

Vilken nutritionsbehandling har bäst effekt på tillväxten hos barn födda för tidigt och/eller med låg födelsevikt?

En systematisk översiktsartikel.

Josefine Nyström och Rebecca Hammar

Examensarbete 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Fredrik Bertz

Examinator: Frode Slinde

2013-04-11

Sahlgrenska akademien



Sammanfattning

Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs universitet
Avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition

Titel: ”Vilken nutritionsbehandling har bäst effekt på tillväxten hos barn födda för tidigt och/eller med låg födelsevikt?”

Författare: Josefine Nyström och Rebecca Hammar
Handledare: Fredrik Bertz
Examinator: Frode Slinde
Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete: Examensarbete, 15 hp
Datum: 2013-04-11

Bakgrund: Det finns en rad anledningar till varför ett barn föds för tidigt och/eller med låg födelsevikt däribland undervikt hos modern, rökning och exponering för malaria. Man har sett att de negativa konsekvenserna av prematur födsel och låg födelsevikt är många, både på lång och kort sikt. WHO anger att prematur födsel är den vanligaste direkta orsaken till spädbarnsdödlighet. Genom rätt åtgärd i tid vad gäller nutrition kan mortaliteten reduceras avsevärt.

Syfte: Att granska och sammanfatta det vetenskapliga underlaget vad gäller bästa nutritionsbehandlingen för prematura och barn med för låg födelsevikt.

Sökväg: En systematisk litteratursökning gjordes i databaserna PubMed, Cochrane och Scopus. Sökord som användes var främst; infant formula, low birth weight, growth and development, breast feeding.

Urvalskriterier: Randomiserade kontrollerade studier, låg födelsevikt, för tidigt födda, intervention att jämföra bröstmjolk med berikad bröstmjolk eller bröstmjölksersättning, effektmått; vikt, längd och huvudomkrets.

Datinsamling och analys: Åtta originalartiklar erhöles och granskades enligt SBU:s granskningsmall för Randomiserade kontrollerade studier. Evidensstyrkan bestämdes utifrån GRADE-systemet.

Resultat: Berikad bröstmjolk eller bröstmjölksersättning hade bättre effekt på längdtillväxten och huvudomkretsen jämfört med enbart bröstmjolk enligt fyra studier. Evidensen för detta bedöms som måttlig (+++). Berikad bröstmjolk eller bröstmjölksersättning gav enligt endast två studier bättre viktökning än enbart bröstmjolk. Evidensen för detta bedöms som begränsad (++). Att bröstmjölksberikning med extra protein har signifikant bättre effekt på tillväxt av vikt jämfört med standardberikning gavs evidensstyrkan hög (+++), för samma intervention med effektmåten längd och huvudomkrets blev dock evidensstyrkan begränsad (++).

Slutsats: Det finns måttlig evidens (+++) för att bröstmjölksersättning eller bröstmjölksberikning har signifikant bättre effekt på längd och huvudomkrets än enbart bröstmjolk. Det finns dock begränsad evidens (++) för att samma behandling har bättre effekt på viktökning. Det finns hög evidens (++++) för att proteinrik bröstmjölksberikning har signifikant bättre effekt på vikt, men begränsad evidens (++) för att samma intervention har signifikant bättre effekt på längd och huvudomkrets.

Abstract

Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg
Department of Internal Medicine and Clinical Nutrition

Title: "What nutrition therapy has the best outcome on growth in preterm children and/or children born with low birth weight?"

Author: Josefine Nyström and Rebecca Hammar
Supervisor: Fredrik Bertz
Examiner: Frode Slinde
Programme: Dietician study programme, 180/240 ECTS
Type of paper: Examination paper, 15 hp
Date: April 11, 2013

Background: There is a number of reasons why a child is born preterm and with a low birth weight, for instance if the mother is underweight, smoking or exposed for malaria. The negative consequences of being born preterm or with a low birth weight are many, both on long and short term. According to the WHO preterm birth is the most common direct cause of infant mortality. By providing the right measures in time when it comes to nutrition the mortality can be reduced considerably.

Objective: To examine and summarise the scientific ground when it comes to the best nutrition therapy for preterm children and children born with a low birth weight.

Search strategy: A systematic literature search was done in the databases Pubmed, Cochrane and Scopus. The search term used was primarily infant formula, low birth weight, growth and development, breast feeding.

Selection criteria: Randomised controlled trials, low birth weight, preterm birth, intervention to compare human milk with fortified human milk or formula, outcome; weight, length and head circumference.

Data collection and analysis: Eight original articles were selected and reviewed by the SBU audit template. The strength of the evidence was assessed using the GRADE system.

Main results: Fortified human milk or formula had better effect on length growth and head circumference compared to unfortified human milk according to four studies. The evidence for this is considered to be moderately high (+++). On the other hand only two studies showed that, fortified human milk or formula gave a greater weight gain compared to unfortified human milk. The evidence for this is considered to be limited (++). Extra protein rich fortification has a significantly better effect on weight gain compared to a standard fortification and was considered to have high evidence (++++). However, the same intervention on the outcome length and head circumference was considered to have limited evidence (++).

Conclusions: There is moderately high evidence (+++) that fortified human milk or formula has a significantly greater effect on length and head circumference. There is however limited evidence (++) that the same treatment has significantly greater effect on weight gain. There is high evidence (++++) that protein rich fortification has a significantly better effect on weight gain, but limited evidence (++) that this intervention has a significantly greater effect on length and head circumference.

Förkortningar

AGA - Appropriate for Gestational Age - Normalstor i förhållande till sin graviditetslängd

SGA - Small for Gestational Age - Liten i förhållande till sin graviditetslängd

LBW - Low Birth Weight - Låg födelsevikt

VLBW - Very Low Birth Weight - Väldigt låg födelsevikt

ELBW - Extremely Low Birth Weight - Extremt låg födelsevikt

FOF - Formula Feeding - Bröstmjölk ersättning

CA - Corrected Age - Biologisk/ Korrigerad ålder

PP - Per Protocol

ITT - Intention To Treat

WHO - World Health Organization

IUGR - Intrauterine Growth Restricted

Definitioner

Prematur födsel: För tidigt född.

Korrigerad ålder: man justerar för antalet dagar barnet föddes för tidigt. Detta för att kunna jämföra barnets utvecklingskurva med barn som fötts efter fullgången graviditet. Detta är av värde för att kunna veta vad som förväntas av barnet och dess utveckling, för att lättare kunna upptäcka avvikelser. Man får fram den korrigerade åldern genom att utgå från det beräknade förlossningsdatumet istället för det verkliga förlossningsdatumet. Detta innebär att ett barn som är född en månad för tidigt kommer att nå de olika utvecklingsstegen ungefär en månad senare än fullgånga barn.

Formula: bröstmjölk ersättning

Term: innebär fullbordad graviditet. Föds barnet för tidigt (pre-term) räknas term som den tid barnet var beräknat att födas.

Standardpulverberikning: alla företag har sin egen standard pulverberikning, men dessa består i stort sett av samma energi- och näringssammansättning.

Standard infant formula: är framtagna för barn som är födda efter normal graviditetslängd och sammansatt för att motsvara bröstmjölk. Benämns även som term formula. Normalt innehåller den 68kcal/100ml, 1,5g protein/100ml, 50mg kalium/100ml och 30mg fosfor/100ml.

Pre-term infant formula: är utvecklade för prematura barn. Jämfört med Standard infant formula/term formula innehåller de mer energi, runt 80kcal/100ml, och är ofta även berikad med extra protein och mineraler. Jämfört med oberikad bröstmjölk innehåller preterm formula mer protein, minst 2g/100ml, natrium, kalcium, fosfor, zink, koppar och vitaminer.

Nutrient enriched "post-discharge" formula: används i vissa länder, som Pre-term infant formula, till för tidigt födda barn efter det att de lämnat sjukhuset och innan de börjar på term formula. Jämfört med oberikad bröstmjölk innehåller dessa mer protein, natrium, kalcium, fosfor, zink, koppar och vitaminer. Energin brukar ligga på runt 80kcal/100ml och protein på minst 2g/100ml.

Innehållsförteckning

Introduktion.....	6
Bakgrund.....	6
Prevalens.....	6
Överlevnad.....	6
Konsekvenser.....	6
Defintioner.....	6
Orsaker.....	7
Klinisk behandling.....	7
Nutritionsbehandling.....	7
Problemformulering.....	8
Syfte.....	8
Frågeställning.....	8
Metod.....	8
Inklusions- och exklusionskriterier.....	8
Databearbetning.....	9
Granskning av relevans och kvalitet.....	10
Resultat.....	11
Beskrivning av de inkluderade studierna i korthet.....	11
Evidensgradering.....	17
Diskussion.....	19
Fynden.....	19
Praktiska svårigheter.....	20
Studiernas begränsningar.....	20
Översiktens begränsningar.....	23
Slutsatser.....	23
Referenser.....	24
Bilagor.....	26

Introduktion

Bakgrund

Enligt en översiktsartikel som World Health Organization (WHO) sammanställt är prematur födsel den vanligaste direkta orsaken till spädbarnsdödlighet. Låg födelsevikt, som är orsakad av prematur födsel eller att barnet är Small for Gestational Age (SGA) är dessutom även en indirekt orsak till 60-80 % av all spädbarnsdödlighet i världen (1).

Prevalens

Prevalensen av spädbarn med för låg födelsevikt är 15,5 % globalt, detta innebär att ungefär 20 miljoner barn varje år föds för tidigt eller klassas som SGA. Av dessa föds ca 96,5 % i utvecklingsländer (1). Statistiken i Sverige har mellan åren 1995 och 2010 sett ut enligt följande; 5% av alla födda barn har fötts i vecka 33-36, ca. 1% har fötts innan vecka 32 (2).

Överlevnad

Enligt data från Medicinska födelseregistret för åren 1973-2010 så kan man utläsa att i Sverige så överlever 42 procent av prematura barn födda i vecka 22-24, 86 procent i vecka 25-26 och 93 procent i vecka 27-28 (2). Dessa siffror visar även på vilken effekt en vecka i livmodern har på barnets utveckling och chanser för överlevnad.

Konsekvenser

Ett barn som föds för tidigt eller med för låg födelsevikt har begränsade lager av många olika näringsämnen vanligast är kalcium, järn, zink, selen och vitamin A (3). När man har undersökt vilka effekter prematur födsel och låg födelsevikt har på längre sikt har man dels sett att en dålig tidig tillväxt kan vara skadlig för senare utveckling. Exempel på neurologiska skador det kan leda till är; cerebral pares, mental retardation, blindhet och dövhet (4,5), ökad risk för schizofreni (6) och antisociala personlighetsstörningar (7). Prevalensen av dessa konsekvenser varierar stort mellan studier och beror främst på olika stora studiepopulationer, olika definitioner och om det varit en populations- eller institutionsbaserad studie och graden av varierande attityder till återupplivning. Som exempel på detta problem kan det nämnas att prevalensen av något gravt funktionshinder varierar vid 23 veckor från 0 till 100 % i de studier som Socialstyrelsen undersökt i en rapport från 2004 (4), vilket var den största variationen. För att få en något exaktare siffra att jämföra med så visade den svenska nationella studien som Socialstyrelsen granskat att 14 % av barnen födda i vecka 23-24 hade ett svårt funktionshinder vid 36 månaders korrigerad ålder. För barnen födda i vecka 25-26 var siffran 9 %. När man gjorde en sammanfattning av 28 studier från sju olika länder (England, Australien, Kanada, Nederländerna, Danmark, Israel och Sverige) såg man att 24 % av barnen hade åtminstone ett svårt funktionshinder (4).

Man har också sett att en för snabb så kallad catch-up, där barnet tar igen den låga vikten och hamnar på normalvikt, kan öka risken för metabola syndromet senare i livet, som till exempel insulinresistens och ökat blodtryck (8,9,10,11).

Definitioner

Definitionen av för tidigt född, prematur, är att barnet är fött innan v. 36 eller 37, olika beroende på vilken litteratur man läser. Definitionerna av för låg födelsevikt är oberoende av i vilken vecka barnet är fött och ser ut enligt följande; <2500 g = Låg födelsevikt (Low Birth Weight - LBW), <1500 g = Väldigt låg födelsevikt (Very Low Birth Weight - VLBW) och <1000 g = Extremt låg födelsevikt (Extremely Low Birth Weight - ELBW). Man använder sig även av termerna Small for

Gestational Age (SGA), som innebär att barnet föds i beräknad vecka, men ändå är litet i förhållande till den förväntade vikten och Intrauterine Growth Restricted (IUGR), som innebär att barnet av känd eller okänd anledning haft begränsad möjlighet till tillväxt i livmodern. I den sistnämnda termen kan konsekvenserna av den bristande tillväxten variera beroende på under vilken del av trimestrarna som tillväxthämningen ägt rum (3).

Orsaker

Man har sett att om mamman är underviktig eller undernärd under graviditeten ökar risken för att föda för tidigt eller föda ett barn med för låg födelsevikt (12). Andra orsaker till att födas för tidigt eller med låg födelsevikt kan även vara olika livsstilsfaktorer såsom rökning, alkohol eller droger eller exponering för till exempel malaria, HIV eller syfilis, eller om modern är ung (1). Diabetes hos modern, svaghet i livmodershalsen eller otillräcklig funktion i moderkakan kan också öka risken (13). Orsaker hos fostret som kan påverka graviditetslängden är infektion, sjukdom eller kromosomrubning med missbildning. Om barnet är tvilling-, trilling- eller fyrling kan risken även ökas. Många gånger är dock orsaken till den tidiga födseln oklar (13).

Klinisk behandling

Genom rätt åtgärd till LBW barn vad gäller nutrition, hygien och tidig behandling av feber och infektioner kan mortaliteten reduceras avsevärt. Detta gäller oavsett hur utvecklad sjukvården är, vilket kan variera mellan länder (1).

Vid förlossning/ kejsarsnitt av prematura barn är det av extra stor vikt att barnet snabbt skyddas mot avkylning, vätskeförlust och onödiga stimuli. Det första man ser till att göra är att stabilisera barnet respiratoriskt och cirkulatoriskt. Därefter transporteras barnet till en neonatalenhet (4).

Precis som med barn födda med normalvikt så mäts vikt, längd och huvudomkrets regelbundet för att kontrollera att tillväxtkurvan följs på ett adekvat sätt. Vad gäller huvudomkretsen så mäts den dels för att kontrollera att fontanellerna inte sluts för tidigt (14) och dels för att huvudomkretsen brukar vara ett bra mått för hjärntillväxten (15).

Nutritionsbehandling

Man har sett att det snarare är hur tillväxten ser ut efter födseln än födelsevikten i sig som påverkar den neurologiska utvecklingen (16). Det är därför av stor vikt att barnet får bästa möjliga nutritionsbehandling för att följa etablerad tillväxtkurva. Detta ingripande kan komma att påverka hälsa och välbefinnande på kort såväl som på lång sikt (1). Utöver vilken nutrition som är den bästa måste man även hos denna patientgrupp ta ställning till på vilket sätt näringen skall tillföras, i vilken mängd, hur ofta, vilka hjälpmedel som krävs och hur behandlingen skall övervakas (1).

Barn som föds innan vecka 34 behöver oftast stöd med matningen genom nasogastrisk sond eller motsvarande eftersom det är först under denna vecka som barnet utvecklar möjlighet att suga och svälja själv (13). I Sverige är det standard att använda både parenteral och enteral näringstillförelsväg då barnet inte är tillräckligt utvecklat (4).

I första hand är det bröstmjolk som barnet ges, mammans eller från donator. Eventuellt förstärks bröstmjölken med protein, vitaminer och mineraler (13). Socialstyrelsen skriver i sina riktlinjer kring vård av prematura barn att det är av stor angelägenhet att mammorna får hjälp med att få igång sin bröstmjölksproduktion för att bröstmjolk innebär stora fördelar, som till exempel skydd mot infektioner, bättre kognitiv utveckling och bättre syn. De skriver även att man sett tecken på att

bröstmjolk och durationen och omfattningen av amningen har större positiva effekter på prematura barn än på fullgångna barn (4).

I bilaga nr. 1 finns en tabell över näringsrekommendationerna för barn med låg födelsevikt.

Problemformulering

Det har länge forskats kring vilken näring och i vilken form den bör ges för att få bäst resultat vad gäller tillväxten hos prematura barn och barn med låg födelsevikt. I oktober 2007 publicerades en översiktsartikel, Henderson G. *et al.* *Nutrient-enriched formula milk versus human breast milk for preterm infants following hospital discharge* (17), som visade att det fanns för få studier av tillräcklig kvalitet för att kunna dra några slutsatser kring vilken nutritionsbehandling som är mest gynnsam för tillväxten hos dessa barn. Henderson G. *et al* gjorde sökningar fram till maj 2007. Sedan dess har det publicerats flertalet studier inom detta område och eftersom frågeställningen fortfarande kvarstår är det relevant att undersöka det nuvarande vetenskapliga underlaget.

Syfte

Syftet med den här översiktsartikeln är att granska det vetenskapliga underlaget vad gäller bästa nutritionsbehandling för prematura barn och barn med för låg födelsevikt, med avseende på tillväxt.

Frågeställning

Vilken nutritionsbehandling har bäst effekt på tillväxten hos barn födda för tidigt och/eller med för låg födelsevikt?

Metod

Detta är en systematisk översiktsartikel, därför genomfördes en systematisk litteratursökning.

Inklusions- och exklusionskriterier

Inklusion:

RCT-studier.

Låg födelsevikt (500 - 2500 gram) eller prematur födsel (\leq vecka 36).

Intervention att jämföra bröstmjolk med berikad bröstmjolk eller likvärdig bröstmjölksersättning.

Intervention att jämföra olika typer av berikning.

Effektmått: Tillväxt; vikt, längd, huvudomkrets.

Exklusion:

Otillräcklig uppföljning (<28 dagar).

Ej finns på engelska i fulltext.

Annan inkluderad medicinsk behandling.

Studier gjorda innan 2007.

Datainsamlingsmetod

Sökningarna avgränsades till RCT-studier då det fanns ett stort urval av dessa och det inte skulle bli nödvändigt att inkludera andra typer av studier för att få tillräckligt med material för att kunna göra en relevant analys. Sökningarna avgränsades även till studier gjorda maj 2007 och framåt. I denna översiktsartikel är dock en studie från januari 2007 inkluderad (18) då denna inte nämndes i översiktsartikeln från 2007 (17).

Litteratursökningarna gjordes i databaserna PubMed, Cochrane och Scopus. Nedan finns en tabell (Tabell 1) över genomförda sökningar. Artiklar som exkluderas redan i sökningsstadiet, samt orsaker till detta, återges i första delen av flödesschemat i Figur 1.

Tabell 1, Översikt över genomförda litteratursökningar

Sökning	Databas	Datum	Sökord	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar
1	PubMed	2013-02-05	"Infant Formula"[Mesh] AND "Infant, Low Birth Weight"[Mesh] AND "Growth and Development"[Mesh]	- RCT-studie - Från 2007 och framåt	14	8
2	PubMed	2013-02-05	"Infant, Low Birth Weight"[Mesh] AND "Breast Feeding"[Mesh] AND "Infant Formula"[Mesh]	- RCT-studie - Från 2007 och framåt	2	1
3	Scopus	2013-02-05	breast milk versus enriched formula in low birth weight infants	Från 2007 och framåt	1	1
4	Scopus	2013-02-05	Snowballing ¹ från studien ovan.	-	14	1
5	PubMed	2013-02-05	"Infant, Premature/growth and development"[MAJR] AND "Milk, Human"[MAJR]	- RCT studie	16	6
6	Cochrane	2013-02-05	"growth" AND "breast milk"	- Trial - Från 2007 och framåt	21	1(1) ²

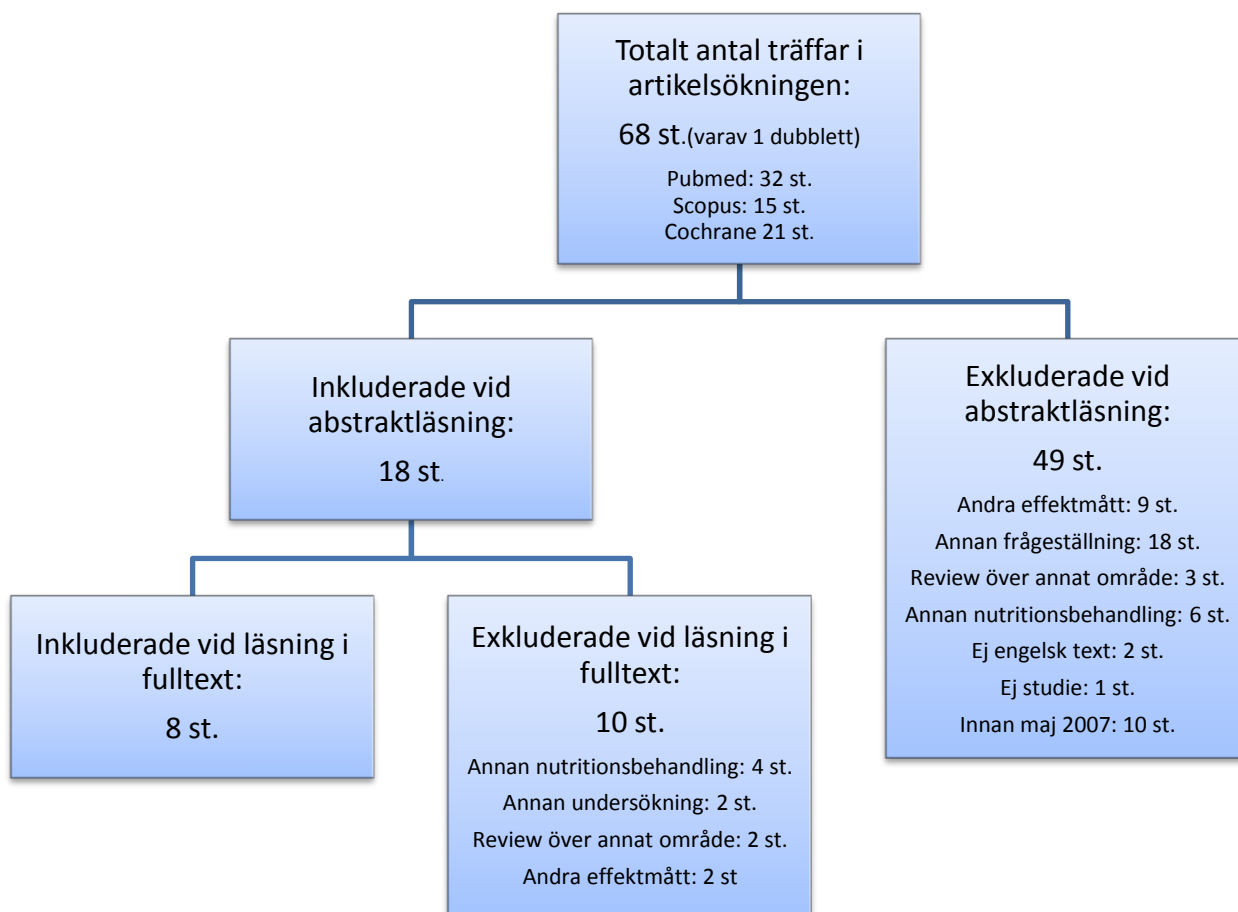
Databearbetning

Efter den första urvalsprocessen inkluderades 18 av 68 studier till närmare granskning. När studierna lästs i sin fulltext gjordes bedömningen att ytterligare tio studier inte mötte inklusionskriterierna. På vilket sätt kan utläsas i andra delen av flödesschemat i Figur 1. För mer information kring exkluderade artiklar vid abstraktläsning se *bilaga nr. 2*. För närmare beskrivning av exkluderade studier vid läsning i fulltext se *bilaga nr. 3*.

¹ "Snowballing kallas det när litteratur identifieras med hjälp av annan litteratur. Det finns två varianter av detta. Den ena kallas "reference tracking", och innebär att referenslistan i en artikel leder till ytterligare artiklar. Den andra kallas "citation tracking", och innebär att man med hjälp av t ex databaser kan identifiera artiklar som refererar till en viss artikel." ur SBU:s handbok: Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården

² En studie är en dubblett från tidigare sökningar.

På resterande åtta studier användes SBU:s granskningsmall för randomiserade kontrollerade studier, se *bilaga nr. 4*.



Figur 1, flödesschema över urvalsprocessen

Granskning av relevans och kvalitet

Kvalitetsbedömningen gjordes utifrån SBU:s mall: granskningsmall för randomiserade kontrollerade studier, se *bilaga nr. 4*. Studierna gavs omdömena Hög, Medelhög eller Låg studie kvalitet utifrån bland annat deras storlek och uppföljningstid, förmåga att mäta efterföljsamheten, redovisa för randomiseringsmetod, hantera bortfall, risken för selektions-, behandlings-, -bedömnings-, bortfalls- och publikationsbias, samt författarnas egenintresse för studieresultaten. Varje studies kvalitetsnivå samt beskrivning och motivering av bedömningen återfinns under den kortfattade sammanfattningen av inkluderade studier i resultatdelen.

När studiernas kvalitetsnivå bedömts gjordes en evidensgranskning utifrån Sahlgrenska Akademiens sammanfattande evidensformulär, se *bilaga nr. 5*. Där finns graderingarna Hög, Måttlig och Låg. De graderingar som användes i denna artikels evidensgradering gjordes sedan utifrån GRADE-systemet, som används av SBU med graderna; Hög (++++), Måttlig (+++), Begränsad (++) och Otillräcklig (+) evidensstyrka. Det gjordes en evidensgradering per effektmått; vikt, längd, huvudomkrets ur två interventioners perspektiv, alltså sammanlagt sex stycken evidensgraderingar. Se *Tabell 5, Evidensstyrka bröstmjolk kontra berikad bröstmjolk/bröstmjölksersättning* och *Tabell 6, Evidensstyrka standardberikning kontra extra proteinrik berikning* i resultatdelen.

Resultat

Beskrivning av de inkluderade studierna i korthet

Sammanfattning se *Tabell 4*, Översikt över inkluderade studier.

Mukhopadhyay K, et al. 2007 *Effect of Human Milk Fortification in Appropriate for Gestation and Small for Gestation Preterm Babies: A Randomized Controlled Trial* (18)

Huvudsyftet var att jämföra effekten av bröstmjölksberikning på korsiktig tillväxt och på biokemiska parametrar hos för tidigt födda barn med väldigt låg födelsevikt (VLBW), vissa normalviktiga för gestationell ålder (AGA) och vissa små för gestationell ålder (SGA), i norra Indien.

Det var 199 spädbarn, som randomiserades till två grupper och fick antingen berikad modersmjölk (n=100) eller oberikad bröstmjölk (n=99) tillsammans med supplementering av mineraler och vitaminer då volymen av mjölken kom upp till 150ml/kg/dag. Interventionen pågick tills dess att barnet i SGA-gruppen vägde 2 kg. Vikten kontrollerades varje dag, längd och huvudomkrets varje vecka. I gruppen med berikad bröstmjölk var 82 barn kvar vid studiens slut och i kontrollgruppen var 75 barn kvar vid slut.

Den berikade gruppen hade signifikant bättre viktuppgång (P=0.001), längdökning (P<0.001) och huvudomkrets (P=0.017).

Studien gavs kvalitetsbedömningen: Medelhög. Man använde sig inte av blindning. Det var också oklart hur länge interventionen pågick och på vilket sätt resultaten jämfördes. Men följsamheten mättes på ett tillfredställande sätt. Risken för selektiv rapportering bedömdes som låg, men däremot saknades uppgifter att bedöma risken för intressekonflikter. Det fanns även en viss brist i överförbarhet eftersom interventionen utfördes på indiska barn.

Zegher F. et al. 2012 *Body Composition and Circulating High-Molecular- Weight Adiponectin and IGF-1 in Infants Born Small for Gestational Age* (19)

Huvudsyftet var att jämföra effekten av nutrition via bröstmjölk med effekten av bröstmjölksersättning hos barn som är födda små för gestationell ålder och utvärdera dess effekt på tillväxt, kroppssammansättning och endokrin status i serum. Som kontrollgrupp hade man barn födda normalviktiga för sin gestationella ålder som uteslutande matades med bröstmjölk. SGA-barn som matades med bröstmjölksersättning randomiserades till att antingen få standardersättning eller en proteinberikad ersättning. Från födsel till fyra månader studerades effekten mellan grupperna.

Kontrollgruppen med AGA-barn bestod av 72 barn. 102 SGA-barn randomiserades till att antingen få bröstmjölk eller bröstmjölksersättning. Man såg ingen skillnad i tillväxt varken mellan de två SGA- grupperna med ersättning (standard jämfört med proteinberikad) eller SGA-gruppen som gavs bröstmjölk. Jämfört med AGA-barnen skedde viktuppgången främst genom ökning av fettfri massa.

Studien gavs kvalitetsbedömningen: Hög. Mestadels på grund av att det var en stor studie, 174 deltagare, med 0 % bortfall. Studiepopulationen, interventionen och behandlingen var också i stort sett helt överförbar till den svenska situationen. Det angavs dock inte vilken randomiseringsmetod som använts och inte heller om man använt sig av någon form av begränsning i fördelningsprocessen. Däremot bedömdes riskerna för bedömnings- och bortfallsbias vara låga. Inga intressekonflikter bedömdes heller finnas.

Martins E.C. et al. 2009 *Effects of the use of fortified raw maternal milk on very low birth weight infants* (20)

Huvudsyftet var att jämföra oberikad bröstmjolk med berikad bröstmjolk, med avseende på effekt på vikt-, längd- och huvudutveckling hos för tidigt födda barn som vägde mindre än 1500g tills dess att de vägde 1800g. Det var 40 spädbarn som passade in på inklusionskriterierna och randomiserades till de två grupperna. Vikt mättes dagligen, längd och huvudomkrets mättes varje vecka.

Gruppen som fick berikad bröstmjolk visade signifikant bättre tillväxt vad gäller längd ($P=0.003$) och huvudomkrets ($P=0.0001$). Viktuppgången var inte signifikant skild mellan grupperna ($P=0.075$).

Studien gavs kvalitetsbedömningen: Hög. De använde sig av en bra randomiseringsmetod, studien var dubbelblindad, hade 0 % bortfall och noggrann uppföljning. Det bedömdes även föreligga en låg risk för bias.

Gathwala G. et al. 2007 *Fortified Human milk in the Small for Gestational Age Neonate* (21)

Huvudsyftet var att utvärdera de nutritionella fördelarna med berikad bröstmjolk hos spädbarn födda små för sin gestationella ålder. Det inkluderades 65 spädbarn, som randomiserades till att antingen få oberikad bröstmjolk ($n=33$) eller berikad bröstmjolk ($n=32$) under 28 dagar. Båda grupperna fick bröstmjölken (berikad eller oberikad) efter att den blivit utpumpad. Vikt mättes dagligen under sjukhusvistelsen och sedan mättes vikt tillsammans med längd och huvudomkrets varje vecka efter att de fått komma hem fram till 28 dagar.

Kvar för analys efter 28 dagar fanns 50 barn (25 st. i varje grupp). Det var signifikant bättre tillväxt av vikt ($P<0.001$), längd ($P<0.01$) och huvudomkrets ($P<0.01$) i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen.

Studien gavs kvalitetsbedömningen: Medelhög. Det var oklara baslinjevärden, kort uppföljningstid (28 dagar) och ett relativt högt bortfall (23 %). Studien var inte blindad. Det förelåg en viss risk för bias i samtliga kategorier, men inte tillräckligt hög risk var för sig. Det fanns vissa brister i överförbarheten eftersom barnen i interventionen var indiska.

O'Connor DL. et al. 2008 *Growth and Nutrient Intakes of Human Milk-Fed Preterm Infants Provided With Extra Energy and Nutrients After Hospital Discharge* (22)

Huvudsyftet var att avgöra om berikning av halva volymen modersmjolk varje dag under 12 veckor efter sjukhusvistelsen förbättrar näringsintaget och tillväxten hos för tidigt födda barn.

Uppföljning skedde genom vägning och mätning var 4:e vecka och genom att föräldrarna fick fylla i en matjournal inför varje hembesök. Barnen randomiserades till antingen berikad bröstmjolk ($n=19$) eller oberikad bröstmjolk ($n=20$). Av dessa var 17 barn i varje grupp kvar till studiens slut. Studien visade att barnen med låg födelsevikt i gruppen med berikad bröstmjolk var längre under studieperioden ($P=0.02$) och de som var födda under 1250g hade större huvudomkrets ($P=0.0009$). Däremot sågs ingen signifikant skillnad i vikt ($P=0.07$).

Studien gavs kvalitetsbedömningen: Medelhög. Studien var en Pilot-studie, och var därför relativt liten. Författarna sa själva att fler och större studier behövs för att kunna dra några slutsatser. Men randomiseringsmetoden var bra, behandlarna var blindade och det var ett litet bortfall (13 %). Det fanns dock vissa oklarheter kring vilka effektmått som är primära respektive sekundära.

Zachariassen G. et al, 2011 *Nutrient Enrichment of Mother's Milk and Growth of Very Preterm Infants After Hospital Discharge* (23)

Huvudsyftet var att undersöka ifall det var möjligt att genomföra multinutriell berikning av bröstmjölken under amningen av mycket för tidigt födda barn efter att de skrivits ut från sjukhuset och hur den berikningen i sådana fall påverkar tillväxten vad gäller vikt, längd och huvudomkrets under barnets första levnadsår.

Det inkluderades 320 barn födda i vecka 24-32 med en födelsevikt mellan 535 och 2255g. Dessa delades in i två huvudgrupper; ammande och icke-ammande. I den ammande gruppen randomiserades 102 till en kontrollgrupp som fortsatte ammas med vanlig bröstmjolk utan berikning och resterande av de ammande hamnade i interventionsgruppen för berikad bröstmjolk (n=105). De 113 barn som inte ammade fick preterm formula. Man vägde och mätte barnen när de nått normal graviditetslängd (40 veckor) och vid 2, 4, 6 och 12 månaders korrigerad ålder. Vid studiens slut var endast 108 barn kvar i studien, vilket innebär ett bortfall på 66 %. De genomförde en ITT och PP. I de resultaten kom de fram till att berikningen var genomförbar utan att påverka amningslängden. Och vad gäller tillväxt så skiljde sig inte vikten, längden eller huvudomkretsen åt mellan de båda ammande grupperna vid 12 månader³. Gruppen som inte ammade utan fick preterm formula hade högre viktökning vid v. 40 och högre längdökning vid sex månader. Vid 12 månader var pojkar i formulagruppen både längre och tyngre än båda bröstmjolkssgrupperna, medan flickorna endast var längre och tyngre än bröstmjölksgruppen utan berikning.

Studien gavs kvalitetsbedömningen: Låg. Främsta orsaken till det var deras bortfall på 66 %. Det saknades även uppgifter om uppföljning och hur följsamheten mättes och studien var inte blindad. Till deras fördel hör deras storlek och den långa interventionen (1 år). Det fanns heller inga brister i överförbarheten.

Moya F. et al, 2012 *A New Liquid Human Milk Fortifier and Linear Growth in Preterm Infants* (24)

Huvudsyftet var att undersöka toleransen, säkerheten och tillväxteffekterna av en ny bröstmjölksberikning i vätskeform.

Det var 146 prematura barn, ≤ 1250 g, som randomiserades till två grupper; kontrollgrupp med standard pulverberikning (av märket Mead. Johnson Nutrition) (n=72) och en interventionsgrupp med bröstmjölksberikning i vätskeform (n=74). Vid studiens slut, efter 28 dagar var 55, respektive 51 barn fortfarande delaktiga i studien, det innebär ett bortfall på 27 %.

Man kom fram till att den nya bröstmjölksberikningen i vätskeform var säker och tolererades. I den primära analysen, ITT, såg man ingen signifikant skillnad mellan grupperna i något av effektmåten. När man gjorde en PP, som författarna här kallar för en efficacy analys, hade gruppen med den nya vätskeberikningen däremot signifikant bättre tillväxt vad gäller vikt (P=0.004), längd (P=0.003) och huvudomkrets (P=0.043).

Studien gavs kvalitetsbedömningen: Medelhög. Det saknades uppgifter om randomiseringsmetod. Uppföljningstiden var endast på 28 dagar och bortfallet på 27 %. Risken för behandlingsbias och intressekonflikter bedömdes som måttlig. Den var tredjeparts-blindad. Överförbarheten bedömdes som problemfri.

³ Se bilaga nr. 6 för bilder och diagram över studiens resultat.

Tabell 4, Översikt över alla inkluderade studier

Författare, år land	Studienamn	Design	Inklusionskriterier (vikt, vecka)	Intervention	Effektmått: Vikt	Effektmått: Längd	Effektmått: Huvudomkrets	Antal deltagare	Antal fullföljare	Studiekvalitet
Mukhopadhyay K. et al. 2007, Indien	Effect of Human Milk Fortification in Appropriate for Gestation and Small for Gestation Preterm Babies	RCT	≤ 1500 grams ≤34 weeks	I: Berikad bröstmjolk ⁴ K: Bröstmjolk (+supplement. ⁵)	Grupp I. hade signifikant bättre viktuppgång (P=0.001). <u>Effektstorlek:</u> 2,2g/kg/dag mer i grupp I.	Signifikant bättre längdtillväxt i grupp I. (P=<0.001). <u>Effektstorlek:</u> 0,18cm/vecka i grupp K.	Signifikant bättre tillväxt i huvudomkrets i grupp I. (P=0.017). <u>Effektstorlek:</u> 0,08cm/vecka i grupp I.	199	157 21 % bortfall	Medelhög
Zegher F. et al. 2012, Spanien	Body Composition and Circulating High-Molecular- Weight Adiponectin and IGF-I in Infants Born Small for Gestational Age	RCT	vecka 37-42 SGA 1,9-2,6kg AGA2,9-3,9	K: AGA: Bröstmjolk K: SGA: Bröstmjolk I1: SGA:FOF1 ⁶ I2: SGA:FOF2 ⁷	Ingen signifikant skillnad i viktökning. <u>Effektstorlek:</u> 100 g i grupp I1 och I2.	Ingen signifikant skillnad i längdtillväxt. <u>Effektstorlek:</u> 0 cm i samtliga SGA-grupper.	-	AGA 72+ SGA 46+56 = 174	174 st 0% bortfall	Hög
Martins E.C. et al. 2009, Brasilien	Effects of the use of fortified raw maternal milk on very low birth weight infants	RCT, dubbelblindad	<1500g </=34 veckor	I: Berikad bröstmjolk ⁸ K: Bröstmjolk	Ingen signifikant skillnad i viktökning. <u>Effektstorlek:</u> 3,2 g/dag mer i grupp I.	Signifikant bättre längdtillväxt i grupp I. (P=0.003). <u>Effektstorlek:</u> 0,22 cm/vecka mer i grupp I.	Signifikant bättre tillväxt av huvudomkretsen i grupp I. (P=0.0001). <u>Effektstorlek:</u> 0,29 cm/vecka mer i grupp I.	40	40 0% bortfall	Hög

⁴ Kommersiell standard berikning; Lactodex-HMF, Raptakos Brett och Composition of HMF. Se bilaga nr. 7 och 8.

⁵ Vitamin-och mineraltillskott, ospecificerat.

⁶ Standard formula. Se bilaga nr. 7.

⁷ Proteinrik formula, mindre fett och mer protein jämfört med bröstmjolk. Se bilaga nr. 7.

⁸ Fortified Milk 85® Se bilaga nr. 7 och 8.

Författare, år, land	Studienamn	Design	Inklusionskriterier (vikt, vecka)	Intervention	Effektmått: Vikt	Effektmått: Längd	Effektmått: Huvudomkrets	Antal deltagare	Antal fullföljare	Studiekvalitet
Gathwala G. et al. 2007, Indien	Fortified Human milk in the Small for Gestational Age infants	RCT	SGA enligt en studie; Ballard.	I: Berikad bröstmjolk ⁹ K: Bröstmjolk	Grupp I. hade signifikant bättre viktuppgång (P<0.001). <u>Effektstorlek:</u> 10,06g/dag mer i grupp I.	Grupp I. hade signifikant bättre längdtillväxt (P<0.01). <u>Effektstorlek:</u> 0,27cm/vecka i grupp I.	Grupp I. hade signifikant bättre huvudomkretstillväxt (P<0.01) <u>Effektstorlek:</u> 0,13cm/vecka i grupp I.	65	50 23% bortfall	Medelhög
O'Connor D.L et al. 2008, Kanada	Growth and Nutrient Intakes of Human Milk-Fed Pre-term	RCT, Pilotstudie andrapartsblindad	750-1800g Endast modersmjölksammade tidigare	I: Berikad bröstmjolk ¹⁰ K: Bröstmjolk	Ingen signifikant skillnad i viktökning (P=0.07). <u>Effektstorlek:</u> 493g mer i grupp I.	Signifikant bättre längdtillväxt i grupp I. (P=0.02). <u>Effektstorlek:</u> 2,3 cm mer i grupp I.	Signifikant bättre tillväxt av huvudomkretsen i grupp I. (P=0.0009). <u>Effektstorlek:</u> 1,2 cm mer i grupp I.	39	34 12,8% bortfall	Medelhög
Zachariassen G. et al. 2011, Danmark	Nutrient Enrichment of Mother's Milk and Growth of very Preterm Infants After Hospital Discharge	RCT	Vecka 24-32 535-2255g	I1: Berikad bröstmjolk ¹¹ I2: Preterm formula (PF) via flaska K: Bröstmjolk	Vid ITT och PP: Ingen signifikant skillnad mellan I1 och K. I2 bättre än både I1 och K hos både pojkar och flickor <u>Effektstorlek:</u> Anges ej.	Vid ITT och PP: Ingen signifikant skillnad mellan I1 och K. I2 bättre än både I1 och K hos pojkar. Hos flickor var I2. bättre än K. <u>Effektstorlek:</u> Anges ej.	Vid ITT och PP: Ingen signifikant skillnad mellan I1 och K. Huvudomkrets mättes ej i subgruppsanalysen. <u>Effektstorlek:</u> Anges ej.	320	108 66% bortfall	Låg

⁹ Lactodex- HMF. Se bilaga nr. 7 och 8.

¹⁰ Similac Human Milk Fortifier (Abbott Nutrition, Montreal, Quebec, Canada). Se bilaga nr. 7 och 8.

¹¹ Enfamil Human Milk Fortifier [Mead Johnson Nutritional, Evansville, IN]. Se bilaga nr. 7 och 8.

Författare, år, land	Studienamn	Design	Inklusionskriterier (vikt, vecka)	Intervention	Effektmått: Vikt	Effektmått: Längd	Effektmått: Huvudomkrets	Antal deltagare	Antal fullföljare	Studiekvalitet
Moya F. et al. 2012, USA	A New Liquid Human Milk Fortifier and Linear Growth in Preterm Infants	RCT, tredjepartsblindad	Preterm <1250 g	I: Liquid human milk fortifier (LHMF) ¹² K: Human milk fortifier (HMF) ¹³	Vid PP hade grupp I. en signifikant bättre viktökning. (P=0.004) <u>Effektstorlek:</u> 167g mer i grupp I.	Vid PP hade grupp I. en signifikant bättre längdtillväxt. (P=0.003) <u>Effektstorlek:</u> 1,2 cm mer i grupp I.	Vid PP hade grupp I. en signifikant bättre tillväxt i huvudomkrets. (P=0.043) <u>Effektstorlek:</u> 0,7 cm mer i grupp I.	LHMF 74 HMF 72 = 146	LHMF 51 HMF 55 = 106 27% bortfall	Medelhög
Miller J. et al. 2012, Australien	Effect of increasing protein content of human milk fortifier on growth in preterm infants born at 31 wk gestation: a randomized controlled trial	RCT, trippelblindad	<31 veckor	I: Bröstmjök berikad med extra proteinrik berikning ¹⁴ K: Bröstmjök berikad med standardberikning.	Viktökningen var signifikant större i grupp I. (P=0.03). <u>Effektstorlek:</u> 2 g/dag mer i grupp K.	Ingen signifikant skillnad i längdtillväxt mellan grupperna. <u>Effektstorlek:</u> 0,06 cm/veckan mer i grupp I.	Ingen signifikant skillnad i tillväxt av huvudomkretsen mellan grupperna. <u>Effektstorlek:</u> 0,01 cm/veckan mer i grupp K.	92	92 0% bortfall	Hög

RCT= Randomiserad kontrollerad studie
AGA= Appropriate for Gestational Age

I= Interventionsgrupp

FOF1/FOF2= Formula Feeding

K= Kontrollgrupp

ITT= Intention To Treat

P= P-värde

SGA= Small for Gestational Age

PP= Per Protocol

¹² Mead Johnson Nutrition, oklart exakt vilken formula.

¹³ Mead Johnson Nutrition, oklart exakt vilken formula.

¹⁴ FM85 Human Milk Supplement (Nestlé).

Miller J. et al, 2012 *Effect of increasing protein content of human milk fortifier on growth in preterm infants born at, 31 wk gestation: a randomized controlled trial (25)*

Huvudsyftet var att undersöka ifall bröstmjölksberikning med högre andel protein skulle ha bättre effekt på tillväxten hos prematura barn.

Av 92 prematura barn, födda \leq vecka 31, randomiserades 49 till att få standardberikning och 43 till Extra proteinrik berikning. Varken längdtillväxten eller huvudomkretsen skiljde sig åt mellan grupperna (P=0.08). Men viktökningen var större i gruppen med extra proteinrik berikning (P=0.03).

Studien gavs kvalitetsbedömningen: Hög. Studien var trippelblindad och de använde sig av en bra randomiseringsmetod. De gjorde noggranna uppföljningar och hade ett lågt bortfall (0 %).

Evidensgradering

Evidensgraderingen gjordes utifrån två interventioner; bröstmjolk jämfört med berikad bröstmjolk/bröstmjölksersättning och standardberikning jämfört med extra proteinrik berikning. Första evidensgraderingen syns i *Tabell 5, Evidensstyrka bröstmjolk kontra berikad bröstmjolk/bröstmjölksersättning*. I *Tabell 6, Evidensstyrka standardberikning kontra extra proteinrik berikning* återfinns andra evidensgraderingen. Effektmåtten för båda interventionerna är; vikt, längd och huvudomkrets.

Tabell 5, Evidensstyrka bröstmjolk kontra berikad bröstmjolk/bröstmjölksersättning

	Effektmått: Vikt	Effektmått: Längd	Effektmått: Huvudomkrets
Antal studier:	6 st.	6 st.	5 st.
Studiedesign-Intern validitet:	Vissa begränsningar ¹⁵	Vissa begränsningar	Allvarliga begränsningar ¹⁶
Överensstämmelse:	Bekymmersam heterogenitet ¹⁷	Viss heterogenitet ¹⁸	Inga problem. ¹⁹
Studiepopulation - Extern validitet:	Viss osäkerhet ²⁰	Viss osäkerhet	Viss osäkerhet
Oprecisa data (kohort):	Ej relevant	Ej relevant	Ej relevant
Osäkert underlag:	Inga problem	Inga problem	Inga problem
Effektstorlek (kohort):	Ej relevant	Ej relevant	Ej relevant
Evidensstyrka:	Begränsad (++)	Måttlig (+++)	Måttlig (+++)

Vad gäller viktutvecklingen kunde man se att berikad bröstmjolk/bröstmjölksersättning gav större effekt än enbart bröstmjolk. För detta är evidensstyrkan dock begränsad. Detta grundades på att fyra

¹⁵ En studie inga begränsningar, två studier vissa begränsningar, tre studier allvarliga begränsningar.

¹⁶ En studie inga begränsningar, en studie vissa begränsningar och tre studier allvarliga begränsningar

¹⁷ Två studier har sett en signifikant större viktökning i grupperna som fått berikad bröstmjolk, fyra har inte det.

¹⁸ Fyra studier har sett en signifikant skillnad i längdtillväxt mellan berikad och oberikad bröstmjolk, två studier har inte det.

¹⁹ Fyra studier såg en signifikant ökning i tillväxten av huvudomkrets med berikad bröstmjolk, en studie gjorde det inte.

²⁰ Tre studier med ingen osäkerhet och tre studier med viss osäkerhet i extern validitet.

studier (19,20,22,23) inte visade någon skillnad, medan två (18,21) gjorde det. På effektmåttet längd visade det sig att berikad bröstmjolk/bröstmjölksersättning gav en signifikant bättre tillväxt än enbart bröstmjolk. För detta är evidensstyrkan måttlig. Detta grundades på att det i fyra studier (18,20,21,22) sågs en signifikant skillnad och i två studier (19,23) sågs ingen skillnad.

Vad gäller huvudomkrets visade det sig att berikad bröstmjolk/bröstmjölksersättning gav en signifikant bättre tillväxt än enbart bröstmjolk. För detta är evidensstyrkan måttlig. Detta grundas också på att fyra studier (18,20,21,22) visade en signifikant skillnad och en studie (23) gjorde det inte.

Tabell 6, Evidensstyrka standardberikning kontra extra proteinrik berikning

	Effektmått: Vikt	Effektmått: Längd	Effektmått: Huvudomkrets
Antal studier:	2 st.	2 st.	2 st.
Studiedesign-Intern validitet:	Vissa begränsningar ²¹	Vissa begränsningar ²²	Vissa begränsningar ²³
Överensstämmelse:	Inga problem	Bekymmersam heterogenicitet ²⁴	Bekymmersam heterogenicitet ²⁵
Studiepopulation - Extern validitet:	Inga begränsningar ²⁶	Inga begränsningar ²⁷	Inga begränsningar ²⁸
Oprecisa data (kohort):	Ej relevant	Ej relevant	Ej relevant
Osäkert underlag:	Inga problem	Inga problem	Inga problem
Effektstorlek (kohort):	Ej relevant	Ej relevant	Ej relevant
Evidensstyrka:	Hög (++++)	Begränsad (++) ²⁹	Begränsad (++) ³⁰

Extra proteinrik bröstmjölksberikning ger signifikant bättre viktökning. Evidensen för detta bedöms som hög. Detta för att båda studierna visade en signifikant viktökning.

Vad gäller längd fanns det begränsad evidens för att det ger en signifikant skillnad på tillväxten med extra proteinrik bröstmjölksberikning (24,25). Detta för att de två studierna kom fram till motsägande resultat.

Detsamma gäller huvudomkrets. Begränsad evidens för att det ger bättre tillväxt med extra proteinrik bröstmjölksberikning på grund av motsatta resultat i studierna.

²¹ En med inga begränsningar och en med vissa. Den med inga har Hög kvalitet och den med vissa har Medelhög kvalitet, men relativt stora brister i sin studiedesign.

²² Se fotnot 21.

²³ Se fotnot 21.

²⁴ Motsatta resultat på två studier.

²⁵ Se fotnot 24.

²⁶ En med inga begränsningar och en med vissa. Den med inga har Hög kvalitet och den med vissa har Medelhög kvalitet och relativt små begränsningar i sin studiepopulation.

²⁷ Se fotnot 26.

²⁸ Se fotnot 26.

²⁹ Främst p.g.a. antalet studier (2 st.) och dess motsatta resultat.

³⁰ Se fotnot 29.

Diskussion

Fynden

Att ge berikad bröstmjolk eller bröstmjölksersättning till prematura eller barn med låg födelsevikt har en mer gynnsam effekt på viktutvecklingen jämfört med oberikad bröstmjolk. Evidensstyrkan för detta är dock begränsad. Att ge berikad bröstmjolk eller bröstmjölksersättning till prematura eller barn med låg födelsevikt har positiv effekt på längdtillväxt. Evidensstyrkan för detta är måttlig. Detsamma gäller huvudomkrets, där berikad bröstmjolk eller bröstmjölksersättning till prematura eller barn med låg födelsevikt, också ger en positiv effekt på tillväxten. Evidensstyrkan för detta är måttlig.

På effektmåttet vikt var det fyra stycken (19,20,22,23) studier som inte visade på en signifikant skillnad. Av dessa fyra hade två kvalitetsbedömningarna hög (19,20), en medelhög (22) och en låg (23) och de båda som såg en skillnad hade kvaliteten medelhög (18,21). Eftersom det endast är två studier som visat på någon skillnad och dessa dessutom är av lägre kvalitet blir evidensstyrkan begränsad för att viktutvecklingen påverkas positivt av berikad bröstmjolk eller bröstmjölksersättning. Hos de två studier som sett en viktökning var effektstorleken 2,2g/kg/dag (18) och 10.06g/dag (21) mer jämfört med kontrollgruppen.

Till skillnad från analysen av effektmåttet vikt var fyra författare överrens om att de sett en skillnad i längdtillväxt, medan två inte gjort det. De som visade på en skillnad hade kvaliteterna medelhög (18,21,22) och hög (20), medan de som inte visade på en skillnad hade kvaliteterna hög (19) och låg (23). Hade man exkluderat den studie som hade låg kvalitet hade möjligen resultatet sett annorlunda ut, men den samlade bedömningen är ändå att de fyra som sett en förbättring med berikad bröstmjolk är av tillräcklig kvalitet för att väga över de två med motsatt resultat och därmed få evidensstyrkan måttlig. Den genomsnittliga effektstorleken var 0,22 cm/vecka (18,20,21) och 2,3 cm vid 12 veckor (22) mer jämfört med kontrollgruppen.

Vad gäller den måttliga evidensstyrkan för att berikad bröstmjolk ger bättre effekt på huvudomkretsen än oberikad bröstmjolk så kan styrkan diskuteras utifrån två perspektiv. Det ena är att av de fem studier som granskades så hade tre av dem (21,22,23) stora brister i sin studiepopulation, varför evidensstyrkan blev tvungen att graderas ner ett steg. Men ser man till kvalitetsbedömningen på de fyra studier som jämfördes så hade tre av dem, som sett en skillnad, medelhög kvalitet och en hög kvalitet, medan den som inte sett en skillnad hade låg studiekvalitet. Detta resonemang skulle istället kunna leda till en möjlig höjning av evidensstyrkan. Den genomsnittliga effektstorleken var 0,17 cm/vecka (18,20,21) och 1,2 cm vid 12 veckor (22) mer jämfört med kontrollgruppen.

För samtliga evidensgraderingar för vilken typ av berikning som har bäst effekt på tillväxt så är två studiers (24,25) resultat för få för att kunna dra några säkra slutsatser. På effektmåttet vikt hade båda studierna visat att en mer proteinrik berikning ger ökad viktökning, därför har evidensstyrkan blivit hög här. Men för att kunna leva upp till den evidensen bör fler studier genomföras och sedan inkluderas i denna samlade evidensgradering. Vad gäller effektmåtten längd och huvudomkrets ger studierna dessutom motstridiga resultat. Enligt SBU kan man då sänka evidensgraderingen med två

steg, vilket gjordes, evidensstyrkan blir då begränsad. Här är ännu tydligare att ytterligare forskning behövs.

Praktiska svårigheter

Eftersom man inte kan styra mängden på barnens födointag har vi utgått ifrån att det inte går att mäta ett dos-respons-förhållande. Studierna, som har mätt intaget genom att väga barnen före och efter måltid, har främst gjort det för att upptäcka stora avvikelser.

För att bedöma relevansen av effekterna funna i de granskade artiklarna kvarstår dock problemet med att det fortfarande är oklart vilken som är den optimala tillväxten. Enbart en ökad tillväxt är tyvärr inte bra nog med tanke på att man sett att en för snabb catch-up kan leda till ökad risk för metabola syndromet senare i livet.

Man har även sett att extra berikning i bröstmjolk eller extra protein- eller energirik bröstmjölksersättning snarare haft en effekt på kroppssammansättning (26) och en förhöjd hormonfrisättning av bland annat adiponektin hos de SGA-barn som fick standardberikning och av IGF-1 hos de SGA-barn som fick extra proteinrik berikning (19). Författarna till dessa studier spekulerar ifall detta kan vara en möjlig förklaring till de senare komplikationerna i form av metabola syndromet.

Det man menar med optimal tillväxt både i studierna och kliniskt är jämförelsen med fullgångna barn och barn med normal födelsevikt. Det är oklart om prematura barn och barn med låg födelsevikt borde ha en egen tillväxtkurva, men att jämföra med en normal tillväxtkurva är det bäst tillgängliga mått man har.

När man väger riskerna för långsiktiga komplikationer i form av metabola syndromet mot riskerna för kognitiva funktionsnedsättningar och spädbarnsdödlighet, väger överlevnad och normal utveckling tyngst. Därför kan man trots oklarheterna kring catch-up ändå rekommendera berikning till de barn som inte växer tillräckligt med enbart bröstmjolk.

Studiernas begränsningar

Förutom det faktum att de inkluderade studierna inte är helt överrens i sina resultat, är det även svårt att göra en exakt jämförelse mellan studiernas olika val av berikning. Det beror främst på att de anges i olika mått i olika studier och ibland utblandad med bröstmjolk, ibland inte. I vissa studier får man näringssammansättningen angiven per mg pulver och i vissa studier per ml vätska.

Mukhopadhyay K. *et al.* (18) har dålig angivelse av vad berikningen innehåller. För att kunna bedöma innehållet fick informationen letas upp på egen hand (27), se jämförelser i *bilaga nr. 7 och 8*. Författaren angav dock innehållet av fett, kolhydrater, protein, vitamin A och D, kalcium, fosfat, natrium och energi per påse à 2g. Det angavs även hur mycket det tillsammans med bröstmjölken skulle bli extra per dag, men inte vad de räknade med att bröstmjölken innehöll. Man sa att kontrollgruppen fick supplement, men inte vilken typ eller hur mycket.

Gathwala G. *et al.* (21) använde sig av samma bröstmjölksberikning som Mukhopadhyay K. *et al.* (18), vilket gör dem lätta att jämföra. Båda studierna visade en signifikant ökad tillväxt i samtliga effektmått i interventionsgruppen, vilket är styrkande för att de gjort välgjorda studier då de använt samma produkter. Men Gathwala G. (21) anger i sin metodbeskrivning endast protein- och kalorimängd och har ingen källa till resten av innehållet. Det anges inte heller vad de anser vara standardmängd i bröstmjolk.

I båda ovan nämnda studier (21,18) har författarna angett sina effektstorlekar i g/kg/dag eller g/dag och i cm/vecka. Skillnaden mellan grupperna i Mukhopadhyay K. *et al.* (18) blir då i vikt 2,2g/kg/dag till fördel för interventionsgruppen och 10,06g/dag i Gathwala G. *et al.*(21). Om detta är en kliniskt relevant skillnad är väldigt svårt att avgöra. Anledningen till att Mukhopadhyay K. *et al.* (18) valt att ange effektstorleken på detta sätt är att deras intervention har slutat när barnen vägt 2 kg (18). Och skälen i Gathwala G. *et al.*(21) är att deras intervention slutade då barnen nådde *term* eller skrevs ut från sjukhuset.

Även Miller J. *et al.*(25) har angett sina effektstorlekar i g/dag och cm/vecka. Det anmärkningsvärda här att kontrollgruppen har en viktökning på 2 g mer per dag jämfört med interventionsgruppen, som i denna studie fick extra proteinrik bröstmjölksberikning. Men i den statistiska analysen ser man en signifikant skillnad i mer viktökning i interventionsgruppen. Detta kan förklaras med att studien upphörde när barnen antingen nått *term* eller skrivits ut från sjukhuset (det som inträffade först) och då var interventionsgruppen kvar längre i studien och hade således längre tid på sig att gå upp i vikt. Denna skillnad kommenteras av författarna, men leder inte till en vidare analys.

Ytterligare ett problem uppstår i Mukhopadhyay K. *et al.* (18) när man undersöker effektstorleken i längd. Där har de skrivit i resultatet att det blev en signifikant ökad längdtillväxt i interventionsgruppen, men när effektstorleken analyserades visade det sig att i kontrollgruppen är längdökningen 1,04 cm/ vecka, medan det i interventionsgruppen endast är 0,86 cm/vecka, vilket då tycks peka på ett motsatt resultat. I evidensgraderingen har vi valt att utgå ifrån vad författarna har skrivit i sin resultatdel eftersom det även i deras subgruppsanalyser (SGA och prematura för sig) visade sig vara en signifikant bättre längdtillväxt i interventionsgruppen.

Zachariassen G. *et al.*(23) anger väldigt knapphändigt vad berikningen jämfört med Preterm Formula via flaska innehåller, vilket gör det väldigt svårt att analysera. Däremot har Zegher F. *et al.* (19) och Zachariassen G. *et al.*(23) likvärdiga bröstmjölksersättningar och kan därför jämföras.

O'Connor DL. *et al.*(22) skriver att de inte sett en signifikant skillnad i viktökning mellan interventionsgruppen och kontrollgruppen på 12 veckor. Men effektstorleken på vikt visar att barnen i interventionsgruppen gått upp 493 g mer än kontrollgruppen. Att det ser ut så kan bero på deras stora variation i resultatet, med en standardavvikelse på 967 g i kontrollgruppen och 766 g i interventionsgruppen. Närmare ett halvt kg vid 12 veckors ålder bedömer vi som kliniskt relevant eftersom det i en tillväxtkurva innebär en hel standardavvikelse, se *bilaga nr.9 och 10*. Här skulle resultatet alltså sett annorlunda ut om variationen i deras grupper hade varit mindre. Då hade de antagligen sett en signifikant skillnad, vilket hade inneburit att tre studier visat på en skillnad i viktökning i den berikade gruppen och tre studier hade inte gjort det. Då hade man inte kunnat säga

att evidensstyrkan för att berikad bröstmjolk/bröstmjölkersättning har en positiv effekt på viktökning är begränsad, utan kanske snarare måttlig.

Vad gäller jämförelsen mellan standardberikning och extra proteinrik berikning till bröstmjolk blir det även här svårt att dra några slutsatser.

Moya F. *et al.* (24), som undersökt vilken effekt en extra proteinrik berikning har på barns tillväxt, gjorde en ITT och såg ingen skillnad. Men de hade ett bortfall på 27 % och gjorde därför en PP, vilket gav en skillnad på samtliga effektmått. Det som gör det problematiskt att jämföra med Miller J. *et al.* (25) som såg en skillnad i enbart viktökning vad gäller extra proteinrik berikning, är det faktum att deras berikningar inte går att jämföra. Moya F. *et al.* (24) hade en tydlig beskrivning av vad berikningarna tillsammans med bröstmjölken innehöll per 100 ml, men det är inte angett exakt vilken produkt som använts, bara märket, och det ha då inte gått att söka reda på produktens näringsammansättning i pulverform. Miller J. *et al.*(25) angav endast hur mycket protein som tillfördes per 100 ml bröstmjolk, utan mjölken inräknat. Det är dessutom otydligt hur mycket pulver man blandat ut i bröstmjölken. Däremot hade Miller J. *et al.*(25) angivit hur mycket berikningen innehöll per 100 g pulver, men i detta fall hjälpte det oss ändå inte i jämförelsearbetet då vi inte visste motsvarande siffror från Moya F. *et al.*(24) Dessutom är det bara två studier som jämförts, med för övrigt delvis motstridiga resultat. För att kunna fastställa några råd kring vilken typ av bröstmjölksberikning som ger bäst effekt på barns tillväxt måste den vetenskapliga grunden byggas på betydligt. I nuläget tycks det inte finnas några väl underbyggda riktlinjer att följa.

Zegher F. *et al.* (19) har inte hittat en signifikant skillnad på varken vikt eller längd. När effektstorlekarna granskades så skilde det 100 gram mellan grupperna vid fyra månader och när man jämför det med en tillväxtkurva för motsvarande åldersgrupp, så ligger båda nära kurvan se *bilaga nr. 9 och 10*. Vad gäller längd är skillnaden 0 cm. Deras signifikansnivå verkar alltså stämma med den kliniska relevansen. Det som blir intressant är att i Moya F. *et al.* (24) så är en skillnad på 167 g signifikant. Att de båda studierna fått olika signifikant skillnad på en så närliggande effektstorlek skulle eventuellt kunna bero på att Moya F. *et al.*(24) såg sin skillnad först när de gjorde en PP, inte innan.

För att göra det hela ännu mer komplicerat så innehåller inte heller bröstmjolk alltid samma komposition av näringsämnen (28). Dels så varierar näringsinnehållet med tiden då barnet växer och utvecklas, och bröstmjölken ändras då för att möta barnets skiftande behov, vilket kan vara svårt att efterlikna i beriknings- och ersättningsprodukter. Dessutom varierar bröstmjölken i sammansättning och mängd utifrån en rad andra faktorer, som till exempel amningsrutiner, mammans ålder och fysiska hälsa och mammans kosthållning (28). Men den äldre teorin att malnutrierade mammor ger en sämre kvalitet på bröstmjölken har i flertalet studier visat sig inte stämma. Man verkar kunna kompensera relativt bra för att ge en så komplett bröstmjolk som möjligt (28). Det man har sett kan påverka bröstmjölken är mammans fettintag. Typen av fettsyror som intas tycks återfinnas i samma förhållande i bröstmjölken. Även vitamin C och riboflavin tycks ha ett dos-respons-förhållande mellan mammans intag och innehållet i bröstmjölken (28). En tabell över den generella bröstmjölks sammansättning finns i *bilaga nr. 11*.

Översiktens begränsningar

För att kunna göra säkrare analyser hade det varit önskvärt med fler inkluderade studier, vilket eventuellt hade kunnat göras om sökningen gjorts under en längre tidsperiod och/eller studier på annat språk än engelska hade kunnat läsas. Det område som hade varit i störst behov av fler inkluderade studier är vilken typ av berikning som har bäst effekt på tillväxten. För att kunna göra korrekta kvalitetsbedömningar av de granskade studierna hade mer kunskap och längre erfarenhet av att göra detta varit positivt. Hade dessutom fler personer individuellt granskat och bedömt studierna hade risken minskat för att göra subjektiva bedömningar.

Slutsatser

Analyserna i denna översiktsartikel visar på att det finns måttlig evidens för att berikad bröstmjolk och bröstmjölksersättning ger en förbättrad tillväxt på längd och huvudomkrets jämfört med enbart bröstmjolk. Det har också visat sig att det finns begränsad evidens för att berikad bröstmjolk eller bröstmjölksersättning har en bättre effekt på viktökning än enbart bröstmjolk.

I de analyser som berört vilken typ av berikning som ger bäst effekt så har det inte kunnat dras några säkra slutsatser då endast två studier gick att jämföra. Dessa två var överrens om att extra proteinrik berikning hade bättre effekt på viktökning, men kom fram till motstridiga resultat vad gäller tillväxten i form av längd och huvudomkrets.

Sammanfattningsvis kan man säga att fler studier behövs för att helt säkerställa vilken nutritionsbehandling som har bäst effekt på tillväxten hos prematura barn och barn med låg födelsevikt. I nuläget väger risken att dö som spädbarn och att inte utvecklas normalt tyngre än de potentiella riskerna för metabola syndromet och/eller andra eventuellt långsiktiga risker. Därför bör man ändå rekommendera bröstmjölksberikning till de barn som inte växer tillräckligt på enbart bröstmjolk utifrån de tillväxtkurvor som finns att tillgå.

Referenser

1. Edmond K, Bahl R. Optimal feeding of low-birth-weight infants. World Health Organization; 2006.
2. Socialstyrelsen. Graviditeter, förlossningar och nyfödda barn. Medicinska födelseregistret 1973–2010, Assisterad befruktning 1991–2009. 12 april 2012. Tillgänglig på: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/18669/2012-4-2.pdf>
3. Shaw V, Lawson M. Clinical Paediatrics Dietetics. 3rd ed. Backwell Publishing; 2007.
4. Marsal K, Ewald U, Finnström O, Hansson U, Hedberg-Nyqvist K. Perinatalt omhändertagande vid extrem underburenhet. Socialstyrelsen; 2004. Tillgänglig på: http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/10398/2004-123-15_200412315.pdf
5. Stein Z, Susser M, Saenger G, Marolla F. Nutrition and mental performance. *Science* 1972;178:706–13.
6. Hoek HW, Susser EZ, Buck K, Lumey LH, Lin SP, Gorman JM. Schizoid personality disorder after prenatal exposure to famine. *Am J Psych* 1996;153:1637–9.
7. Neugebauer R, Hoek HW, Susser E. Prenatal exposure to wartime famine and development of antisocial personality disorder in early adulthood. *JAMA* 1999;282:455 – 62.
8. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*; 1993;36:62–67.
9. Aimone A, Rovet J, Ward W, Jefferies A, Campbell DM et al. Growth and Body Composition of Human milk-fed Premature Infants Provided With Extra Energy and Nutrients Early After Hospital Discharge: 1 year Follow-up. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2009;49:456–466.
10. Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega A. Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. *JAMA* 2009;301:2234–2242.
11. Fabricius-Bjerre S, Jensen RB, Færch K, et al. Impact of birth weight and early infant weight gain on insulin resistance and associated cardiovascular risk factors in adolescence. *PLoS ONE* 2011;6:e20595
12. Han Z, Mulla S, Beyene J, Liao G, McDonald SD. Maternal Underweight and the risk of preterm birth and low birthweight: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*; 2011;40:65-101.
13. lillabarnet.se [internet]. Fakta om neonatalvård. [hämtad 18 mars 2013] Tillgänglig på: <http://lillabarnet.se/dokument/pressmapp.pdf>
14. Rikshandboken [internet]. Rikshandboken barnhälsovård. Inera AB; 2010. [hämtad 19 mars 2013] Tillgänglig på: <http://www.rikshandboken-bhv.se/Om-Rikshandboken/>
15. Batholomeusz HH, Courchesne E, Karns CM. Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children, and adults. *Neuropediatrics* 2002; 33:239-44.
16. Casey PH. Growth of Low Birth Weight Preterm Children, *Semin Perinatol* 2008; 32:20-27.
17. Henderson G, Fahey T, McGuire W. Nutrient-enriched formula milk versus human breast milk for preterm infants following hospital discharge. John Wiley & Sons, Ltd; 2007.

18. Mukhopadhyay K, Narang A, Mahajan R. Effect of Human Milk Fortification in Appropriate for Gestation and Small for Gestation Preterm Babies. *Indian Pediatrics* 2007; 44(4):286-90.
19. Zegher F, Sebastiani G, Diaz M, Sánchez-Infantes D, Lopez-Bermejo A, Ibáñez L. Body Composition and Circulating High-Molecular- Weight Adiponectin and IGF-I in Infants Born Small for Gestational Age: breast- versus formula-feeding. *Diabetes* 2012; 61(8):1969-73.
20. Martins EC, Krebs VL. Effects of the use of fortified raw maternal milk on very low birth weight infants. *J Pediatr* 2009; 85(2):157-62.
21. Gathwala G, Chawla M, Gehlaut VS. Fortified Human milk in the Small for Gestational Age Neonate. *Indian J Pediatr.* 2007; 74(9):815-8.
22. O'Connor DL, Khan S, Weishuhn K, Vaughan J, Jefferies A et al. Growth and Nutrient Intakes of Human Milk-Fed Preterm infants provided with extra energy and nutrients after hospital discharge. *Pediatrics* 2008; 121(4):766-76.
23. Zachariassen G, Faerk J, Grytter C, Esberg BH, Hjelmberg J et al. Nutrient Enrichment of Mother's Milk and Growth of Very Preterm Infants After Hospital Discharge. *Pediatrics* 2011;127(4):e995-e1003.
24. Moya F, Sisk PM, Walsh KR, Berseth CL. A New Liquid Human Milk Fortifier and Linear Growth in Preterm Infants. *Pediatrics* 2012; 130(4):e928-35.
25. Miller J, Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Stanford TE et al. Effect of increasing protein content of human milk fortifier on growth in preterm infants born at ,31 wk gestation: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012; 95(3):648-55.
26. Amesz EM, Schaafsma A, Cranendonk A, Lafeber HN. Optimal Growth and Lower Fat Mass in Preterm Infants Fed a Protein-enriched Postdischarge Formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50(2):200-7.
27. Raptakos, Brett & Co. Ltd. [internet] Produktinformation Lactodex HMF. [hämtad 18 mars 2013] Tillgänglig på: http://www.raptakos.com/prodnew_lactodex_hmf.htm
28. United Nations University website [internet] Prentice A. The United Nations University Press 1996; 17 (4). Constituents of Human milk. From *Food and Nutrition Bulletin*.

Bilagor

Bilaga nr. 1, Rekommenderat näringsintag för växande barn med födslovikt på 1000–1500 g.

Näringsämne	Rekommenderad mängd per kg
Protein (g)	26–30 veckor PCA 3.8–4.2*
	30–36 veckor PCA 3.4–3.6*
	36–40 veckor PCA 2.8–3.2*
Fett (g)	5.3–7.2
DHA (mg)	≥18 (0.2–0.5% av totalt fett)
AA (mg)	≥24 (0.3–0.7% av totalt fett)
AA : DHA	1.2–2 : 1
LA (mg/100 kcal)	352–1425
ALA (mg/100 kcal)	77–228
LA : ALA	6–16
Kolhydrater (g)	3.4–4.2
Mineraler	
Natrium (mg)	69–115 (161†)
Kalium (mg)	78–117
Klorid (mg)	107–249
Kalcium (mg)	100–220
Forfor (mg)	60–140
Magnesium (mg)	7.9–15
Iron (mg)	2–4
Zink (µg)	1000–3000
Koppar (µg)	120–150
Jod(µg)	10–60
Mangan(µg)	0.7–7.5
Selen (µg)	1.3–4.5

AA: arachidonic acid
 ALA: alinolenic acid
 DHA: docosahexaenoic acid
 LA: linoleic acid
 PCA: post-conceptual age.

Näringsämne	Rekommenderad mängd per kg
Vitaminer	
Vitamin A (µg)	210–450
Vitamin D (µg)	3.75–10 (min. 5, max. 25/dag)
Vitamin E (mg)	6–12 (max 25 mg/dag)
Vitamin K (µg)	8–10
Tiamin B1	(µg) 180–240
Riboflavin B2	(µg) 250–360
Niacin (mg)	3.6–4.8
Pantoensyra (mg)	1.2–1.7
Pyridoxin B6 (µg)	150–210
Folsyra (µg)	25–50
Vitamin B12 (µg)	0.3
Biotin (µg)	3.6–6
Vitamin C (mg)	18–24
Kolin (mg)	14.4–28
Taurin (mg)	4.5–9
Inositol (mg)	32–81
Karnitin (mg)	~2.9
Beta-karoten	Ej fastställt

Källa: Tsang et al. (Tsang RC, Uauy R, Koletzko B *et al. Nutrition of the Preterm Infant: Scientific Basis and Practical Guidelines*, 2nd edn. Cincinnati, Ohio: Digital Educational Publishing 2005.)

Andra effektmått: 9st

1. "Nutrition in infancy and long-term risk of obesity: evidence from 2 randomized controlled trials" - Singhal A, Kennedy K, Lanigan J, Fewtrell M, Cole TJ, Stephenson T, Elias-Jones A, Weaver LT, Ibhanebhor S, MacDonald PD, Bindels J, Lucas A.
2. "L-carnitine-supplemented parenteral nutrition improves fat metabolism but fails to support compensatory growth in premature Korean infants." - Seong SH, Cho SC, Park Y, Cha YS.
3. "[Quality of post-discharge growth in small for gestational age preterm infants: an explorative study]." - Taroni E, Liotto N, Orsi A, Piemontese P, Amato O, Morlacchi L, Mosca F.
4. "Improving head growth in very preterm infants--a randomised controlled trial I: neonatal outcomes." - Tan MJ, Cooke RW.
5. "Breast feeding and insulin levels in low birth weight neonates: a randomized study." - Gupta M, Zaheer, Jora R, Kaul V, Gupta R.
6. "Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support" - Franz AR, Pohlandt F, Bode H, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, Steinmacher J.
7. "Visual development of human milk-fed preterm infants provided with extra energy and nutrients after hospital discharge." - O'Connor DL, Weishuhn K, Rovet J, Mirabella G, Jefferies A, Campbell DM, Asztalos E, Feldman M, Whyte H, Westall C; Post-Discharge Feeding Study Group.
8. "Improving head growth in very preterm infants--a randomised controlled trial I: neonatal outcomes" - Tan MJ, Cooke RW.
9. "Early diet and peak bone mass: 20 year follow-up of a randomized trial of early diet in infants born preterm" - Fewtrell MS, Williams JE, Singhal A, Murgatroyd PR, Fuller N, Lucas A

Annan frågeställning: 18st

1. "Small-for-gestational-age preterm-born infants already have lower bone mass during early infancy." - van de Lagemaat M, Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Lafeber HN.
2. "Effect of enteral IGF-1 supplementation on feeding tolerance, growth, and gut permeability in enterally fed premature neonates." - Corpeleijn WE, van Vliet I, de Gast-Bakker DA, van der Schoor SR, Alles MS, Hoijer M, Tibboel D, van Goudoever JB.
3. "Head circumference catch-up growth among preterm very low birth weight infants: Effect on neurodevelopmental outcome" - Ghods E, Kreissl A, Brandstetter S, Fuiko R, Widhalm K.
4. "Preterm appropriate for gestational age infants: Size at birth explains subsequent growth" - Funkquist EL, Tuvemo T, Jonsson B, Serenius F, Nyqvist Kh.
5. "Altered body composition in preterm infants at hospital discharge" - Cooke RJ, Griffin I.
6. "Effectiveness of four manual breast pumps for mothers after preterm delivery in a developing country." - Bernabe-Garcia M, Lopez-Alarcon M, Villegas-Silva R, Rodriguez-Cruz M, Jimenez-Galicia C
7. "The effect of galactagogue herbal tea on breast milk production and short-term catch-up of birth weight in the first week of life" - Turkyilmaz C, Onal E, Hirfanoglu IM, Turan O, Koç E, Ergenekon E, Atalay Y
8. "Pre- and post-term growth in pre-term infants supplemented with higher-dose DHA: a randomised controlled trial." - Collins CT, Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Davis PG, Doyle LW, Simmer K, Colditz PB, Morris S, Sullivan TR, Ryan P

9. "Does early nutrition program later bone health in preterm infants?" - Fewtrell MS
10. "Dietary nucleotides and early growth in formula-fed infants: a randomized controlled trial" - Singhal A, Kennedy K, Lanigan J, Clough H, Jenkins W, Elias-Jones A, Stephenson T, Dudek P, Lucas A
11. "A randomized, double-blind, controlled trial of the effect of prebiotic oligosaccharides on enteral tolerance in preterm infants" - Modi N, Uthaya S, Fell J, Kulinskaya E
12. "Micronutrient fortification to improve growth and health of maternally HIV-unexposed and exposed Zambian infants: a randomised controlled trial" - Filteau S, Kasonka L, Gibson R, Gompels UA, Jaffar S, Kafwembe E, Monze M, Sinkala M, Tomkins A
13. "Lutein-fortified infant formula fed to healthy term infants: evaluation of growth effects and safety" - Capeding R, Gepanayao CP, Calimon N, Lebumfacil J, Davis AM, Stouffer N, Harris BJ
14. "Effect of a whey-predominant starter formula containing LCPUFAs and oligosaccharides (FOS/GOS) on gastrointestinal comfort in infants" - Vivatvakin B, Mahayosnond A, Theamboonlers A, Steenhout PG, Conus NJ
15. "Plant stanol ester spreads as components of a balanced diet for pregnant and breast-feeding women: evaluation of clinical safety." - Laitinen K, Isolauri E, Kaipainen L, Gylling H, Miettinen TA
16. "Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* or *Bifidobacterium lactis* probiotics in pregnancy increases cord blood interferon-gamma and breast milk transforming growth factor-beta and immunoglobulin A detection" - Prescott SL, Wickens K, Westcott L, Jung W, Currie H, Black PN, Stanley TV, Mitchell EA, Fitzharris P, Siebers R, Wu L, Crane J, Probiotic Study Group
17. "Low breast milk TGF-beta2 is induced by *Lactobacillus reuteri* supplementation and associates with reduced risk of sensitization during infancy." - Böttcher MF, Abrahamsson TR, Fredriksson M, Jakobsson T, Björkstén B
18. "Short duration of skin-to-skin contact: effects on growth and breastfeeding." - Boo NY, Jamli FM

Review över annat område: 3st

1. "Infant formulas for preterm infants: In-hospital and post-discharge" - Tudehope DI, Page D, Gilroy M.
2. "Research issues in low birth weight feeding" - Sheno, A., Prasad, V.S.V.
3. "Nutrient Deficiencies in the Premature Infant" - Shah MD, Shah SR.

Annan nutritionsbehandling: 6st

1. "Infant formulas for preterm infants: In-hospital and post-discharge" - Tudehope DI, Page D, Gilroy M.
2. "The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: Relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT" - Rozé JC, Darmaun D, Boquien CY, Flamant C, Picaud JC, Savagner C, Claris O, Lapillonne A, Mitanchez D, Branger B, Simeoni U, Kaminski M, Ancel PY.
3. "Preterm infants fed nutrient-enriched formula until 6 months show improved growth and development" - Jeon GW, Jung YJ, Koh SY, Lee YK, Kim KA, Shin SM, Kim SS, Shim JW, Chang YS, Park WS.
4. "The effect of a prebiotic supplemented formula on growth and stool microbiology of term infants." - Costalos C, Kapiki A, Apostolou M, Papatoma E
5. "Selenium status of term infants fed selenium-supplemented formula in a randomized dose-response trial." - Daniels L, Gibson RA, Simmer K, Van Dael P, Makrides M

6. "The effects of fish oil supplementation in pregnancy on breast milk fatty acid composition over the course of lactation: a randomized controlled trial" - Dunstan JA, Mitoulas LR, Dixon G, Doherty DA, Hartmann PE, Simmer K, Prescott SL

Ej engelsk text: 2 st

1. "Preventive and health promotion activities for premature children less than 32 weeks of gestational age or less than 1500 g. From discharge from hospital to seven years of age (1 st part) [Actividades preventivas y de promoción de la salud para niños prematuros con una edad gestacional menor de 32 semanas o un peso inferior a 1500 g. Del alta hospitalaria a los siete años (1. a parte)]" - Pallás Alonso, C.R.
2. "Nutrition of preterm infants. The custom of human milk fortification [Nutrizione del pretermine. La fortificazione personalizzata del latte materno]" - Biasini, A., Ponton, I., Marvulli, L., Mariani, S., Pagano, G., Belluzzi, A., Rizzo, V., Stella, M.

Ej studie: 1 st

1. "Early nutrition and long-term health: A practical approach" - Lanigan J, Singhal A.

Innan maj 2007: 10 st

1. "Effect of high volume intake of mother's milk with an individualized supplementation of minerals and protein on early growth of preterm infants <28 weeks of gestation" - Doege C, Bauer J
2. "Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference?" - Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE.
3. "Effect of human hind milk on preterm infant growth." - Bernabe-García M, Cisneros-Silva I, Rangel-Baltazar E, Cuevas-Urióstegui ML, Flores-Huerta S.
4. "Growth and development of premature infants fed predominantly human milk, predominantly premature infant formula, or a combination of human milk and premature formula." O'Connor DL, Jacobs J, Hall R, Adamkin D, Auestad N, Castillo M, Connor WE, Connor SL, Fitzgerald K, Groh-Wargo S, Hartmann EE, Janowsky J, Lucas A, Margeson D, Mena P, Neuringer M, Ross G, Singer L, Stephenson T, Szabo J, Zemon V.
5. "Enhanced growth of preterm infants fed a new powdered human milk fortifier: A randomized, controlled trial." - Reis BB, Hall RT, Schanler RJ, Berseth CL, Chan G, Ernst JA, Lemons J, Adamkin D, Baggs G, O'Connor D.
6. "Premature infants fed mothers' milk to 6 months corrected age demonstrate adequate growth and zinc status in the first year" - Wauben I, Gibson R, Atkinson S.
7. "Growth and bone mineral status of discharged very low birth weight infants fed different formulas or human milk" - Chan GM.
8. "Pasteurization of mother's own milk reduces fat absorption and growth in preterm infants." Andersson Y, Savman K, Blackberg L, Hernell O
9. "The effect of a fructo-oligosaccharide supplemented formula on gut flora of preterm infants." - Kapiki A, Costalos C, Oikonomidou C, Triantafyllidou A, Loukatou E, Petrosidou V
10. "Hindmilk and weight gain in preterm very low-birthweight infants." - Ogechi AA, William O, Fidelia BT

1) **Litmanovitz *et al.*** (Enriched post-discharge formula versus term formula for bone strength in very low birth weight infants: a longitudinal pilot study)

Anledning till exklusion: Annan nutritionsbehandling.

Huvudsyfte att jämföra effekterna av näringsberikad "post-discharged" formula med standard formula hos VLBW från 0-6 månader. Effektmått: tillväxt och benstyrka och benomsättning

2) **Lee and Gould**, (Factors Influencing Breast Milk versus Formula Feeding at Discharge for Very Low Birth Weight Infants in California)

Anledning till exklusion: Annan undersökning

Huvudsyfte att Undersöka incidenser och faktorer som påverkar ammandet av VLBW barn under sjukhustiden.

3) **Willemijn E. Corpeleijn *et al.*** (Feeding very low birth-weight infants: Our aspirations versus the reality in practice)

Anledning till exklusion: Översiktsartikel över annat område; rutiner kring nutritionsbehandling kliniskt bland annat över personal, enteral- och parenteral näring, sonsättning, kateter med mera.

4) **N. Rochow *et al.*** (Fortification of breast milk in VLBW infants: Metabolic acidosis is linked to the composition of fortifiers and alters weight gain and bone mineralization)

Anledning till exklusion: Andra effektmått.

Huvudsyfte att testa ifall en ny berikad bröstmjolk ökade fallen av metabol acidosis (MA), om så ifall modifiering skulle sänka MA och undersöka ifall MA påverkade tillväxten.

5) **DI Tudehope *et al.*** (Infant formulas for preterm infants: In-hospital and post-discharge)

Anledning till exklusion: Översiktsartikel över annat område; olika typer av bröstmjölksersättning som ges på sjukhuset respektive efter sjukhusvistelsen.

6) **Lau and Smith** (Interventions to improve the oral feeding performance of preterm infants)

Anledning till exklusion: Annan undersökning.

Huvudsyftet var att undersöka ifall man med speciellt utformade övningar kunde träna upp sug- och sväljreflexen hos prematura barn kunde förbättra deras förmåga att tillgodose sitt energibehov per os.

7) **HL Brumberg *et al.*** (Randomized trial of enteral protein and energy supplementation in infants less than or equal to 1250 g at birth)

Anledning till exklusion: Annan nutritionsbehandling.

Huvudsyftet var att undersöka ifall enteral protein- och energisupplementering signifikant skulle förbättra viktuppgången hos LBW (<1250g) jämfört med bara energisupplementering.

8) **Costa-Orvay *et al.*** (The effects of varying protein and energy intakes on the growth and body composition of very low birth weight infants)

Anledning till exklusion: Annan nutritionsbehandling.

Huvudsyftet var att bestämma effekterna av ett högt protein- och energiintag i VLBW genom att berika bröstmjölsersättningarna.

9) **A. Aimone *et al.*** (Growth and Body Composition of Human Milk-fed Premature Infants Provided With Extra Energy and Nutrients Early After Hospital Discharge: 1-year Follow-up)

Anledning till exklusion: Andra effektmått.

Huvudsyftet var att undersöka vilken påverkan enbart bröstmjolk och bröstmjolk med multinutritionell berikning till prematura barn har på tillväxt, benmineralisering och kroppssammansättning under det första levnadsåret.

10) **Amesz *et al.*** (Optimal Growth and Lower Fat Mass in Preterm Infants Fed a Protein-enriched Postdischarge Formula).

Anledning till exklusion: Annan nutritionsbehandling.

Huvudsyftet var att undersöka ifall en näringsberikad formula utan extra energi (Post-Discharged-Formula PDF) skulle påverka tillväxt och kroppssammansättning mer jämfört med en standard formula (Term-Formula TF).

Granskningsmall för randomiserade studier

Sida 1/4

Författare	
År	
Artikelnummer	

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

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

A1. Selektionsbias	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
a) Användes en lämplig randomiseringsmetod?				
b) Om man har använt någon form av begränsning i fördelningsprocessen (ex block, strata, minimisering), är skälen till detta adekvata?				
c) Var grupperna väl balanserade vid studiens start avseende relevanta baslinjevärden?				
d) Kan man utesluta att avhopp/exklusion efter randomisering kan snedvrída resultaten med tanke på storlek och fördelning på avhoppet över grupperna?				
Kommentarer:				
A1. Bedömning av risk för selektionsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög				

A2. Behandlingsbias	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
a) Var studiedeltagare blindade?				
b) Var behandlare/prövare blindade?				
c) Är följsamheten acceptabel?				
d) Är metoden för mätning av följsamhet/exponering validerad för den undersökta parametern?				
e) Är metoden för mätning av följsamhet/exponering validerad för den aktuella populationen?				
f) Är utfallet av valideringen acceptabel?				
g) Är resultaten justerade för mätfel i metoden för registrering av exponering?				
h) Har variationer i exponering över tid tagits med i analysen?				
i) Har deltagarna behandlats/exponerats på samma sätt bortsett från interventionen?				
Kommentarer:				
A2. Bedömning av risk för behandlingsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög				

A3. Bedömningsbias (kritiska utfallsmått)		Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
	a) Är det kritiska utfallsmåttet okänsligt för bedömningsbias?				
...	b) Var den som utvärderade resultaten blindad för vilken intervention som gavs?				
■	c) Är utfallet definierat på ett lämpligt sätt?				
	d) Är utfallet identifierat/diagnosticerat med validerade mätmetoder?				
...	e) Var observatörsöverensstämelsen acceptabel?				
...	f) Om det fanns obalanser i baslinjevariabler, har de korrigerats för på ett adekvat sätt i den statistiska analysen?				
	g) Var tidpunkten för mätning lämplig?				
■	h) Är valet av mått för rapporterad effekt lämpligt?				
	i) Är den analyserade populationen lämplig för den fråga som är föremål för studien?				
Kommentarer:					
A3. Bedömning av risk för bedömningsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög					

A4. Bortfallsbias		Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
■	a) Är bortfallet tillfredsställande lågt i förhållande till populationens storlek?				
■	b) Är bortfallets storlek balanserad mellan grupperna?				
■	c) Är relevanta baslinjevariabler balanserade mellan avhoppare och icke avhoppare?				
■	d) Är den statistiska hanteringen av bortfallet adekvat (ex PP, ITT)?				
Kommentarer:					
A4. Bedömning av risk för bortfallsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög					

A5. Summering av risk för bias		Låg	Måttlig	Hög	
A1) Selektionsbias					
A2) Behandlingsbias					
A3) Bedömningsbias					
A4) Bortfallsbias					
Kommentarer:					
A5. Bedömning av risk för bias:		<input type="checkbox"/> Låg	<input type="checkbox"/> Måttlig	<input type="checkbox"/> Hög	
B1. Risk för selektiv rapportering		Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
a) Anges vilket/vilka utfallsmått som är primära respektive sekundära?					
b) Har man uppgett att man följt ett i förväg publicerat studieprotokoll?					
■ c) Redovisas alla i förväg angivna utfallsmått på ett fullständigt sätt?					
■ d) Kan man utesluta rapportering av utfallsmått som inte angivits i förväg?					
■ e) Var tidpunkterna för mätning angivna i förväg?					
■ f) Mättes biverkningar/komplikationer på ett systematiskt sätt?					
Kommentarer:					
B1. Bedömning av risk för selektiv rapportering:		<input type="checkbox"/> Låg	<input type="checkbox"/> Måttlig	<input type="checkbox"/> Hög	
B2. Intressekonflikter		Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
■ a) Föreligger, baserat på författarnas angivna bindningar och jäv, låg risk att studiens resultat har påverkats av intressekonflikter?					
■ b) Föreligger, baserat på uppgifter om studiens finansiering, låg risk att studien har påverkats av en finansiär med ekonomiskt intresse i resultatet?					
■ c) Föreligger låg risk för annan form av intressekonflikt?					
Kommentarer:					
B2. Bedömning av intressekonflikter		<input type="checkbox"/> Låg	<input type="checkbox"/> Måttlig	<input type="checkbox"/> Hög	
B3. Summering av risk för publikationsbias		Låg	Måttlig	Hög	
B1) Risk för selektiv rapportering					
B2) Intressekonflikter					
Kommentarer:					
B3. Bedömning av risk för publikationsbias:		<input type="checkbox"/> Låg	<input type="checkbox"/> Måttlig	<input type="checkbox"/> Hög	



**GÖTEBORGS
UNIVERSITET**

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



Kommentera brist på överensstämmelse eller grundvalen för nedgradering:	
<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 (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Osäkerhet (<i>minska ett steg</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Påtaglig osäkerhet (<i>minska två steg</i>)</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 (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Oprecisa data (<i>minska ett steg</i>)</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>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/bedömning 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>	

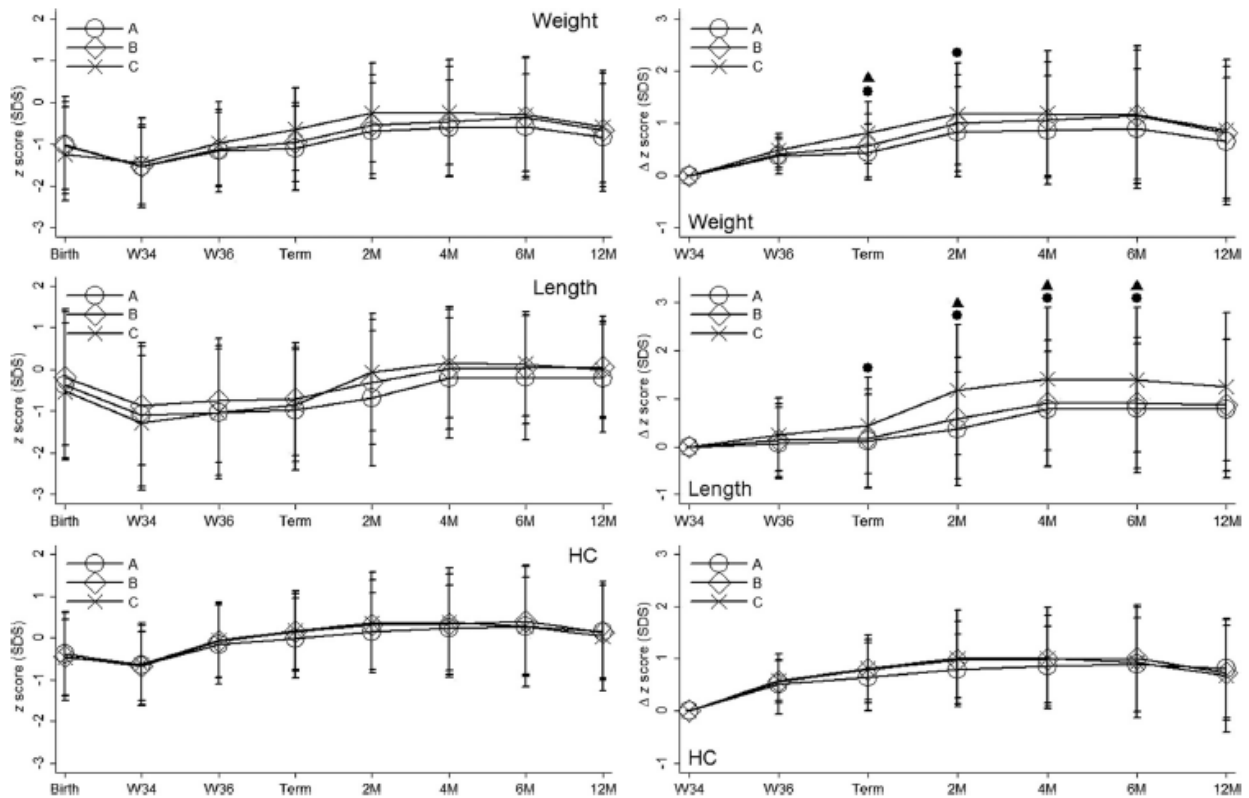


FIGURE 2

z scores from birth to 12 months of age (both genders) according to nutrition groups (mean z score \pm 1 SD) (left column) and change in z score (Δ z score from 34 weeks' PMA) (ITT). Significant difference in Δ z score ($P < .05$) comparing nutrition-groups shown as: filled circles, C > A; filled triangles, C > B.

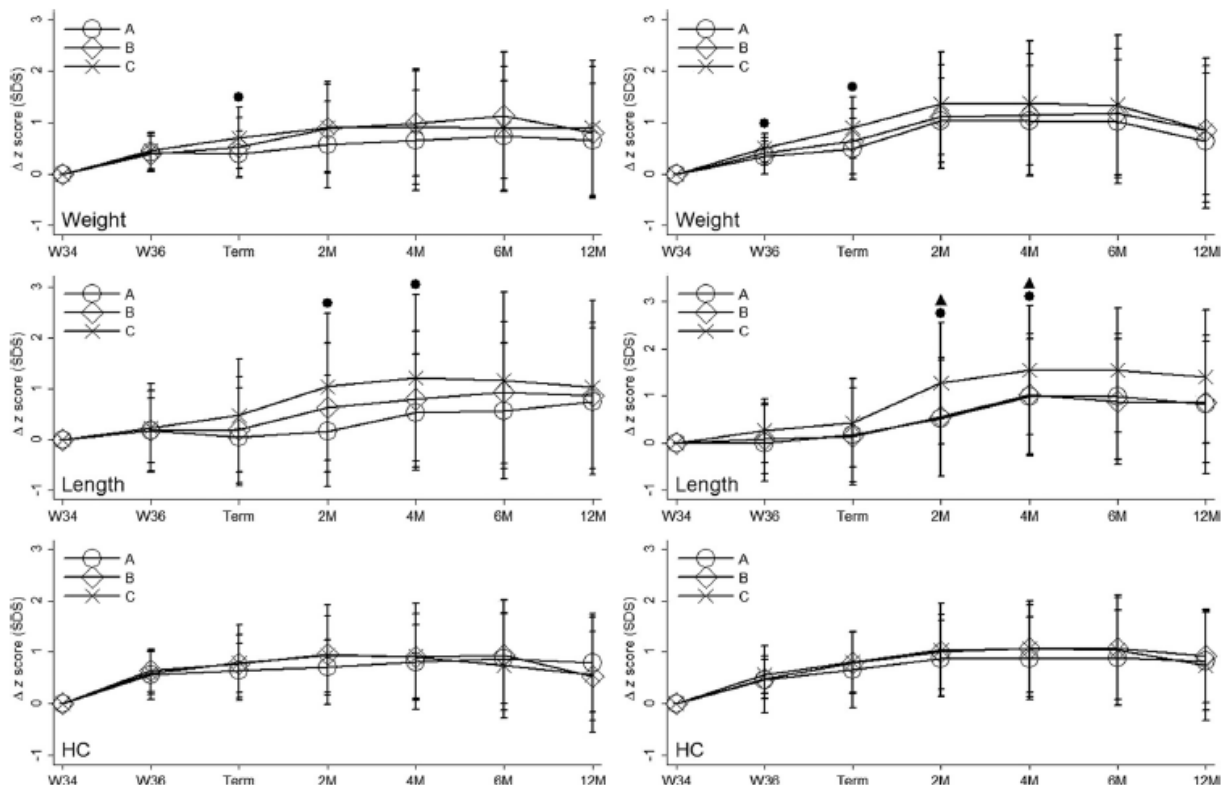


FIGURE 3

Change in z score (Δ z score from 34 weeks' PMA) (ITT) according to gender: left column, girls; right column, boys. Significant difference in Δ z score ($P < .05$) comparing nutrition groups shown as: filled circles, C > A; filled triangles, C > B.

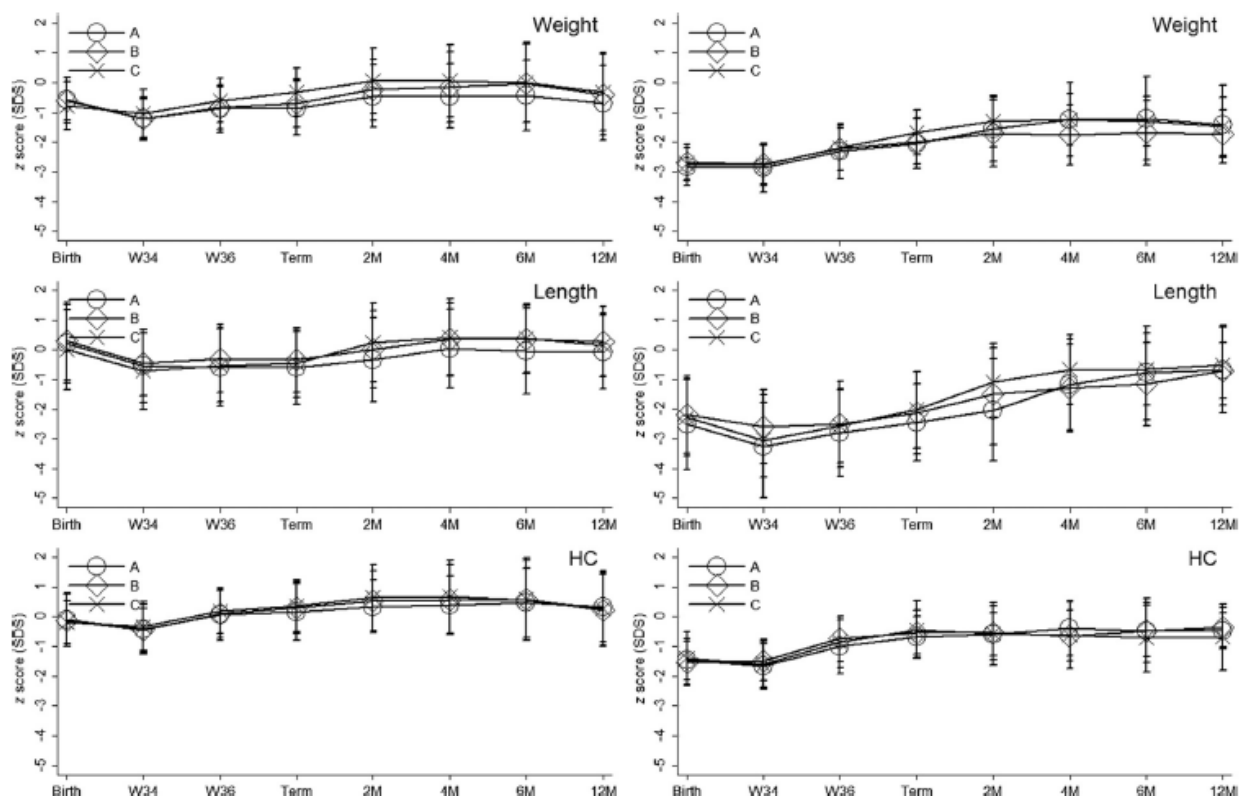


FIGURE 4 Anthropometric data as z scores for AGA (left column) and SGA (right column) on weight, length, and HC (both genders) (ITT).

TABLE 2 Main Results on Growth Using an REM

	ITT (at <i>n</i> mo CA)	PP (at <i>n</i> mo CA)
Weight		
Girls	B > A at 2, 4, and 6 C > A at 6 and 12	C > A at 4, 6, and 12 C > B at 12
Boys	C > A at term, 2, 4, 6, and 12 C > B at 4, 6, and 12	C > A at 2, 4, and 6 C > B at 2, 4, 6, and 12
Length		
Girls	C > A at 2, 4, 6, and 12	B > A at 2 and 4 (<i>P</i> = .059 at 6) C > A at 2, 4, 6, and 12 C > B at 12
Boys	C > A at term, 2, 4, 6, and 12 C > B at 2, 4, 6, and 12	C > A at (<i>P</i> = .053 at term), 2, 4, 6, and 12 C > B at (<i>P</i> = .053 at 2) 4, 6, and 12
HC		
Girls	B > A at term, 2, and 4 C > A at term, 2, and 4	B > A at 2 and 4 C > A at term, 2, 4, and 6
Boys	No significant difference	No significant difference

Significant differences are defined as *P* < .05.

Bilaga nr. 7, Jämförelse av evidens för vikt och längd

Per 100 ml	G.Zachariassen <i>et al.</i> Preterm formula Grupp C (OBS; ej berikad bröstmjolk)	E.C. Martins <i>et al.</i> Berikad bröstmjolk	O'Connor <i>et al.</i> Berikad bröstmjolk	F. Zegher <i>et al.</i> FOF1 (Bröstmjölks- ersättning 1)	F. Zegher <i>et al.</i> FOF2 (Bröstmjölks- ersättning 2)
Energi	68 kcal	85kcal	81kcal	68kcal	64kcal
Protein	2g	2g	2,2g	1,3g	1,9g
Fett	3,5g	4g	4,2g	3,7g	3,2g
Kolhydrat	7,4g	10,5g	8,8g	7g	6,9g

Saknas ovan:

- Zachariassen et al. grupp B, då de anger per 5 påsar att blandas med 20-50ml, ses istället i tabellen nedan. Samt Mukhopadhyay et al. och Gathwala et al. då dessa anger per 2g till 50 ml. Då dessa hade liknande angivelser valdes istället att jämföra dessa separat i tabellen nedan.

Pulver att blandas med ca 50ml bröstmjolk (ej bröstmjolk inräknat)	G.Zachariassen <i>et al.</i> Grupp B (5 påsar blandades med 20-50ml)	Mukhopadhyay <i>et al.</i> (2g till 50ml)	Gathwala <i>et al.</i> (2g till 50ml)
Energi	17,5kcal	15kcal	15kcal
Protein	1,375g	0,4g	0,4g
Fett	-	0,2g	0,2g
Kolhydrat	-	3g	3g

Bilaga nr. 8 Jämförelse för evidens för huvudomkrets

Per 100 mL	G.Zachariassen <i>et al.</i> Preterm formula Grupp C (OBS; ej berikad bröstmjolk)	E.C. Martins <i>et al.</i> Berikad bröstmjolk	O'Connor <i>et al.</i> Berikad bröstmjolk
Energi	68 kcal	85kcal	81kcal
Protein	2 g	2g	2,2g
Fett	3,5 g	4g	4,2g
Kolhydrat	7,4 g	10,5g	8,8g

Saknas ovan:

- Zachariassen et al. grupp B, då de anger per 5 påsar att blandas med 20-50ml, ses istället i tabellen nedan. Samt Mukhopadhyay et al. och Gathwala et al. då dessa anger per 2g till 50 ml. Då dessa hade liknande angivelser valdes istället att jämföra dessa separat i tabellen nedan.

Pulver att blandas med ca 50mL bröstmjolk (ej bröstmjolk inräknat)	G.Zachariassen <i>et al.</i> Preterm formula Grupp B (5 påsar blandades med 20-50ml)	Mukhopadhyay <i>et al.</i> (2g till 50ml)	Gathwala <i>et al.</i> (2g till 50ml)
Energi	17,5kcal	15kcal	15kcal
Protein	1,375g	0,4g	0,4g
Fett	-	0,2g	0,2g
Kolhydrat	-	3g	3g

Bilaga n. 9, Tillväxtkurva Flicka 0-2 år

Personnummer	Efternamn	Förnamn	Kön Flicka ♀
--------------	-----------	---------	------------------------

Moder

Vikt kg	Längd cm	Huvudomfång cm
---------	----------	----------------

Fader

Vikt kg	Längd cm	Huvudomfång cm
---------	----------	----------------

Födelseuppgifter

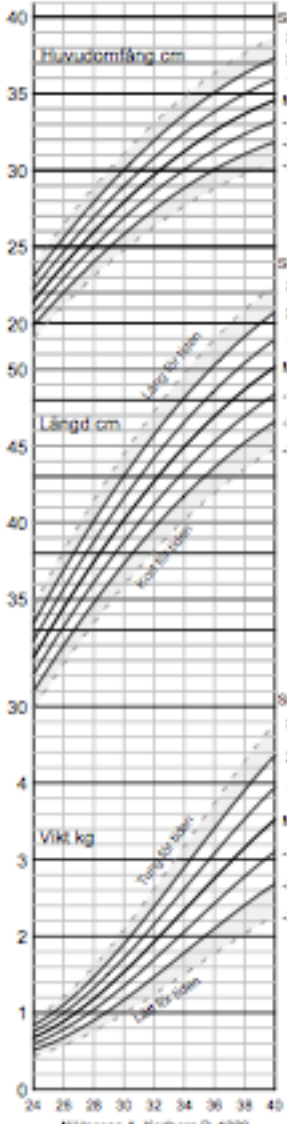
Graviditetsålder, veckor = dagar

Ålderskorrektion, veckor

Vikt kg	Längd cm	Huvudomfång cm
---------	----------	----------------

Prematurkurvor

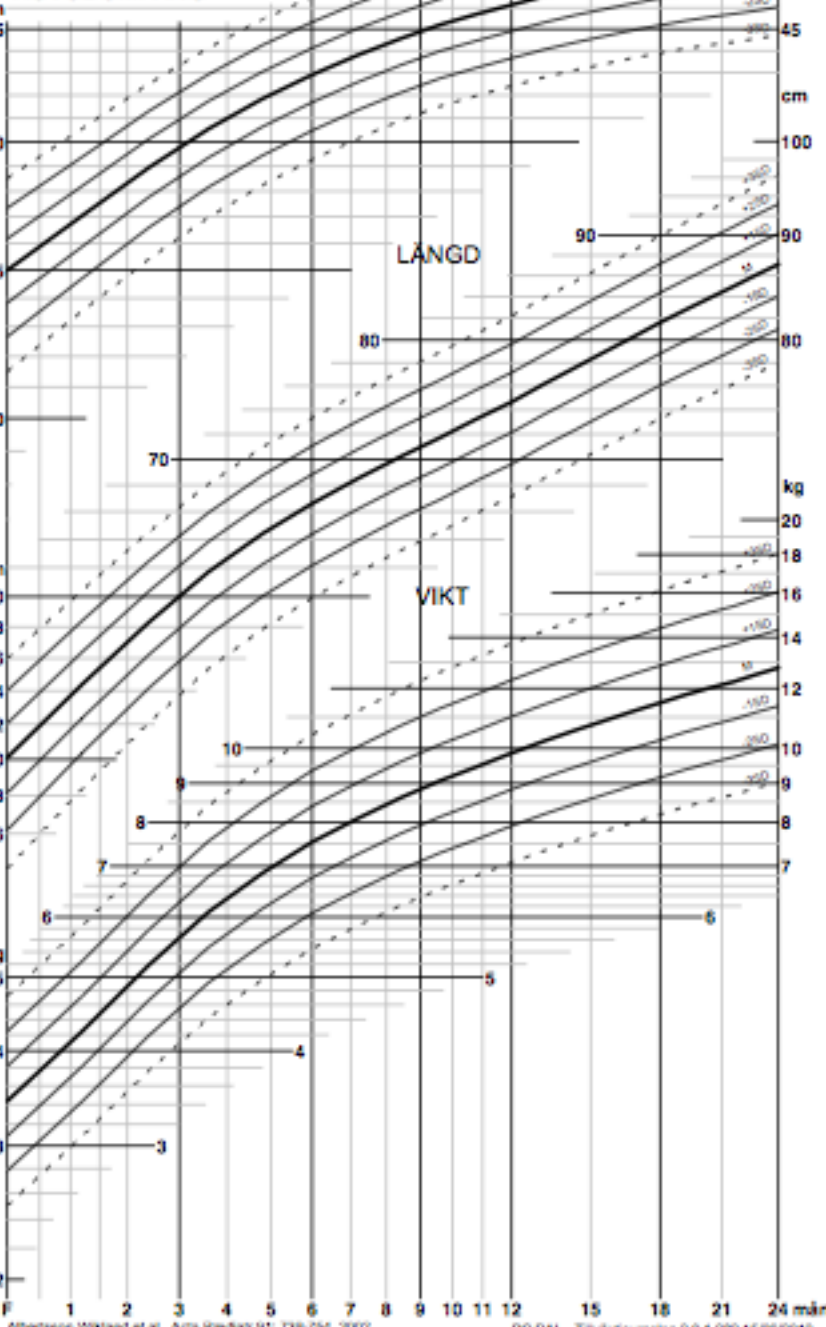
För barn födda före graviditetsvecka 37 använd nedanstående kurvor tills barnet är motsvarande 40 veckor. Använd därefter de ordinära kurvorna med ålderskorrektion för prematuritet.



Tillväxtkurvor

För vikt, längd och huvudomfång är medelvärden jämte standardavvikelser (± 1 SD, ± 2 SD, ± 3 SD) angivna för varje ålder. För en normalpopulation ligger tvärsnittsmässigt 67% inom ± 1 SD och 95% inom ± 2 SD. Med värden från upprepade tillfällen införda kan man se om barnets tillväxt följt de kanaler som bildas mellan SD-linjerna.

HUVUDOMFÅNG



SE User: SE Company - 08/08/2012 13:16 PM

Niklasson A, Karlberg P. 1999

Albertsson Wikland et al. Acta Paediatr 91: 738-754, 2002

PC PAL - Tillväxtjournalen 2.0.1.282 15/08/2012

Bilaga nr. 10, Tillväxtkurva Pojke 0-2 år

Personnummer	Efternamn	Förnamn	Kön Pojke ♂
--------------	-----------	---------	-----------------------

Moder

Vikt kg	Längd cm	Huvudomf cm
---------	----------	-------------

Fader

Vikt kg	Längd cm	Huvudomf cm
---------	----------	-------------

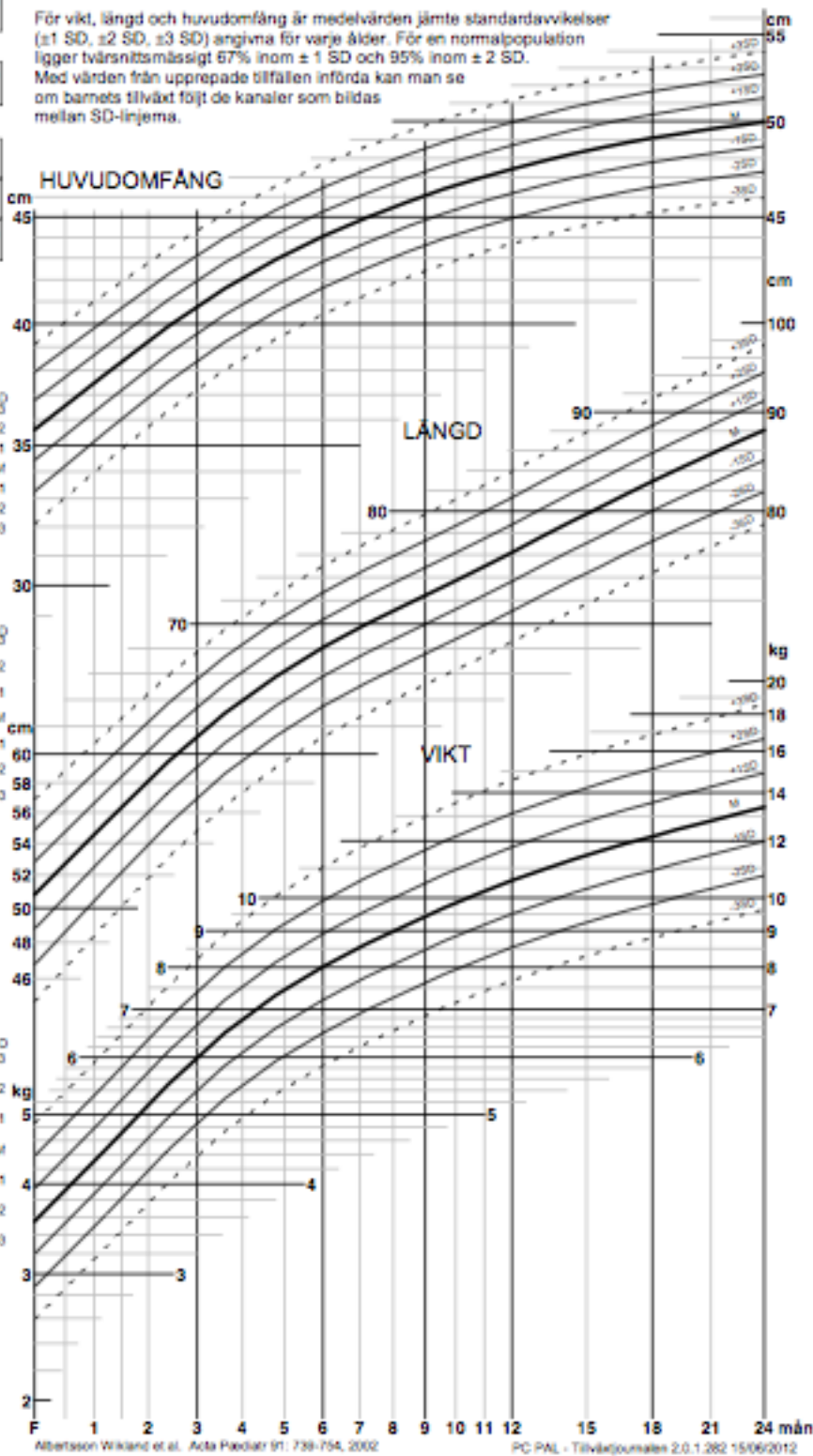
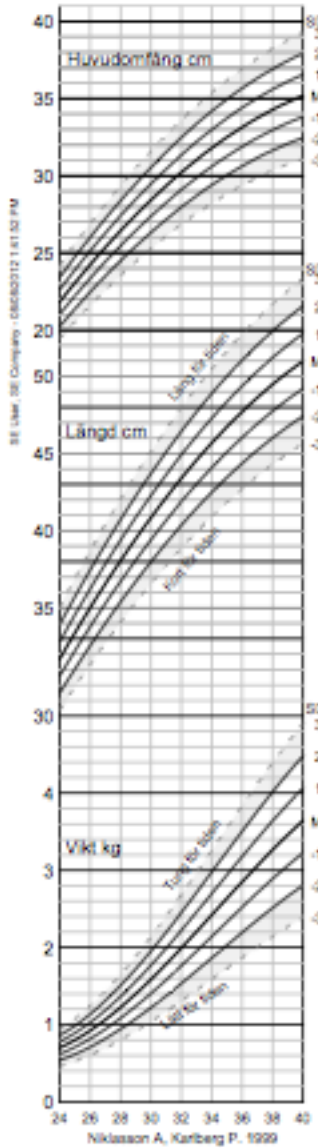
Födelseuppgifter

Graviditetstid, veckor + dagar		
Återskorektion, veckor		
Vikt kg	Längd cm	Huvudomf cm

Prematurkurvor
 För barn födda före graviditetsvecka 37 använd redanstående kurvor tills barnet är motvarande 40 veckor. Använd därefter de ordinarie kurvorna med återskorektion för prematuritet.

Tillväxtkurvor

För vikt, längd och huvudomfång är medelvärden jämte standardavvikelser (± 1 SD, ± 2 SD, ± 3 SD) angivna för varje ålder. För en normalpopulation ligger tvärsnittsmässigt 67% inom ± 1 SD och 95% inom ± 2 SD. Med värden från upprepade tillfällen införda kan man se om barnets tillväxt följt de kanaler som bildas mellan SD-linjerna.



Bilaga nr. 11, Näringsinnehåll per 100 ml. modersmjölk

Energi (kcal)	60-75
Protein*	0,8-1.3g
Fett*	3-5g
Kolhydrater*	6,9-7,2g
Kalcium	34
Fosfor	15
Magnesium	3
Natrium	15
Kalium	58
Klorid	42
Zinck	300
Koppar	40
Mangan	Spår
Jod	7
Vitamin A	58
Vitamin C (mg)	4
Vitamin D	Spår
Vitamin E (mg)	0.34
Vitamin K	–
Biotin	0.7
Folsyra	5
Niacin (mg)	0.2
Vitamin B12	Spår
Pyridioxin B6	10
Riboflavin B2	30
Tiamin	20
Pantoensyra B5	250
Beta-karoten	(24)

* Stor variation beroende på barnens ålder

- Källor:
1. Jenness R. The composition of human milk. *Semin Perinatol.* 1979 Jul;3(3):225-39.
 2. United Nations University website [internet] Prentice A. The United Nations University Press 1996; 17 (4). Constituents of Human milk. *From Food and Nutrition Bulletin.*