

# Artificiella sötningsmedel i dryck och dess effekt på hungerkänslor och energiintag

En systematisk litteraturöversikt

Sofia Andersson och Sofia Jakobsson

Examensarbete 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Heléne Bertéus Forslund

Examinator: Anna Winkvist

2012-04-11

Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## Sammanfattning

Titel:	Artificiella sötningsmedel i dryck och dess effekt på hungerkänslor och energiintag
Författare:	Sofia Andersson och Sofia Jakobsson
Handledare:	Heléne Bertéus Forslund
Examinator:	Anna Winkvist
Linje:	Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete:	Examensarbete, 15 hp
Datum:	2012-04-11

---

### ***Bakgrund***

År 2010 beräknades läskkonsumtionen i Sverige till 69 liter per person och av den inhemska läskproduktionen beräknades 17 % vara läsk sötad med artificiella sötningsmedel. Det är idag inte helt utrett hur artificiella sötningsmedel påverkar hungern. Det spekuleras om de kan ge ökade hungerkänslor och därmed öka energiintaget.

### ***Syfte***

Syftet var att sammanställa forskningen rörande effekterna av ett intag av dryck sötad med artificiella sötningsmedel jämfört med sackaros på efterföljande hungerkänslor och energiintag.

### ***Sökväg***

En systematisk litteratursökning genomfördes i databaserna PubMed och Scopus.

### ***Urvalskriterier***

Inklusionskriterierna var RCT, humanstudier, artiklar publicerade på svenska eller engelska, studier på friska vuxna och studier som mäter hungerkänslor med en subjektiv skala eller som mäter energiintag. Exklusionskriterierna var studier som mäter energiintag under annat än standardiserade eller kontrollerade former, studier utan standardiserad dos av försöksdryck och artiklar som måste beställas mot betalning.

### ***Datinsamling och analys***

Fyra artiklar valdes ut och granskades enligt en mall utarbetad av SBU. Evidensen för varje effektmått vägdes samman och graderades enligt GRADE utifrån ett sammanfattande evidensformulär utarbetat av Sahlgrenska Akademin.

### ***Resultat***

Alla fyra artiklar mätte subjektivt skattade hungerkänslor. Ingen av artiklarna såg någon signifikant skillnad efter intag av dryck sötad med artificiella sötningsmedel jämfört med dryck sötad med sackaros. Två av artiklarna mätte energiintag, varav en visade ett signifikant totalt högre energiintag efter intag av dryck sötad med sackaros. Den andra visade samma signifikanta skillnad hos kvinnor men inte hos män.

### ***Slutsats***

Hungerkänslorna skiljde sig inte mellan ett intag av dryck sötad med artificiella sötningsmedel jämfört med sackaros. Det totala energiintaget var högre efter intag av dryck sötad med sackaros jämfört med dryck sötad med artificiella sötningsmedel. Evidensstyrkan bedömdes som låg för båda effektmåtten.

## Abstract

Title: Artificial sweeteners in beverage and their effect on hunger and energy intake

Author: Sofia Andersson and Sofia Jakobsson

Supervisor: Heléne Bertéus Forslund  
Examiner: Anna Winkvist  
Programme: Dietician study programme, 180/240 ECTS  
Type of paper: Examination paper, 15 hp  
Date: April 11, 2012

---

### ***Background***

In 2010 the total consumption of soft drinks in Sweden was estimated to 69 litres per person and 17 % of the domestic production was estimated to consist of soft drinks sweetened with artificial sweeteners. The effects of artificial sweeteners on hunger is not yet fully understood. It is speculated that they might increase hunger and hence increase energy intake.

### ***Objective***

The aim was to compile the evidence regarding the effects of an intake of a beverage sweetened with artificial sweeteners compared to sucrose on subsequent hunger and energy intake.

### ***Search strategy***

A systematic search for literature was performed in the databases PubMed and Scopus.

### ***Selection criteria***

The inclusion criteria were RCT, human studies, articles published in Swedish or English, studies on healthy adults and studies measuring hunger with a subjective scale or energy intake. The exclusion criteria were studies who measured energy intake under other forms than standardised or controlled, studies without a standardised dose of the beverage and articles needed to be ordered against payment.

### ***Data collection and analysis***

Four articles were selected and examined according to a template developed by SBU. The evidence for each outcome was weighed together and graded according to GRADE based on a summarised evidence form developed by the Sahlgrenska Academy.

### ***Main results***

All four articles measured subjectively rated hunger. No article showed a significant difference after a consumption of a beverage sweetened with artificial sweeteners compared to a beverage sweetened with sucrose. Two of the articles measured energy intake, of which one showed a significantly higher energy intake after an intake of sucrose. The other showed the same significant difference in women but not in men.

### ***Conclusions***

The hunger did not differ between an intake of a drink sweetened with artificial sweeteners compared to sucrose. The total energy intake was higher after an intake of a drink sweetened with sucrose compared to a drink sweetened with artificial sweeteners. The evidence for the both outcomes were estimated as low.

## **Förkortningar**

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

VAS = Visuell analog skala

SBU = Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering

GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

et al.= med flera

## Innehållsförteckning

Sammanfattning.....	2
Abstract.....	3
Förkortningar.....	4
Introduktion.....	6
Sötningsmedel.....	6
Artificiella sötningsmedel.....	6
Hunger.....	6
Artificiella sötningsmedel och hunger.....	7
Problemformulering.....	7
Syfte.....	7
Frågeställningar.....	7
Metod.....	8
Inklusions- och exklusionskriterier.....	8
Datainsamlingsmetod.....	8
Databearbetning.....	9
Granskning av relevans och kvalitet.....	10
Resultat.....	11
Evidenssummering.....	14
Hungerkänslor.....	14
Energiintag.....	14
Diskussion.....	15
Population.....	15
Metod.....	15
Resultat.....	16
Översiktsartikelns begränsningar.....	16
Slutsatser.....	17
Referenser.....	18

## Introduktion

### Sötningsmedel

Sötningsmedel är ämnen som används för att ge söt smak i livsmedel. Till sötningsmedel räknas sockerarter, sockeralkoholer och icke energigivande sötningsmedel. Sockerarter innehåller energi och är exempelvis fruktos (fruktsocker) och laktos (mjölksocker). Till sockerarter hör även sackaros, det som brukar benämnas vanligt socker och som utvinns ur sockerbetan. Sockeralkoholer framställs ur sockerarter och innehåller även de energi, men är mindre söta än sackaros. De används främst på grund av deras tandvänliga egenskaper och exempel på sockeralkoholer är sorbitol, xylitol och maltitol. (1) De icke energigivande sötningsmedlen framställs ur naturliga ämnen, till exempel steviolglykosider från växten stevia (2), eller är helt artificiella. Till de artificiella sötningsmedlen räknas bland annat sackarin, cyklamat, acesulfam K och aspartam. (1)

### Artificiella sötningsmedel

Det finns en stor marknad för artificiella sötningsmedel. De används bland annat i saft, läsk, desserter, sylt och som bordsötningsmedel, ofta som ersättning för sackaros (1). År 2010 beräknades läsk sötad med artificiella sötningsmedel utgöra 17 % av den totala läskproduktionen i Sverige (3). De flesta artificiella sötningsmedel är flera hundra gånger sötare än sackaros och används som tillsatser i mycket små mängder (1). Det är vanligt med olika kombinationer av sötningsmedel för att få fram den önskade sötman i livsmedlen (4).

Ett vanligt förekommande sötningsmedel är aspartam. Det är uppbyggt av två aminosyror, asparaginsyra och fenylalanin, och när det bryts ner i kroppen bildas metanol. Det har under åren varit en vetenskaplig debatt om halterna av metanol och fenylalanin vid konsumtion av aspartam skulle kunna leda till toxiska effekter i kroppen. Det kräver dock ett extremt högt intag och anses vara orimligt i vanlig konsumtion. (5) Aspartam godkändes som livsmedelstillsats 1981 (6). Cyklamat var tidigare endast godkänt att användas i bordsötningsmedel, men blev i Sverige år 1999 även godkänt som tillsats i exempelvis drycker och desserter (1). Sackarin och acesulfam K godkändes år 1977 respektive år 1988. (6)

### Hunger

Hungern styrs genom ett komplext system där signaler från mag-tarmkanalen skickas till hypotalamus som frisätter ämnen som påverkar hungern. På kort sikt regleras födointaget bland annat genom att receptorer i magsäcken känner av när den tånjs ut och signalerar via vagusnerven till hypotalamus som i sin tur minskar hungern. Under en måltid höjs koncentrationen av glukos, fettsyror och aminosyror i blodet. Detta känner kroppen av och minskar hungern. Under absorptionen skickas även gastrointestinala hormoner till hypotalamus. Insulin och kolecytokinin är exempel på hormoner som efter en måltid minskar hungern. Efter absorptionen simuleras hungern genom utsöndring av olika hormoner, varav grelin troligtvis spelar störst roll. På lång sikt styrs regleringen av födointaget främst av två hormoner, insulin och leptin. Leptin frigörs då kroppens fettmassa ökar och leder till minskad hunger. Insulin frisätts från pankreas och fungerar på liknande sätt som leptin, men är mindre effektiv. Alla mekanismer samarbetar för att hålla kroppen i energibalans, så att energiintaget är lika stort som energiförbrukningen. (7)

Man kan skilja mellan begreppen aptit och hunger, där hunger är det fysiologiska behovet av att äta medan aptiten utgörs av en vilja och lust att äta styrd av psykologiska känslor som exempelvis kan bero på minnen av tidigare matupplevelser och omgivningens påverkan (7). På grund av alla processer som styr och påverkar hungern är det svårt att i studier mäta den på ett rättvisande sätt. Ofta används subjektiva skattningsskalor och en beräkning av energiintag (8-10).

## **Forskningen kring artificiella sötningsmedel och hunger**

Det spekuleras huruvida artificiella sötningsmedel kan ge ökade hungerkänslor och därmed öka energiintaget. Det finns studier som visat att hungern ökar efter intag av artificiella sötningsmedel jämfört med ett intag av ett livsmedel utan sötningsmedel (8, 10, 11), men resultaten är motstridiga (8, 9, 12). Det råder även en tvetydighet kring vilka konsekvenser ett intag av artificiella sötningsmedel kan ha på energiintaget. Vissa studier har visat på ett ökat energiintag (13-15) medan andra inte sett någon skillnad (10, 16).

## **Problemformulering**

År 2010 beräknades den totala konsumtionen av läsk i Sverige vara 650 miljoner liter, vilket motsvarar 69 liter per person. Av den inhemska produktionen beräknades 17 % vara läsk sötad med artificiella sötningsmedel. (3) Det är idag inte helt utrett hur artificiella sötningsmedel påverkar hungern. Det finns i skrivande stund ingen systematisk översiktsartikel som undersöker hur artificiella sötningsmedel i dryck jämfört med sackaros påverkar hungerkänslor och energiintag.

## **Syfte**

Syftet var att sammanställa forskningen rörande effekterna av ett intag av dryck sötad med artificiella sötningsmedel jämfört med sackaros på efterföljande subjektivt skattade hungerkänslor och energiintag.

## **Frågeställningar**

Bland friska vuxna, leder ett intag av dryck sötad med artificiella sötningsmedel, jämfört med dryck sötad med sackaros, till högre subjektivt skattade hungerkänslor?

Bland friska vuxna, leder ett intag av dryck sötad med artificiella sötningsmedel, jämfört med dryck sötad med sackaros, till ett högre energiintag?

## Metod

En litteratursökning genomfördes för att identifiera litteraturen inom området.

## Inklusions- och exklusionskriterier

Nedan redovisas de uppsatta inklusions- och exklusionskriterierna.

### Inklusionskriterier

- Randomiserade kontrollerade studier (RCT)
- Humanstudier
- Artiklar publicerade på svenska eller engelska
- Studier gjorda på friska
- Studier gjorda på vuxna (äldre än 19 år)
- Studier som mäter hunger med en subjektiv skattningsskala\* eller som mäter energiintag

### Exklusionskriterier

- Studier som mäter energiintag under annat än standardiserade eller kontrollerade former
- Studier utan standardiserad dos av försöksdryck
- Artiklar som måste beställas mot betalning

\* Med subjektiv skattningsskala menas visuell analog skala (VAS) och andra skattningsskalor. VAS är en 100 mm linje där ändarna motsvarar två ytterligheter, till exempel "inte alls hungrig" och "extremt hungrig". Försöksdeltagarna får skatta sina hungerkänslor genom att sätta ett kryss där deras känslor överrensstämmer med utlåtandet.

## Datansamlingsmetod

Sökorden som användes finns redovisade i tabell 1.

Tabell 1. Beskrivning av litteratursökningen.

Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Avgränsningar	Antal träffar	Antal uvalda artiklar (dubletter)
PubMed	2012-02-27	artificial sweeteners AND sucrose AND (hunger OR satiety OR satiation OR appetite)	only items with links to full text, Humans, Randomized Controlled Trial, English, Swedish, All Adult: 19+ years	38	5
PubMed	2012-02-27	artificial sweeteners AND sucrose AND intake	only items with links to full text, Humans, Randomized Controlled Trial, English, Swedish, All Adult: 19+ years	91	7(5)
PubMed	2012-02-27	acesulfame AND sucrose AND intake	only items with links to full text, Humans, Randomized Controlled Trial, English, Swedish, All Adult: 19+ years	0	0
PubMed	2012-02-27	saccharin AND sucrose AND intake	only items with links to full text, Humans, Randomized Controlled Trial, English, Swedish, All Adult: 19+ years	2	1(1)
PubMed	2012-02-27	cyclamate AND sucrose AND intake	only items with links to full text, Humans, Randomized Controlled Trial, English, Swedish, All Adult: 19+ years	1	0
PubMed	2012-02-27	sucralose AND sucrose AND intake	only items with links to full text, Humans, Randomized Controlled Trial, English, Swedish, All Adult: 19+ years	4	0
PubMed	2012-02-27	aspartame AND sucrose AND (hunger OR satiety OR satiation OR appetite)	only items with links to full text, Humans, Randomized Controlled Trial, English, Swedish, All Adult: 19+ years	5	1(1)

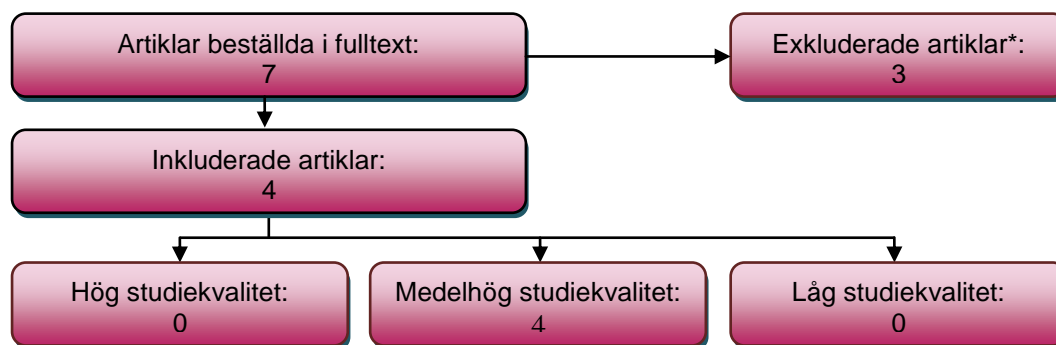


PubMed	2012-02-27	saccharin AND sucrose AND (hunger OR satiety OR satiation OR appetite)	only items with links to full text, Humans, Randomized Controlled Trial, English, Swedish, All Adult: 19+ years	3	1(1)
PubMed	2012-02-27	cyclamate AND sucrose AND (hunger OR satiety OR satiation OR appetite)	only items with links to full text, Humans, Randomized Controlled Trial, English, Swedish, All Adult: 19+ years	0	0
PubMed	2012-02-27	sucralose AND sucrose AND (hunger OR satiety OR satiation OR appetite)	only items with links to full text, Humans, Randomized Controlled Trial, English, Swedish, All Adult: 19+ years	1	0
PubMed	2012-02-27	acesulfame AND sucrose AND (hunger OR satiety OR satiation OR appetite)	only items with links to full text, Humans, Randomized Controlled Trial, English, Swedish, All Adult: 19+ years	0	0
PubMed	2012-02-27	aspartame AND sucrose AND intake	only items with links to full text, Humans, Randomized Controlled Trial, English, Swedish, All Adult: 19+ years	4	2(2)
PubMed	2012-02-27	saccharin AND sucrose AND intake AND randomized	Humans, Randomized Controlled Trial, English, Swedish	0	0
PubMed	2012-02-29	intense sweeteners AND sucrose AND (hunger OR satiety OR satiation OR appetite)	Humans, Randomized Controlled Trial, English, Swedish	1	1(1)
PubMed	2012-02-29	synthetic sweeteners AND sucrose AND (hunger OR satiety OR satiation OR appetite)	Humans, Randomized Controlled Trial, English, Swedish	0	0
PubMed	2012-02-29	synthetic sweeteners AND sucrose AND intake	Humans, Randomized Controlled Trial, English, Swedish	1	0
<b>Totalt</b>					<b>7</b>

Först genomfördes sökningarna i databasen PubMed och sedan även i Scopus. Sökningarna i Scopus genomfördes under samma datum och med samma sökord, men med randomized som tillägg för att kunna avgränsa resultatet. Sökningen i Scopus genererade tio artiklar varav sex valdes ut. Dessa var alla dubletter av de artiklarna som hittats vid sökningarna i PubMed. Alla sökningar genomfördes gemensamt av översiktsartikelns författare.

## Databearbetning

I första skedet studerades titlar och abstrakt av de artiklar som sökningen genererat för att se om de hade relevans för frågeställningen. Sju artiklar valdes ut och togs fram i fulltext. I nästa skede sällades tre artiklar bort då de inte uppfyllde de uppsatta inklusions- och exklusionskriterierna. En av artiklarna undersökte inte artificiella sötningsmedel, en mätte inte energiintaget under standardiserade eller kontrollerade former och en hade inte en standardiserad mängd av försöksdrycken. Den slutliga granskningen gjordes på fyra artiklar. Processen finns schematiskt beskriven i figur 1.



Figur 1. Flödesschema av urvalsprocessen. \* uppfyllde ej de uppsatta inklusions- och exklusionskriterierna

## **Granskning av relevans och kvalitet**

De utvalda artiklarna kvalitetsgranskades med hjälp av en mall utarbetad av Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering (SBU), se bilaga 1. Därigenom bedömdes artiklarnas kvalitet som hög, medelhög eller låg, se figur 1. Artiklarna granskades först enskilt av översiktsartikelns författare för att sedan granskas gemensamt för en slutgiltig bedömning.

Nästa steg var att väga samman evidensen för varje effektmått. Ett sammanfattande evidensformulär utarbetat av Sahlgrenska Akademin användes för varje effektmått, se bilaga 2. Sammanvägningen gjordes gemensamt av översiktsartikelns författare. Resultatet från evidensformulären graderades enligt ett system utarbetat av The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) och de möjliga utfallen var hög (+++), måttlig (+++), låg (++) och mycket låg (+) (17).

## Resultat

Av de fyra studier som ingår i översiktsartikeln var det enbart en som hade som huvudsyfte att jämföra subjektivt skattade hungerkänslor eller energiintag efter ett intag av dryck sötad med artificiella sötningsmedel eller sackaros. Studiernas resultat finns sammanfattade i tabell 2 och en kompletterande beskrivning följer nedan.

### **Melchior, J.C. et al., 1991 (18)**

Studien hade som huvudsyfte att särskilja effekterna av sensorisk njutning och energiintag på beta-endorfinnivån i blodet efter en måltid. Den var dubbelblind och uppdelad i två försök där deltagarna vid ett tillfälle fick en dryck sötad med sackaros och vid det andra tillfället en dryck sötad med aspartam. Dryckerna innehöll 20 g mjölkprotein, fett- och sockerfri kakao, det gelbildande ämnet agar-agar, vatten samt sackaros eller aspartam. På försöksdagen kom deltagarna, efter nattfasta, till laboratoriet klockan 09.00 och fick en timma senare inta ungefär 450 milliliter av den tilldelade drycken. De följande tre timmarna skattade de sina hungerkänslor med jämna intervaller. Inga signifikanta skillnader kunde urskiljas mellan grupperna.

### **Ranawana, D.V. och Henry, C.J.K., 2010 (19)**

Studiens huvudsyfte var att mäta könsskillnader i energikompensering efter intag av olika kaloriska drycker. I studien fick alla deltagare dricka fyra drycker varav denna översiktsartikel behandlar resultatet av två av dem. Dessa två var fruktdrycker och sötade med antingen sackaros eller aspartam och acesulfam K. Studien var inte blindad, men deltagarna kunde i efterhand inte särskilja dryckerna. Studien bestod av åtta försök där varje dryck testades två gånger. Deltagarna kom efter nattfasta till laboratoriet och åt en standardiserad frukost samt en ad libitum lunchbuffé varje försöksdag. Tre timmar efter frukosten intogs ungefär 340 milliliter av försöksdrycken och en timma senare serverades lunchbuffén. Hungerkänslor skattades med jämna intervall från det att deltagarna kom till laboratoriet till efter intag av lunchbuffén. Då inga skillnader i hungerkänslor kunde ses mellan könen lades resultaten ifrån skattningarna samman och analyserades som en grupp. Inga signifikanta skillnader sågs mellan artificiella sötningsmedel och sackaros. Energiintaget beräknades på försöksdrycken och lunchen. Hos män sågs ingen skillnad i totalt energiintag. Hos kvinnor sågs ett signifikant totalt högre energiintag efter intag av den sackarossötade drycken. Dryckens energiinnehåll utgjorde en tredjedel av skillnaden.

### **Smeets, P.A.M. et al., 2011 (20)**

Studien hade som huvudsyfte att mäta effekterna av oral stimulering och energiinnehåll på hjärnaktiviteten. Alla deltagarna var blindade och fick under olika dagar en apelsindryck sötad med sackaros eller med aspartam, acesulfam K, cyklamat och sackarin. Efter två timmars fasta intogs 450 milliliter av drycken med hjälp av en peristaltisk pump som i bestämda doser förde drycken till munnen. Hungerkänslor skattades innan och efter intag av drycken. Studien såg ingen signifikant skillnad i hungerkänslor.

### **Van Wymelbeke, V. et al., 2004 (21)**

Studiens huvudsyfte var att mäta energiintag och hungerkänslor. Den varade i tio veckor och var uppdelad i tre försök. Under varje försök mättes energiintaget under två 48-timmarsperioder, där deltagarna under de första 24 timmarna sammanlagt fick dricka två liter av den tilldelade drycken. Dryckerna fanns i smakerna hallon och apelsin, båda sötade med antingen sackaros eller aspartam, acesulfam K och sackarin, vilket resulterade i totalt fyra olika drycker. Under de påföljande 24 timmarna drack de mineralvatten. Ett av studiens inklusionskriterier var att deltagarna inte skulle ha en vana att dricka dryck sötad med artificiella sötningsmedel. Deltagarna var inte blindade. Efter nattfasta åt deltagarna klockan 08.00 varje försöksdag en individuellt standardiserad frukost i hemmet. En ad libitum lunch intogs klockan 12.00 - 13.00 och en ad libitum middag klockan 19.00 - 20.00 under kontrollerade former på laboratoriet.

Försöksdryckerna delades upp i 500 milliliters doser som dracks under dagen. Doserna intogs till frukost, mellan frukost och lunch, till lunch samt mellan lunch och middag. Energiintaget beräknades efter varje 48-timmarsperiod och hungerkänslorna skattades före och efter lunch och middag. I denna översiktsartikel valdes resultatet från skattningarna innan lunch ut för att få en jämförbar duration med de övriga artiklarna. Vid denna tidpunkt hade försöksdeltagarna druckit 1000 milliliter av försöksdrycken. Studien visade ingen signifikant skillnad i hungerkänslor. I alla tre försök var det totala energiintaget efter intag av sackarossötad dryck signifikant högre än efter intag av dryck sötad med aspartam, acesulfam K och sackarin. Skillnaden i energiintaget motsvarade den sackarossötade dryckens energinnehåll.

## **Kvalitetsgranskning**

### **Melchior et al., 1991 (18)**

Utifrån studiens huvudsyfte bedömdes kvaliteten som medelhög. Den var exempelvis dubbelblindad, var genomförd med crossover-design, hade inget bortfall, hade en god följsamhet och hade en god redovisning av dess effektmått. Några av studiens nämnvärda brister var att den inte redovisade biverkningar, hur många personer som exkluderades före randomiseringen eller någon power-analys.

### **Ranawana, D.V. och Henry, C.J.K., 2010 (19)**

Utifrån studiens huvudsyfte bedömdes kvaliteten som medelhög. Den var exempelvis genomförd med crossover-design, hade inget bortfall, hade en god följsamhet och hade en god redovisning av dess effektmått. Några av studiens nämnvärda brister var att den inte var blindad, inte redovisade biverkningar eller någon power-analys samt det var oklart hur exkluderingen gick tillväga.

### **Smeets, P.A.M. et al., 2011 (20)**

Utifrån studiens huvudsyfte bedömdes kvaliteten som medelhög. Den var exempelvis enkelblindad, var genomförd med crossover-design, hade inget bortfall, hade en god följsamhet och hade en god redovisning av dess effektmått. Några av studiens nämnvärda brister var att den inte redovisade biverkningar, hur många personer som exkluderades före randomiseringen eller någon power-analys samt att det är oklart om observatörsöverensstämelsen vid bedömning av röntgenbilder mättes på ett acceptabelt sätt.

### **Van Wymelbeke, V. et al., 2004 (21)**

Utifrån studiens huvudsyfte bedömdes kvaliteten som medelhög. Den var exempelvis genomförd med crossover-design, hade inget bortfall och hade en god redovisning av dess effektmått. Några av studiens nämnvärda brister var att den inte var blindad, inte redovisade biverkningar, hur många personer som exkluderades före randomiseringen eller någon power-analys. Det framgår inte hur god följsamheten var då deltagarna drack en del av försöksdrycken hemma. Försöksledarna hade dock försökt undvika en låg följsamhet genom att säga till deltagarna att drycken innehöll ett ämne som senare skulle mätas i urinen samt genom att samla in tomflaskorna från försöksdrycken.

Tabell 2. Beskrivning av studier.

Författare, år	Studiedesign	Studiepopulation	Intervention	Hungerkänslor	Energiintag	Studiekvalitet
Melchior J.C. et al., 1991	RCT Dubbelblind Crossover-design	n = 10 (3 män, 7 kvinnor) Ålder: 21.7 år (20 - 25) BMI: 21 kg/m <sup>2</sup> (19 – 24)	Grupp 1: 80 mg aspartam Grupp 2: 50 g sackaros 100 millimeter VAS	Inga värden angivna. Resultaten anges i graf, visar ingen skillnad.	-	Medelhög
Ranawana D.V. och Henry C.J.K., 2010	RCT Ej blindad Crossover-design	n = 47 (23 män, 24 kvinnor) Ålder <sub>män</sub> : 24 år (SE ± 0.5) Ålder <sub>kvinnor</sub> : 23 år (SE ± 0.5) BMI <sub>män</sub> : 24 kg/m <sup>2</sup> (SE ± 0.5) BMI <sub>kvinnor</sub> : 22 kg/m <sup>2</sup> (SE ± 0.5)	Grupp 1 <sub>män, kvinnor</sub> : aspartam acesulfam K Grupp 2 <sub>män, kvinnor</sub> : 11 g sackaros 100 millimeter VAS	Inga värden angivna. (NS) Ingen skillnad mellan män och kvinnor. (NS)	Grupp 1 <sub>män</sub> : 1207 kcal (SE ± 70) Grupp 2 <sub>män</sub> : 1195 kcal (SE ± 77) (NS) Grupp 1 <sub>kvinnor</sub> : 786 kcal (SE ± 52) Grupp 2 <sub>kvinnor</sub> : 926 kcal (SE ± 54) (p < 0.02)	Medelhög
Smeets P.A.M. et al., 2011	RCT Enkelblind Crossover-design	n = 10 (10 män) Ålder: 23.3 år (±2.38) BMI: 22 kg/m <sup>2</sup> (±2.0)	Grupp 1: 50 mg aspartam 50 mg acesulfam K 26 mg cyklammat 7 mg sackarin Grupp 2: 47 g sackaros Niopunktskala där 1 = inte alls hungrig och 9 = extremt hungrig	Grupp 1: 5.0 (1.2) Grupp 2: 4.5 (1.6) (NS)	-	Medelhög
Van Wymelbeke V. et al., 2004	RCT Ej blindad Crossover-design	n = 24 (12 män, 12 kvinnor) Ålder: 21.0 år (± 7.3) BMI: 19 – 24 kg/m <sup>2</sup>	Grupp 1 <sub>hungerkänslor</sub> : 20 mg aspartam 110 mg acesulfam K 30 mg sackarin Grupp 2 <sub>hungerkänslor</sub> : 100 g sackaros Grupp 1 <sub>energiintag</sub> : 40 mg aspartam 220 mg acesulfam K 60 mg sackarin Grupp 2 <sub>energiintag</sub> : 200 g sackaros 100 millimeter VAS	Grupp 1 <sub>a</sub> : 60 (±24) Grupp 2 <sub>a</sub> : 52 (±24) (NS) Grupp 1 <sub>b</sub> : 66 (±20) Grupp 2 <sub>b</sub> : 59 (±24) (NS) Grupp 1 <sub>c</sub> : 66 (±20) Grupp 2 <sub>c</sub> : 71 (±20) (NS)	Grupp 1 <sub>a</sub> : 17745 kJ (±5653) Grupp 2 <sub>a</sub> : 20728 kJ (±6031) (p < 0.05) Grupp 1 <sub>b</sub> : 18253 kJ (±5198) Grupp 2 <sub>b</sub> : 21332 kJ (±5408) (p < 0.05) Grupp 1 <sub>c</sub> : 18957 kJ (±4654) Grupp 2 <sub>c</sub> : 22159 kJ (±5506) (p < 0.05)	Medelhög

RCT = randomiserad kontrollerad studie, n = populationsstorlek, SE = standard error, VAS = visual analogue scale, NS = inte signifikant, a b c = redovisas i tre olika försök, BMI = body mass index

## Evidenssummering

Resultatet från det sammanvägda evidensformuläret för varje effektmått finns redovisat i tabell 3 och kommentarer till begränsningarna redovisas nedan.

### Hungerkänslor

Evidensstyrkan för effektmåttet bedömdes som låg. Studierna var i sig välgjorda och studiekvaliteten har som tidigare nämnts bedömts som medelhög för alla studier. Dock hade endast en studie som huvudsyfte att mäta hungerkänslor vilket försvårade jämförbarheten av studierna. Det förelåg en skillnad i doser mellan alla studier och en studie skiljde sig stort i volym. Det var även skillnader mellan populationerna med avseende på storlek och könsfördelning. I de olika studierna skiljde sig även längden från senaste måltid till intag av försöksdryck. I två av studierna intogs drycken två till tre timmar efter måltid och i de två övriga studierna efter nattfasta, varav drycken i en av dessa studierna innehöll energi från mjölkprotein. Ytterligare faktorer som försvårade jämförbarheten var att två av studierna inte var blindade, att en studie hade osäker exkludering samt att en studie använde sig av en annan typ av skattningsskala än de andra.

### Energiintag

Evidensstyrkan för effektmåttet bedömdes som låg. Studierna var i sig välgjorda och studiekvaliteten har som tidigare nämnts bedömts som medelhög för båda studierna, men endast en av studierna hade som huvudsyfte att jämföra skillnader i energiintag mellan dryck sötad med artificiella sötningsmedel och sackaros. Studierna skiljde sig stort åt i duration, fem timmar jämfört med 48 timmar. Även doser och volym skiljde sig stort. Dessutom drogs evidensstyrkan ner av att resultatet mellan studierna till viss del skiljde sig åt och att ingen studie var blindad. En studie visade ett totalt högre energiintag hos kvinnor, men inte hos män, efter ett intag av dryck sötad med sackaros jämfört med dryck sötad med artificiella sötningsmedel. Medan den andra studien, som inte gjort någon könsindelning, visade ett totalt högre energiintag i hela gruppen efter intag av dryck sötad med sackaros jämfört med dryck sötad med artificiella sötningsmedel.

Tabell 3. Evidensstyrka.

Effektmått:	Hungerkänslor	Energiintag
Antal studier:	Fyra RCT	Två RCT
Studiedesign - Intern validitet:	Vissa begränsningar	Allvarliga begränsningar
Överensstämmelse:	Inga problem	Viss heterogenitet
Studiepopulation - Extern validitet:	Påtaglig osäkerhet	Osäkerhet
Osäkert underlag:	Inga problem	Inga problem
Evidensstyrka:	Låg (++)	Låg (++)

RCT = randomiserad kontrollerad studie

## Diskussion

Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att sammanställa den befintliga forskningen rörande effekterna av ett intag av dryck sötad med artificiella sötningsmedel eller sackaros på efterföljande subjektivt skattade hungerkänslor och energiintag. Resultaten visar ingen skillnad i hungerkänslor men ett totalt högre energiintag efter intag av dryck sötad med sackaros jämfört med dryck sötad med artificiella sötningsmedel. Då en sackarossötad dryck innehåller energi borde den, på grund av kroppens vilja att bibehålla energibalans, leda till ett lägre efterföljande energiintag än en dryck utan energi. Det har dock visat sig att kroppen har svårare att reglera energiintaget efter intag av energirika drycker genom att det kompensatoriska svaret blir sämre (22-24), vilket även bekräftas i denna översiktsartikel.

## Population

Alla studier har likvärdig population med avseende på BMI och ålder (18-21). Däremot finns det stora variationer i studiernas könsfördelning. En studie, Smeets P.A.M. et al. (20), är enbart gjord på män och en annan, Melchior J.C. et al. (18), har en sned könsfördelning med mer än dubbelt så många kvinnor som män. Då Ranawana D.V. och Henry C.J.K. (19) såg att män reglerade sitt energiintag bättre än kvinnor, har eventuella könsskillnader tagits i beaktande av översiktartikeln författare vid bedömning av studiernas jämförbarhet. Denna skillnad har även observerats i en tidigare studie (25).

## Metod

Då alla studier är genomförda med crossover-design höjer detta studiernas kvalitet (18-21). Denna typ av design minimerar risken för störande faktorer och skillnader mellan olika grupper. Alla studierna har lågt deltagarantal, från tio till 47 stycken. Dock är det i en crossover-design möjligt att ha ett lägre deltagarantal då de är sin egen kontroll.

Två av studierna, Ranawana D.V. och Henry C.J.K. (19) samt Van Wymelbeke V. et al. (21), är inte blindade vilket gör att det finns en risk att deltagarna påverkades av sina egna kunskaper och fördomar. Dock uppgav deltagarna i studien av Ranawana D.V. och Henry C.J.K. att de i efterhand inte kunde särskilja dryckerna. I studien av Van Wymelbeke V. et al. är det oklart ifall deltagarna kunde känna skillnad mellan dryckerna. En oblindad studie gör dock alltid att resultaten kan vara något missvisande vilket har tagits i åtanke vid bedömning av studiernas kvalitet.

Studiernas jämförbarhet försvåras av att doserna och volymerna som intogs varierade. Tre av studierna har volymmässigt likvärdiga drycker (18-20) medan deltagarna i Van Wymelbeke V. et al. (21) intog ungefär dubbelt så stor volym. Då en större volym leder till en ökad uttänjning av magsäcken skulle det således kunna leda till en ökad signalering till hypotalamus vilket i sin tur skulle kunna minska hungerkänslorna. Detta styrks av resultaten i en tidigare studie (26). På grund av detta är det fördelaktigt att ha studier med en liknande volym för att få en bättre homogenitet. De varierande doserna kan påverka jämförbarheten genom att det kan finnas en tröskel varvid en effekt på hungerkänslor och energiintag ökar eller avtar. Det kan även vara så att olika artificiella sötningsmedel har olika effekter i kroppen på exempelvis hormonutsöndring. Då det i de granskade studierna har använts olika kombinationer sötningsmedel alternativt enbart aspartam skulle doserna och relationerna mellan dem kunna påverka hungerkänslorna. Man har exempelvis sett att sackarin (27) men inte aspartam (28-31) frisätter insulin i den cefaliska fasen vilket skulle kunna påverka hungern.

I studien av Melchior J.C. et al. (18) innehåller båda försöksdryckerna energi i form av 20 g mjölkprotein vilket ytterligare försvårar jämförbarheten. Protein ger i sig en mättnadskänsla vilket

kan göra att de eventuella skillnaderna mellan försöksdryckerna inte blir lika stora jämfört med drycker utan protein och att hungerkänslorna efter intag av de båda dryckerna blir fördröjda.

Något som skiljer studierna åt är även att olika mängder energi intogs innan och under försöken. I studierna av Smeets P.A.M. et al. (20) samt Ranawana D.V. och Henry C.J.K. (19) intogs drycken två respektive tre timmar efter måltid. I studien av Van Wymelbeke V. et al. (21) intogs drycken i samband med och mellan måltider. Intaget av drycken i Melchior J.C. et al. (18) skulle, trots nattfasta, kunna jämföras med ett intag av dryck i samband med måltid på grund av dess energiinnehåll. I en review från 2009 sammanställs den hittills publicerade forskningen på området icke energigivande sötningsmedel och dess effekt på aptit och födointag. Deras sammanställning tyder på att ett intag av icke energigivande sötningsmedel i samband med måltid inte ledde till ökade hungerkänslor men då de intogs vid sidan av måltid gav de ökade hungerkänslor. (6) Därför skulle upplägget med olika energi innan och i samband med dryck kunnat ha påverkat resultatet, vilket däremot inte har setts i de studerade artiklarna.

I de studier som hanterar effektmåttet energiintag föreligger en stor skillnad i duration. I studien av Ranawana D.V. och Henry C.J.K. (19) mättes energiintaget en timma efter intag av försöksdryckerna och i studien av Van Wymelbeke V. et al. (21) mättes energiintaget under 48 timmar. Detta och studiernas variation i resultat gör det svårt att generalisera slutsatserna till en större population. Resonemanget kan tas ett steg längre genom att ifrågasätta hur relevant det är att mäta energiintag på kort sikt. Som tidigare nämnts har de flesta människor ett bra regleringssystem för att vidbehålla energibalans på lång sikt, vilket flera studier bekräftat (32-34).

## Resultat

Jämförbarheten av resultatet påverkas av att tre av studierna använde sig av 100 millimeter VAS (18, 19, 21) medan Smeets P.A.M. et al. (20) använde sig av en niopunktsskala. En niopunktsskala ger färre alternativ vid skattningen och medför att deltagarna kan bli begränsade i sina val. Detta och att enbart två av studierna, Smeets P.A.M. et al. och Van Wymelbeke V. et al. (21), anger vad de har för ytterligheter på sin skala gör att skalorna inte blir helt jämförbara.

I en av studierna, Van Wymelbeke V et al. (21), skulle deltagarna inte ha en vana av att dricka dryck sötad med artificiella sötningsmedel. Kroppen kan lära sig att koppla samman smaker med energiinnehåll (35-37). Är man då van vid att dricka dryck sötad med sackaros och sedan byter det mot artificiella sötningsmedel skulle kroppen kunna reagera som om det vore en energigivande dryck. På så sätt kan hungerkänslorna bli likvärdiga medan energiintaget kan bli lägre. Eftersom vi inte vet hur vanan såg ut i de övriga studierna skulle detta kunna påverka jämförbarheten av resultatet.

I alla studier skattades hungerkänslorna efter intag av försöksdryckerna (18-21). Ingen studie fann någon signifikant skillnad mellan artificiella sötningsmedel och sackaros. I Van Wymelbeke V et al. (21) skattade försöksdeltagarna att de var lika hungriga efter intag av dryckerna och de hade ett lika stort energiintag då energin från drycken räknats bort. Samma samband sågs hos kvinnorna i Ranawana D.V. och Henry C.J.K. (19). Männerna kompenserade däremot för den sackarossötade drycken och hade vid nästföljande måltid ett lägre energiintag då energin från drycken räknats bort.

## Översiktsartikelns begränsningar

En begränsning är att tre av studierna inte hade som huvudsyfte att undersöka hungerkänslor eller skillnader i energiintag efter intag av dryck sötad med artificiella sötningsmedel jämfört med sackaros (18-20). Kvaliteten på alla studier är i sig medelhög eftersom de är välgjorda i den



mening att de har en god redovisning och mätmetod för sina uppsatta effektmått. Evidensstyrkan bedömdes som låg då underlagen för båda effektmåtten är bristfälliga.

Hungerkänslor är svåra att mäta objektivt och skulle på grund av dess komplexitet kunna mätas på många sätt. Subjektiva skattningsskalor är en lämplig metod för att mäta hungerkänslor. Det bör dock tas i åtanke att det kan vara svårt att skilja mellan aptit och hunger vilket i studierna kan ha lett till en individskillnad mellan deltagarna vid skattningarna av hungerkänslor. På lång sikt anser vi att det mest relevanta effektmåttet är energiintag då man vill veta om det totala energiintaget ökar eller inte. På kort sikt blir energiintag dock ett trubbigt mått då kompensationen som tidigare nämnts sker under en längre tid.

## **Slutsatser**

Resultaten visar ingen skillnad i hungerkänslor efter intag av dryck sötad med artificiella sötningsmedel jämfört med dryck sötad med sackaros. Resultaten visar även att det totala energiintaget var högre efter intag av dryck sötad med sackaros jämfört med dryck sötad med artificiella sötningsmedel. Sambandet var starkare hos kvinnor än hos män. Dock är evidensstyrkan låg för båda effektmåtten.

För att få högre evidensstyrka behövs fler studier med en mer jämförbar studiedesign som på lång sikt undersöker sambanden. Det vore även av värde att forska vidare med ett fokus på könsskillnader i energikompensering efter dryck sötad med artificiella sötningsmedel jämfört med dryck sötad med sackaros.

## Referenser

1. Olausson M. Tillsatser i Livsmedel -en faktabok. In: Livsmedelsverket, editor. 4 ed2008.
2. Livsmedelsverket. Sötningemedlet steviolglykosider. 2012 [updated 2012-03-19. access date 2012-03-22]; Available from: <http://www.slv.se/sv/grupp2/livsmedelsforetag/Aromer-tillsatser-enzym-och-berikning/Sotningsmedlet-steviolglykosider/>.
3. Sveriges Bryggerier. Läskstatistik. 2010 [updated 2010-12-31. access date 2012-03-26]; Available from: <http://sverigesbryggerier.se/lask/laskstatistik/>.
4. Widenfalk A, Bergstan C, Ilbäck N-G. Sötningemedel i stället för socker. Livsmedelsverket; 2011 [updated 2011-11-09. access date 2012-03-02]; Available from: <http://www.slv.se/sv/grupp1/Markning-av-mat/Tillsatser-i-mat/E-nummernyckeln---godkanda-tillsatser/Sotningsmedel-i-stallet-for-socker/>.
5. Butchko HH, Stargel WW, Comer CP, Mayhew DA, Benninger C, Blackburn GL, et al. Aspartame: review of safety. *Regulatory toxicology and pharmacology* : RTP. 2002;35(2 Pt 2):S1-S93.
6. Mattes RD, Popkin BM. Nonnutritive sweetener consumption in humans: effects on appetite and food intake and their putative mechanisms. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;89(1):1-14.
7. Marieb EN, Hoehn K. *Human anatomy & physiology*. San Francisco: Pearson Benjamin Cummings; 2010.
8. Black RM, Leiter LA, Anderson GH. Consuming aspartame with and without taste: differential effects on appetite and food intake of young adult males. *Physiology & behavior*. 1993;53(3):459-66.
9. Cauty DJ, Chan MM. Effects of consumption of caloric vs noncaloric sweet drinks on indices of hunger and food consumption in normal adults. *The American journal of clinical nutrition*. 1991;53(5):1159-64.
10. Rogers PJ, Carlyle JA, Hill AJ, Blundell JE. Uncoupling sweet taste and calories: comparison of the effects of glucose and three intense sweeteners on hunger and food intake. *Physiology & behavior*. 1988;43(5):547-52.
11. Tordoff MG, Alleva AM. Oral stimulation with aspartame increases hunger. *Physiology & behavior*. 1990;47(3):555-9.
12. Black RM, Tanaka P, Leiter LA, Anderson GH. Soft drinks with aspartame: effect on subjective hunger, food selection, and food intake of young adult males. *Physiology & behavior*. 1991;49(4):803-10.
13. Lavin JH, French SJ, Read NW. The effect of sucrose- and aspartame-sweetened drinks on energy intake, hunger and food choice of female, moderately restrained eaters. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1997;21(1):37-42.
14. King NA, Appleton K, Rogers PJ, Blundell JE. Effects of sweetness and energy in drinks on food intake following exercise. *Physiology & behavior*. 1999;66(2):375-9.
15. Brala PM, Hagen RL. Effects of sweetness perception and caloric value of a preload on short term intake. *Physiology & behavior*. 1983;30(1):1-9.
16. Bellisle F, Drewnowski A. Intense sweeteners, energy intake and the control of body weight. *European journal of clinical nutrition*. 2007;61(6):691-700.
17. SBU. *Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok*. Stockholm: Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering (SBU); 2012.
18. Melchior JC, Rigaud D, Colas-Linhart N, Petiet A, Girard A, Apfelbaum M. Immunoreactive beta-endorphin increases after an aspartame chocolate drink in healthy human subjects. *Physiology & behavior*. 1991;50(5):941-4.

19. Ranawana DV, Henry CJ. Are caloric beverages compensated for in the short-term by young adults? An investigation with particular focus on gender differences. *Appetite*. 2010;55(1):137-46.
20. Smeets PA, Weijzen P, de Graaf C, Viergever MA. Consumption of caloric and non-caloric versions of a soft drink differentially affects brain activation during tasting. *NeuroImage*. 2011;54(2):1367-74.
21. Van Wymelbeke V, Beridot-Therond ME, de La Gueronniere V, Fantino M. Influence of repeated consumption of beverages containing sucrose or intense sweeteners on food intake. *European journal of clinical nutrition*. 2004;58(1):154-61.
22. DiMaggio DP, Mattes RD. Liquid versus solid carbohydrate: effects on food intake and body weight. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2000;24(6):794-800.
23. Tordoff MG, Alleva AM. Effect of drinking soda sweetened with aspartame or high-fructose corn syrup on food intake and body weight. *The American journal of clinical nutrition*. 1990;51(6):963-9.
24. Rolls BJ, Kim S, Fedoroff IC. Effects of drinks sweetened with sucrose or aspartame on hunger, thirst and food intake in men. *Physiology & behavior*. 1990;48(1):19-26.
25. Davy BM, Van Walleghen EL, Orr JS. Sex differences in acute energy intake regulation. *Appetite*. 2007;49(1):141-7.
26. Bell EA, Roe LS, Rolls BJ. Sensory-specific satiety is affected more by volume than by energy content of a liquid food. *Physiology & behavior*. 2003;78(4-5):593-600.
27. Yamazaki M, Sakaguchi T. Effects of D-glucose anomers on sweetness taste and insulin release in man. *Brain research bulletin*. 1986;17(2):271-4.
28. Abdallah L, Chabert M, Louis-Sylvestre J. Cephalic phase responses to sweet taste. *The American journal of clinical nutrition*. 1997;65(3):737-43.
29. Bruce DG, Storlien LH, Furler SM, Chisholm DJ. Cephalic phase metabolic responses in normal weight adults. *Metabolism: clinical and experimental*. 1987;36(8):721-5.
30. Smeets PA, de Graaf C, Stafleu A, van Osch MJ, van der Grond J. Functional magnetic resonance imaging of human hypothalamic responses to sweet taste and calories. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82(5):1011-6.
31. Teff KL, Devine J, Engelman K. Sweet taste: effect on cephalic phase insulin release in men. *Physiology & behavior*. 1995;57(6):1089-95.
32. Louis-Sylvestre J, Tournier A, Verger P, Chabert M, Delorme B, Hossenlopp J. Learned caloric adjustment of human intake. *Appetite*. 1989;12(2):95-103.
33. Birch LL, Johnson SL, Andresen G, Peters JC, Schulte MC. The variability of young children's energy intake. *The New England journal of medicine*. 1991;324(4):232-5.
34. McKiernan F, Hollis JH, Mattes RD. Short-term dietary compensation in free-living adults. *Physiology & behavior*. 2008;93(4-5):975-83.
35. Tepper BJ, Farkas BK. Reliability of the sensory responder classification to learned flavor cues: a test-retest study. *Physiology & behavior*. 1994;56(4):819-24.
36. Booth DA, Lee M, McAleavey C. Acquired sensory control of satiation in man. *British journal of psychology (London, England : 1953)*. 1976;67(2):137-47.
37. Bellisle F, Perez C. Low-energy substitutes for sugars and fats in the human diet: impact on nutritional regulation. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 1994;18(2):197-205.

# Bilaga 1

## Granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning

Författare, år alternativt SBU:s identifikationsnummer:

Total bedömning av studiekvalitet:

Hög

Medelhög

Låg

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.

Studiekvalitet	Ja	Nej	Oklart	Ej tillämpligt
<b>1. Studiepopulation</b>				
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"/>
<b>2. Tilldelning av åtgärd/intervention/behandling</b>				
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? <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Påbörjade samtliga deltagare, som randomiserades, behandlingen? <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>3. Gruppernas jämförbarhet</b>				
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"/>
<b>4. Blindning (maskering) <sup>3</sup></b>				
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"/>
<b>5. Bortfall (antalet randomiserade deltagare som inte har följts upp enligt studieprotokollet) <sup>4</sup></b>				
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"/>

Studiekvalitet	Ja	Nej	Oklart	Ej tillämpligt
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"/>
<b>6. Följsamhet ("compliance, adherence, concordance")</b> <sup>5</sup>				
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"/>
<b>7. Rapportering av effektmått och biverkningar</b>				
a) Var det primära effektmåttet definierat i förväg och adekvat rapporterat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var de sekundära effektmåtten definierade i förväg och adekvat rapporterade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Baserades slutsatserna på enbart i förväg definierade effektmått och subgruppsanalyser? <sup>6</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Har utfallen av samtliga viktiga effektmått redovisats på ett adekvat sätt? <sup>7</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Rapporterades biverkningar/komplikationer på ett tillfredsställande sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>8. Resultat och precision</b>				
a) Redovisas resultaten på ett adekvat sätt? <sup>8</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Har resultaten beräknats med lämplig analysmetod? <sup>9</sup>	<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? <sup>10</sup>	<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)? <sup>11</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>9. Bindningar och jäv</b>				
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"/>
<b>Total bedömning av studiekvalitet</b>				
Hög <input type="checkbox"/> Medelhög <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/>				

## Kommentarer till granskningsmallen för RCT

1. Risk för att randomiseringen blir förutsägbar för provare eller deltagare kan t ex finnas vid blockrandomisering. 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 provare är blindade i en studie. Ibland kan det av praktiska skäl vara svårt eller omöjligt att dölja för provare 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) provare och/eller resultatutvärderare är blindade
- Dubbelblind: a) deltagarna och provare och/eller resultatutvärderare är blindade; b) deltagarna och provare 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 ( $\geq 30\%$ ). 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 hypotes-genererande 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 95 procents 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. "Power"-beräkningar 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 uteslutas att författarna successivt adderat deltagare till studien tills statistisk signifikans har uppnåtts.

## Bilaga 2



GÖTEBORGS  
UNIVERSITET

Sahlgrenska akademien  
Institutionen för medicin  
Avdelningen för klinisk näringslära  
Dietistprogrammet, 2012/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"/> (++)	+4 alt. +2
Alla eller några av studierna sammanfattade i en systematisk översikt <input type="checkbox"/>	
Antal studier:            Antal pt:	
Studiedesign - Intern validitet (Randomiseringsförfarande, blindning, uppföljning, bortfall, intention-to-treat, vid kohortstudier – hantering av confounders)	
<input type="checkbox"/> Inga begränsningar	<input type="checkbox"/> 0
<input type="checkbox"/> Vissa begränsningar (men inte nog för nedgradering <sub>1</sub> )	<input type="checkbox"/> ?
<input type="checkbox"/> Allvarliga begränsningar (minska ett steg)	<input type="checkbox"/> -1
<input type="checkbox"/> Mycket allvarliga begränsningar (minska två steg)	<input type="checkbox"/> -2
Kommentera begränsningar eller grundvalen för nedgradering:	
Överensstämmelse (Estimat av relativa effekten lika storlek och riktning mellan studierna? Överlappande konfidensintervall?)	
<input type="checkbox"/> Inga problem	<input type="checkbox"/> 0
<input type="checkbox"/> Viss heterogenitet (men inte nog för nedgradering <sub>1</sub> )	<input type="checkbox"/> ?
<input type="checkbox"/> Bekymmersam heterogenitet (minska ett steg)	<input type="checkbox"/> -1





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



# GÖTEBORGS UNIVERSITET

Sahlgrenska akademien  
Institutionen för medicin  
Avdelningen för klinisk näringslära  
Dietistprogrammet, 2012/AW

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