

# Påverkas vår aptit av hur ofta vi äter?

En systematisk översiktsartikel kring sambandet mellan måltidsfrekvens och aptit hos normalviktiga kvinnor och män

Moa Olsson och Heidi Huitula

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Ena Huseinovic

Examinator: Anna Winkvist

2017-04-04

Sahlgrenska akademien



Sahlgrenska Akademin  
vid Göteborgs universitet  
Avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition

## Sammanfattning

**Titel:** Påverkas vår aptit av hur ofta vi äter? – En systematisk översiktsartikel kring sambandet mellan måltidsfrekvens och aptit hos normalviktiga kvinnor och män

**Författare:** Moa Olsson och Heidi Huitula  
**Handledare:** Ena Huseinovic  
**Examinator:** Anna Winkvist  
**Linje:** Dietistprogrammet, 180/240 hp  
**Typ av arbete:** Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp  
**Datum:** 2017-04-04

---

*Bakgrund:* Övervikt är ett stort problem i dagens samhälle och hur ofta man bör äta för en god aptitkontroll är oklart. Att nå konsensus kring måltidsfrekvensens effekt på aptitregleringen skulle kunna vara ett sätt att närma sig överviktsproblematiken och utveckla råd för hur man behåller en hälsosam vikt.

*Syfte:* Att undersöka om det finns ett samband mellan måltidsfrekvens och aptit bland vuxna med normalvikt.

*Sökväg:* En systematisk litteratursökning gjordes i två databaser, PubMed och Scopus. Sökord som användes var “meal frequency”, “frequency of eating”, “meal pattern”, “appetite”, “satiety”, “hunger”, “appetite regulation”, “eating frequency” och “appetite control”.

*Urvalskriterier:* Inklusionskriterier var humanstudier, ålder > 18 år, RCT, engelskt språk, publiceringsdatum 2000–2017 samt aptit mätt med en visuell analog skala eller mätt med både en visuell analog skala och hormoner. Exklusionskriterier var studier på sjuka, överviktiga eller obesa (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) samt vikttnedgångsstudier med en energirestriktion.

*Datinsamling och analys:* Sex studier granskades med SBU:s ”Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier”. En sammanvägd evidensgradering gjordes sedan med hjälp av Göteborgs Universitets mall ”Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE”.

*Resultat:* Evidensen för att det finns ett samband mellan måltidsfrekvens och aptit är låg (++) mätt med subjektiva markörer. För objektiva markörer finns det måttlig (+++) evidens för att det inte finns ett samband mellan måltidsfrekvens och aptit. Fyra av de inkluderade studierna tyder på att en låg måltidsfrekvens leder till bättre aptitkontroll medan två av studierna tyder på att en hög måltidsfrekvens är fördelaktig.

*Slutsats:* Det vetenskapliga underlaget för huruvida måltidsfrekvens påverkar aptit är heterogent. Fler, större och längre studier krävs.

*Nyckelord:* Aptit, måltidsfrekvens, VAS, GLP-1 och ghrelin.

## Abstract

**Title:** Does meal frequency affect our appetite? – A systematic review over the relationship between meal frequency and appetite in normal weight women and men.

**Author:** Moa Olsson and Heidi Huitula

**Supervisor:** Ena Huseinovic

**Examiner:** Anna Winkvist

**Programme:** Programme in dietetics, 180/240 ECTS

**Type of paper:** Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits

**Date:** April 4th, 2017

---

*Background:* Overweight is a major problem in today's society and how often one should eat to maintain a good appetite control is uncertain. One way to approach the problem with overweight and form recommendations on how to maintain a healthy weight could be to reach consensus about the effect of meal frequency on appetite regulation.

*Objective:* To examine the relationship between meal frequency and appetite.

*Search strategy:* A systematic literature search was performed in two databases, PubMed and Scopus. Terms used for the search were "meal frequency", "frequency of eating", "eating frequency", "meal pattern", "appetite", "satiety", "hunger", "appetite regulation", and "appetite control".

*Selection criteria:* Inclusion criteria were human studies, age > 18 years, English, publication year 2000-2017 and appetite measured with a visual analog scale or with a visual analog scale and hormones. Exclusion criteria were studies performed on sick people, individuals with overweight or obesity (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) and weight loss studies with an energy restriction.

*Data collection and analysis:* Six studies were examined for quality using SBU:s grading template for randomized studies. A grading of the evidence was then performed using a template formed by University of Gothenburg "An overall judgement according to GRADE".

*Main results:* The evidence for a relationship between meal frequency and appetite was low (++) measured with subjective markers. For objective markers there was moderate (+++) evidence that meal frequency doesn't affect appetite. Four of the included studies indicates that a low meal frequency leads to better appetite control while two studies indicates that a high meal frequency is favorable.

*Conclusions:* The scientific evidence regarding the effect of meal frequency on appetite is heterogeneous. More, larger and longer studies are required.

### Keywords

Appetite, meal frequency, VAS, GLP-1 and ghrelin.

## **Förkortningar**

AUC - area under the curve

BMI - body mass index

CCK - kolecystokinin

GLP-1 - glukagon-like peptide-1

MF - måltidsfrekvens

PYY- peptide YY

RCT - randomized controlled trial (randomiserat kontrollerat försök)

SBU – Statens beredning för medicinsk och social utvärdering

VAS - visuell analog skala

## **Ordförklaringar**

Ad libitum: Efter behag. Betyder i dessa sammanhang ofta att man får äta fri mängd mat. Detta är ett sätt att mäta aptit.

Area under the curve: Ett statistiskt begrepp för summering av data från ett flertal mätningar på en variabel.

Biomarkörer: Biologiska markörer som kan mätas i blod eller vävnad och ger information om tillståndet i kroppen. Utgör en indikator för att ett visst biologiskt förhållande föreligger.

VAS-skala: Horisontell skala som används för att subjektivt skatta en upplevelse.

Inkretin: Metabola hormoner som stimulerar sänkningen av blodsockret.

Washout period: Period under en klinisk cross over studie då deltagarna inte får någon behandling och effekten av en tidigare behandling tros elimineras.

# Innehållsförteckning

<b>1. Introduktion</b> .....	7
<b>1.1 Bakgrund</b> .....	7
1.1.1 Övervikt och fetma.....	7
1.1.2 Aptitreglering.....	7
1.1.3 Ghrelin.....	7
1.1.4 GLP-1.....	8
1.1.5 Mäta aptit.....	8
1.1.6 Måltidsfrekvens.....	8
<b>1.2 Problemformulering</b> .....	9
<b>1.3 Syfte</b> .....	9
<b>1.4 Frågeställning</b> .....	10
<b>2. Metod</b> .....	10
<b>2.1 Inklusions- och exklusionskriterier</b> .....	10
<b>2.2 Datainsamlingsmetod</b> .....	10
<b>2.3 Databearbetning</b> .....	12
<b>2.4. Granskning av relevans och kvalitet</b> .....	12
<b>3. Resultat</b> .....	13
<b>3.1 Enskilda studiers kvalitet</b> .....	14
3.1.1 Perrigue M et. al. 2016, USA (32).....	16
3.1.2 Smeets A. et. al. 2007, Nederländerna (20).....	16
3.1.3 Jackson S.J. et. al. 2006, Storbritannien (23).....	16
3.1.4 Ohkawara K. et. al. 2012, USA (35).....	17
3.1.5 Munsters M. et. al. 2012, Nederländerna (34).....	17
3.1.6 Alliot X. et. al. 2013, Frankrike (33).....	18
<b>3.2 Evidensgradering</b> .....	19
<b>4. Diskussion</b> .....	20
<b>4.1 Metoddiskussion:</b> .....	20
<b>4.2 Diskussion över de inkluderade studiernas metod</b> .....	20
4.2.1 Studieupplägg och mätmetoder.....	20
4.2.2 Studiemiljö och tid.....	21
4.2.3 Överförbarhet och population.....	22
<b>4.3 Resultatdiskussion</b> .....	22
<b>4.4 Studiekvalitet</b> .....	23
<b>4.5 Globalt och miljö-perspektiv</b> .....	24
<b>4.6 Genusperspektiv och mänskliga rättigheter</b> .....	24

<b>5. Slutsatser</b> .....	24
<b>6. Referenser</b> .....	25

# 1. Introduktion

## 1.1 Bakgrund

### 1.1.1 Övervikt och fetma

Övervikt och fetma är ett ökande problem i dagens samhälle och ett tillstånd som drabbar över 50 % av världens vuxna befolkning (1). Enligt den svenska folkhälsomyndigheten har 49 % av Sveriges vuxna befolkning ett body mass index (BMI) över 25 kg/m<sup>2</sup> och räknas därmed som överviktiga eller feta (2). Fetma innebär ett BMI över 30 kg/m<sup>2</sup> och är ett allvarligt kliniskt tillstånd med många negativa konsekvenser. Det leder bland annat till en ökad risk att dö i förtid och att insjukna i typ 2 diabetes, hjärt- och kärlsjukdomar och cancer (3, 4). Dessa är även problem som är kostsamma för samhället (4). Ett BMI mellan 18,5 kg/m<sup>2</sup> och 25 kg/m<sup>2</sup> anses som normalvikt då det är spannet där man sett att befolkningen har högst överlevnad.

### 1.1.2 Aptitreglering

Övervikt är ett resultat av att energiintaget överskrider energiförbrukningen under en längre period. Kroppen är alltså i positiv energibalans (1, 3). Människans energiintag styrs av ett flertal faktorer. En av dem är aptit och aptitreglering. Aptit definieras som en psykologisk önskan att äta ett specifikt livsmedel som är kopplat till en angenäm smakupplevelse (5). Aptitreglering är en term som används för att beskriva de fysiologiska mekanismer som styr regleringen av energiintaget (6). På kort sikt är det främst signaler om hunger och mättnad som reglerar vad vi äter. Aptit och hunger är två väldigt närbesläktade termer men aptiten behöver inte alltid samverka med hungern. Hunger kan beskrivas som den känsla som får en människa att äta medan mättnad är den känsla som inträder i slutet av en måltid och gör att ätandet upphör. Mättnadskänslor kan även påverka tiden fram till nästa måltid (5).

Hunger och mättnad styrs av hormoner och andra signaler från kroppen. Då magsäcken fylls tänjs den ut vilket stimulerar sträckreceptorer i magsäcksväggen (3). Sammandragningar av mag-tarmkanalen stimulerar hunger medan en uttänjd magsäck signalerar om mättnad (5). Det finns många aptitreglerande hormoner. En del hormoner är aktiva i långtidsregleringen och styr aptiten över dagar, veckor eller till och med år. Ett exempel på långtidsregleringen av aptiten är hormonet leptin som signalerar om kroppens fettlager. Andra hormoner är aktiva i korttidsregleringen och verkar direkt i samband med en måltid. Då näringsämnen lämnar magsäcken och når övre delen av tunntarmen frigörs hormoner såsom kolesystokinin (CCK), peptide YY (PYY) och glucagon-like peptide-1 (GLP-1) vilket ger kroppen signaler om mättnad (5). Förutom dessa mättnadshormoner kan det aptitstimulerande hormonet ghrelin ges som ett exempel på hormoner som reglerar aptiten på kort sikt (7). Förändringar av glukosnivån och koncentrationen av fria fettsyror i blodet är också faktorer som påverkar regleringen av energiintaget (5).

### 1.1.3 Ghrelin

Ghrelin, som framför allt produceras i magsäcken, skickar signaler om hunger och att kroppen behöver mer energi (8). Hormonet har alltså en stimulerande effekt på aptiten. Nivåerna av ghrelin stiger vid fasta och sjunker efter födointag och är därmed högst precis innan en måltid (8). Ghrelin anses spela en roll för måltidsinitieringen hos människor (9) och kallas på grund av detta för ett måltidsinitierande hormon. Ett tillskott av ghrelin har i studier visat öka födointaget både hos människor och djur (10-12).

### 1.1.4 GLP-1

GLP-1 produceras främst i ileum och reagerar då näringsämnen kommer ner till tarmen (13). Hormonet fungerar bl.a. som ett inkretin genom att öka insulinfrisättningen och hämma glukagonfrisättningen efter en måltid (8). GLP-1 signalerar även om en hämmad motilitet i tunntarmen (14) och har en direkt verkan på magsäckstömningen genom att fördröja denna (13). En långsammare magsäckstömning ger en längre mättnadskänsla jämfört med en snabbare tömning och på detta sätt verkar GLP-1 hämmande på aptiten (15).

### 1.1.5 Mäta aptit

Aptit kan mätas på flera olika sätt. Ett sätt är att göra en subjektiv mätning genom att människor uppskattar sin egen aptit. Detta kan göras med till exempel en visuell analog skala (VAS-skala), som är ett validerat verktyg att använda i dessa sammanhang (16, 17). En VAS-skala baseras på en fråga, t.ex. "Hur hungrig är du just nu?" och har två extremvärden i vardera änden av skalan. Som svar på frågan skall personen skatta sin hunger och markera en punkt på skalan (ofta 100 mm lång) som närmast motsvarar dennes uppfattning. Aptit kan dock vara svårt att uppskatta själv och man bör vara medveten om att flera andra faktorer kan påverka en människas födointag än hunger och mättnad (13). För att undvika distraherande faktorer är användningen av subjektiva verktyg såsom VAS-skalor lämpligast då effekt av olika interventioner testas på samma deltagare under liknande förhållanden, t.ex. inom en crossover studie. (13, 17). Hunger, vilja att äta (desire to eat), förväntat födointag (prospective consumption) och mättnad (fullness/satiety) är de termer som ofta används i VAS-skalor då man mäter aptit. Dessa termer beskriver aptit ur olika perspektiv och ger en bred bild av begreppet (13).

Aptit kan även mätas objektivt med hjälp av biomarkörer. Då mäter man nivåer i blodet av olika hormoner som är delaktiga i aptitregleringen. Dessa värden kan sedan relateras till subjektiva mätningar gjorda med till exempel en VAS-skala för att undersöka hur väl de korrelerar med varandra. För att kunna påvisa effekt av olika kosthållningar inom tidsramen för kortare måltidsstudier är det lämpligast att mäta hormoner som är delaktiga i korttidsregleringen av aptit, till exempel ghrelin och GLP-1. Mätningen ska helst ske i samband med en måltid då hormonerna kommer variera i direkt samband med denna. Hormoner som leptin, som är mer delaktiga i den långsiktiga regleringen av energibalansen, kan vara svårare att mäta i dessa sammanhang (13).

### 1.1.6 Måltidsfrekvens

Måltidsfrekvens innebär hur ofta man äter och dricker och definieras vanligtvis som antal måltider per dag. Vad som anses som hög respektive låg måltidsfrekvens varierar dock stort eftersom det inte finns någon tydlig definition på detta.

Det finns många hypoteser om att en hög måltidsfrekvens med täta, små måltider ger positiva hälsoeffekter. Det sägs kunna minska nivåerna av kolesterol och insulin, ge en bättre aptitkontroll och minska mängden energi man äter under senare mål (18, 19). I en studie av Smeets J et al sägs det att en hög måltidsfrekvens skulle kunna motverka stora metabola svängningar som tros vara en orsak till ökad kroppsvikt (20). En annan hypotes är att en hög måltidsfrekvens ökar metabolismen vilket kan leda till viktminskning (21) samtidigt som det finns studier där måltidsfrekvens inte funnits ha någon effekt på 24h energiförbrukning eller matens termogena effekt (DIT) (22). Utöver detta finns en teori om att en ökad måltidsfrekvens ger en långsammare magsäckstömning med längre mättnadskänsla (23).



Det finns studier som har visat att en hög måltidsfrekvens kan minska risken för att utveckla övervikt (24). Speechly et al gjorde en crossover studie på obesa män där de antingen fick äta ett mål vid baslinjen (låg MF) eller samma energimängd utspritt på fem mål (hög MF). Slutligen fick båda grupperna inta en ad libitum testmåltid. Mätningar innan ad libitum måltiden visade då högre värden för hunger i gruppen med låg måltidsfrekvens och energiintaget under måltiden var även högre i denna grupp. Därmed drogs slutsatser om att en hög måltidsfrekvens kan minska hunger och energiintag jämfört med en låg måltidsfrekvens på kort sikt (19). Då obesa tros ha en förändrad aptitreglering och metabolism kan detta tänkas påverka resultaten (25). Speechly et al har dock genomfört samma studieupplägg på normalviktiga män och där såg man liknande resultat (18, 19).

Trots dessa resultat av Speechly et al och flertal hypoteser som talar för en hög måltidsfrekvens finns det även studier som säger raka motsatsen dvs. att en låg måltidsfrekvens är fördelaktig. Något som talar för låg måltidsfrekvens är hypotesen om att en hög måltidsfrekvens ofta medför ett ökat energiintag (25, 26). Om man äter flera gånger per dag bör man minska portionerna för att inte öka det totala energiintaget. Detta är något många inte tänker på och ett budskap som ofta försvinner då rekommendationer om hög måltidsfrekvens ges (27). Råd om att öka måltidsfrekvensen kan då missuppfattas genom att man småäter mer mellan huvudmålen vilket lätt ökar energiintaget. Därmed uppstår en oönskad effekt hos dem som får råden, till exempel människor med fetma (27). Dessutom innebär en hög måltidsfrekvens att man exponeras för en måltidssituation oftare och fler tillfällen där man eventuellt kan överäta (25). Man måste alltså tänka på att begränsa sitt födointag vid fler tillfällen.

I en studie av Bertéus Forslund et al (28) där man jämfört måltidsfrekvens hos kvinnor med fetma (BMI  $41 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$ ) med en referenspopulation (BMI  $23,8 \pm 3,1 \text{ kg/m}^2$ ) dras slutsatsen att en hög måltidsfrekvens kan vara ett karakteristiskt problem hos fetmapatienter och att detta är något man bör överväga i behandling av fetma. I studien visade sig kvinnorna med fetma ha signifikant högre måltidsfrekvens än motsvarande referenskvinnor och energiintaget var positivt korrelerat med antal mål kvinnorna åt (28). Att energiintaget ökar med ökad måltidsfrekvens har även visats i en liknande studie från Frankrike (29).

## **1.2 Problemformulering**

Övervikt och fetma är ett omfattande problem i dagens samhälle som bidrar till ökad sjuklighet och stora ekonomiska utgifter. Aptitregleringen spelar en betydande roll i viktutvecklingen och ett sätt att närma sig överviktsproblematiken skulle därmed vara att ta reda på vad som styr aptiten. Hur måltidsfrekvens påverkar aptit är ett ämne som studerats i över 50 år (30) och det nuvarande underlaget är splittrat. Man har länge trott att en hög måltidsfrekvens gynnar aptitregleringen och därmed skulle kunna vara fördelaktig för viktreglering och viktstabilitet. Det finns dock forskningsresultat som har visat att det även finns fördelar med låg måltidsfrekvens. Att nå konsensus kring måltidsfrekvensens effekt på aptitregleringen skulle därför kunna vara ett viktigt steg för att utveckla råd till samhället kring hur man behåller en hälsosam vikt och undviker viktuppgång.

## **1.3 Syfte**

Syftet med denna översiktsartikel är att undersöka om det finns ett samband mellan måltidsfrekvens och aptit bland vuxna med normalvikt.

## 1.4 Frågeställning

Påverkar måltidsfrekvens aptiten hos en vuxen, normalviktig population mätt med subjektiva och objektiva markörer?

## 2. Metod

Detta är en systematisk översiktsartikel som sammanställer den tillgängliga forskningen i ämnet måltidsfrekvens och aptit som innefattas av nedanstående inklusions-och exklusionskriterier. Litteratursökningen har gjorts i två medicinska databaser och en kvalitetsgranskning av relevant litteratur har gjorts enligt granskningsmallar från Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) (31). Därefter har en sammanvägd bedömning av evidensen gjorts.

### 2.1 Inklusions-och exklusionskriterier

I denna systematiska översiktsartikel inkluderades humanstudier gjorda på vuxna deltagare >18 år. Andra inklusionskriterier var studiedesignen randomiserat kontrollerat försök, publikationsspråk engelska och publikationsdatum mellan åren 2000-2017. Ett ytterligare kriterium var att studien mätt aptit med endast VAS-skala eller med VAS-skala och biomarkörerna GLP-1 och ghrelin.

Exklusionskriterier för denna översiktsartikel var att deltagarna hade sjukdomsdiagnoser såsom diabetes eller ätstörningar. Även viktnedgångsstudier med en energirestriktion som intervention samt studier gjorda på överviktiga och obesa ( $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ ) exkluderades.

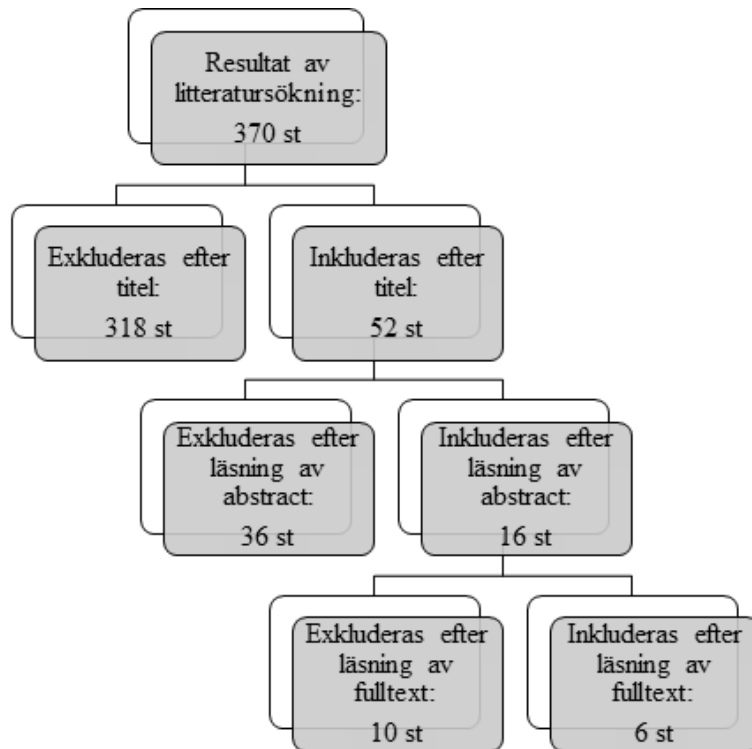
### 2.2 Datainsamlingsmetod

En systematisk litteratursökning gjordes i två databaser, PubMed och Scopus. Sökord valdes med hjälp av MeSH-termer från Karolinska institutets hemsida (6) som relaterade till frågeställningen. Sökord som användes i PubMed var "meal frequency", "frequency of eating", "meal pattern", "appetite", "satiety", "hunger" och "appetite regulation". Av dessa var följande MeSH-termer: meals, eating, appetite, appetite regulation, satiety och hunger. I Scopus användes samma sökord med ytterligare två synonymer för att göra en bredare sökning. Dessa var "eating frequency" och "appetite control". Avgränsningar som gjordes i PubMed var humanstudier, randomiserade kontrollerade studier, artiklar skrivna på engelska samt ålder över 19 år. I Scopus gjordes avgränsningar till "article", "english", "journal" samt publikationer mellan 2000 - 2017. Dessutom exkluderades ämnesområdet "Agriculture and biological sciences". Under litteratursökningen gjordes först preliminära sökningar i PubMed och Scopus för att hitta lämpliga sökord och sökvägar (dessa redovisas som sökning ett till sex samt sökning åtta i tabell 1). Efter detta gjordes en slutlig sökning i vardera databas med de sökord som ansetts fånga in alla relevanta artiklar inom ämnet. De slutliga sökningarna var nummer sju och nio i tabell 1 och dessa sökningar innehöll alla de studier som slutligen inkluderades. Dessa två sökningar resulterade i sammanlagt 370 träffar och urvalsprocessen efter litteratursökningen redovisas i figur 1.

Tabell 1. Beskrivning av litteratursökningen

Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar*	Referenser till utvalda artiklar
1.	PubMed	2017-01-18	Frequency of eating AND Appetite	-	876	1	(32)
2.	PubMed	2017-01-18	Frequency of eating AND Appetite	RCT, adult, English, human	59	4 (1)	(20, 23, 32, 33)
3.	PubMed	2017-01-18	Appetite AND meal frequency AND feeding behavior	RCT, human	26	(3)	(20, 32, 33)
4.	PubMed	2017-01-19	Appetite AND (meal frequency OR frequency of eating) AND feeding behavior	RCT human	42	(3)	(20, 32, 33)
5.	PubMed	2017-01-19	(Appetite OR Appetite regulation) AND Feeding behavior AND meal frequency	RCT, human, adult	20	(3)	(20, 32, 33)
6.	PubMed	2017-01-23	(meal frequency OR frequency of eating OR meal pattern) AND (appetite OR satiety OR hunger OR appetite regulation)	-	1828		
7.	PubMed	2017-01-23	(meal frequency OR frequency of eating OR meal pattern) AND (appetite OR satiety OR hunger OR appetite regulation)	Human RCT adult 19+ years english	135	6 (4)	(20, 23, 32-35)
8.	Scopus	2017-01-26	(“meal frequency” OR “frequency of eating” OR “meal pattern”) AND (appetite OR satiety OR hunger OR “appetite regulation”)	Article Journal English År 2000-2017 Exkl “Agriculture and biological sciences”	174	(4)	(20, 23, 32, 35)
9.	Scopus	2017-01-26	(“meal frequency” OR “frequency of eating” OR “eating frequency” OR “meal pattern”) AND (appetite OR satiety OR hunger OR “appetite regulation” OR “appetite control”)	Article Journal English År 2000-2017	235	(6)	(20, 23, 32-35)

\*Dubletter redovisas inom parantes



Figur 1. Flödesschema över urvalsprocessen

### 2.3 Databearbetning

De två slutliga sökningarna (sökning sju och nio i tabell 1) gav sammanlagt 370 träffar varpå titlar lästes av två oberoende granskare. De titlar som ansågs relevanta (52 st) valdes ut och därefter lästes abstracts. Artiklar som uppfyllde inklusions- och exklusionskriterierna (16 st) lästes i fulltext och slutligen inkluderades sex stycken i denna översiktsartikel. De sex studier som inkluderades mätte alla aptit subjektivt med en VAS-skala då detta var ett inklusionskriterium. I två av studierna undersöks aptit även objektivt med hjälp av hormonerna ghrelin och GLP-1.

Utöver litteratursökning i databaserna gjordes även en s.k. snowballing genom att de utvalda artiklarnas referenser studerades för relevans. Samma process gjordes med en nypublicerad översiktsartikel (36) som behandlar ämnet aptit och måltidsfrekvens (vår systematiska översiktsartikel innehåller dock artiklar som inte inkluderats i ovan nämnda översiktsartikel). Inga nya artiklar valdes ut i detta skede.

### 2.4. Granskning av relevans och kvalitet

Sex studier granskades gällande studiekvalitet med hjälp av *Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier*, utformad av SBU (31). Med hjälp av mallen bedöms risken för olika typer av systematiska fel som kan påverka studiens kvalitet och slutligen skattas risken för bias för hela studien enligt skalan, låg, medelhög eller hög risk. Kvalitetsgranskningen gjordes först av två oberoende granskare och därefter jämfördes resultaten. Till sist gjordes en gemensam bedömning av varje studie. Vid olikheter i åsikter diskuterades konsensus fram. Ingen studie exkluderades på grund av låg studiekvalitet.

De två studier (33, 34) som undersökte aptit med både subjektiva och objektiva mätmetoder granskades tre gånger var avseende de delar av mallen som angavs att det gällde “per utfallsmått” (en gång var för VAS, ghrelin och GLP-1). Dessa granskningar vägdes sedan samman för att få en enhetlig bedömning av studiens kvalitet.

De granskade studiernas enskilda kvalitet lades ihop till en sammanvägd bedömning för att undersöka evidensstyrkan i huruvida måltidsfrekvens påverkar aptit. Denna evidensgradering gjordes med hjälp av *Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE* skapad av Institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien. Mallen tillämpades enskilt för varje effektmått (VAS, ghrelin och GLP-1). Evidensstyrkan för respektive effektmått bedömdes som hög (++++), måttlig (+++), låg (++) eller mycket låg (+) (37).

### 3. Resultat

Alla inkluderade studier var randomiserade kontrollerade försök och använde sig av studiedesignen crossover. Alla deltagare var därmed sina egna kontroller. I denna systematiska översiktsartikel mäts aptit dels med ett subjektivt mått genom självskattning på en VAS-skala. Variabler som mätts är hunger, mättnad (fullness/satiety), vilja att äta (desire to eat) och förväntat födointag (prospective food consumption). Aptit har även mätts med objektiva mått med hjälp av mättnadshormonet GLP-1 och det måltidsinitierande hormonet ghrelin som båda är delaktiga i aptitregleringen. I studierna benämns den grupp som har låg måltidsfrekvens som grupp 1 och gruppen med hög måltidsfrekvens som grupp 2. Studierna som inkluderats undersöker hur aptiten påverkas av olika måltidsfrekvenser då försökspersonerna är i energibalans. I denna systematiska översiktsartikel undersöks normalviktiga, med undantag för en studie (32) där två av deltagarna hade BMI upp till 27,2 kg/m<sup>2</sup>. Denna studie inkluderades då den var nypublicerad och ansågs tillföra viktig information till forskningsunderlaget. Ingen av de inkluderade studierna rapporterade något bortfall. I flera av studierna sågs, förutom de resultat som presenteras i tabell 2, även statistiskt signifikanta resultat för vissa av de uppmätta parametrarna vid specifika tidpunkter.

### 3.1 Enskilda studiers kvalitet

Tabell 2. Beskrivning av studier

Författare, år, land	Studie-design	Studiepopulation	Intervention	VAS AUC mätt över hela perioden*	GLP-1 AUC mätt över hela perioden*	Ghrelin AUC mätt över hela perioden*	Resultaten pekar mot en fördel för	Studiekvalitet
Perrigue M et. al. 2016, USA (32)	RCT, crossover	12 deltagare: 4 män, 8 kvinnor. Ålder $27 \pm 7,3$ år BMI $23,7 \pm 3,5$ kg/m <sup>2</sup>	4 h aptittest Grupp 1: Låg MF, 1 mål Grupp 2: Hög MF, 2 mål	Hunger $\leftrightarrow$ (p=0,26) Fullness $\leftrightarrow$ (p=0.13) Desire to eat $\uparrow$ (p=0,02) Kompositmått av aptit $\uparrow$ (p<0,05)	-	-	Låg MF	Medelhög
Smeets A. et. al. 2007, Nederländerna (20)	RCT, crossover	14 deltagare, alla kvinnor. Ålder $24,4 \pm 7,1$ år BMI $23,2 \pm 2,7$ kg/m <sup>2</sup>	24 h aptittest Grupp 1: Låg MF, 2 mål Grupp 2: Hög MF, 3 mål	Satiety $\uparrow$ (p<0,05)	-	-	Hög MF	Medelhög
Jackson S.J. et. al. 2006, Storbritannien (23)	RCT, crossover	16 deltagare, alla män. Ålder 29 (20 – 53) år BMI 21,7 (19,1-24,5) kg/m <sup>2</sup>	6 h aptittest Grupp 1: Låg MF, 2 mål Grupp 2: Hög MF, 6 mål	Hunger $\leftrightarrow$ (p=0,076) Fullness $\downarrow$ (p=0,046) Desire to eat $\leftrightarrow$ (p=0,052) Prospective food consumption $\uparrow$ (p=0,007)	-	-	Låg MF	Medelhög

Ohkawara K. et. al. 2012, USA (35)	RCT, crossover	15 deltagare: 7 män, 8 kvinnor Ålder: M 27 ± 5 år, K 30 ± 5 år BMI: M 21,5 ± 1,9 kg/m <sup>2</sup> , K 20,7 ± 2,1 kg/m <sup>2</sup>	24 h aptittest Grupp 1: Låg MF, 3 mål Grupp 2: Hög MF, 6 mål	Hunger ↑ (p=0,03) Fullness ↔ (p=0,22) Desire to eat ↑ (p=0,03)	-	-	Låg MF	Medelhög
Munsters M. et. al. 2012, Nederländerna (34)	RCT, crossover	12 deltagare, alla män. Ålder 23 ± 1.2 år BMI 21,6 ± 0,6 kg/m <sup>2</sup>	24 h aptittest Grupp 1: Låg MF, 3 mål Grupp 2: Hög MF, 14 mål	Hunger ↑ (p<0,05) Satiety ↓ (p<0,05)	GLP-1 ↔ (p>0,05)	Ghrelin ↔ (p>0,05)	Låg MF	Medelhög
Allirot X. et. al. 2013, Frankrike (33)	RCT, crossover	20 deltagare, alla män. Ålder 27.1 ± 1.3 år BMI 22 ± 0,3 kg/m <sup>2</sup>	4 h aptittest Grupp 1: Låg MF, 1 mål Grupp 2: Hög MF, 4 mål	**Hunger ↓ (p=0,002) **Satiety ↑ (p=0,002) **Desire to eat: - sweet food ↓ (p=0,01) - savory food ↔ (p > 0,05) - food rich in energy ↔ (p=0,06)  **Prospective food consumption ↓ (p=0,001)	GLP-1 ↓ (p<0,0001)	Ghrelin ↔ (p>0,05)	Hög MF	Medelhög

Tabellförklaring:

Resultaten presenteras som effekten av hög MF (grupp 2) jämfört med låg MF (grupp 1) på aptit.

AUC=area under the curve, BMI=body mass index, GLP-1=glucagon-like peptide-1, MF=måltidsfrekvens. M=män, K=kvinnor, RCT=randomiserat kontrollerat försök,

\*↑ = Värdet är högre för gruppen med hög måltidsfrekvens jämfört med gruppen med låg måltidsfrekvens.

↓ = Värdet är lägre för gruppen med hög måltidsfrekvens jämfört med gruppen med låg måltidsfrekvens.

↔ = Värdena visar ingen signifikant skillnad mellan grupperna

\*\*För denna studie redovisades inget AUC så resultaten presenteras för den sista mätpunkten.

### **3.1.1 Perrigue M et. al. 2016, USA (32)**

Den inkluderade artikeln är en del av en större studie kallad Meals and grazing study (MAGS) som undersöker hur måltidsfrekvens påverkar hälsorelaterade utfall. En jämförelse gjordes mellan en låg måltidsfrekvens (3 mål/dag) och en hög måltidsfrekvens (8 mål/dag) under 21 dagar. De två dieterna separerades av en 14 dagars "washout period". På den sista studiedagen av varje kostintervention erbjöds deltagarna att medverka i ett aptittest och det är endast detta aptittest som beskrivs i den inkluderade artikeln.

Under aptittestet studerades deltagarna i enskilda rum från kl. 08.00 till 12.00. Aptit skattades med hjälp av en 100-mm VAS-skala vid baslinjen samt var 30:e minut under sessionen. Grupp 1 (låg MF) fick ett mål mat serverat vid 08.00 som motsvarande ca 33 % av varje individs dagliga energiintag. Grupp 2 (hög MF) serverades ett mål mat vid 08.00 och ett vid 10.30 (33 % av energiintag delat på två lika tillfällen).

Resultat redovisades för "hunger", "desire to eat", "fullness" samt ett kompositmått för dessa, se tabell 2. Under testperiodens sista timme (11.00 - 12.00) sågs ingen statistiskt signifikant skillnad i AUC mellan grupperna för "hunger" ( $p = 0,23$ ), "desire to eat" ( $p = 0,59$ ) eller kompositmättet ( $p = 0,55$ ). Författarna för studien drar slutsatsen att en hög måltidsfrekvens inte är associerat med minskad aptit över en kort tidsperiod. Resultaten i studien pekar överlag mot en fördel för låg måltidsfrekvens.

I denna studie används ett subjektivt utfallsmått. Personerna som utvärderat resultaten var inte blindade. Författarna har inte heller redovisat alla de utfallsmått som angivits i studieprotokollet. Biverkningar har inte mätts och tidpunkter för analyser var inte angivna i förväg. Studiekvaliteten för denna studie bedöms baserat på dessa faktorer vara medelhög.

### **3.1.2 Smeets A. et. al. 2007, Nederländerna (20)**

I denna studie var aptit ett sekundärt utfallsmått. Måltidsfrekvensen var två mål per dag för grupp 1 (låg MF) och tre mål per dag för grupp 2 (hög MF). Dessa interventioner separerades av en fyra veckors "washout period". Tre dagar innan varje testperiod tilldelades deltagarna en diet med tre mål per dag för att standardisera deras kostintag. Under testperioden befann sig deltagarna i en respirationskammare och aptit mättes under 24 timmar med hjälp av en 100-mm VAS-skala. Sammanlagt gjordes tio mätningar.

I studien presenteras endast data för "satiety" då detta beskrivs vara representativ för "fullness" och omvänt relaterat till "hunger", "desire to eat" och "prospective food consumption". Slutsatsen som författarna för denna studie drar är att samma energi fördelat över tre mål jämfört med två mål ökade mättnaden över 24 timmar. Resultaten pekar således mot en fördel för en hög måltidsfrekvens.

Studiekvaliteten för denna studie bedöms vara medelhög. Många delar av kvalitetsbedömningen fick "låg" risk för bias men då t.ex. ett subjektivt utfallsmått används, studien inte är blindad och inget studieprotokoll kunde hittas så anses den sammanvägda bedömningen ändå inte kunna uppnå en hög studiekvalitet.

### **3.1.3 Jackson S.J. et. al. 2006, Storbritannien (23)**

I denna studie var aptit ett sekundärt utfallsmått. Det primära utfallsmättet var effekt av måltidsfrekvens på magsäckstömning. Aptit mättes under totalt 14 timmar med hjälp av en VAS-skala där "hunger", "fullness", "desire to eat" och "prospective food consumption" skattades. Under period 0-6h fick grupperna inta två olika måltidsfrekvenser med identisk



makronutrientkomposition. Grupp 1 (låg MF) fick två mål, ett mål vid baslinjen och ett mål tre timmar senare. Grupp 2 (hög MF) fick sex lika stora mål serverat en gång i timmen. Efter dessa sex timmar fick båda grupperna inta ett 2 megajoule (MJ) testmål för att undersöka skillnader i magsäckstömning. VAS-skalan fylldes i var 30:e minut under period 0-6h och fortsatt var 60:e minut under den resterande testperioden (6-14h). Deltagarna fick minst en veckas “washout period” mellan kosterna.

I tabell 2 redovisas resultat för perioden 0-6h. Under slutet av studien (6-14h) sågs inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna för någon av de uppmätta parametrarna ( $p > 0,05$ ). Slutsatsen som författarna för studien drar är att en hög måltidsfrekvens inte ger någon påvisad effekt på korttidsreglering av aptiten jämfört med en låg måltidsfrekvens. Resultaten i studien pekar överlag mot en fördel för en låg måltidsfrekvens mätt under tidsperioden 0-6h men skillnaden mellan grupperna utjämnas efter tid.

Studiens kvalitet bedömdes vara medelhög på grund av att varken deltagare eller forskare var blindade, inget publicerat studieprotokoll hittades och ingen information om intressekonflikter eller finansiering angavs för studien. Det undersökta effektmåttet (VAS) är ett subjektivt mått och medför därmed även risker för bias.

#### **3.1.4 Ohkawara K. et. al. 2012, USA (35)**

I denna studie var aptit ett sekundärt utfallsmått. Deltagarna studerades under 24 timmar i en helrums kalorimeter. Grupp 1 (låg MF) fick tre mål serverat med 5 timmars mellanrum och grupp 2 (hög MF) fick sex mål serverat med två och en halv timmes mellanrum. Makronutrientfördelningen var identisk mellan de två grupperna. Aptit skattades med hjälp av en 100 mm VAS-skala vid baslinjen, innan och efter varje mål för grupp 2 (och vid liknande tillfällen för grupp 1) samt följande morgon. Totalt antal mättillfällen var 14 stycken. Parametrarna som skattades var “hunger”, “fullness” och “desire to eat”.

Slutsatsen som dras av författarna är att en hög måltidsfrekvens bidrar till högre hunger och desire to eat jämfört med en låg måltidsfrekvens. Resultaten pekar således mot en fördel för låg måltidsfrekvens.

Studiens kvalitet bedömdes vara medelhög men lutar mot hög. Svagheter i studien var att den inte var blindad och inget publicerat studieprotokoll kunde hittas. Utfallsmåttet ansågs vara känsligt för bedömningsbias eftersom aptit mättes med ett subjektivt mått och dessutom fanns vissa brister i dokumenteringen av resultatet.

#### **3.1.5 Munsters M. et. al. 2012, Nederländerna (34)**

I denna studie var aptit ett sekundärt utfallsmått. Grupp 1 (låg MF) fick tre mål utspritt över dagen och grupp 2 (hög MF) fick äta ett mål varje timme mellan klockan 08.00 och 20.00, totalt 14 mål. Aptit mättes under 24 timmar i en respirationskammare. För att standardisera kostintaget fick deltagarna äta enligt ett planerat kostschema tre dagar innan interventionen. Maten i båda grupperna hade samma makronutrientkomposition. Deltagarna hade minst en veckas “washout period” mellan kosterna.

Aptit mättes subjektivt med en 100 mm VAS-skala där deltagarna fick skatta “hunger”, “satiety”, “fullness” och “prospective food consumption”. Se resultat i tabell 2. Mätningar gjordes innan varje måltid samt 30 och 60 minuter efter för grupp 1 (låg MF) och vid samma tidpunkter för grupp 2 (hög MF). En ytterligare mätning gjordes klockan 08.00 nästa dags morgon. I denna studie mättes aptit även objektivt med hjälp av hormoner. Blodprover togs

för att mäta koncentrationen av ghrelin och GLP-1. Mätningarna gjordes vid baslinjen samt 60 minuter efter varje måltid för grupp 1 (låg MF) och vid samma tidpunkter för grupp 2 (hög MF).

Nivåerna av GLP-1 var under dagen generellt lägre i grupp 2 (hög MF) än i grupp 1 (låg MF) men inga statistiskt signifikanta skillnader sågs mellan grupperna. Resultaten för ghrelin visar generellt högre värden för grupp 2 (hög MF) än för grupp 1 (låg MF) men inte heller här var skillnaderna statistiskt signifikanta. Slutsatsen som författarna drar i denna studie är att en hög måltidsfrekvens (14 mål) kan öka hunger och minska mättningen jämfört med låg måltidsfrekvens (3 mål) över en dag. Resultaten pekar således mot en fördel för låg måltidsfrekvens.

Kvaliteten på denna studie bedömdes vara medelhög men lutar mot hög. Varken deltagare eller forskare var blindade och vissa skillnader upptäcktes mellan det publicerade studieprotokollet och artikeln. En ytterligare svaghet var att den huvudansvariga forskaren för studien Munsters M, beskrivs ha utfört alla delar i studien på egen hand. Detta kan medföra en risk för bias i resultatet. Utöver dessa brister var studien välgjord och väldokumenterad.

### **3.1.6 Alliot X. et. al. 2013, Frankrike (33)**

Denna studie undersöker hur måltidsfrekvens påverkar aptit och metabolism kortsiktigt under fyra timmar. Grupp 1 (låg MF) fick äta ett mål vid baslinjen T0 medan grupp 2 (hög MF) fick inta motsvarande energiintag utspritt på 4 tillfällen, vid T0, T60, T120 och T180.

Mätningarna gjordes på två olika platser. En av platserna var en experimentell restaurang (IPB) där deltagarna efter testet (vid T240) fick äta en ad libitum buffé för observation av födointag och beteende. Den andra platsen var ett kliniskt undersökningscentrum (CRNH) där metabola faktorer undersöktes med blodprover och indirekt kalorimetri. Blodprov togs då 17 gånger. Deltagarna fick minst en veckas "washout period". Under interventionerna fick deltagarna skatta sin aptit med hjälp av en elektronisk 70-mm VAS-skala som mätte "hunger", "satiety", "prospective food consumption" och "desire to eat savory, sweet and food rich in energy". Skattning av aptit gjordes totalt sex gånger. Svaren för varje parameter räknades sedan om till ett "appetite-score" med skalan 0-10.

Resultaten i tabell 2 redovisar endast värden för CRNH. Resultat för GLP-1 och ghrelin presenteras i tabell 2 som AUC över hela perioden. Vid T240 var dock koncentrationen av ghrelin lägre för grupp 2 (hög MF) jämfört med grupp 1 (låg MF) ( $p = 0,0003$ ) och GLP-1 var högre ( $p = 0,0065$ ). Det sågs en statistiskt signifikant skillnad mellan platserna för mätning (IPB vs CRNH) för "hunger" ( $p=0,025$ ), "desire to eat food rich in energy" ( $p=0,044$ ) och "desire to eat savory food" ( $p=0,029$ ). Slutsatsen som författarna drar i studien är att en isokalorisk ökning av måltidsfrekvens kan bidra till en förbättrad aptitkontroll genom att minska upplevd hunger, minska ghrelinkoncentrationen och öka GLP-1-koncentrationen. Resultaten pekar alltså mot en fördel för hög måltidsfrekvens.

Kvaliteten för denna studie bedöms vara medelhög. Studien var inte blindad och intressekonflikter var inte tydligt redovisade. Trots att ett studieprotokoll var publicerat skiljde detta sig i många aspekter från artikeln som skrivits. Risken för rapporteringsbias ansågs därför som medelhög/hög, vilket drog ner studiens sammanlagda kvalitet.

### 3.2 Evidensgradering

Tabell 3 redovisar evidensgraderingen för de tre utfallsmått som studerats. Alla ingående studier hade studiedesignen RCT och bedömningen utgick därmed från (++++). För utfallsmåttet VAS låg sex studier till grund för bedömningen. Antal deltagare är totalt 89 st. Vid bedömning av risk för bias ansågs studierna ha vissa begränsningar. Deltagare och forskare var inte blindade, känsligt utfallsmått användes och studieprotokoll kunde inte hittas för tre av de ingående studierna. Studierna ansågs även ha bekymmersam heterogenitet då parametrarna som mätts med VAS-skala pekade mot olika håll mellan de inkluderade studierna. Samtliga studier är västerländska och anses vara relevanta och generaliserbara till en normalviktig population i västvärlden, dock är interventionerna gjorda i laboratoriemiljö och medför därmed problem vid överföring till det vardagliga livet. Därför anses det finnas viss osäkerhet i överförbarheten. Alla de ingående studierna var små med få deltagare. Måttet VAS-skala anses vara ett känsligt mått som lätt kan påverkas av andra faktorer och visad effekt i de granskade studierna är liten. Därför bedöms studierna ha vissa problem med precision. Summan av smärre brister under flera punkter anses räcka för en nedgradering vilket gör att studiernas evidens dras ned med två plustecken. Evidensstyrkan för detta effektmått blir sammantaget Låg (++)

Bedömning över utfallsmåtten ghrelin och GLP-1 baseras på två studier med totalt 32 st deltagare. Risken för bias bedöms ha vissa begränsningar eftersom studierna inte varit blindade och en av de ingående studierna ansetts ha en medelhög till hög risk för rapporteringsbias i den enskilda bedömningen. För både ghrelin och GLP-1 pekar resultaten i studierna mot samma riktning mätt med AUC över hela studieperioden. Det bedöms därför inte finnas några problem med överensstämmelse mellan studierna Skillnaderna mellan de undersökta grupperna är dock inte signifikanta för tre av de fyra mätvärden som presenteras, vilket tyder på att inga stora effekter observerats i studierna. Överförbarheten till det vardagliga livet bedöms vara god då blodmarkörerna inte anses påverkas av yttre faktorer så som laboratoriemiljö och studiepopulationen bedöms vara jämförbar med en normalviktig population i västvärlden. Precisionen anses dock ha vissa problem då studierna är små och inga stora effekter observerats. Studierna är gjorda av två olika forskargrupper från olika länder och ingen företagssponsring redovisas. Summan av smärre brister under flera punkter anses räcka för en nedgradering baserat på att den bristande precisionen väger starkt. Evidensstyrkan för både ghrelin och GLP-1 sänks därmed med ett plustecken och hamnar slutligen på Måttlig (+++).

Tabell 3 Evidensstyrka

	Effektmått		
	VAS	Ghrelin	GLP-1
<b>Antal studier:</b>	6 st	2 st	2 st
<b>Risk för bias:</b>	Vissa begränsningar	Vissa begränsningar	Vissa begränsningar
<b>Överensstämmelse</b>	Bekymmersam heterogenitet	Inga problem	Inga problem
<b>Överförbarhet:</b>	Viss osäkerhet	Ingen osäkerhet	Ingen osäkerhet
<b>Precision:</b>	Vissa problem	Vissa problem	Vissa problem
<b>Publikationsbias:</b>	Vissa problem	Inga problem	Inga problem
<b>Evidensstyrka:</b>	Låg (++)	Måttlig (+++)	Måttlig (+++)

## 4. Diskussion

Denna systematiska översiktsartikel syftar till att undersöka sambandet mellan måltidsfrekvens och aptit. Data från sex randomiserade kontrollerade försök har använts för subjektiva mätningar av aptit med hjälp av en VAS-skala. Data från två av studierna har använts för objektiva mätningar av aptit med hjälp av ghrelin och GLP-1. En sammanvägd bedömning visar att det finns låg (++) evidens för att måltidsfrekvens påverkar aptit mätt med subjektiva markörer. För de objektiva markörerna finns det en måttlig (+++) evidens för att måltidsfrekvens inte påverkar aptit.

### 4.1 Metoddiskussion:

Inklusions-och exklusionskriterier för denna systematiska översiktsartikel valdes med målet att undersöka sambandet mellan måltidsfrekvens och aptit med så lite distraherande faktorer som möjligt. Överviktiga och obesa exkluderades då faktorer som kan påverka aptitregleringen såsom glukosmetabolism och hormonreglering tros skilja sig mellan denna grupp och normalviktiga. Interventioner med energiunderskott exkluderades då detta tros påverka aptiten genom att till exempel öka hungerkänslorna hos deltagarna. I och med att deltagarna varit i energibalans i studierna visar resultaten på effekten av måltidsfrekvens och inte effekten av olika energiintag. Litteratursökningen gjordes först i databasen PubMed och då användes ingen begränsning av publikationsår. Då litteratursökningen i Scopus gav fler träffar än vad som kunde hanteras togs ett beslut att endast artiklar publicerade mellan åren 2000-2017 skulle inkluderas. Just denna avgränsning valdes för att nypublicerade artiklar kändes mest aktuella att kolla närmare på i och med att förändringar snabbt sker i såväl forskningstekniker som samhällsstrukturer. Endast en artikel som var publicerad innan år 2000 hade inkluderats från PubMed och denna exkluderades således i efterhand. Ett av inklusionskriterierna var att studien skulle ha undersökt aptit med en VAS skala eller en kombination av VAS och hormonerna ghrelin och GLP-1. Detta valdes för att undersöka om resultaten för subjektiva och objektiva mätningarna av aptit är samstämmiga. Detta innebär att det vetenskapliga underlaget för endast markörerna ghrelin och GLP-1 inte täckts in fullständigt inom ramen för denna frågeställning.

Den sammanvägda evidensgraderingen gjordes enligt GRADE vilket innebar en utmaning för författarna som inte jobbat med dessa mallar tidigare. Studiernas överförbarhet var en av punkterna som ansågs svår att bedöma. En nackdel för studiernas överförbarhet var att alla interventioner gjorts i kontrollerade laboriemiljöer och det kan diskuteras hur detta kan implementeras i vardagen. Däremot var en fördel att studiepopulationen var generaliserbar till målpopulationen, vilket gjorde att dessa faktorer fick vägas mot varandra. Även tolkningen av evidensen var svår. Evidensgraderingen för GLP-1 och ghrelin fick ”måttlig” (+++) vilket först tolkades som att det fanns måttlig evidens för att en samband mellan måltidsfrekvens och aptit existerade. Dock var det inga stora effekter som observerades i studierna. Endast ett av de fyra mätvärden som presenterats för skillnader mellan grupperna i AUC var signifikant. Därmed tycks det snarare vara så att det finns måttlig evidens för att det inte finns ett samband mellan aptit och måltidsfrekvens mätt med GLP-1 och ghrelin.

### 4.2 Diskussion över de inkluderade studiernas metod

#### 4.2.1 Studieupplägg och mätmetoder

Studieupplägget i de inkluderade studierna skiljer sig markant och bland annat hur studierna definierar hög respektive låg måltidsfrekvens varierar mellan studierna. Låg måltidsfrekvens innefattar i dessa studier 2-3 mål medan en hög måltidsfrekvens innefattar allt ifrån 2-14 mål under en dag. Det som i en studie definieras som hög måltidsfrekvens (20) kan i en annan

studie definieras som låg (34, 35). Dessa stora skiljaktigheter kan delvis bero på att vissa studier undersöker effekten av aptit på kort sikt (4h) medan andra undersöker effekten över ett helt dygn (24h). I Smeets A et al (20) studie som tyder på positiva effekter av en hög måltidsfrekvens kan man fråga sig om det resultat som uppmätts beror på att grupp 1 (låg MF) i studien endast fått två mål under 24 timmar och att detta skiljer sig stort från vad många är vana vid i dagens samhälle. Studien av Munsters M et al (34) hade störst skillnad i antal mål mellan låg och hög måltidsfrekvens, 3 och 14 mål. Grupp 2 (hög MF) fick äta 14 mål under 14 timmar vilket är en väldigt tät måltidsfrekvens. Även här kan man därmed spekulera ifall resultaten delvis beror på att detta skiljer sig markant från deltagarnas invanda måltidsmönster.

De studier som inkluderats i denna systematiska översiktsartikel mäter alla aptit med en VAS-skala vilket är ett subjektivt mått och därmed känsligt för bedömningsbias. Studierna är dock randomiserade kontrollerade försök med en crossover design, något som kan ses som en styrka vid användandet av VAS (13, 17). En subjektiv bedömning skiljer sig från person till person men inom en person är den trots allt samma. Det stickprov som undersöks i denna systematiska översiktsartikel är inte så stort med sammanlagt 89 deltagare i de sex inkluderade studierna. Att studierna är gjorda med en crossover design kan även här ses som en styrka då varje person representeras två gånger i respektive studie. I studien av Alliot X et al (33) användes en elektronisk 70 mm VAS-skala vilket skiljer sig från de andra studiernas 100 mm VAS-skala. Den elektroniska 70 mm VAS-skalan är dock validerad mot 100 mm skalorna och bör därför ge jämförbara resultat (38). Alla de inkluderade studierna redovisar inte hur frågorna för varje parameter (t.ex. hunger) är formulerade på VAS-skalan. Därmed kan en bedömning av hur lika frågorna är i de olika studierna inte göras. Skillnader i hur frågorna ställts skulle kunna innebära skillnader i hur deltagarna svarat.

#### **4.2.2 Studiemiljö och tid**

Det finns många faktorer som påverkar aptit och aptitreglering. Mycket av det är psykosocialt och kan vara svårt att mäta. Några exempel på sådana faktorer är måltidsmiljön, sammanhanget, sällskapet och sinnesstämningen (5). Alla de inkluderade studierna i denna systematiska översiktsartikel är gjorda i en laboratoriemiljö vilket kan ses både som en svaghet och en styrka. Det begränsar möjligheten för andra faktorer i det dagliga livet att påverka resultatet av det man vill undersöka och erbjuder en god chans att studera följsamheten hos deltagarna. På så vis ger det styrka till det resultat studierna kommit fram till. Av samma anledning, att andra saker i det fria livet påverkar, är det dock inte säkert att samma resultat skulle fås utanför laboratoriemiljön vilket begränsar möjligheten att dra slutsatser utanför denna miljö. Skillnader i resultat kan även ses beroende på vilken plats mätningar av aptit gjorts. Detta uppmärksammades i studien av Alliot X et al (33) där mätningar med en VAS-skala gjordes vid två olika platser och en statistiskt signifikant skillnad kunde ses mellan dessa för flera av de uppmätta parametrarna. Detta väcker tankar kring hur mycket omständigheterna kring en person påverkar aptiten och i vilken utsträckning de mätningar av subjektiv aptit som görs i studier är pålitliga.

En annan faktor att diskutera är huruvida interventionstiden i studierna är tillräckligt lång. Studierna undersöker förändringar i aptit över en kort tidsperiod och det är därmed inte säkert att resultaten är likvärdiga över en längre tidsperiod. Därför kan det vara problematiskt att använda dessa resultat för längre rekommendationer av måltidsfrekvens, t.ex. vid behandling av övervikt. Människan är ett vanedjur och därmed kan det vara svårt att ta in nya förändringar på en kort tid. En studie där samma måltidsfrekvens hade behållits under en period av flera dagar hade kanske lett till att deltagarna vant sig eller inte lyckats fullfölja den

rekommenderade måltidsfrekvensen och då är frågan ifall skillnader mellan grupperna fortfarande hade funnits kvar.

#### **4.2.3 Överförbarhet och population**

Denna systematiska översiktsartikel undersöker om måltidsfrekvens påverkar aptiten hos vuxna människor med normalvikt. Att studien av Perrigue M et al (32) inkluderats där även överviktiga deltagare ingår anses inte påverka resultatet avsevärt då det i den större studien ("Meals and grazing study") som ligger till grund för artikeln framgår att endast två av deltagarna haft ett BMI över 25 kg/m<sup>2</sup>. Alltså är endast två utav totalt 89 deltagare i det studerade underlaget överviktiga. Ingen av deltagarna har fetma. Överförbarheten från stickprovet till den population som man vill uttala sig om tycks därför vara god. Resultaten går dock inte att direkt överföra till överviktiga eller obesa då andra faktorer möjligtvis kan påverka deras aptitreglering.

Ålder, olika sjukdomar och var i menstruationscykeln kvinnor befinner sig kan också påverka överförbarheten. Barn och sjuka är exkluderade i denna systematiska översiktsartikel och går därför ej att uttala sig om. Var i menstruationscykeln kvinnor befinner sig har tagits i beaktande av några av de undersökta studierna. Munsters et al (34) anger detta som anledning till att de endast undersökte män medan Smeets et al (20) använder sig av en fyra veckors "washout" period för att de undersökta kvinnorna ska befinna sig i samma stadiet av sin menstruationscykel vid båda testperioderna. Detta ämne behandlas dock inte i alla studier och därför kan det inte uteslutas att resultatet kan skilja sig åt för kvinnor i olika stadier av menstruationscykeln.

#### **4.3 Resultatdiskussion**

Resultaten för den subjektiva mätningen med en VAS-skala i tabell 2 presenteras som AUC över hela studieperioden för att kunna jämföra de inkluderade studierna. I studien av Alliot X et al (33) redovisades dock inte resultaten för VAS som AUC utan endast vid den sista mätpunkten T240. Därför kunde dessa resultat inte direkt jämföras med de andra studierna. En jämförelse mellan självskattad aptit och hormoner ville göras och därför redovisas endast resultat från CRNH då det var vid denna mätplats som blodprover togs. Alliot X et al anger dock koncentrationen av ghrelin och GLP-1 både vid T240 och som AUC över hela tidsperioden. En jämförelse av AUC för hormonerna i studierna av Alliot X et al och Munsters M et al (34) var därför ändå möjlig och dessa visar liknande resultat. Hormonkoncentrationerna i Alliot X et al studie pekar dock åt olika håll beroende på om man kollar på dem vid T240 eller AUC över tid. På så vis ger en jämförelse av AUC mellan studierna samma resultat även om studiernas slutsats pekar åt olika håll.

Som man kan se i tabell 2 finns det vissa likheter i resultaten trots den stora variationen mellan interventionerna. Fyra av studierna tyder på att en låg måltidsfrekvens leder till bättre aptitkontroll (23, 32, 34, 35) medan de två andra tyder på att en hög måltidsfrekvens är fördelaktig (20, 33). Av de fyra studier som förespråkar en låg måltidsfrekvens mäter två aptit under några timmar och de två andra över ett dygn. De två studierna som förespråkar en hög måltidsfrekvens har väldigt olika studieupplägg då den ena jämfört två mål med tre mål under 24 timmar (20) och den andra jämför ett mål med fyra mål under fyra timmar (33). De enskilda resultaten för de inkluderade studierna är ganska svaga då få av dem visar stora skillnader mellan grupperna. Vissa studier beskriver att de ser en skillnad men att den inte är statistiskt signifikant (23). Som vi tidigare konstaterat tyder detta på att underlaget för huruvida måltidsfrekvens påverkar aptit eller inte är svagt och dessutom att studierna på området pekar åt olika håll.

Resultaten för de två studierna som mätt aptit med både VAS-skala och hormoner visar att den upplevda aptiten även återspeglas i hormonerna. Resultaten mellan "hunger" och det måltidsinitierande hormonet ghrelin korrelerar och det samma gäller för "satiety" och mättnadshormonet GLP-1. Detta kan ses som en styrka och validering av VAS-mätningarna.

En del av studierna visade statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna på vissa specifika tidpunkter under interventionstiden. Dessvärre kan inte dessa värden studeras med alltför stor vikt eftersom alla studier ser så olika ut med tanke på interventionstid och antal måltider. Vid just de tidpunkterna där statistiskt signifikanta skillnader ses kan den energi som intagits skilja sig stort mellan grupperna. Det går därför inte att utesluta att skillnader i aptit beror på skillnader i energiintag. Detta kan även vara ett problem då man tittar på resultat över hela studietiden då energiintaget kanske inte är lika mellan grupperna förrän vid slutet av interventionen. Ett exempel på detta är i studien av Perrigue M et al (32) där "desire to eat" var signifikant högre för grupp 2 (hög MF) när man tittade på hela perioden men ingen skillnad i aptit sågs då man endast studerade den sista timmen. Den sista timmen var den enda tidpunkten som båda grupperna hade fått lika stora delar av sitt energibehov tillgodosett. De resultat som fås då man tittar på hela tidsperioden kan därför bero på att deltagarna i grupp 2 inte intagit samma mängd mat som grupp 1 under majoriteten av testperioden. "Fullness" var under den sista timmen högre för grupp 2 (hög MF) vilket skulle kunna påverka tiden innan deras nästa mål och därmed förväntat framtida födointag. En förlängd testperiod kanske hade fångat in ett annat resultat. Detta är en ytterligare orsak till att det hade behövts flera studier med längre interventionstider, över flera dygn eller till och med veckor.

I studien av Jackson S.J. et al (23) sågs en signifikant lägre skattning av aptit i grupp 2 (hög MF) jämfört med grupp 1 (låg MF) under de sex första timmarna. Under denna tidsperiod fick deltagarna genomgå interventionen med de olika måltidsfrekvenserna. Subjektiva mätningar av aptit gjordes dock under hela testperioden (0-14h) och då kunde man se att skillnaderna försvann efter att deltagarna ätit det sista målet. Dessa resultat tyder alltså på att fastän deltagarna fått olika måltidsfrekvens under förmiddagen (0-6h) så påverkar detta inte den upplevda aptiten längre fram på dagen. Resultaten framhäver därmed vår tanke om att längre mätningar av aptit kan förändra resultatet och att fler studier av denna typ behövs.

Med dessa studier som bakgrund kan det vara utmanande att dra en sammanhängande slutsats och nå konsensus om vilken måltidsfrekvens som egentligen är mest fördelaktig för att nå en god aptitreglering och därmed energibalans. Det sammanvägda resultatet i denna systematiska översiktsartikel lutar dock mot något större fördelar av en låg måltidsfrekvens jämfört med en hög måltidsfrekvens. Att ett samband finns mellan måltidsfrekvens och aptit är även det svårt att dra slutsatser om i och med den stora heterogenitet som finns i resultatet.

#### **4.4 Studiekvalitet**

De enskilda studierna var väl genomförda och väldokumenterade och därför bedömdes de ha en medelhög studiekvalitet. Inga av de inkluderade studierna var blindade, men denna typ av studier är mycket svåra att blinda. Då ingen placebo-effekt är aktuell i detta sammanhang anses blindningen inte väga så tungt i bedömning av studiekvalitet. Det var inga rapporterade bortfall i studierna vilket är en styrka. Då samtliga interventioner är gjorda under mycket kontrollerade former tycks följsamheten även varit god.

## 4.5 Globalt och miljö-perspektiv

Av de sex studier som inkluderats i denna systematiska översiktsartikel är två gjorda i USA och resterande i Europa. Stickprovet består alltså av en västerländsk grupp. Detta gör att slutsatser kring hur en måltidsfrekvens påverkar aptit hos andra folkgrupper (till exempel en afrikansk- eller asiatisk population) är svårare att dra. Då övervikt och fetma leder till hälsokonsekvenser över hela världen är det viktigt att fler studier görs på en population utanför västvärlden.

Överkonsumtion är ett problem i dagens samhälle, för såväl hälsan som miljön. Enligt Livsmedelsverket (39) kommer en fjärdedel av hushållens påverkan på klimatet från maten och det är många människor som har ett livsmedelsval som inte är skonsamt för miljön. För att äta mer fördelaktigt både för hälsan och miljön kan man till exempel minska på sin konsumtion av utrymmesmat så som godis, kakor och läsk men även minska sin köttkonsumtion. För att spara på jordens resurser krävs att alla bidrar till en hållbar konsumtion.

## 4.6 Genusperspektiv och mänskliga rättigheter

I denna systematiska översiktsartikel är antalet män ungefär dubbelt så stort som antalet kvinnor i det undersökta stickprovet. Att använda endast män förklaras i Munsters et al (34) studie som ett sätt att undvika hormonväxlingar i samband med kvinnors menstruationscyklar. I de två andra studierna där endast män undersöks (23, 33) ges dock ingen närmare beskrivning till varför. Oavsett anledning innebär den skeva könsfördelningen brister i jämlikhet. Att dra slutsatser kring kvinnors hälsa baserat på studier gjorda huvudsakligen på män kan vara problematiskt. Betydande biologiska skillnader kan finnas mellan könen och kvinnor riskerar då att få sämre tillgång till vård anpassat efter det egna könets förutsättningar (40). I "(o)jämsliddhet i hälsa och vård" som getts ut av Sveriges kommuner och landsting fastställs att kvinnor oftare drabbas av kvalitetsbrister och problem inom vården (40). Att inkludera fler kvinnor i studier för att bidra till en mer jämlik vård känns därför viktigt.

På Regeringens webbplats om mänskliga rättigheter (41) kan man läsa att alla människor har rätt till hälsa. Det beskrivs att alla länder har en skyldighet att bedriva en politik som förebygger sjukdomar och som därmed leder till bästa uppnåeliga hälsa för alla människor. Som diskuterats i denna översiktsartikel leder övervikt och fetma till stora hälsomässiga konsekvenser för en mycket stor andel människor och är därmed ett viktigt problem att få kontroll över.

## 5. Slutsatser

Resultaten i denna systematiska översiktsartikel är motstridiga. En sammanvägd bedömning visar att evidensen för att det finns ett samband mellan måltidsfrekvens och aptit är låg (++) mätt med subjektiva markörer medan det finns måttlig (+++) evidens för att det inte finns ett samband mätt med objektiva markörer. Det finns inte tillräckligt med underlag för att rekommendera varken låg eller hög måltidsfrekvens för en ökad aptitkontroll. Det krävs fler, större och längre studier för att statistiskt kunna säkerställa att måltidsfrekvens påverkar aptiten.



## 6. Referenser

1. World Health Organisation. Obesity and overweight. 2016 [updated 2016-06; cited 2017- 02-07]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
2. Folkhälsomyndigheten. Övervikt och fetma. 2016 [updated 2016-08-30; cited 2017- 02-20]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/folkhalsans-utveckling/overvikt-och-fetma/>
3. Lacey K. Diseases and disorders of energy imbalance. In: Nelms M, Sucher K, Lacey K, editors. Nutrition therapy and pathophysiology. 3 ed. Boston: Brooks Cole; 2015.
4. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Fetma - Problem och åtgärder. 2002 [cited 2017- 02-20]; SBU-rapport 160. Available from: <http://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/fetma---problem-och-atgarder/>.
5. Andersson A, Löf M. Energi och metabolism. In: Abrahamsson L, Andersson A, Nilsson G, editors. Näringslära för högskolan. 6 ed. Stockholm: Liber AB; 2013. p. 135-7.
6. Karolinska Institutet. Svensk MeSH. 2016 [cited 2017- 01-18]. Available from: <https://mesh.kib.ki.se/>
7. Park AJ, Bloom SR. Neuroendocrine control of food intake. Current opinion in gastroenterology. 2005;21(2):228-33.
8. Neary NM, Goldstone AP, Bloom SR. Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus. Clinical endocrinology. 2004;60(2):153-60.
9. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. Diabetes. 2001;50(8):1714-9.
10. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. Nature. 2000;407(6806):908-13.
11. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2001;86(12):5992.
12. Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. Endocrinology. 2000;141(11):4325-8.
13. de Graaf C, Blom WA, Smeets PA, Stafleu A, Hendriks HF. Biomarkers of satiation and satiety. The American journal of clinical nutrition. 2004;79(6):946-61.
14. Nelms M. Diseases of the lower gastrointestinal tract. In: Nelms M, Sucher K, Lacey K, editors. Nutritiontherapy and pathophysiology. Boston: Brooks Cole; 2015. p. 382-3.
15. Naslund E, Barkeling B, King N, Gutniak M, Blundell JE, Holst JJ, et al. Energy intake and appetite are suppressed by glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in obese men. International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity. 1999;23(3):304-11.
16. Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity. 2000;24(1):38-48.
17. Stubbs RJ, Hughes DA, Johnstone AM, Rowley E, Reid C, Elia M, et al. The use of visual analogue scales to assess motivation to eat in human subjects: a review of their reliability and validity with an evaluation of new hand-held computerized systems for temporal tracking of appetite ratings. The British journal of nutrition. 2000;84(4):405-15.
18. Speechly DP, Buffenstein R. Greater appetite control associated with an increased frequency of eating in lean males. Appetite. 1999;33(3):285-97.
19. Speechly DP, Rogers GG, Buffenstein R. Acute appetite reduction associated with an increased frequency of eating in obese males. International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity. 1999;23(11):1151-9.

20. Smeets AJ, Westerterp-Plantenga MS. Acute effects on metabolism and appetite profile of one meal difference in the lower range of meal frequency. *The British journal of nutrition*. 2008;99(6):1316-21.
21. Leidy HJ, Campbell WW. The effect of eating frequency on appetite control and food intake: brief synopsis of controlled feeding studies. *The Journal of nutrition*. 2011;141(1):154-7.
22. Bellisle F, McDevitt R, Prentice AM. Meal frequency and energy balance. *British Journal of Nutrition*. 1997;77(SUPPL. 1):S57-S70.
23. Jackson SJ, Leahy FE, Jebb SA, Prentice AM, Coward WA, Bluck LJ. Frequent feeding delays the gastric emptying of a subsequent meal. *Appetite*. 2007;48(2):199-205.
24. Ma Y, Bertone ER, Stanek EJ, 3rd, Reed GW, Hebert JR, Cohen NL, et al. Association between eating patterns and obesity in a free-living US adult population. *American journal of epidemiology*. 2003;158(1):85-92.
25. Kulovitz MG, Kravitz LR, Mermier C, Gibson AL, Conn CA, Kolkmeier D, et al. Potential role of meal frequency as a strategy for weight loss and health in overweight or obese adults. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2014;30(4):386-92.
26. Berteus Forslund H, Torgerson JS, Sjoström L, Lindroos AK. Snacking frequency in relation to energy intake and food choices in obese men and women compared to a reference population. *International journal of obesity (2005)*. 2005;29(6):711-9.
27. Jenkins DJ. Carbohydrate tolerance and food frequency. *The British journal of nutrition*. 1997;77 Suppl 1:S71-81.
28. Berteus Forslund H, Lindroos AK, Sjoström L, Lissner L. Meal patterns and obesity in Swedish women—a simple instrument describing usual meal types, frequency and temporal distribution. *European journal of clinical nutrition*. 2002;56(8):740-7.
29. Basdevant A, Craplet C, Guy-Grand B. Snacking patterns in obese French women. *Appetite*. 1993;21(1):17-23.
30. Fabry P, Hejl Z, Fodor J, Braun T, Zvolankova K. THE FREQUENCY OF MEALS. ITS RELATION TO OVERWEIGHT, HYPERCHOLESTEROLAEMIA, AND DECREASED GLUCOSE-TOLERANCE. *Lancet (London, England)*. 1964;2(7360):614-5.
31. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier. [updated 2014; cited 2017- 02-05]. Available from: [http://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall\\_randomiserade\\_studier.pdf](http://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall_randomiserade_studier.pdf).
32. Perrigie MM, Drewnowski A, Wang CY, Neuhauser ML. Higher Eating Frequency Does Not Decrease Appetite in Healthy Adults. *The Journal of nutrition*. 2016;146(1):59-64.
33. Alliot X, Saulais L, Seyssel K, Graeppi-Dulac J, Roth H, Charrie A, et al. An isocaloric increase of eating episodes in the morning contributes to decrease energy intake at lunch in lean men. *Physiology & behavior*. 2013;110-111:169-78.
34. Munsters MJ, Saris WH. Effects of meal frequency on metabolic profiles and substrate partitioning in lean healthy males. *PloS one*. 2012;7(6):e38632.
35. Ohkawara K, Cornier MA, Kohrt WM, Melanson EL. Effects of increased meal frequency on fat oxidation and perceived hunger. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2013;21(2):336-43.
36. Hutchison AT, Heilbronn LK. Metabolic impacts of altering meal frequency and timing - Does when we eat matter? *Biochimie*. 2016;124:187-97.
37. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Vår metod. [updated 2014. Available from: <http://www.sbu.se/sv/var-metod/>
38. Almiron-Roig E, Green H, Virgili R, Aeschlimann JM, Moser M, Erkner A. Validation of a new hand-held electronic appetite rating system against the pen and paper method. *Appetite*. 2009;53(3):465-8.
39. Livsmedelsverket. Miljö. [updated 2016-04-13; cited 2017- 02-24]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/miljo>.
40. Smirthwaite G. (O)jämsställdhet i hälsa och vård – en genusmedicinsk kunskapsöversikt. 2007 [cited 2017- 02-24]. Available from: <http://jamda.ub.gu.se/bitstream/1/357/1/genusmed.pdf>

41. Mänskliga rättigheter - Regeringens webbplats om mänskliga rättigheter. Rätten till hälsa. [cited 2017- 02-24]. Available from: <http://www.manskligarattigheter.se/sv/de-manskliga-rattigheterna/vilka-rattigheter-finns-det/ratten-till-halsa>.