

Mjölprotein för starka ben

En systematisk översiktsartikel

Josefin Nyberg och Sara West

Examensarbete 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Hanna Olausson
Examinator: Anna Winkvist
2011-05-25

Sahlgrenska akademien



Sahlgrenska Akademien
vid Göteborgs universitet
Avdelningen för klinisk näringslära

Sammanfattning

Titel: Mjölksprotein för starka ben
Författare: Josefin Nyberg, Sara West
Handledare: Hanna Olausson
Examinator: Anna Winkvist
Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete: Examensarbete, 15 hp
Datum: 2011-05-25

Bakgrund: Osteoporos är en skelettsjukdom som ökar risken för frakturer. Sjukdomen i sig är asymtomatisk men frakturerna som uppkommer leder till morbiditet och ökad mortalitet. I Sverige beräknas en tredjedel av kvinnorna i åldrarna 70-79 år ha osteoporos i höften och förekomsten förväntas öka i och med att Sverige får en allt äldre befolkning. En strategi för att minska risken för frakturer är att öka bentätheten. På senare år har det gjorts flera studier som undersökt om komjölksprotein kan öka bentätheten.

Syfte: Att undersöka om intag av komjölksprotein påverkar benremodelleringen och/eller ger ökad bentäthet hos unga människor, vilket skulle kunna leda till ett högre peak bone mass.

Sökväg: Sökningar i PubMed och Scopus efter originalartiklar utfördes under april 2011. Sökord som användes var "Milk AND bone mass/density", "Milk protein AND bone mass/density", "Milk basic protein AND bone mass/density".

Urvalskriterier: Originalartiklar på svenska/engelska som undersökt effekten av intag av mjölksprotein på bentätheten med hjälp av Dual energy X-ray absorptiometry (DXA), samt på benremodelleringen med hjälp av biomarkörer inkluderades. Studierna skulle vara humanstudier gjorda på friska män och/eller kvinnor med maxålder 35 år, som ej var gravida eller ammande. Studier som endast undersökt mjölk med berikning utöver standardberikning med vitamin D, samt studier som endast fokuserar på totalt intag av kalcium har uteslutits. Även studier där huvudsyftet ej har varit att undersöka mjölksprotein har uteslutits.

Datainsamling och analys: Artiklar valdes ut enligt uppsatta inklusions- och exklusionskriterier och granskades sedan enligt "Granskningsmall för RCT" utvecklad av Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Studiernas resultat sammanvägdes sedan utifrån "Sammanfattande evidensformulär", som är baserad på GRADE.

Resultat: Tre studier inkluderades varav två visade på signifikant ökning av bentätheten. Två studier såg en minskning av biomarkörer för bennedbrytning som en effekt av interventionen. En studie såg en ökning av biomarkörer för benuppyggnad som en effekt av interventionen.

Slutsats: Underlaget för att besvara huruvida komjölksprotein påverkar benremodelleringen och ger ökad bentäthet hos unga människor, vilket skulle kunna leda till ett högre peak bone mass, är otillräckligt. De inkluderade studierna har brister i sin kvalitet och har uppmätt motstridiga resultat. Större randomiserade kontrollerade studier behövs.

Abstract

Title: Milk protein for strong bones
Author: Josefin Nyberg, Sara West
Supervisor: Hanna Olausson
Examiner: Anna Winkvist
Programme: Dietician study programme, 180/240 ECTS
Type of paper: Examination paper, 15 hp
Date: May 25, 2011

Background: Osteoporosis is a disease in the skeleton which increases the risk of fractures. The disease is asymptomatic but the fractures lead to morbidity and increased mortality. In Sweden one in three women between the age of 70-79 are estimated to have osteoporosis in the hip and the number is expected to increase with an ageing population in Sweden. A strategy to decrease the risk of osteoporosis is to increase bone mineral density (BMD). Recent years several studies have examined if milk protein can affect BMD.

Objective: To investigate if cow milk protein affects the bone remodeling process and/or leads to higher bone density in young humans, which can increase peak bone mass.

Search strategy: Searches have been done in PubMed and Scopus for original articles in April 2011. The keywords used were "Milk AND bone mass/density", "Milk protein AND bone mass/density", "Milk basic protein AND bone mass/density"

Selection criteria: Original articles in Swedish/English that investigated BMD with Dual energy X-ray absorptiometry (DXA) and bone remodeling with biomarkers after intake of milkprotein were included. Only human studies on healthy men and/or women, who were not pregnant or lactating, and in the maximum age of 35 years, were included. Studies who investigated milk enriched more than standard with vitamin D, and studies that only focused on the total intake of calcium were excluded.

Data collection and analysis: The articles were selected according to the decided inclusion and exclusion criteria and were then inspected according to "Granskningsmall för RCT" developed by State preparing for health technology assessment (SBU). The results of the studies were then put together and evaluated according to "Sammanfattande evidensformulär" that is based on GRADE.

Main results: Three studies were included and two of these showed a significant increase of BMD. Two studies demonstrated a decrease in biomarkers for bone resorption as an effect of the intervention. One study demonstrated an increase in biomarkers for bone formation as an effect of the intervention.

Conclusions: The results from the studies are not convincing enough to answer the question if milk protein from cow milk can affect bone remodeling and increase bone density in young humans, which could lead to an increase in peak bone mass. The studies that have been included have quality defects and show conflicting results. Larger randomized controlled trials are necessary.

Förkortningar

BAP Bone-specific alkaline phosphatase

BMD Bone mass density

BMI Body mass index

DXA Dual energy X-ray absorptiometry

MBP Milk basic protein

NTx Cross-linked n-teleopeptides of type1 collagen

QUL Kvantitativ ultraljudsteknik

QCT Kvantitativ datortomografi

RCT Randomiserad kontrollerad studie

SBU Statens beredning för medicinsk utvärdering

SD Standardavvikelse

Innehållsförteckning

INTRODUKTION	5
1.1 BAKGRUND	5
<i>Benets fysiologi</i>	5
<i>Mätning av bentäthet och benomsättning</i>	5
<i>Problemformulering</i>	6
1.2 SYFTE.....	6
1.3 FRÅGESTÄLLNING	6
METOD	7
2.1 DATAINSAMLINGSMETOD.....	7
2.2 ARTIKELGRANSKNING.....	8
RESULTAT	8
3.1 BESKRIVNING AV STUDIERNAS RESULTAT	8
3.2 EVIDENSSUMMERING	13
4. DISKUSSION	13
5. SLUTSATS	16
6. REFERENSER	17
7. BILAGOR	19
BILAGA 1 GRANSKNINGSMALL FÖR RCT	19
BILAGA 2 SAMMANFATTANDE EVIDENSFORMULÄR	24

Introduktion

1.1 Bakgrund

Osteoporos, benskörhet, är en skelettsjukdom som karaktäriseras av förändringar i benvävnadsstrukturen samt minskad bentäthet och hållfasthet. Diagnosen osteoporos fastställs genom att mäta bentätheten uttryckt som ett T-score¹. Vid ett uppmätt T-score som avviker -2,5 standardavvikelse från medelvärdet ställs diagnosen osteoporos. I Sverige beräknas en tredjedel av kvinnorna i åldrarna 70-79 år ha bensköra höfter (1). Benskörhet är asymptomatisk, men frakturerna som uppkommer leder till morbiditet (2) och ökad mortalitet (3). Inom ett år efter en höftfraktur är dödligheten 10-15 % högre än hos de i samma ålder och av samma kön som ej haft en höftfraktur. I Sverige sker ca 70 000 frakturer om året, vilket kostar den svenska sjukvården cirka 3.5 miljarder kronor varje år (1). Förekomsten av osteoporos och osteoporosrelaterade frakturer ökar på grund av att vi lever allt längre (3). Det är högst aktuellt att utreda metoder för att förebygga risken för fraktur. En strategi för att minska risken för frakturer är att öka bentätheten (4) under benets uppbyggande fas för att öka peak bone mass (5), det vill säga den maximala uppbyggnaden av ben som uppnås i 20-30 års ålder (6).

Benets fysiologi

Ben är ett aktivt organ som består av organiskt och oorganiskt material (7). I skelettets ben finns kortikalt ben i det yttre lagret och trabekulärt ben i benets inre delar. Benets grundsubstans, matrix, består av proteiner. Hårdheten och hållfastheten i benet beror på inlagringen av mineralsalter, framför allt kalciumsalter. Cirka 25 % av benvolymen består av mineraler (1). Benets struktur är ständigt i en aktiv omsättningsprocess som domineras av antingen bennedbrytning eller benuppbyggnad, så kallad benremodellering. Under tillväxtåren domineras benomsättningen av uppbyggnad och vid 20-30 års ålder uppnås maximal uppbyggnad, så kallad peak bone mass. Benomsättningen övergår efter peak bone mass till att domineras av nedbrytning (6). Balansen mellan benets uppbyggnad och nedbrytning kan påverkas av flera livsstilsfaktorer. Låg fysisk aktivitet, lågt body mass index (BMI), tobaksrökning, hög alkoholkonsumtion, låg solexponering och kortisonbehandling har visat sig minska bentätheten. Även beståndsdelar i maten kan påverka bentätheten. Ett tillräckligt intag av protein, energi, kalcium samt vitamin D och K påverkar benmassan positivt. Faktorer som inte är påverkbara är ålder, kön, ålder vid menopaus, ärftlighet och etnicitet (1).

Mätning av bentäthet och benomsättning

De metoder som används för att mäta bentäthet och som anses vara tillräckligt vetenskapligt utvärderade är Dual energy X-ray absorptiometry (DXA), kvantitativ ultraljudsteknik (QUL), kvantitativ datortomografi (QCT) och digitaliserade röntgenbilder(1). DXA är referensmetod för diagnos av osteoporos (4).

Det finns även markörer för att mäta benremodelleringen i blod och urin, det vill säga mätning av de biprodukter som bildas vid uppbyggnad respektive nedbrytning av ben. De

¹ T-score: antalet standardavvikelse från medelvärdet av bentätheten för unga och friska vuxna av samma population och kön (1).

används inte i kliniken men däremot i forskningssyfte (8). Till exempel är Cross-linked N-teleopeptides of type 1 collagen (NTx) och Deoxypyridinoline biomarkörer för bennedbrytning medan Osteocalcin och Bone-specific alkaline phosphatase (BAP) är biomarkörer för benbildning (9).

Problemformulering

Svenska livsmedelsverket rekommenderar barn och vuxna att inta en halv liter magra mjölkprodukter per dag (10). Bakgrunden till rekommendationen är att mjölkens höga innehåll av kalcium och D-vitamin bland annat är viktigt för uppbyggnaden av skelett och tänder.

Intag av protein under bildandet av peak bone mass har tillsammans med andra livsstilsfaktorer, så som adekvat fysisk aktivitet och intag av kalcium, visat sig påverka bentätheten positivt (1). En tvärsnittsstudie som undersökte bentäthet och samband med intag av olika proteinkällor visade att intag av protein från mjölk, men ej från kött, gav signifikant ökning av benmineraliseringen. Skillnaden kvarstod efter korrigering för energiintag, kalciumintag och fysisk aktivitet (11). En annan tvärsnittsstudie visade att bentätheten var starkt förknippad med intag av mjölk men ej med intag av andra kalciumkällor (12). I en tredje studie där interventionsgruppen uppmanades att öka sitt intag av mjölkprodukter, medan kontrollgruppen uppmanades att behålla sina matvanor, ökade interventionsgruppens bentäthet i helkropp signifikant mer än kontrollgruppens. Orsakerna till fynden anges vara oklara men studiernas författare hypotiserar kring att det måste vara en okänd komponent i mjölken som har effekt, eller eventuellt en komponent i mjölkproteinet (11,13).

På senare år har det gjorts flera studier som undersökt om det specifika proteinfragmentet milk basic protein (MBP), som förekommer naturligt i vassel i komjölk, kan öka bentätheten (14,15).

1.2 Syfte

Att undersöka om intag av komjölksprotein påverkar benremodelleringen och/eller ger ökad bentäthet hos unga människor, vilket skulle kunna leda till ett högre peak bone mass.

1.3 Frågeställning

Påverkas benremodelleringen och/eller uppnås en högre bentäthet vid intag av komjölksprotein under aktuell tidsperiod för uppbyggnad av peak bone mass?

Metod

2.1 Datainsamlingsmetod

Systematiska sökningar i databaserna PubMed och Scopus utfördes under april 2011, vilket illustreras i tabell 1. Inklusionskriterier var RCT- och kohortstudier som undersökt effekten av intag av komjölkprotein på bentäthet med hjälp av DXA, samt benremodellering med hjälp av biomarkörer. DXA skulle vara det primära effektmåttet eftersom det är referensmetod för diagnos av osteoporos. Biomarkörer var endast sekundärt effektmått. Endast originalartiklar på engelska eller svenska undersöktes. Inklusionskriterierna var humanstudier gjorda på friska män och/eller kvinnor, som ej var gravida eller ammande, med maxålder 35 år. Endast studier där effekten av komjölkprotein har kunnat urskiljas har inkluderats, detta för att slutsats ska kunna dras om komjölkproteinets påverkan på bentäthet och benremodellering. Studier exkluderades om de undersökt mjölk med berikning utöver standardberikning med vitamin D, samt om de endast fokuserade på totalt intag av kalcium. Även studier där huvudsyftet ej har varit att undersöka komjölkprotein har exkluderats.

Studier som ej uppfyllde givna inklusions- och exklusionskriterier uteslöts vilket resulterade i att totalt tre studier hittades som uppfyllde kriterierna. Artiklarna utgör underlag för en systematisk översiktsartikel.

Tabell 1. Översikt över sökningar i databaser under april 2011.

Databas	Datum	Sökord	Avgränsningar	Antal träffar	Antal valda artiklar
PubMed	2011-04-18	Milk AND bone mass	Humans, RCT	46	0
PubMed	2011-04-18	Bone density AND milk	Humans, RCT	86	3
PubMed	2011-04-19	Bone density AND milk basic protein	Humans, RCT	5	(3 dubletter)
PubMed	2011-04-19	Bone mass AND milk basic protein	Humans, RCT	0	0
Scopus	2011-04-19	Bone mass AND milk protein	English, article	35	(1 dublett)
Scopus	2011-04-19	Bone density AND milk protein	English, article, humans, NOT soy bean protein/-s	19	(3 dubletter)
Scopus	2011-04-19	Bone mass AND milk basic protein	English, article	0	0
Scopus	11-04-19	Bone density AND milk basic protein	English, article, humans	5	(3 dubletter)
Scopus	2011-04-19	Bone density AND milk	English, article, RCT, humans, NOT	14	(3 dubletter)

			soybeans protein/-s		
Scopus	2011-04-19	Bone mass AND milk	English, article, RCT, humans, NOT soybeans protein/-s	18	0
PubMed	2011-04-27	Bone mass AND milk AND cohort	Humans, English, Swedish	14	0
PubMed	2011-04-27	Bone density AND milk AND cohort	Humans, English, Swedish	14	0
PubMed	2011-04-27	Bone density AND milk basic protein	Humans, English, Swedish	8	0
PubMed	2011-04-27	Bone mass AND milk basic protein	Humans, English, Swedish	3	0

2.2 Artikelgranskning

Artiklarna granskades enligt "Granskningsmall för RCT" utvecklad av Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), se bilaga 1. Faktorer som kunde sänka en studies kvalitet var till exempel oklarheter i storlek på bortfall, att studien var oblandad, svårigheter att följa studiedeltagarnas väg genom studien, bristande följsamhet, bristande rapportering av effektmått samt eventuella intressekonflikter. Författarna till översiktsartikeln granskade först artiklarna enskilt och kom sedan fram till ett gemensamt omdöme för varje artikel. Den sammanlagda evidensen för de tre ingående artiklarna bedömdes sedan gemensamt av författarna enligt "Sammanfattande evidensformulär" från Sahlgrenska Akademin på Göteborgs universitet, se bilaga 2. Mallen utgår från att randomiserade kontrollerade studier (RCT) har ett högt evidensvärde men evidensvärdet kan sedan sänkas på grund av allvarliga begränsningar. Exempel på sådana begränsningar är brister i den interna validiteten (randomiseringsförfarande, storlek på bortfall, blinding osv.), osäkerhet i den externa validiteten (överförbarhet till populationen), bristande överensstämmelse mellan studiernas resultat samt risk för publikationsbias.

Resultat

3.1 Beskrivning av studiernas resultat

Studiernas resultat är sammanfattade i tabell 2.

Zou Z-Y et al. 2009 (Medelhög studiekvalitet)

Deltagarna i studien stratifierades in i tre grupper baserat på kroppsvikt, längd, BMI och bentäthet. Deltagarna uppmanades att dagligen inta antingen ingenting (kontrollgruppen) eller en flaska med 250 ml komjölk (mjölkgruppen), vilket naturligt innehöll 12,5 mg MBP, eller en flaska med 250 ml komjölk och 40 mg MBP tillsatt (MBP-gruppen), vilket totalt gav 52,5 mg MBP

Helkroppsben tätheten ökade signifikant i alla grupper efter åtta månader jämfört med baseline, se tabell 2. Ingen signifikant förändring av ben tätheten i ländryggen uppmättes i de tre grupperna jämfört med värdena från baseline. I mjölkgruppen minskade bennedbrytningsmarkören s-NTx² signifikant efter sex månaders intervention jämfört med baseline (p=0,048), likaså i MBP-gruppen efter åtta månader (p=0,040). I kontrollgruppen var nivåerna oförändrade. Nivåerna av s-NTx var signifikant lägre i MBP-gruppen jämfört med kontrollgruppen efter tre (p=0,002) och åtta månader (p=0,017).

Ingen signifikant skillnad observerades i intag av energi, protein, fosfor, magnesium, D-vitamin, K-vitamin eller C-vitamin mellan grupperna under studietiden. Medelvärdet från intag av kalcium var signifikant högre i mjölk- och MBP-gruppen än i kontrollgruppen. Inget signifikant samband mellan ben tätheten och vitamin- och mineralintag hittades i de tre grupperna. Två deltagare i mjölkgruppen och en i MBP-gruppen hoppade av studien för att de inte genomförde interventionen. Ingen utav deltagarna rapporterade om några biverkningar (16).

Uenishi K et al. 2006 (Medelhög studiekvalitet)

Deltagarna i studien stratifierades efter kroppsvikt, längd, BMI och ben täthet in i två studiegrupper. Därefter instruerades deltagarna att dricka en flaska (50 ml) dagligen antingen med 40 mg MBP eller med placebo.

Efter sex månaders intervention sågs en signifikant ökning av ben täthet i ländryggen i båda grupperna. Interventionsgruppens ben täthet ökade med 1,57 % vilket var signifikant högre jämfört med kontrollgruppens ökning som var 0,13 % (p=0,042). Benbildningsmarkören Osteocalcin var signifikant högre i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen vid studiens slut jämfört med baselinevärdena (p=0,033). Koncentrationerna av bennedbrytningsmarkören u-NTx var signifikant lägre i interventionsgruppen jämfört med i kontrollgruppen (p=0,038).

Det fanns ingen signifikant skillnad i intag av energi, kalcium, fosfor, magnesium, D-vitamin, K-vitamin och C-vitamin mellan grupperna under studietiden. Inget signifikant samband hittades mellan ben täthet i ländrygg och intag av vitaminer och mineraler. Ingen utav deltagarna hoppade av eller rapporterade om några biverkningar (17).

Aoe S et al. 2001 (Medelhög studiekvalitet)

Deltagarna i studien stratifierades efter kroppsvikt, längd, BMI och ben täthet in i två grupper. Deltagarna i studien instruerades att dricka en flaska (50 ml) dagligen, interventionsgruppen fick en dryck innehållande 40 mg MBP och kontrollgruppen fick en placebodyck.

Efter sex månaders intervention hade ben tätheten i vänster häl ökat i båda grupperna (p=0,0001) jämfört med värden från från baseline. Ökningen i interventionsgruppen var signifikant högre än i kontrollgruppen (p=0,0496). Benbildningsmarkören BAP minskade i båda grupperna jämfört med baseline (p=0,0207) och benbildningsmarkören Osteocalcin ökade i båda grupperna (p=0,0001) jämfört med baseline och det fanns inga signifikanta skillnader mellan grupperna. Bennedbrytningsmarkören u-NTx var lägre i interventionsgruppen än i kontrollgruppen efter tre månader (p=0,0074) och vid studiens slut

²

S-NTx = Serum-Cross-linked n-teleopeptides of type1 collagen
U-NTx = Urinary-Cross-linked n-teleopeptides of type1 collagen

efter sex månader ($p=0,0244$). Bensedbrytningsmarkören Deoxypyridinoline var lägre i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen ($p=0,0494$) vid studiens slut.

Ingen signifikant skillnad i intag av kalcium, fosfor, magnesium, D-vitamin, K-vitamin och C-vitamin sågs mellan grupperna under studietiden. Inget signifikant samband mellan bentäthet i vänster häl och intag av vitaminer och mineraler hittades. Ingen utav deltagarna hoppade av eller rapporterade om några biverkningar (9).

Tabell 2. Sammanfattande tabell av inkluderade studier

Författare, år	Studie-design	Studie-population	Intervention	Helkropps-BMD	Ländryggs-BMD	Övriga BMD	Benbildnings-markörer	Benedbrytnings-markörer	Studiekvalité**
Zou Z-Y et al., 2009 (16)	RCT	Kina 81 Kvinnor 19,6 år ± 0,6 år I1: n = 28 I2: n = 29 K: n = 24	8 månader Okt-juni I1: Mjölkk 250 ml* I2: Mjölkk 250 ml* med 40 mg MBP tillsatt K: ingenting	Δ I1: +2,63% (p=0,000) Efter 8 mån Δ I2: +2,19% (p=0,005) Efter 8 mån Δ K: +1,61% (p=0,015) Efter 8 mån Ej signifikant skillnad mellan grupperna efter 8 mån (x)	Δ Ej signifikanta i och mellan grupperna efter 8 mån (x)	<u>Δ Distala Radius</u> ej signifikanta i grupperna efter 8 mån (x)	<u>Δ BAP</u> ej signifikanta mellan grupperna efter 3,6 och 8 mån (x)	<u>s-NTx</u> Δ I1: lägre efter 6 mån (p=0,048) Δ I2: lägre efter 8 mån (p=0,040) Δ K: Oförändrade nivåer (x) I2: lägre jämfört med kontrollgrupp efter 3 mån (p=0,002) och efter 8 mån (p=0,017) Inga skillnader mellan I1 och I2 efter 6 och 8 mån (x)	Medel
Uenishi K et al., 2006 (17)	RCT	Japan 35 Kvinnor 21,3 ±1,2 år I: n = 17 K: n = 18	6 månader Apr-okt I: Dryck med MBP 40 mg K: Placebo	□	Δ I: +1,57% efter 6 mån (x) Δ K: +0,13% efter 6 mån (x) Skillnad mellan grupperna efter 6 mån (p= 0.042)	□	<u>Δ Osteocalcin</u> I: större ökning jämfört med kontrollgrupp efter 6 mån (p=0,033)	<u>Δ u-NTx</u> I: minskade mer jämfört med kontrollgrupp efter 6 mån (p=0,038)	Medel

Aoe S et al., 2001 (9)	RCT	Japan 33 Kvinnor 28,8 ±8,7 år I: n = 17 K: n = 16	6 månader Aug-jan I: Dryck med MBP 40 mg K: Placebo	□	□	<u>BMD vänster</u> <u>hül</u> ΔI:+3,42% efter 6 mån (×) ΔK:+2,01% efter 6 mån (×) Skillnad mellan grupperna efter 6 mån (p= 0,042)	<u>Δ Osteocalcin</u> ökade i båda grupperna efter 6 mån (p=0,0001) men inga signifikanta skillnader mellan grupperna efter 6 mån (×) <u>Δ BAP</u> ökade i båda grupperna efter 6 mån (p=0,0207) men inga signifikanta skillnader mellan grupperna efter 6 mån (×)	<u>u-NTx</u> I: lägre jämfört med kontrollgrupp efter 3 månader (p=0,0074) och 6 mån (p=0,0244) <u>Deoxypyridinoline</u> I: lägre jämfört med kontrollgrupp efter 6 mån (p=0,0494)	Medel
----------------------------------	-----	---	---	---	---	--	--	---	-------

Medelvärde ±SD

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

BMD = Bone mineral density

BAP = Bone-specific alkaline phosphatase

* = 250 ml mjölk innehåller 12,5 mg MBP

MBP = Milk basic protein

s-NTx = Cross-linked n-teleopeptides of type1 collagen i serum

u-NTx = Cross-linked n-teleopeptides of type1 collagen i urin

Δ = förändring jämfört med baseline

** = Enligt Granskningsmall för RCT, se bilaga 1

I = Interventionsgrupp

K = Kontrollgrupp

mån = månader

× = inget p-värde angivet

□ = mättes ej

3.2 Evidenssummering

Evidenssummering från de tre ingående RCT-studierna enligt ”Sammanfattande evidensformulär” från Sahlgreńska akademien på Göteborgs Universitet (se bilaga 2) har uppskattats till Måttlig evidensstyrka (+++), för ökad bentäthet och minskad bennedbrytning, samt Låg evidensstyrka (++) för ökad benbildning, vilket illustreras i tabell 3. Den måttliga evidensen orsakas av att underlaget baseras på ett fåtal studier vilket ledet till att antalet studier som är gjorda av samma forskargrupp blir hög, vilket sänker evidenssummeringen något. Evidenssummeringen sänks även av att några av forskarna som som deltagit i studierna är anställda på det företaget som tillverkar MBP.

Tabell 3. Evidenssummering enligt ”Sammanfattande evidensformulär” från Sahlgreńska akademien, GU (se bilaga 2)

Effektmått	Bentäthet	Benbildningsmarkörer	Bennedbrytningsmarkörer
Ingående studier	RCT, 3 st	RCT, 3 st	RCT, 3 st
Studiedesign	Vissa begränsningar Kommentar: Stratifiering, en studie ej blindad, en studie ej använt intention-to-treat	Vissa begränsningar Kommentar: Stratifiering, en studie ej blindad, en studie ej använt intention-to-treat	Vissa begränsningar Kommentar: Stratifiering, en studie ej blindad, en studie ej använt intention-to-treat
Överensstämmelse i riktning mellan studierna	Viss heterogenicitet Kommentar: Två visade på effekt, en visade ej effekt	Viss heterogenicitet Kommentar: En visade på effekt, två visade ej effekt	Viss heterogenicitet Kommentar: Två visade på effekt, en visade ej effekt
Studiepopulation	Ingen osäkerhet	Ingen osäkerhet	Ingen osäkerhet
Osäkert underlag	Vissa problem Kommentar: Två studier utförda av samma forskargrupp	Vissa problem Kommentar: Två studier utförda av samma forskargrupp	Vissa problem Kommentar: Två studier utförda av samma forskargrupp
Evidensstyrka	Måttlig (+++)	Låg (++)	Måttlig (+++)

4. Diskussion

Den här systematiska översiktsartikeln inkluderar tre RCT-studier som uppskattats ha medelhög kvalitet. Tillsammans uppskattas studierna ge ett måttligt evidensvärde för ökad bentäthet. Detta innebär att framtida forskning kan påverka skattning av effekten och att slutsatserna i rapporten endast ger en överblick över det vetenskapliga underlag som finns i nuläget.

De undersökta bentäthetsvärdena baseras på mätningar på olika delar av skelettet, vilket försvårar jämförelse av resultaten mellan studierna. Zou et al undersökte effekten av mjölk berikad med MBP på helkroppsbentätheten och hittade ingen signifikant ökning som effekt av interventionen (16). Både Zou et al och Uenishi et al undersökte effekten av MBP på bentätheten i ländryggen och gav motstridiga resultat (16,17). Zou et al hittade inga signifikanta skillnader i effekt mellan kontroll och interventionsgrupperna (16), medan Uenishi et al hittade signifikant ökning av bentätheten i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen (17). Orsaken till diskrepansen mellan dessa studier är oklar. Dessa motsägande resultat leder till en osäkerhet i om mjölkprotein kan påverka bentätheten i ländryggen. Aoe et al undersökte endast bentätheten på vänster häl och hittade signifikant ökning som en effekt av interventionen (9). Zou et al undersökte bentätheten i distala radius men hittade ingen effekt av interventionen (16). Det finns dock inga andra studier gjorda på hälen eller distala radius, som kan bekräfta dessa resultat, vilket gör att det är svårt att dra slutsatser även här. Studierna har pågått under ganska korta tidsintervaller vilket kan vara en förklaring till varför ej större resultat kan ses i DXA-mätningar. Att bentätheten ökade även i kontrollgrupperna beror sannolikt på att studiedeltagarna är unga, och därför ej passerat sin peak bone mass, benet är fortfarande i den uppbyggande fasen.

Uenishi et al visade att markörer för benremodellering stödjer resultatet från mätningarna med DXA, det vill säga att markören för benuppbyggnad hade ökat och markören för bennedbrytning hade minskat samtidigt som bentätheten hade ökat (17). I studien gjord av Aoe et al som visade på ökad bentäthet visade dock ingen signifikant skillnad i ökningen av markörer för bentäthet, däremot så hade markörer för bennedbrytning minskat vilket skulle kunna tyda på minskad bennedbrytning (9). Zou et al hittade ingen effekt på bentätheten oavsett intervention, detta resultat stärks av att markörer för benbildning inte ökade. Däremot så uppmätte även denna studie minskad bennedbrytning och i MBP-interventionsgruppen så hittades en signifikant skillnad jämfört med kontrollgruppen men ej jämfört med mjölkinterventionsgruppen (16). Två studier visade alltså på en minskad bennedbrytning som en effekt av MBP-tillskott (9,17). Det ska dock beaktas att koncentrationen av biomarkörer naturligt varierar under året (19). Aoe et al och Uenishi et al diskuterade att de ökade eller minskade nivåerna av biomarkörer kunde bero på den naturliga säsongsvariationen och ej som en effekt av interventionen (9,17). Denna effekt borde då dock ses även i kontrollgruppen och eftersom det är skillnaden mellan grupperna som är relevant kan detta ej förklara de uppmätta skillnaderna mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp. Markörer från blod och urin ger dock endast en antydning om hur benomsättningen vid tidpunkten som blodprovet eller urinsamlingen gjordes ser ut, (19) varför resultaten från DXA säger mer om den faktiska påverkan på bentätheten.

På grund av ett bristande vetenskapligt underlag på mjölkproteinets effekter i vanlig komjölk har det inkluderats studier där interventionen varit mjölk berikad med MBP (16) eller produkter baserade på endast MBP (9,17). Detta leder till att slutsatserna baseras på två olika typer av interventioner, antingen på intag av komjölk berikad med MBP där MBP även förekommer i naturlig mängd i mjölken (17) eller på intag av en produkt som endast innehåller tillsatt MBP (9,16). En brist i det vetenskapliga underlaget är att komjölk består av flera olika proteinstukturer förutom MBP och att rapporten ej har något underlag av studier på andra proteinstrukturer från komjölk (18).

Benuppbyggnaden fram till peak bone mass sträcker sig under en längre tidsperiod (7) vilket innebär att åldern på studiedeltagarna skiljer sig åt. Det är oklart om mjölkprotein kan ha olika

stor påverkan vid olika tidsperioder i skelettets uppbyggnad. I studien gjord av Aoe et al var standardavvikelsen för ålder hög vilket innebar att deltagarna i studien kan ha passerat peak bone mass. Detta innebär en begränsning i underlaget för att besvara frågeställningen om MBP kan leda till högre bentäthet vilket skulle kunna påverka peak bone mass. Trots detta visade studien på en ökad bentäthet (9) vilket tyder på att MBP även kan öka bentätheten hos kvinnor i barnafödande ålder.

Mjölk innehåller, förutom mjölkprotein, även kalcium och är ofta berikad med D-vitamin, vilket också kan påverka bentätheten (20). Det är därför svårt att dra slutsatser kring ifall mjölkprotein kan ha en enskild effekt när det intas som vanlig komjölk. De MBP-berikade dryckerna som ej innehöll mjölk innehöll dock endast mjölkprotein (9,17) och antyder därför att även proteinet i mjölk enbart kan ha effekt på bentätheten. Studierna har inte hittat någon skillnad i intag av övriga undersökta näringsämnen som kan påverka bentätheten, vilket talar för att MBP kan ha en effekt i mjölk oberoende av mjölkens övriga näringsinnehåll. MBP har dock undersökts i doser som motsvarar ca 8 dl dryckesmjölk (9,16,17), vilket överstiger rekommendationerna i Sverige (10). Det är oklart hur mycket MBP andra mjölkprodukter innehåller. Om ett lägre intag av MBP, motsvarande de svenska näringsrekommendationerna, också skulle ha samma positiva effekt på bentätheten är oklart. I en studie där deltagarna i interventionsgruppen hade uppmanats att öka sitt mjölkintag så hittades en signifikant ökning av bentätheten i helkropp. Interventionsgruppen hade ökat sitt mjölkintag från 170 ml till 486 ml per dag vilket är ett intag nära de rekommendationer som Svenska Livsmedelsverket ger (13). Detta tyder på att ett intag av mjölk motsvarande de svenska näringsrekommendationerna kan vara tillräckligt för att öka bentätheten om intaget av mjölk tidigare varit lägre än rekommendationerna.

Samtliga studier har gjorts på kvinnor (9,16,17) vilket innebär att det är svårt med överförbarheten till män. 75 % av osteoporosrelaterade frakturer i västvärlden drabbar dock kvinnor, vilket kan förklara varför inga studier har gjorts på män (2). Studierna har gjorts i Japan (9,17) och Kina (16) på studiedeltagare av asiatiskt ursprung. Den maximala benmassan skiljer sig åt i olika etniska grupper vilket delvis kan förklaras av olika levnadsvanor och skillnader i kroppskonstitution (1). Det är oklart om studierna hade uppmätt andra resultat om de genomförts på en nordisk population.

Studierna har haft ett litet antal studiedeltagare och det är oklart om poweranalyser är genomförda. Zou et al och Uenishi et al uppgav att det krävs större studier för att kunna påvisa effekt av MBP på bentätheten (16,17). Större studier på MBP:s effekt på bentätheten skulle vara önskvärt för att besvara huruvida MBP kan ge högre bentäthet. Samtliga studier har använt sig av stratifiering (9,6,17) vilket innebär att fördelningen i grupperna ej blev oförutsägbar och slumpmässig. Orsaken till att deltagarna stratifierats beror troligtvis på att deltagarantalet var begränsat. Om det ej gjorts en stratifiering kunde signifikanta skillnader mellan grupperna uppmäts vid baseline och man hade då inte kunnat dra några slutsatser av eventuella skillnader mellan interventionsgruppen och kontrollgruppen. Stratifieringen bedöms därför rimlig men större studier som ej använt stratifiering hade varit önskvärt. I två utav studierna är det samma forskargrupp som genomfört studierna och det är i dessa studier som det har hittats ett samband mellan intag av MBP och ökad bentäthet i DXA-mätningar. Några av de som genomfört dessa studier är även anställda av företaget som tillverkar MBP och det är i dessa studier som interventionen har visats ge resultat på bentätheten (9,17) vilket ger studierna lägre trovärdighet.

Det har inte rapporterats om några bieffekter av komjölk eller MBP och bortfallet i studierna har varit litet (9,16,17). Detta talar för att användandet av MBP är genomförbart i praktiken och inte förknippat med några risker.

Sammanfattningsvis har MBP visat på effekt på bentätheten i ländrygg (17) och vänster häl (9). Två studier visade en minskad bennedbrytning medan påverkan på benbildningen är oklar (9,17). Hur stor effekt MBP har på andra delar av skelettet är oklart. Eftersom effekten på ländryggen endast visats i en (16) av de två studier som undersökt ländryggen (16,17) kan inga slutsatser dras om MBP påverkar bentätheten hos kvinnor. Då MBP förekommer naturligt i mjölk får vi i oss det om de svenska näringsrekommendationerna följs. Nivåerna som undersökts motsvarar dock åtta deciliter mjölk (9,16,17) vilket är högre än rekommenderat (10). En ökning av mjölkintaget för att öka bentätheten skulle även leda till ett ökat intag av andra näringsämnen. Ett exempel är mättat fett (18) vilket skulle öka risken för hjärt-kärlsjukdomar (6). Därför rekommenderas inte ett högre intag av mjölk än de svenska näringsrekommendationerna.

5. Slutsats

Underlaget är otillräckligt för att kunna besvara frågan huruvida komjölksprotein kan påverka benomsättningen och ge ökad bentäthet hos unga människor, vilket skulle kunna leda till ett högre peak bone mass. Den sammanfattande evidensen av de tre RCT-studier som undersökt effekten av MBP på bentäthet hos unga kvinnor är måttlig (+++). Evidensen för minskad bennedbrytning är måttlig (+++) och för benuppbyggnad låg (++). De inkluderade studierna har brister i sin kvalitet och alla har inte funnit effekt av interventionen. Dagligt tillskott av 40-52,5 mg MBP kan eventuellt minska bennedbrytningen efter 3-8 månader och eventuellt öka bentätheten efter 6 månader i ländrygg och häl hos kvinnor i barnafödande. Detta skulle motsvara 8-10,5 dl mjölk. Större och längre randomiserade kontrollerade studier behövs för att kunna ändra kostrekommendationen.

6. Referenser

1. Säaf M, Alton V. Osteoporos - prevention, diagnostik och behandling : en systematisk litteraturöversikt. Vol. 1. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2003.
2. WHO. World Health Organization scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level WHO. 2007 [cited 2011 -04-20]; Available from: <http://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>.
3. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int*. 1994 Nov;4(6):368-81.
4. Keen R. Osteoporosis: strategies for prevention and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Feb;21(1):109-22.
5. Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK, et al. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model. *J Clin Invest*. 1994 Feb;93(2):799-808.
6. Håglin L, Becker W, Andersson A, Hagren B. *Näringslära för högskolan*. Abrahamsson L, Andersson A, Becker W, Nilsson G, editors: Liber; 2006.
7. Marieb EN. *Human anatomy & physiology*. San Francisco, Calif.: Pearson Education; 2004.
8. Törning O. *Hyperkalcemi vid malignitet - och andra tillstånd : utredning och behandling*. Uppsala: Accurat Information; 2002.
9. Aoe S, Toba Y, Yamamura J, Kawakami H, Yahiro M, Kumegawa M, et al. Controlled trial of the effects of milk basic protein (MBP) supplementation on bone metabolism in healthy adult women. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2001 Apr;65(4):913-8.
10. Livsmedelsverket. Rekommendationer om kost och motion. Uppsala2011 [updated 2011-01-21; cited 2011 -04-20]; Available from: <http://www.slv.se/sv/grupp1/Mat-och-naring/Kostrad/Vuxna/Rekommendationer-om-kost-och-motion/>.
11. Budek AZ, Hoppe C, Ingstrup H, Michaelsen KF, Bugel S, Molgaard C. Dietary protein intake and bone mineral content in adolescents-The Copenhagen Cohort Study. *Osteoporos Int*. 2007 Dec;18(12):1661-7.
12. Esterle L, Sabatier JP, Guillon-Metz F, Walrant-Debray O, Guaydier-Souquieres G, Jehan F, et al. Milk, rather than other foods, is associated with vertebral bone mass and circulating IGF-1 in female adolescents. *Osteoporos Int*. 2009 Apr;20(4):567-75.
13. Cadogan J, Eastell R, Jones N, Barker ME. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. *BMJ*. 1997 Nov 15;315(7118):1255-60.
14. Aoe S, Koyama T, Toba Y, Itabashi A, Takada Y. A controlled trial of the effect of milk basic protein (MBP) supplementation on bone metabolism in healthy menopausal women. *Osteoporos Int*. 2005 Dec;16(12):2123-8.
15. Toba Y, Takada Y, Yamamura J, Tanaka M, Matsuoka Y, Kawakami H, et al. Milk basic protein: a novel protective function of milk against osteoporosis. *Bone*. 2000 Sep;27(3):403-8.
16. Zou ZY, Lin XM, Xu XR, Xu R, Ma L, Li Y, et al. Evaluation of milk basic protein supplementation on bone density and bone metabolism in Chinese young women. *Eur J Nutr*. 2009 Aug;48(5):301-6.

17. Uenishi K, Ishida H, Toba Y, Aoe S, Itabashi A, Takada Y. Milk basic protein increases bone mineral density and improves bone metabolism in healthy young women. *Osteoporos Int.* 2007 Mar;18(3):385-90.
18. Reivell G-B. *Livsmedelsvetenskap*. Jonsson L, Marklinder I, Nydahl M, Nylander A, editors. Lund: Studentlitteratur; 2007.
19. Jurimae J. Interpretation and application of bone turnover markers in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2010 Aug;22(4):494-500.
20. Håglin L, Becker W, Andersson A, Hagren B. *Näringslära för högskolan*. Abrahamsson L, Andersson A, Becker W, Nilsson G, editors: Liber; 2006.

7. Bilagor

Bilaga 1 Granskningsmall för RCT

Granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning

Sammanfattning av granskningen

Författare, är alternativt SBU:s identifikationsnummer:

Total bedömning av studiekvalitet:

- Hög
- Medelhög
- Låg

Granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning

Anvisningar:

Alternativet "oklart" används när uppgiften inte går att få fram från texten.

Alternativet "ej tillämpligt" väljs när frågan inte är relevant.

Det finns förtydligande kommentarer till vissa delfrågor. Dessa anges med en fotnot.

Studie kvaliteten	Ja	Nej	Oklart	Ej tillämpligt
<i>1. Studiepopulation</i>				
a) Framgår det hur många personer som exkluderades före randomiseringen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Är redovisningen av personer som inte randomiserades, trots att de var valbara, adekvat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>2. Tilldelning av åtgärd/ intervention/behandling</i>				
a) Användes en randomiseringsmetod som på ett acceptabelt sätt minimerar risken för manipulation?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Utfördes randomiseringen så att fördelningen blev oförutsägbar och slumpmässig? ¹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Påbörjade samtliga deltagare, som randomiserades, behandlingen? ²	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>3. Gruppernas jämförbarhet</i>				
a) Var grupperna vid baseline rimligt lika avseende egenskaper som kan påverka resultatet (t ex ålder, kön, sjukdoms svårighetsgrad)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>4. Blindning (maskering) ³</i>				
Blindades följande på tillfredsställande sätt:				
a) Patienter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Prövare/behandlare	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Utvärderare av resultat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>5. Bortfall (antalet randomiserade deltagare som inte har följts upp enligt studieprotokollet) ⁴</i>				
a) Går det att följa deltagarnas väg genom studien t ex i ett flödesschema?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Är storleken på bortfallet efter randomisering acceptabelt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Är orsakerna till bortfallet acceptabla?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Ja	Nej	Okänt	Ej tillämpligt
<i>6. Fölsambet (compliance, adherence, concordance)⁵</i>				
a) Framgår det i vilken utsträckning deltagarna fullföljde behandlingen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var andelen som fullföljde behandlingen acceptabel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>7. Rapportering av effektmått</i>				
a) Var det primära effektmåttet definierat i förväg <u>och</u> adekvat rapporterat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var de sekundära effektmåtten definierade i förväg <u>och</u> adekvat rapporterade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Basrades slutsatserna på enbart i förväg definierade effektmått och subgruppsanalyser? ⁶	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Har utfallen av samtliga viktiga effektmått redovisats på ett adekvat sätt? ⁷	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Rapporteras biverkningar/komplikationer på ett tillfredsställande sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>8. Resultat och precision</i>				
a) Redovisas resultaten på ett adekvat sätt? ⁸	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Har resultaten beräknats med lämplig analysmetod? ⁹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Var den minsta kliniskt relevanta effekten definierad på förhand?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Är den valda minsta kliniskt relevanta effekten av rimlig storlek?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Har man använt acceptabla metoder för att mäta effekterna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Mättes observatörsöverensstämmelsen på ett acceptabelt sätt? ¹⁰	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Är de överväganden och beräkningar som ligger till grund för antal deltagare acceptabla (power-analys)? ¹¹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>9. Bindningar och jäv</i>				
a) Anges eventuella bindningar och jäv? (conflicts of interest)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Bedömer du att studiens resultat inte påverkats av intressekonflikter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Total bedömning av studie kvaliteten:	<input type="checkbox"/> Hög	<input type="checkbox"/> Medelhög	<input type="checkbox"/> Låg	

Kommentarer till granskningsmallen för RCT

1. Risk för att randomiseringen blir förutsägbar för prövare eller deltagare kan t ex finnas vid block-randomisering. Blockrandomisering används bl a i multicenterstudier för att motverka slumpmässiga snedfördelningar mellan olika centra eller länder.

2. Här bedöms risken för att resultaten har påverkats av att deltagare selektivt exkluderats från studien efter randomiseringen, men innan behandlingen har påbörjats. Antalet deltagare som har lämnat studien bör sättas i relation till studiens storlek. Om antalet är jämnt fördelade mellan grupperna och skälen är angivna och godtagbara, så bedöms risken att resultaten kan ha påverkats som liten. Om mer än 5 procent av de randomiserade patienterna fallit bort eller om orsakerna inte är angivna eller godtagbara så bedöms risken som stor.

3. Det är önskvärt att både patienter och prövare är blindade i en studie. Ibland kan det av praktiska skäl vara svårt eller omöjligt att följa för prövare och/eller patient vilken behandling som ges. Däremot är det oftast möjligt att den som utvärderar effekten är blindad.

De alternativ som finns är följande:

- Öppen prövning: ingen är blindad
- Enkelblind: a) deltagarna är blindade; b) prövare och/eller resultatutvärderare är blindade
- Dubbelblind: a) deltagarna och prövare och/eller resultatutvärderare är blindade; b) deltagarna och prövare och/eller resultatutvärderare är blindade samt det framgår av beskrivningen att all resultatbearbetning utfördes innan prövningskoden bröts

Det finns flera exempel på studier där blindningen inte har lyckats pga karakteristiska effekter eller biverkningar av aktiv behandling, exempelvis muntorrhet vid behandling med neuroleptika och underlivsblödningar vid behandling med östrogen. I vissa fall är det möjligt att ge biverkningsmotverkande medel som tillägg till aktiv behandling för att minska risken för att blindningen äventyras. Andra faktorer som kan försvåra blindningen är bristande likhet mellan tabletter, inhalationspreparat etc avseende utseende eller smak. En stor "placeboeffekt" i kontrollgruppen kan tala för en lyckad blindning. I vissa studier låter man studiedeltagarna gissa om de fått aktiv behandling eller kontroll.

4. Det bortfall som bedöms här avser bortfall efter randomisering.

Det kan dock finnas tillfällen då även ett större bortfall sannolikt är slumpmässigt. Nedanstående exempel bör därför ses som riktvärden.

- Litet (<10%)
- Måttligt (10–19%)
- Stort (20–29%)
- Mycket stort (≥30%). Undersökningen bedöms ofta sakna informationsvärde vilket kan innebära att studien bör exkluderas.

Bortfallet varierar mellan olika tidpunkter i en studie och kan variera mellan olika effektmått. Bortfallet är ofta större ju längre tid som har gått. Därmed kan behandlingsresultaten från de sista besöken vara av tveksam validitet, medan resultaten från de första besöken kan vara giltiga.

5. Kontroll av följsamheten är särskilt viktig då man inte ser en signifikant effektskillnad mellan grupperna. En bristande följsamhet kan minska såväl interventionens effekter som bieffekter. Om interventionen har en signifikant effekt är kontroll av följsamheten ofta av mindre betydelse.

Undantag är om det var sämre följsamhet i gruppen som fick referensbehandling. Det senare är tänkbart i en placebokontrollerad studie om blindningen varit otillräcklig, alternativt om en referensbehandling har mycket högre frekvens av biverkningar.

Ett riktmärke för vad som anses vara acceptabel följsamhet är att mer än 80 procent av deltagarna ska ha mottagit mer än 80 procent av behandlingen.

6. Det är inte ovanligt att studier med negativa resultat inkluderar förklarande efteranalyser (explanatory- eller post hoc-analyser) för att t ex finna vissa subgrupper inom den studerade patientgruppen som kan ha nytta av behandlingen. Dessa analyser kan fylla en viktig hypotesgenererande funktion, men är naturligtvis behäftade med stor osäkerhet. Slutsatserna i en studie får därför aldrig baseras på sådana analyser.

7. Även om redovisade effektmått är rimliga, definierade i förväg och adekvat rapporterade kan det finnas andra viktiga effektmått som utelämnats. Oftast gäller det effektmått för att bedöma risker som också bedöms under fotnot 8.

8. De vanligaste mått som används för dikotoma variabler är riskkvot (risk ratio, RR), oddskvot (odds ratio, OR), absolut riskreduktion/riskskillnad (risk difference) och number needed to treat (NNT). För kontinuerliga variabler används vanligen absolut skillnad i medelvärde (difference in means, mean difference). Alla måtten ska redovisas med lämpligt spridningsmått, företrädesvis ett 95% konfidensintervall.

9. Resultaten kan analyseras enligt intention-to-treat (ITT) och/eller per protokoll (PP). En ITT-analys innebär att alla personer som randomiserats följs upp inom sin behandlingsarm oavsett om de fått tilldelad behandling eller inte och är oftast den metod som bör användas. Om resultaten är beräknade på annat sätt än med ITT finns det risk för att behandlingseffekten blir överskattad. ITT-analysen kan kompletteras med en känslighetsanalys enligt "worst case scenario" där sämsta tänkbara utfall tillskrivs saknade patienter i den grupp som uppvisar bäst effekt och bästa tänkbara utfall tillskrivs saknade patienter i den grupp som uppvisar sämst effekt. Ibland är det önskvärt att även en PP-analys redovisas, vilket innebär att bara de som följt hela studieprotokollet ingår i analysen. Vid bortfall i studier där man använder kontinuerliga variabler eller skalor använder man ibland en beräkningsmetod där det senast uppmätta resultatet antas gälla även för senare tidpunkter då data saknas (last observation carried forward, LOCF).

10. Vid utfallsregistrering i en behandlingsstudie kan observatörsvariationen vara en svaghet. Ett exempel är om flera observatörer ska utvärdera röntgenbilder eller cytologiska prov. Då ska observatörsöverensstämmelse mellan alla, eller ett större antal av observatörerna, vara rapporterat. Detta kan ske i form av Kappa-överensstämmelse eller "Intra-class correlation coefficient" (ICC), beroende på vilken skala som använts.

11. Powerberäkningar används för att beräkna studiers statistiska styrka, dvs för att räkna ut hur stor en studie bör vara för att med rimlig sannolikhet kunna påvisa en behandlingseffekt. Det är viktigt att författarna redovisar hur de kommit fram till vald studiestorlek och att beräkningen skett före studiestart. Annars kan det inte utslutas att författarna successivt adderat deltagare till studien tills statistisk signifikans har uppnåtts.



GÖTEBORGS
UNIVERSITET

Sahlgrenska akademien
Institutionen för medicin
Avdelningen för klinisk näringslära
Dietistprogrammet, 2011/AW

Sammanfattande Evidensformulär Effektmått:

RCT utgår från +++, kohortstudier utgår från ++. Sänk eller höj därefter graderingen utifrån studiekvalitet, överensstämmelse, överförbarhet, oprecisa data, risk för publikationsbias och effektstorlek.

Tillstånd:	
Åtgärd:	
Effektmått:	
Ingående studier: RCT <input type="checkbox"/> (++++) Kohortstudier <input type="checkbox"/> (++) Alla eller några av studierna sammanfattade i en systematisk översikt <input type="checkbox"/> Antal studier: Antal pt:	+ 4 alt. +2
Studiedesign - Intern validitet (Randomiseringsförfarande, blindning, uppföljning, bortfall, intention-to-treat, vid kohortstudier – hantering av confounders) <input type="checkbox"/> Inga begränsningar <input type="checkbox"/> Vissa begränsningar (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>) <input type="checkbox"/> Allvarliga begränsningar (<i>minska ett steg</i>) <input type="checkbox"/> Mycket allvarliga begränsningar (<i>minska två steg</i>) Kommentera begränsningar eller grundvalen för nedgradering:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1 <input type="checkbox"/> -2
Överensstämmelse (Estimat av relativa effekten lika storlek och riktning mellan studierna? Överlappande konfidensintervall?) <input type="checkbox"/> Inga problem <input type="checkbox"/> Viss heterogenitet (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>) <input type="checkbox"/> Bekymmersam heterogenitet (<i>minska ett steg</i>)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1



GÖTEBORGS
UNIVERSITET

Sahlgrenska akademien
Institutionen för medicin
Avdelningen för klinisk näringslära
Dietistprogrammet, 2011/AW

Kommentera brist på överensstämmelse eller grundvalen för nedgradering:	
Studiepopulation – extern validitet(överförbarhet) Interventionen (effektmåttets relevans, relevans av jämförelsemetod, sjukvårdsmiljö, adekvat uppföljningstid)	
<input type="checkbox"/> Ingen osäkerhet	<input type="checkbox"/> 0
<input type="checkbox"/> Viss osäkerhet (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)	<input type="checkbox"/> ?
<input type="checkbox"/> Osäkerhet (<i>minska ett steg</i>)	<input type="checkbox"/> -1
<input type="checkbox"/> Påtaglig osäkerhet (<i>minska två steg</i>)	<input type="checkbox"/> -2
Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:	
Oprecisa data (Få händelser, vida konfidensintervall som infattar möjlig ogynnsam effekt) - kohort	
<input type="checkbox"/> Inga problem	<input type="checkbox"/> 0
<input type="checkbox"/> Vissa problem med precision (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)	<input type="checkbox"/> ?
<input type="checkbox"/> Oprecisa data (<i>minska ett steg</i>)	<input type="checkbox"/> -1
Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:	



**GÖTEBORGS
UNIVERSITET**

Sahlgrenska akademien
Institutionen för medicin
Avdelningen för klinisk näringslära
Dietistprogrammet, 2011/AW

<p>Osäkert underlag (Få och små studier från samma forskargrupp eller företag som alla visar samma sak)</p> <p><input type="checkbox"/> Inga problem</p> <p><input type="checkbox"/> Vissa problem (men inte nog för nedgradering¹)</p> <p><input type="checkbox"/> Klar risk för publikationsbias (<i>minska ett steg</i>)</p> <p>Kommentera grundvalen för nedgradering</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p>
<p>Effektstorlek Vid stor effekt eller mycket stor effekt kan man uppgradera evidensstyrkan (Kohort)</p> <p><input type="checkbox"/> Ej relevant</p> <p><input type="checkbox"/> Stor effekt (RR<0,5 eller >2) (öka ett steg)</p> <p><input type="checkbox"/> Mycket stor effekt (RR<0,2 eller >5) (öka två steg)</p> <p>Kommentera grundvalen för uppgradering</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> +1</p> <p><input type="checkbox"/> +2</p>
<p>Kommentera andra viktiga aspekter som ska beaktas vid kategorisering av evidensstyrka/bedomning av vetenskapligt underlag, t.ex. stark dos-respons, allt-eller-inget-effekter, confounders som maskerar del av effekt kan uppgradera evidensstyrkan. (kohort)</p>	<p><input type="checkbox"/> +1</p>
<p>Räcker summan av smärre brister under flera punkter till en nedgradering med ett helt steg? (beräkna antal ? i ovanstående frågor)</p> <p><input type="checkbox"/> Ja</p> <p><input type="checkbox"/> Nej</p>	<p><input type="checkbox"/> -1</p> <p><input type="checkbox"/> 0</p>
<p>Evidensstyrka</p> <p><input type="checkbox"/> Hög (++++)</p> <p><input type="checkbox"/> Måttlig (+++)</p> <p><input type="checkbox"/> Låg (++)</p> <p><input type="checkbox"/> Mycket låg (+) (= saknas vetenskapligt underlag)</p>	