadde en positiv effekt på risikoen av diabetes. De med moderat til høy fysisk aktivitet hadde 25-35 % lavere risiko for utvikling av diabetes før justering for KMI. Når KMI var med i modellen var det fortsatt 10-15 % lavere risiko blant de med høyest grad av mosjon.

Kortere utdannelse var forbundet med 15-20 % økt risiko for diabetes.

Et vegetarisk kosthold var også beskyttende mot diabetesutvikling sammenlignet med de som ikke var vegetarianere. Et vegant kosthold viste den sterkeste beskyttelsen med ca 50 % lavere risiko for utvikling av diabetes type 2.

Effekt av KMI

Fordi det er grunn til å tro at brus øker KMI og dermed øker risikoen for diabetes type 2, ble effekten som går via KMI fjernet. Effekten som var tilbake, viste effekten av KMI. Tabellene 2, 3, og 4 viser analyser hvor KMI ble ekskludert fra modellene for å finne ut hvor mye det påvirket effekten.

Uten KMI i modellen ble effekten av både lettbrus (70 % økt risiko) og vanlig brus (23 % økt risiko) styrket. Lettbrus var signifikant enten det ble justert for effekten som går via KMI eller ikke. Når KMI ble tatt inn i modellen ble effekten for lettbrus redusert til 44 % økt risiko, og for vanlig brus til 14 % som ikke i seg selv var signifikant selv om dose-respons effekten fortsatt var statistisk signifikant. Med KMI i modellen med både lettbrus og vanlig brus, ble effekten for lettbrus redusert til 46 %, og for vanlig brus til 20 %.

Den reduserte effekten av KMI var også til stede for de andre variablene som hadde sammenheng med diabetes, inklusive hypertensjon, fysisk aktivitet, kostholdsmønster, utdanning, fiber og magnesium.

DISKUSJON

I dette MPH-eksamensarbeidet, en prospektiv studie av Syvendedags adventister, ble det funnet at et daglig inntak av lettbrus var assosiert med utvikling av diabetes type 2 etter å ha justert for demografiske variabler, KMI, type kosthold, fysisk aktivitet, fiber- og magnesiuminntak. Etter å ha justert for demografiske variabler, KMI, type kosthold, fysisk aktivitet, fiber og magnesiuminntak var det ikke lenger en sammenheng mellom vanlig brus og diabetes.

Sammenhengen mellom lettbrus og diabetes er ganske robust fordi tallene for lettbrus forblir de samme når KMI er med i modellen. Det viser at lettbrus har en effekt i tillegg til KMI, en uavhengig effekt. For vanlig brus er kanskje effekten mer direkte via KMI.

Lettbrus og sammenheng med diabetes type 2

Flere tidligere studier har undersøkt sammenhengen mellom inntak av lettbrus og utvikling av diabetes. Fagherazzi fant i en fransk prospektiv studie på kvinner en assosiasjon mellom selvrapportert inntak av lettbrus og diabetes, som vedvarte etter justering for KMI og energiinntak (29). I the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) var et daglig inntak av lettbrus knyttet til større risiko for både metabolsk syndrom og diabetes type 2. Daglig inntak av lettbrus ga 67 % økt risiko for type 2 diabetes i forhold til de som ikke drakk denne brustypen. Da var det justert for demografiske variabler og energiinntak. Etter justering for KMI ble risikoen nesten halvert, men forble signifikant, et funn i overensstemmelse med dette MPH-arbeidet (59). The Nurses Health Study fant imidlertid ingen signifikant sammenheng mellom lettbrus og diabetes (56). I Health Professionals Follow-up-study ble assosiasjonen

mellom lettbrus og type 2 diabetes forklart ut fra helsestatus, vektendring før påmelding, kosthold og KMI (35). Man har ikke gode forklaringer på ulike funn i studiene. Det kan skyldes ulikheter i populasjonene som er undersøkt, undersøkelsesmetodene, eller andre ikke kjente faktorer.

Studier de siste 40 årene har konkludert både med at kunstige søtningsstoffer har en gunstig effekt, at de er skadelige, eller at effekten er uklar når det gjelder energibalanse og metabolske konsekvenser. Det er imidlertid økende holdepunkter for at et regelmessig inntak av kunstige søtningsstoffer gir økt risiko for vektoppgang, metabolsk syndrom, type 2 diabetes og hjerte- og karsykdom (30). Swithers har samlet tidligere forskning og funnet at inntak av lettbrus fremmer for høyt energiinntak og økt kroppsvekt, og identifisert og undersøkt om psykologiske mekanismer kan forårsake en motsatt effekt av det en kunne forvente. Inntak av mat og drikke med kunstige søtningsstoffer kommer i veien for innlært respons som normalt bidrar til likevekt i glukose- og energibalansen. Inntak av kunstige søtningsstoffer kan gi motsatt effekt og metabolsk uorden (30). Epidemiologiske studier og forsøk på dyr fant sammenheng mellom vektoppgang og kunstige søtningsstoffer ifølge et systematisk review av metabolske effekter (32).

Overvektige og fete inntok signifikant flere kalorier fra fast og flytende føde enn normalvektige, og de drakk mer lettbrus ifølge en analyse av 24-timers kostregistrering til National Health and Nutrition Examination Survey (33), i tråd med Swithers forskning (30). I en oversiktsstudie av Bellisle et al fant man argumenter for at kunstige søtningsstoffer virker appetittstimulerende på søt mat, fremmer overspising og resulterer i vektoppgang. Her var det ingen holdepunkter for at kunstige søtningsstoffer demper appetitten. Effekten av søtningsstoffene avhenger av hvor mye disse integreres i en energireduert diett (60). I denne MPH-studien er kaloriinntaket det samme i begge grupper, men KMI er høyere hos de som fikk diabetes.

Når det gjelder lettbrus, kan ikke kalorier være årsaken til økt diabetesrisiko. Konfundere relatert til andre kostholdsvaner, livsstilsfaktorer eller demografi er mer sannsynlige, men i denne studien ble det justert for alle store risikofaktorer bort sett fra diabetes i familien, fordi opplysninger om dette ikke forelå.

En hypotetisk mekanisme for effekten lettbrus har på risiko for diabetes, er at brusen (eller søtningsstoffene) stimulerer overspising og øker ønske om og inntak av sukker- og energiholdig mat. Hypotesen ble ikke undersøkt i denne MPH-studien da egnede data til formålet ikke forelå. Flere studier konkluderer med at kunstige søtningsstoffer kan føre til endringer i hjernen som influerer på spisevanene, at amygdala reagerer annerledes på søtningsstoffer enn på sukkerinntak. At søt mat uten kalorier gjennom en fysiologisk prosess fører til økt kaloriinntak, økt vekt og lagring av fett og mindre energiforbruk (61,62).

Det mangler imidlertid holdepunkter for at kunstige søtningsstoffer øker appetitten ved å aktivere respons i hjernen. Overvektige går ofte over fra å drikke sukkerholdig brus til lettbrus for å bekjempe overvekt, og de drikker gjerne mer lettbrus enn normalvektige. Samtidig inntar de signifikant flere kalorier fra mat enn de som drikker vanlig brus (33). Drikker de lettbrus på grunn av overvekt, eller kommer overvekten som følge av lettbrus? I dette MPH-

eksamensarbeidet på deltakere i AHS-2 studien ble analysene justert for kaloriinntaket. Likevel hadde lettbrus en signifikant økt effekt på risiko for diabetes type 2.

I en uttalelse fra American Heart Association og American Diabetes Association heter det at når kunstige søtningsstoffer brukes med fornuft, vil det kunne redusere sukkerinntaket og dermed resultere i nedsatt total energi og vekt nedgang. Det vil også ha en gunstig effekt på metabolske parametre. Dette forutsetter imidlertid at det ikke er en kompensatorisk økning i energiinntak fra andre kilder (63).

Mattes et al fant ingen klare holdepunkter for at kunstige søtningsstoffer gir økt appetitt (31). Men epidemiologiske studier og forsøk på dyr fant sammenheng mellom vekt oppgang og kunstige søtningsstoffer ifølge et systematisk review av metabolske effekter (32).

I tillegg til farge og kunstige søtningsstoffer (aspartam og acesulfam K) inneholder lettbrus benzosyre eller natriumbenzoat som er det mest vanlige navnet. Vitenskapskomiteen for mattrygghet har uttrykt bekymring for at barn har et høyt inntak av dette, og at det ikke skal mer enn en halv liter drikk med benzosyre til før anbefalt inntak overstiges. Syren kan resultere i nedsatt vekst hos barn. Kan den ha metabolske konsekvenser for voksne (64)?

Resultater fra en studie publisert i Nature gir holdepunkter for at inntak av kunstige søtningsstoffer øker risiko for glukoseintoleranse både hos mus og mennesker. Den metabolske effekten oppstår ved at søtningsstoffene endrer bakteriefloraen i tarmen. Typen endringer i både gram positive og gram negative bakterier har tidligere vært forbundet med diabetes type 2 hos mennesker (65).

Vanlig brus og sammenheng med diabetes type 2

Flere studier har sett på sammenhengen mellom inntak av vanlig brus og utvikling av diabetes. Her er dataene mer entydige. Fagherazzi et al fant en sammenheng mellom inntak av vanlig brus og utvikling av diabetes type 2 blant franske kvinner. Sammenhengen for vanlig brus var signifikant etter å ha justert for KMI, noe som indikerte en uavhengig effekt av inntak av vanlig brus og risiko for diabetes type 2 (29). The Health Professionals Follow-up study, en analyse av 40389 friske menn, fant at sukkerholdig brus er assosiert med en signifikant forhøyet risiko for type 2 diabetes (35). Palmer JR et al fant i the Black Women's Health Study at afrikanske kvinner som hadde innvandret til USA, som ikke hadde diabetes og som drakk to eller flere brus per dag hadde 24% økning i risiko for å utvikle diabetes type 2 sammenlignet med de som drakk brus mindre enn en gang i måneden. For de som drakk søtete fruktdrikker to eller flere ganger per dag, var økningen i risiko 31 %. Da forskerne justerte for KMI, forsvant effekten av brusdrikking, i samsvar med funnene fra MPH-studien. Funnene tyder på at økningen av diabetes har en sammenheng med økt vekt (10).

The Nurses Health Study 2 viste at et høyt inntak av sukkerholdig drikke har sammenheng med økt vekt og risiko for utvikling av type 2 diabetes. Her ble det funnet en økt risiko på 32 % etter å ha justert for KMI. Kvinner i studien hadde en relativ risiko for diabetes type 2 på 1,83 (95% CI 1,42-2,36). Et høyt inntak av sukkerholdige drikker var en uavhengig risikofaktor for utvikling av type 2 diabetes, også etter justering for vektøkning. Etter å ha kontrollert for KMI og kaloriinntak var sammenhengen redusert med 50 prosent, RR 1,32 og $p=0.04$ for trend. Det tyder på at det også kan være andre forhold enn vektøkning som gjør at sukkerholdig brus øker risikoen for diabetes (56). Mulige biologiske mekanismer ved inntak av vanlig brus er at en høy glykemisk indeks kan gi inflammasjon, insulinresistens og svekket funksjon av betacellene (50). Et høyt inntak av sukrose eller glukose-fruktosesirup forventes å gi økt triglyseridnivå og fedme, men evidens for slike mekanismer er fortsatt begrenset. Vanlig brus er den største ernæringsmessige kilden til sukker og fruktose (66).

Framingham Heart Study viste at de som drakk mer enn en brus om dagen hadde økt risiko for høyere fastende blodsukker og risikofaktorer for metabolsk syndrom (24). Blant europeiske voksne i EPIC-studien ble det også funnet en sammenheng mellom brusinntak og økt forekomst av diabetes type 2. En metaanalyse av 88 studier fant også klare sammenhenger mellom brusdrikking og diabetes (17), og en systematisk oversikt over 15 tverrsnittsstudier, 10 prospektive studier og fem eksperimentelle studier fant Malik et al overbevisende epidemiologiske og eksperimentelle holdepunkter for at et øket inntak av sukkerholdig brus er assosiert med overvekt og fedme (67).

Det antas at energi i flytende form (som i sukkerholdig brus) er mindre tilfredsstillende enn i fast føde, og at resultatet er økt inntak. En serie metaanalyser viser en klar positiv sammenheng mellom sukkerinntak og økningen av kroppsfett, men den sterkeste assosiasjonen har vært mellom et høyt inntak av sukkerholdig brus, fedmeutvikling og risiko for type 2 diabetes (68).

En sammenheng mellom et høyt brusinntak og metabolsk syndrom ble imidlertid ikke funnet i studien av data fra deltakere i ARIC-studien (25). Det fant heller ikke Gibson i et review av 44 studier, 40 observasjonsstudier og fire intervensjonsstudier. Her var det vanskelig å trekke konklusjoner på grunn av lav kvalitet på studiene, mangel på en klar beskrivelse av metodene og inkonsekvens i statistiske målinger og tolkninger (26). Forshee rapporterte heller ikke om en statistisk signifikant link mellom brus og vektoppgang (27).

Ifølge et review som har gjort en oversikt over 20 andre review (5 metaanalyser, 3 kvalitative review og 12 kvalitative ikke-systematiske review), er det en klar sammenheng mellom hvem som støtter studien og forfatterens konklusjoner. Oversikter som er sponset av industrien konkluderer lettere med at holdepunkter som støtter en sammenheng mellom inntak av sukkerholdig brus og vektoppgang og risiko for diabetes ikke er sterk nok, og at det må mer forskning til for å konkludere. I oversikter støttet av kilder uten tilknytning til industrien, var holdepunktene for en sammenheng mye sterkere. Interessekonflikter har ikke alltid med økonomi å gjøre, de kan oppstå på grunn av personlige og akademiske interesser, eller ha utspring i politisk tilhørighet (11).

Hvordan forskningsspørsmålet er definert, hvilke studier som er inkludert i oversikten, studiepopulasjonene og hvilke resultater og sammenligninger som er analysert har også betydning for konklusjonen. Ulike konklusjoner kan også ha sammenheng med hvordan resultatet er fremstilt og tolket (11).

Type kosthold, fiber og magnesium

I dette MPH-arbeidet var vegetarianere bedre beskyttet mot diabetes enn ikke-vegetarianere. Veganere hadde bare halvparten så mye diabetes som ikke-vegetarianere. Et kosthold rikt på helkorn, frukt, grønnsaker, belgfrukter og nøtter, med lite raffinert korn, rødt og bearbeidet kjøtt og brus har vist seg å redusere risiko for diabetes. En studie på diabetes, vekt og ulike typer vegetarisk kosthold sammenlignet med et ikke-vegetarisk, gjorde de samme funnene som er konklusjonen i denne studien på vanlig brus og lettbrus, at det strengeste vegetariske kostholdet halverer risikoen for diabetes (9,52). Det er grunn til å tro at denne populasjonen er annerledes enn den generelle befolkningen fordi mange her har større kunnskap om kosthold og helse enn andre, også på tvers av utdanningslengde.

Studien viste at inntak av fiber beskyttet mot diabetes, og at effekten var dose-responsavhengig. Dette er i samsvar med tidligere forskning som viser at inntak av fiber, vektreduksjon og økt fysisk aktivitet minsker risiko for diabetes (69). I en gruppe hvor nesten femti prosent er vegetarianere og den andre halvdelen ikke spiser store mengder kjøtt, er det naturlig at fiberinntaket er høyt og moderer effekten av brusinntak.

Tidligere undersøkelser har vist at et lavt inntak av magnesium var assosiert med metabolsk syndrom, insulinresistens og diabetes type 2 (16). I metaanalyser gir magnesium redusert risiko for diabetes, mest uttalt hos overvektige enn hos normalvektige (9). Resultatene av MPH-arbeidet viser samsvar med disse observasjonene. Inntak over 700 mg magnesium daglig reduserte risiko for diabetes type 2, og at den var konstant i alle modeller. Gode kilder til magnesium er helkorn, spinat, nøtter, belgfrukter og poteter, mat som vegetarianere spiser mye av.

Livsstilsfaktorer

At mosjon reduserer risiko for diabetes, er kjent fra tidligere forskning, som The Finnish Diabetes Prevention Study, en intervensjonsstudie som viste at diabetes type 2 kunne forebygges ved hjelp av livsstilsendring (70). Schulze et al kontrollerte for endringer i fysisk aktivitet og fant at kvinner med et høyt inntak av brus var mindre fysisk aktive (56). Effekten

av mosjon var signifikant i analysene uten KMI, men ikke når KMI var med i modellen. Dette tyder på at iallfall noe av effekten av mosjon går via KMI.

Utdannelse ble også mer signifikant negativt assosiert med diabetes uten KMI i modellene for lettbrus og vanlig brus. Med KMI svekkes denne effekten litt. Reduksjonen i sammenheng tyder på at noe av effekten brus har på diabetes går via KMI. Så det er grunn til å tro at KMI er en del av årsaksbildet når det gjelder utvikling av diabetes. At effekten blir delt via KMI.

Etter å ha justert for KMI forsvant effekten av kjønn, noe som tyder på at KMI var en konfunder for kjønn.

Hypertensjon var en sterk risikofaktor for diabetes i modellen med KMI, med 72 % økning i risiko, mens diagnosen i modellen uten KMI ga 138 % økning. Det tyder på at hypertensjon er forbundet med høy KMI.

De som er opptatt av en sunn livsstil, praktiserer gjerne flere gode vaner slik at effekten akkumuleres, og de som drikker brus, har en større tendens til å røyke, spise mer junkfood, mosjonere mindre og ha et høyere totalt energiinntak (71).

Styrker og svakheter ved undersøkelsen

Deltakerdataene til dette MPH-eksamensarbeidet er hentet fra en populasjon som ikke er typiske i andre prospektive studier. Potensielle konfundere mellom inntak av begge brustypene og diabetes ble redusert på grunn av minimal bruk av tobakk og alkohol, som begge øker risiko for diabetes. I tillegg er konfundering pga. inntak av rødt kjøtt, som er en signifikant risikofaktor for diabetes (72) redusert i denne studien på grunn av et høyt antall vegetarianere og et generelt lavere inntak av rødt kjøtt sammenlignet med den generelle befolkningen.

Variasjonen i kostholdet blant deltakerne er stor. Cirka 40-50 prosent er vegetarianere og resten spiser kjøtt og fisk i varierende grad. Den store variasjonen i kosthold gjør også at det er uvanlig stor variasjon i inntak av enkelte matvarer og næringsstoffer som f.eks. vitamin D, kalsium, meieriprodukter, nøtter og linolensyre (omega-3). Disse forskjellene gir stor statistisk styrke når man studerer sammenhenger mellom kosthold og kronisk sykdom (53).

De aller fleste deltakerne er ikke-røykere og omtrent 80 % har aldri røykt, og de aller fleste bruker ikke alkohol. Dermed er to av de viktige konfunderende faktorene for sykdom i stor grad eliminert i denne studien (53).

Spørreskjemaet var godt utviklet og omfattende, med mye informasjon både om kosthold, tidligere sykdommer og sosio-demografiske faktorer. Det er stor spredning blant deltakeren fordi de kommer fra alle de 50 statene i USA samt fra 5 provinser i Canada. Videre har ca 26

% afrikansk avstamning, noe som gjør det mulig å studere risiko blant denne etniske gruppen separat (53).

Informasjon om kosthold og fysisk aktivitet er validert gjennom en stor studie av et randomisert utvalg på 1100 fra AHS-2 kohorten. Disse ble invitert til egne klinikker som ble holdt i menighetshus rundt omkring i USA. Informasjon om insidente krefttilfeller og dødelighet er innhentet fra kreftregistre i hver stat og fra Nasjonalt dødsregister (53).

Kohorten inkluderer ikke personer som var yngre enn 30 år ved start og den kan derfor ikke adressere risiko for diabetes med brusdriking i yngre alder. Insidensen av diabetes er basert på selvrapportering av diagnostisert sykdom. Slike data lider ofte under tilfeldige og systematiske feil. Målefeil som svekker estimater av relativ risiko i studier av kosthold og sykdomsrisiko oppstår ved selvregistrering av kosthold i store kohortstudier (73). Målefeil gjør at ulike studier kan komme til forskjellige konklusjoner. Det er derfor viktig å evaluere i hvilken utstrekning et spørreskjema måler sanne inntak. En måte å evaluere hvordan dette er laget og fungerer er gjennom en valideringsstudie hvor 24 timers kostregistrering per telefon sammenlignes med FFQ. Valideringsstudien skal vurdere om næringsinntaket som registreres gjennom FFQ, gjenspeiler faktisk inntak (55).

Valideringsstudier på selvrapportert diabetes viser få falske positive resultater for nye tilfeller (10,52,56). Selvrapportering av kosthold innebærer alltid en viss grad av målefeil. Selv 24 timers recall er usikkert. Men dette er det beste man har, og på gruppebasis ser det ut til å kunne predikere sykdom (54,55).

En annen svakhet er at vi bare har informasjon om brusdriking ved start og ikke oversikt over hvor lenge og hvilke mengder de har drukket tidligere, eller om drikkemønsteret for brus har endret seg i oppfølgingsperioden. Deltakerne i studien er ikke representative for den generelle befolkningen. De er mer helsebevisste og har færre determinanter for diabetes type 2. Men når disse likevel får diabetes, er det en indikasjon på at sannsynligheten er tilstede for at assosiasjonen mellom lettbrus, vanlig brus og diabetes vil være enda større i den generelle befolkningen. Studien vil derfor være svært anvendbar uansett i hvilken befolkningsgruppe den repeteres.

KONKLUSJON

Daglig inntak av lettbrus ga signifikant økt risiko for diabetes enten det justeres for KMI eller ikke. Det var ikke lenger en sammenheng mellom vanlig brus og diabetes etter å ha justert KMI og livsstilsvariabler. Dose respons effekten ser ut til å være sterkere for lettbrus enn for vanlig brus både når brustypene vurderes hver for seg og når begge brustyper er med i samme modell. Lav utdanning og kjent høyt blodtrykk økte risikoen for å utvikle diabetes. Diabetes var også mer utbredt blant de som ikke er hvite. I forhold til det generelle kostholdet, viste

studien at personer som har et vegetarisk kosthold, og særlig veganere, har betydelig lavere risiko for utvikling av diabetes enn ikke-vegetarianere. Videre var et kosthold med lavt fiberinntak og et lavt magnesiuminntak forbundet med høyere risiko for diabetes.

Kunstige søtningsstoffer ble i utgangspunktet introdusert for å redusere kaloriinntaket og normalisere blodsukkeret men likevel tilfredsstille behovet for søt smak. Funnene fra MPH-studien tyder imidlertid på at de kan ha bidratt til å øke fedme- og diabetesepidemien de var ment å skulle bekjempe.

Inntak av lettbrus og brus er både direkte og indirekte (gjennom overvekt og fedme) knyttet til økt risiko for diabetes type 2. For å dempe diabetesepidemien er en ernæringsstrategi i form av å begrense inntaket av lettbrus og brus viktig. Lettbrus markedsføres fremdeles som et sunnere alternativ til vanlig brus selv om studier konkluderer forskjellig når det gjelder hvilken effekt lettbrus har på risiko for utvikling av diabetes type 2. Både denne og andre studier viser at søtningsstoffer bør begrenses enten de gir energi eller ikke. Det er fremdeles behov for mer forskning, men vi har allerede tilstrekkelig kunnskap til å iverksette en folkehelsestrategi for å redusere inntak av søte drikker som et bidrag til en sunnere livsstil. Å erstatte søte drikker med vann, er kanskje det beste, enkleste og billigste tiltaket.

Negative konsekvenser av inntak av lettbrus bør ikke tolkes slik at sukker er å foretrekke fremfor kunstige søtningsstoffer. Det trengs mer forskning på metabolske konsekvenser av kunstige søtningsstoffer.

Takk

Jeg vil takke professor Synnøve Fønnebø ved Loma Linda University som har gjort denne studien mulig ved hjelp av data fra AHS-2 studien. Takk for oppmuntring, enorm tålmodighet og kunnskapen du har delt, og takk til deg og statistiker Keiji Oda for uvurderlig hjelp med statistikken.

Dette har vært en lang og krevende prosess, frustrerende, lærerikt og utfordrende, men jeg gleder meg til å jobbe videre med dere med hensyn til en artikkel.

Takk til kunnskapsrike og dyktige professor og overlege ved Oslo Universitetssykehus, Serena Tonstad, for fremragende veiledning, verdifull hjelp, nyttige innspill og gode råd.

Takk til tålmodige kollegaer, en støttende mann og mine barn som har vært heiagjeng.

REFERANSER

- (1) Helse- og omsorgsdepartementet. Stortingsmelding nr. 16 (2002-2003). Resept for et sunnere Norge. 1.3.9 Type 2 diabetes. Available at: <http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/regpubl/stmeld/20022003/stmeld-nr-16-2002-2003-/14/3/9.html?id=328764>. Accessed July/15.
- (2) Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011 Jul 2;378(9785):31-40.
- (3) Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004 May;27(5):1047-1053.
- (4) Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011 Dec;94(3):311-321.
- (5) World Health Organization. Global health risk. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. 2009; Available at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf?ua=1.
- (6) Te Morenga L, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ* 2012 Jan 15;346:e7492.
- (7) Helsedirektoratet. Forebygging, utredning og behandling av overvekt og fedme hos voksne. Nasjonale retningslinjer for promørehelsetjenesten. Available at: <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-for-forebygging-utredning-og-behandling-av-overvekt-og-fedme-hos-voksne/Publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-for-forebygging-utredning-og-behandling-av-overvekt-og-fedme-hos-voksne.pdf>.
- (8) Bahr R. Aktivitetshåndboken. Fysisk aktivitet i forebygging og behandling. In: Rössner S, editor. Overvekt og fedme: Helsedirektoratet; 2008. p. 466-483.
- (9) Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet* 2014 Jun 7;383(9933):1999-2007.
- (10) Palmer JR, Boggs DA, Krishnan S, Hu FB, Singer M, Rosenberg L. Sugar-sweetened beverages and incidence of type 2 diabetes mellitus in African American women. *Arch Intern Med* 2008 Jul 28;168(14):1487-1492.
- (11) Massougbodji J, Le Bodo Y, Fratu R, De Wals P. Reviews examining sugar-sweetened beverages and body weight: correlates of their quality and conclusions. *Am J Clin Nutr* 2014 May;99(5):1096-1104.
- (12) Bes-Rastrollo M, Sabate J, Jaceldo-Siegl K, Fraser GE. Validation of self-reported anthropometrics in the Adventist Health Study 2. *BMC Public Health* 2011 Apr 5;11:213-2458-11-213.
- (13) Diabetesforbundet. Diabetes type 2: Majoriteten av de som har diabetes, har diabetes type 2. Available at: <http://www.diabetes.no/Diabetes+type+2.9UFRnQ4P.ips>. Accessed 03/03, 2014.

- (14) Vazquez G, Duval S, Jacobs DR, Jr, Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev* 2007;29:115-128.
- (15) Salas-Salvado J, Bullo M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014 Jan 7;160(1):1-10.
- (16) Heer M, Egert S. Nutrients other than carbohydrates: their effects on glucose homeostasis in humans. *Diabetes Metab Res Rev* 2014 Feb 8.
- (17) Vartanian LR, Schwartz MB, Brownell KD. Effects of soft drink consumption on nutrition and health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health* 2007 Apr;97(4):667-675.
- (18) World Health Organization. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases: Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. Geneva, World Health Org. 2002. 2002;Tech. Rep. Ser., no, 916.
- (19) Guthrie JF, Morton JF. Food sources of added sweeteners in the diets of Americans. *J Am Diet Assoc* 2000 Jan;100(1):43-51, quiz 49-50.
- (20) National Academy of Sciences and Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. Washington, DC: N.A. Press. 2002.
- (21) Fitch C, Keim KS, Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet* 2012 May;112(5):739-758.
- (22) Brownell KD, Farley T, Willett WC, Popkin BM, Chaloupka FJ, Thompson JW, et al. The public health and economic benefits of taxing sugar-sweetened beverages. *N Engl J Med* 2009 Oct 15;361(16):1599-1605.
- (23) Basu S, McKee M, Galea G, Stuckler D. Relationship of soft drink consumption to global overweight, obesity, and diabetes: a cross-national analysis of 75 countries. *Am J Public Health* 2013 Nov;103(11):2071-2077.
- (24) Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation* 2007 Jul 31;116(5):480-488.
- (25) Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation* 2008 Feb 12;117(6):754-761.
- (26) Gibson S. Sugar-sweetened soft drinks and obesity: a systematic review of the evidence from observational studies and interventions. *Nutr Res Rev* 2008 Dec;21(2):134-147.
- (27) Forshee RA, Anderson PA, Storey ML. Sugar-sweetened beverages and body mass index in children and adolescents: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2008 Jun;87(6):1662-1671.
- (28) American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc* 2004 Feb;104(2):255-275.

- (29) Fagherazzi G, Vilier A, Saes Sartorelli D, Lajous M, Balkau B, Clavel-Chapelon F. Consumption of artificially and sugar-sweetened beverages and incident type 2 diabetes in the Etude Epidemiologique aupres des femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Am J Clin Nutr* 2013 Mar;97(3):517-523.
- (30) Swithers SE. Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements. *Trends Endocrinol Metab* 2013 Sep;24(9):431-441.
- (31) Mattes RD, Popkin BM. Nonnutritive sweetener consumption in humans: effects on appetite and food intake and their putative mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2009 Jan;89(1):1-14.
- (32) Brown RJ, de Banate MA, Rother KI. Artificial sweeteners: a systematic review of metabolic effects in youth. *Int J Pediatr Obes* 2010 Aug;5(4):305-312.
- (33) Bleich SN, Wolfson JA, Vine S, Wang YC. Diet-beverage consumption and caloric intake among US adults, overall and by body weight. *Am J Public Health* 2014 Mar;104(3):e72-8.
- (34) Raben A, Richelsen B. Artificial sweeteners: a place in the field of functional foods? Focus on obesity and related metabolic disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012 Nov;15(6):597-604.
- (35) de Koning L, Malik VS, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened and artificially sweetened beverage consumption and risk of type 2 diabetes in men. *Am J Clin Nutr* 2011 Jun;93(6):1321-1327.
- (36) Murphy SP. The state of the science on dietary sweeteners containing fructose: summary and issues to be resolved. *J Nutr* 2009;139:1269S-1279S.
- (37) Rippe JM, Angelopoulos TJ. Sucrose, high-fructose corn syrup, and fructose, their metabolism and potential health effects: what do we really know? *Adv Nutr* 2013 Mar 1;4(2):236-245.
- (38) Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr* 2004 Apr;79(4):537-543.
- (39) Ferder L, Ferder MD, Insera F. The role of high-fructose corn syrup in metabolic syndrome and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2010 Apr;12(2):105-112.
- (40) Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2014 May;30(5):503-510.
- (41) Forshee RA, Storey ML, Allison DB, Glinsmann WH, Hein GL, Lineback DR, et al. A critical examination of the evidence relating high fructose corn syrup and weight gain. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2007;47(6):561-582.
- (42) Melanson KJ, Angelopoulos TJ, Nguyen V, Zukley L, Lowndes J, Rippe JM. High-fructose corn syrup, energy intake, and appetite regulation. *Am J Clin Nutr* 2008 Dec;88(6):1738S-1744S.
- (43) Luo J, Rossouw J, Tong E, Giovino GA, Lee CC, Chen C, et al. Smoking and diabetes: does the increased risk ever go away? *Am J Epidemiol* 2013 Sep 15;178(6):937-945.
- (44) Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer
Forebygging, utredning og behandling av overvekt og fedme hos voksne. Available at: <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal->

[faglig-retningslinje-for-forebygging-utredning-og-behandling-av-overvekt-og-fedme-hos-voksne/Publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-for-forebygging-utredning-og-behandling-av-overvekt-og-fedme-hos-voksne.pdf](http://www.ssb.no/emner/03/01/helseforhold/(2010)).

(45) Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014 May 28.

(46) Statistisk sentralbyrå. Helseforhold, levekårsundersøkelsen 2012. 2013; Available at: [http://www.ssb.no/emner/03/01/helseforhold/\(2010\)](http://www.ssb.no/emner/03/01/helseforhold/(2010))). Accessed Mars 15, 2014.

(47) Norwegian Scientific Committee for Food Safety (VKM). Risk assessments of aspartame, acesulfame K, sucralose and benzoic acid from soft drinks, “saft”, nectar and flavoured water. 2013 March 24 2014.

(48) EFSA completes full risk assessment on aspartame and concludes it is safe at current levels of exposure. 2013; Available at: <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/131210> [htm](#). Accessed 10 December, 2013.

(49) Sicree R SJ. Type 2 diabetes: An epidemic or not, and why it is happening. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2007;1:75-76-81.

(50) Hu FB. Resolved: there is sufficient scientific evidence that decreasing sugar-sweetened beverage consumption will reduce the prevalence of obesity and obesity-related diseases. *Obes Rev* 2013 Aug;14(8):606-619.

(51) Fraser GE. Diet, Life Expectancy and Chronic Disease. *Studies of Seventh-day Adventists and Other Vegetarians*. First ed. New York: Oxford University Press; 2003.

(52) Tonstad S, Butler T, Yan R, Fraser GE. Type of vegetarian diet, body weight, and prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009 May;32(5):791-796.

(53) Butler TL, Fraser GE, Beeson WL, Knutsen SF, Herring RP, Chan J, et al. Cohort profile: The Adventist Health Study-2 (AHS-2). *Int J Epidemiol* 2008 Apr;37(2):260-265.

(54) Jaceldo-Siegl K, Knutsen SF, Sabate J, Beeson WL, Chan J, Herring RP, et al. Validation of nutrient intake using an FFQ and repeated 24 h recalls in black and white subjects of the Adventist Health Study-2 (AHS-2). *Public Health Nutr* 2010 Jun;13(6):812-819.

(55) Jaceldo-Siegl K, Fan J, Sabate J, Knutsen SF, Haddad E, Beeson WL, et al. Race-specific validation of food intake obtained from a comprehensive FFQ: the Adventist Health Study-2. *Public Health Nutr* 2011 Nov;14(11):1988-1997.

(56) Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA* 2004 Aug 25;292(8):927-934.

(57) Allison PD. *Survival Analysis Using SAS: A Practical Guide*, second Edition. Cary, NC: SAS Institute Inc. 2010.

- (58) Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health* 1989 Mar;79(3):340-349.
- (59) Nettleton JA, Lutsey PL, Wang Y, Lima JA, Michos ED, Jacobs DR, Jr. Diet soda intake and risk of incident metabolic syndrome and type 2 diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2009 Apr;32(4):688-694.
- (60) Bellisle F, Drewnowski A. Intense sweeteners, energy intake and the control of body weight. *Eur J Clin Nutr* 2007 Jun;61(6):691-700.
- (61) Rudenga KJ, Small DM. Amygdala response to sucrose consumption is inversely related to artificial sweetener use. *Appetite* 2012 Apr;58(2):504-507.
- (62) Swithers SE, Davidson TL. A role for sweet taste: calorie predictive relations in energy regulation by rats. *Behav Neurosci* 2008 Feb;122(1):161-173.
- (63) Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, Steffen LM, Johnson RK, Reader D, et al. Nonnutritive sweeteners: current use and health perspectives: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2012 Aug;35(8):1798-1808.
- (64) Norwegian Scientific Committee for Food Safety (VKM). Impact on health when sugar is replaced with intense sweeteners in soft drinks, "saft" and nectar. 2007;1.
- (65) Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, Israeli D, Zmora N, Gilad S, Weinberger A, Kuperman Y, Harmelin A, Kolodin-Gal I, Shapiro H, Halpern Z, Segal E, Elinav E. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 2014 17. september 2014.
- (66) Angelopoulos TJ, Lowndes J, Zukley L, Melanson KJ, Nguyen V, Huffman A, et al. The effect of high-fructose corn syrup consumption on triglycerides and uric acid. *J Nutr* 2009 Jun;139(6):1242S-1245S.
- (67) Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006 Aug;84(2):274-288.
- (68) Te Morenga L, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ* 2012 Jan 15;346:e7492.
- (69) Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001 May 3;344(18):1343-1350.
- (70) Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003 Dec;26(12):3230-3236.
- (71) Kvaavik E, Andersen LF, Klepp KI. The stability of soft drinks intake from adolescence to adult age and the association between long-term consumption of soft drinks and lifestyle factors and body weight. *Public Health Nutr* 2005 Apr;8(2):149-157.

(72) Aune D, Ursin G, Veierod MB. Meat consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia* 2009 Nov;52(11):2277-2287.

(73) Fraser GE. A search for truth in dietary epidemiology. *Am J Clin Nutr* 2003 Sep;78(3 Suppl):521S-525S.

Vedlegg

Godkjenning fra Institutional Review Board – etisk komite

Abstract, norsk

Abstract, engelsk

