

Kan tillskott av essentiella aminosyror utan samtidig träning öka muskelmassa hos friska äldre och äldre med sarkopeni?

- En systematisk översiktsartikel

Axelle Petersson och Donny Karlsson

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Frode Slinde

Examinator: Anna Winkvist

2018-03-27

Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Sammanfattning

Titel: Kan tillskott av essentiella aminosyror utan samtidig träning öka muskelmassa hos friska äldre och äldre med sarkopeni? - En systematisk översiktsartikel

Författare: Axellie Petersson och Donny Karlsson

Handledare: Frode Slinde

Examinator: Anna Winkvist

Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp

Typ av arbete: Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp

Datum: 2018-03-27

Bakgrund: Äldre utgör en stor del av befolkningen och är den största patientgruppen inom hälso- och sjukvården. Förlust av muskelmassa kan ge ökad skörhet och minskad livskvalité hos äldre. Högt intag av protein, i form av essentiella aminosyror (EAA) med innehåll av den grenade aminosyran Leucin, har i vissa fall visat sig ha en positiv effekt på muskelsyntes vid samtidig styrketräning jämfört med placebo. Få studier och översikter har dock undersökt om tillskott av EAA har en positiv effekt på muskelmassa hos äldre utan samtidig träning.

Syfte: Syftet med den systematiska översiktsartikeln är att undersöka det vetenskapliga underlaget för om supplementering med essentiella aminosyror har en positiv effekt på muskelmassa hos friska äldre och äldre med sarkopeni utan samtidig träning.

Sökväg: Databaserna PubMed och Scopus användes för att hitta vetenskapliga originalartiklar. Block innehållande sökord och synonymer användes och lades samman för att finna alla artiklar som berörde frågeställningen.

Urvalskriterier: Studier som undersökte eventuell effekt av essentiella aminosyror på muskelmassa, utan samtidig träning hos friska samt sköra äldre med sarkopeni > 65 år.

Datansamling och analys: Fyra artiklar valdes ut efter uppsatta inklusions- och exklusionskriterier. Artiklarna kvalitetgranskades med hjälp av SBU:s granskningsmall för RCT. Sedan sammanvägdes evidensstyrkan för det valda effektmåttet muskelmassa utifrån SBU och Göteborgs Universitets mall "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE".

Resultat: Signifikanta ökningarna i muskelmassa kunde ses i EAA-grupperna från baseline i båda studierna för friska äldre. Däremot visades blandade resultat i de två studierna för äldre med sarkopeni där en studie visade signifikant skillnad från baseline efter EAA-supplementering och den andra studien visade ingen signifikant ökning av muskelmassa i EAA-gruppen varken från baseline eller jämfört med kontrollgruppen.

Slutsatser: Evidensstyrkan för att tillskott av aminosyror utan samtidig träning ökar muskelmassa hos friska äldre var låg (++) och evidensstyrkan för äldre med sarkopeni var mycket låg (+).

Nyckelord: essentiella aminosyror, muskelmassa, äldre, sarkopeni, frailty

Abstract

Title: Can supplements of essential amino acids increase muscle mass in healthy elderly and elderly with sarcopenia?
- A systematic review

Author: Axelie Petersson and Donny Karlsson

Supervisor: Frode Slinde

Examiner: Anna Winkvist

Program: Programme in dietetics, 180/240 ECTS

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

Date: March 27, 2018

Background: Older people (> 65 years) form a large part of the population and are the largest patient group in health care. Reduced muscle mass and muscle function are a natural part of aging, and in elderly patients the process of muscle synthesis is impaired. Loss of muscle mass can cause increased fragility and reduced quality of life in the elderly. High intake of protein in the form of essential amino acids (EAA) with content of the branched amino acid Leucine has been shown to have a positive effect on muscle synthesis in healthy adults and elderly at concomitant weight training compared to placebo. However, few studies and surveys have investigated whether supplements of EAA to elderly have an effect on muscle mass without simultaneous exercise.

Objective: The purpose of this systematic review article was to investigate the scientific basis for supplementation with essential amino acids without simultaneous exercise in healthy elderly and elderly with sarcopenia has a single effect on muscle mass.

Search strategy: The databases PubMed and Scopus were used to find scientific original articles. Block containing keywords and synonyms were used and merge to capture all articles that could affect our issue.

Selection criteria: Studies that investigated the potential effect of essential amino acids as increased muscle mass in elderly people.

Data collection and analysis: Four articles were selected according to the inclusion criteria and quality-reviewed using SBU's "RCT review template". Evidence strength for selected endpoint of muscle mass was then graded from the University of Gothenburg template "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE".

Main results: Significant increases in muscle mass were seen in the EAA groups from baseline in both studies for healthy elderly. However, mixed results were shown in the two studies for elderly patients with sarcopenia where one study showed significant difference from baseline after EAA supplementation and the second study showed no significant increase in muscle mass in the EAA group, either from baseline or compared to control group.

Conclusions: Evidence strength for supplementation of amino acids without simultaneous exercise increases muscle mass in healthy elderly patients was low (++) and evidence of elderly with sarcopenia very low (+).

Keywords: essential amino acids, muscle mass, elderly, sarcopenia, frailty

Förkortningar

AA	Aminosyror (amino acids)
BCAA	Grenade aminosyror (branched amino acids)
CT	Datortomografi (computer tomography)
E%	Energiprocent
EAA	Essentiella aminosyror (essential amino acids)
EWGSOP	Europeiska arbetsgruppen för sarkopeni hos äldre individer
LBM	Muskelmassa (lean body mass)
LTM	Muskelmassa (lean tissue mass)
MRI	Magnetisk resonanstomografi (magnetic resonance imaging)
RCT	Randomiserad kontrollerad prövning
SBU	Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering

Ordförklaringar

Appendikulär	I extremiteterna. "Appendikulär muskelmassa"; muskler i armar och ben.
BIA	Bioelektrisk impedans analys; metod för helkroppsmätning och kroppsammansättning med fördelning av vätska, fettmassa och fettfri massa.
Confounders	En eller flera störfaktorer som påverkar och kan vilseleda ett orsakssamband i en studie.
DXA	Dual energy x-ray absorptiometry; metod för helkroppsmätning av bentäthet och kroppsammansättning.
Frailty	Diagnos av skörhet och åldersbetingad svaghet, med minskade reserver, försämrad återhämtningsförmåga och ökad vulnerabilitet.
GRADE	Mall för att gradera evidensstyrka i vetenskapligt underlag.
MeSH	(Medical Subject Headings) Ämnesordlista i databasen PubMed.
Proteintranslation	Translation är den process i cellerna där ribosomerna använder mRNA för att bygga protein.
Sarkopeni	Diagnos som beskriver minskad muskelmassa och muskelfunktion i relation till en ung frisk referenspopulation.
Wash out	Ett behandlingsuppehåll i en försöksstudie.

Innehållsförteckning

1. Introduktion	4
1.1 Bakgrund	5
1.1.1 Åldrande och äldre	5
1.1.2 Åldrande och förändringar i kroppssammansättning	5
1.1.3 Undernäring ger ökad risk för nedsatt muskelmassa och sjukdom bland äldre	5
1.1.4 Frailty och Sarkopeni, två närliggande begrepp	6
1.1.5 Mätmetoder för uppskattning av muskelmassa	6
1.1.7 Protein, EAA, BCAA och Leucin	7
1.1.8 Proteinbehov hos friska äldre och äldre med sarkopeni	7
1.2 Problemformulering	7
1.3 Syfte	8
2. Metod	8
2.1 Inklusions- och exklusionskriterier	8
2.2 Datainsamlingsmetod	8
2.4 Granskning av relevans och kvalitet	10
3. Resultat	11
3.1 Enskilda studiers kvalitet	13
3.1.1 Dillon, E. L et al. 2009, Texas, USA (62)	13
3.1.2 Ispoglou, T et al. 2015, Skottland, UK (63)	13
3.1.3 Solerte, S. B et al. 2008, Italien (64)	14
3.1.4 Kim, H. K. et al. 2012, Japan (65)	16
3.2 Evidensgradering enligt GRADE	17
3.2.2 Sammanställning av evidensgradering för muskelmassa hos äldre med sarkopeni	18
4. Diskussion	19
4.1 Metoddiskussion	19
4.1.1 Val av studiepopulation samt inklusions- och exklusionskriterier	19
4.1.2 Begränsningar, styrkor och svagheter i den systematiska översikten	20
4.2 Resultatdiskussion och studiernas begränsningar och styrkor	20
4.2.1 Sågs en effekt av EAA hos friska äldre och äldre med sarkopeni?	20
4.2.2 Energi- och proteinbalans har betydelse för muskelsyntes	21
4.2.3 Var den totala dosen EAA tillräcklig i studierna på friska och sarkopena äldre?	21
4.2.4 Var interventionstiden med EAA-supplementering tillräcklig?	22
4.2.5 Hur var följsamheten och kunde formen av EAA-tillskottet påverka resultatet?	22
4.2.6 Bias som kan stimulera och hämma muskelsyntesen	22
4.2.7 EAA-tillskott, miljö och hållbar utveckling ur ett globalt och jämställt perspektiv	23
4.3 Slutsats	23
5. Referenser	23
Bilaga 1.	28

1. Introduktion

1.1 Bakgrund

1.1.1 Åldrande och äldre

Medellivslängden har ökat runt om i världen som ett resultat av bättre levnadsvillkor, sjukvård och hälsa (1). Under 1900-talet ökade medellivslängden i västvärlden med ca 30 år (2) och i Sverige hör en allt större del av befolkningen till gruppen äldre, då 1/5 av befolkningen var över 65 år 2017 (3). Samtidigt blir jordens befolkning allt fler och äldre är den största gruppen inom hälso och sjukvården (1).

Definitionen för vem som är äldre varierar. I vissa studier och sammanhang räknas man som äldre från 60 år och uppåt (1, 4-7). Ibland räknas man till gruppen äldre när man uppnått pensionsålder, vilket i Sverige sker någon gång mellan 61 och 65 år (8). 65 år är dock en alltmer vanligare definition; Karolinska Institutet har liksom den stora medicinska databasen PubMed, till exempel i sina nätbaserade uppslagsverk för medicinska- och vetenskapliga termer, definierat *äldre* eller *aged* som personer över 65 år (9, 10).

1.1.2 Åldrande och förändringar i kroppssammansättning

Trots att många har en bibehållen god hälsa under en stor del av livet så innebär åldrandet en tilltagande försämring av kroppsfunction. Åldrandet utvecklas med stora individuella variationer där genetiska faktorer och livsstilsfaktorer samspelar. (6, 11-13) och individer med samma kronologiska ålder kan därav befinna sig på olika nivåer med avseende på funktionell förmåga, såväl fysiskt som psykiskt (12). Med åldern sker flera förändringar i kroppen, bland annat ändras kroppssammansättningen så andelen muskelmassa minskar och andelen fett ökar (14, 15). Redan i 30 års ålder börjar det bli svårare att syntetisera ny muskulatur beroende på att tillgången till kroppsegna anabola hormoner då nått sin maximala nivå (16, 17). Exempelvis minskar utsöndringen av manliga respektive kvinnliga könshormon (testosteron och östrogen) som bland annat har uppbyggande och reparerande funktioner. Ett annat exempel, som också minskar i produktion, är hypofysens tillväxthormon (6, 15, 18).

1.1.3 Undernäring ger ökad risk för nedsatt muskelmassa och sjukdom bland äldre

Åldrandet gör även att risken för undernäring och sjukdom ökar (19). Undernäring är till exempel ett vanligt problem i bland svenska äldre; år 2014 hade 58 av de som registrerades i det nationella kvalitetsregistret "Senior Alert" risk för undernäring (20). I Europa är det upp till 10 % av befolkningen som bor på äldreboende och 35 % av dem i institutionell vård som inte äter tillräckligt med mat för att uppfylla det uppskattade genomsnittliga behovet (EAR) för dagligt proteinintag (0,7g/kg kroppsvikt/dag), vilket även är en minsta intagsnivå för att upprätthålla muskelfunktion hos vuxna i alla åldrar (21). Samtidigt behöver många äldre mer protein än vuxna (17, 19, 22, 23).

Undernäring är ett tillstånd där brist på energi, protein eller andra näringsämnen har orsakat mätbara och ogynnsamma förändringar i kroppens sammansättning med bland annat minskad muskelmassa (24). Nedsatt muskelmassa och muskelfunktion leder till sämre fysisk funktion och minskad livskvalité (25). Undernärda individer drabbas lättare av infektioner, då alla delar av försvaret mot mikroorganismer, toxiner och cancerogena ämnen försvagas (26, 27) Undernäring orsakar därmed ett stort fysiskt lidande och ger ökad risk för till exempel svårläkta sår, fallskador och psykisk ohälsa (16, 24). Fallolyckor står även för flest dödsfall,

besök på akutmottagningar och inläggningar på sjukhus bland äldre i Sverige och de flesta fallen sker i hemmet (25).

1.1.4 Frailty och Sarkopeni, två närliggande begrepp

Två vanliga typer av undernäring hos äldre är *Frailty* och *Sarkopeni* (28). De två begreppen liknar varandra och kan båda innebära svaghet och nedsatt muskelfunktion (29). Diagnoskriterier har diskuterats (28) och i *bilaga 1* visas en sammanfattning av nuvarande kriterier.

Frailty innebär ett tillstånd av skörhet och sårbarhet, med nedsatt motståndskraft och begränsad reservkapacitet i större organsystem. Detta leder till fysisk svaghet och minskad förmåga att motstå stress, så som trauma eller sjukdom. Flera uppsättningar av diagnostiska kriterier för har föreslagits, där en definierad av Fried et al. (30), föreslår fem kriterier med viktminskning, utmattning, låg fysisk aktivitet, långsamhet (t ex reducerad gånghastighet) och svaghet (t ex låg greppstyrka). Uppfyllandet av tre kriterier räcker för att ställa diagnos. Detaljerade avsnittsvärden för varje mätning har föreslagits, men konsensus har ännu inte uppnåtts (28).

Sarkopeni beskrivs enligt den Europeiska arbetsgruppen för sarkopeni hos äldre individer (EWGSOP) som ett syndrom som kännetecknas av en progressiv och generell förlust av muskelmassa, styrka och funktion med en medföljande risk för negativa konsekvenser (31-33). Begreppet sarkopeni myntades av amerikanske geriatrikern Irwin Rosenberg (34). Exakta diagnoskriterier för sarkopeni är dock ännu inte helt fastställda (28). ESPEN 2016 har dock godkänt ett förslag från EWGSOP (31) som innefattar tre kriterier med låg muskelmassa, låg muskelstyrka och låg fysisk funktion. För att ställa diagnosen sarkopeni krävs att det första kriteriet, låg muskelmassa, är uppfyllt tillsammans med minst ett utav dem andra två kriterierna. Se gränsvärden i *bilaga 1*. För att påvisa sarkopeni föreslås att reducerad muskelmassa visas genom ett appendikulärt index för skelettmuskelmassa. Minskad muskelfunktion kan visas genom nedsatt gånghastighet eller "stol-sitt- och resningstest" och minskad muskelstyrka kan mätas genom handgreppsstyrka (28).

Skörhet med minskad muskelmassa, nedsatt allmäntillstånd och ökad svaghet kan i viss mån ses som en naturlig del av åldrandet. Denna form har föreslagits att klassas som "primär sarkopeni" eller frailty (28). Nedsatt muskelmassa och muskelfunktion kan också uppstå på grund av patogena mekanismer. Reducerad muskelmassa kan därför vara relaterat till sjukdom, missbruk eller nutrition, som vid proteinbrist. Undernäring med en bakomliggande patogen orsak klassas istället som "sekundär sarkopeni" (28). De två sarkopeniklasserna kan dock vara svåra att särskilja enligt ESPEN's expertgrupp då äldre har en mycket hög prevalens av kroniska sjukdomar. Till exempel rapporterades 92 % av personer över 65 år ha minst en kronisk sjukdom i USA år 2008 (35).

1.1.5 Mätmetoder för uppskattning av muskelmassa

Skelettmuskelmassa kan uppskattas med validerad teknik, vilket kan ske med hjälp av dubbel röntgen-absorptiometri (DXA), bioelektrisk impedansanalys (BIA), magnetic resonance imaging (MRI) eller datortomografi "computer tomography" (CT) (28, 31). CT och MRI är båda ansedda som guldstandard för bedömning av muskelmassa i forskning (28). Dessa kan dock begränsas utav hög kostnad och omfattande teknik, vilket gör DXA till en attraktiv alternativ metod. Den största nackdelen är att utrustningen för DXA inte är portabel, vilket kan utesluta användningen av den i vissa studier. Då ses BIA som ett bra bärbart alternativ, då den är billig, reproducerbar samt lätt att använda (28).

1.1.6 Muskelsyntes och åldrande

Muskelmassa är i en ständig process av uppbyggnad och nedbrytning (16, 36, 37). Som tidigare nämnt börjar det redan i 30 årsåldern bli svårare att syntetisera ny muskulatur beroende på att tillgången till kroppsegna anabola hormoner då nått sin maximala nivå (6, 16-18). Hastigheten av förluster ökar med stigande ålder på grund av att den nedbrytande processen i musklerna ökar med åldern (16, 17). En viktig aspekt är därför stimulering av protein- och muskelsyntes. En nyckelkomponent i stimuleringen är proteinkomplexet mTORC1 som känner av kroppens näringstillgång för att reglera proteintranslation och metabolism (37, 38). Proteinsyntesen kan aktiveras genom tillförsel av aminosyror, genom anabol stimulus såsom hormoner eller genom mekanisk stimulering med fysisk aktivitet (36, 38). Till de hämmande faktorerna hör med åldern lägre fysisk aktivitet och minskad stimulering av proteinsyntesen vilket ger en ökad risk för insulinresistens som innebär att insulinets anabola effekt hämmas (16, 39, 40).

Fysisk aktivitet och styrketräning har störst inverkan på att aktivera och bevara muskelmassa (7, 16, 41). Bra näring och särskilt adekvat protein och energiintag verkar kunna bidra med en ytterligare effekt för att begränsa och behandla åldersrelaterade minskningar i muskelmassa, styrka och funktionella förmågor (16, 22, 38, 42-45). Studier på äldre har dock visat blandade resultat (46-49).

1.1.7 Protein, EAA, BCAA och Leucin

Aminosyror (AA) är de byggstenar som bygger upp proteiner. Det finns totalt 20 aminosyror varav åtta eller nio räknas som essentiella (EAA) och måste tillföras via kosten. Åtta aminosyror anses enligt några källor (50-52) vara essentiella hos vuxna. Dessa är Isoleucin, Leucin, Lysin, Metionin, Fenylalanin, Treonin, Tryptofan och Valin. En nionde aminosyra, Histidin, sägs vara essentiell även hos barn (51). Vissa källor räknar även in Histidin som en nionde EAA hos vuxna (53-56). Aminosyror har olika form och egenskaper. Tre av dem essentiella aminosyrorna är ”grenade”, eller på engelska *“branched amino acids”* (BCAA). Dessa har fått särskilt stor uppmärksamhet då de har visat sig ha stor inverkan i att stimulera muskelsyntesen. De tre grenade AA är Valin, Leucin och Isoleucin. Av dessa verkar Leucin stå för den största delen av aktiveringen och har därför fått extra mycket uppmärksamhet (16, 36, 57). Dock ses allra störst effekt på muskelsyntes vid tillförsel av alla EAA (37).

1.1.8 Proteinbehov hos friska äldre och äldre med sarkopeni

ESPEN skriver i sina rekommendationer 2014 (16) att friska äldre bör få minst 1,0–1,2 g protein/kg kroppsvikt/dag via kosten. Detta är i linje med vad de Nordiska näringsrekommendationerna 2012 (NNR 2012) (23) rekommenderar för friska äldre. Friska äldre rekommenderas i NNR 2012 18 E% eller 1,2–1,4 g/kg kroppsvikt och dag. Detta är mer än vad som rekommenderas för friska vuxna, som råds ha ett intag på 0,8 g/kg kroppsvikt och dag. (23.) Äldre med sarkopeni räknas till samma rekommendationer som ges för undernärda äldre, äldre med akut eller kronisk sjukdom och äldre i risk för undernäring. Dessa bör få mer protein än friska äldre och rekommenderas istället ha ett intag på 1,2–1,5 g/kg kroppsvikt/dag genom kosten. Personer med allvarlig sjukdom eller skada kan vidare behöva ytterligare högre intag för att vara i kvävebalans enligt ESPEN 2014 (16).

1.2 Problemformulering

Äldre personer får nedsatt muskelsyntes med åren och förlorar muskelmassa, vilket leder till minskad muskelfunktion och försämrad livskvalité (16). Man har i studier på vuxna sett olika faktorer som kan öka muskelsyntesen. Fysisk aktivitet och styrketräning har störst effekt på

ökad muskelsyntes. Ett ökat intag av protein och speciellt essentiella aminosyror med aminosyran Leucin, har visat sig ha en adderande effekt på stimulering av muskelsyntes (36-38, 58). Dessa studier har undersökt effekten av EAA på muskelmassa med samtidig träning och styrketräning hos vuxna. Studier på äldre har dock visat blandade resultat (46-48). Frågan är därför om en ökad mängd protein i form av essentiella aminosyror, utan samtidig träning, kan ha en enskild positiv effekt på muskelmassa hos friska äldre och äldre med sarkopeni?

1.3 Syfte

Syftet med den systematiska översiktsartikeln är att undersöka det vetenskapliga underlaget för om supplementering med essentiella aminosyror har en positiv effekt på muskelmassa hos friska äldre och äldre med sarkopeni utan samtidig träning.

2. Metod

2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

Inklusionskriterier för den systematiska översiktsartikeln var randomiserade, kontrollerade studier som undersökte effekten av essentiella aminosyror på muskelmassa hos friska och sköra äldre med sarkopeni. Interventionsgruppen skulle få tillskott av essentiella aminosyror och ingen uppmaning om samtidig träning skulle ingå i studieupplägget, varken hos interventionsgrupp eller kontrollgrupp. Begreppet äldre innefattade deltagare över 65 år i samtliga studier. Översiktsartikelns primära utfallsmått muskelmassa skulle mätas i någon form och publikationsspråket skulle vara engelska.

Exklusionskriterier för den systematiska översiktsartikeln var deltagare < 65 år och deltagare med sjukdomsdiagnos, allvarliagre skada eller rörelsehinder. Studier innehållande studiedeltagare med BMI över 30 exkluderades också från översiktsartikeln.

2.2 Datainsamlingsmetod

Databaserna PubMed och Scopus användes för att hitta vetenskapliga originalartiklar. Sökord valdes med hjälp av MeSH-termer från Karolinska institutets hemsida (61) och från databasen PubMed. För att inte missa viktiga sökord undersökte författarna relevanta nyckelord i studier och sökord som använts i tidigare översiktsartiklar inom ämnet. Ett flertal provsökningar ägde rum under tre dagar och författarna tog råd av erfarna bibliotekarier på Biomedicinska biblioteket vid Göteborgs universitet. Söktermerna AND och OR användes för begränsning av antalet sökningar och i Scopus användes även "citations". Fem, respektive fyra sökblock innehållande nyckelord, synonymer samt "*" för olika ändelser användes och lades samman i en slutlig sökning för att fånga alla artiklar som kunde beröra frågeställningen.

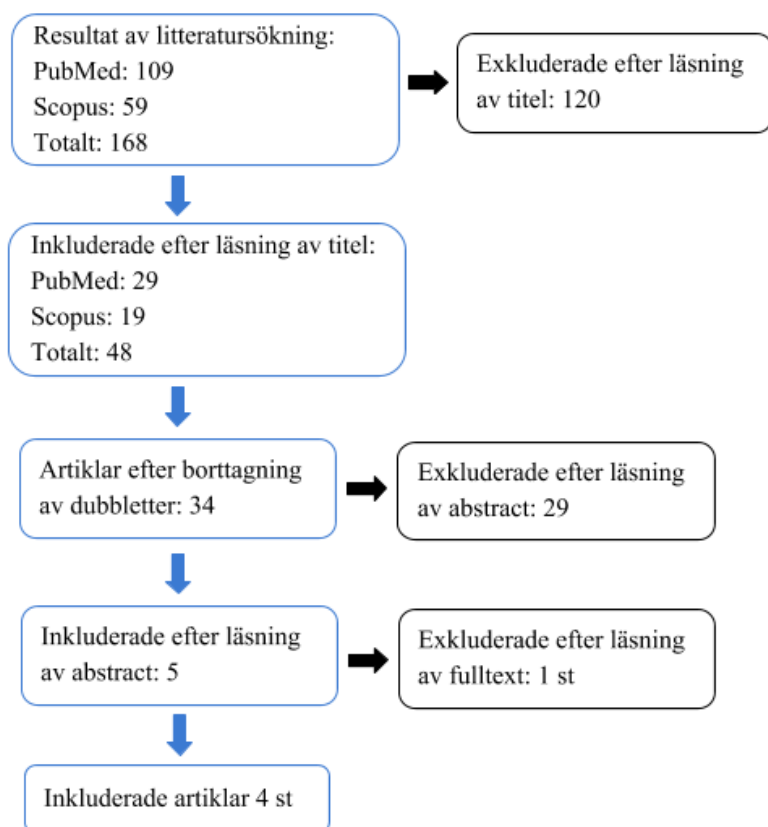
Efter slutsökning i de två databaserna PubMed och Scopus valde författarna ut originalartiklar efter uppsatta inklusionskriterier. Ett första urval av artiklar samlades in genom läsning av titel och vissa fall abstracts av de två författarna. Totalt 48 utvalda artiklar exporterades sedan från de två databaserna till ett källhanteringsprogram vid namn Endnote. I Endnote användes en funktion för rensning av dubletter vilket resulterade i 34 artiklar. Därefter lästes alla abstracts av de båda författarna. Efter överläggning valdes fem artiklar ut. En utav dessa var endast utgiven på Japanska i heltext och exkluderades därför från den systematiska översiktsartikeln.

Beskrivning av litteratursökningen presenteras i *tabell 1* och urvalsprocessen redovisas i *figur 1* i form av ett flödesschema.

Tabell 1 Beskrivning av litteratursökningen

Databas	PubMed	Scopus
Datum	2018-01-24	2018-01-25
Sökord	<p>elder* OR aged OR older* OR frail* OR sarcop*</p> <p>AND EAA OR essential amino acid OR essential amino acids OR acids, essential amino</p> <p>AND supplement* OR supplements OR supplementation OR dietary supplement OR nutritional supplementation</p> <p>AND muscle* OR skeletal muscle OR total body skeleton mass OR TBSM OR FFM OR fat free mass OR body composition</p> <p>AND random*</p>	<p>elder* OR aged OR older* OR frail* OR sarcop*</p> <p>AND EAA OR "essential* amino acid*" OR "acid*, essential* amino"</p> <p>AND supplement* OR "dietary supplement*" OR "nutritional supplement*"</p> <p>AND muscle* OR "total body skeleton mass" OR TBSM OR "fat free mass" OR FFM OR "body composition" OR "skelet* muscle*"</p> <p>AND random*</p>
Avgränsningar	Humans	
Antal träffar	109	59
Antal utvalda titlar	29	19
Antal utvalda artiklar	4 ²	
Författare, år	<p>Solerte, S. B et al. 2008</p> <p>Dillon, E. L et al. 2009</p> <p>Kim, H. K et al. 2012</p> <p>Ispoglou, T et al. 2016</p>	

*RCT = randomiserad kontrollerad prövning, * = inkluderar möjliga ändelser av ordet i sökningen, ² = dubletter av samma studie från PubMed och Scopus*



Figur 1 Flödesschema över urvalsprocessen

2.4 Granskning av relevans och kvalitet

Med hjälp av en granskningsmall från “Statens beredning för medicinsk och social utvärdering” (SBU) (59) analyserades och kvalitetsgranskades de utvalda originalartiklarna. Författarna gjorde först en enskild granskning av artiklarna. Sedan sammanställdes en gemensam bedömning av studiekvalitet för var och en av de utvalda studierna. Bedömningen utgick efter granskningsmallens olika steg med risk för bias vid: selektion, behandling, bedömning, bortfall, rapportering och intressekonflikter. En granskad studie kunde efter granskningens olika delar tilldelas något utav tre nivåer för studiekvalitet; *hög-, medelhög- eller låg studiekvalitet*.

Efter kvalitetsgranskningen utfördes en sammanvägd bedömning för evidensstyrkan på resultatet av utfallsmåttet muskelmassa i studierna. Detta uträttades enligt det internationella graderingssystemet GRADE; “Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation” (60) med hjälp av mallen *Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE* från Göteborgs Universitet. Graderingssystemet innehåller fem kategorier: risk för bias (A), överensstämmelse mellan studierna (B), överförbarhet (C), precision (D) samt publikationsbias (E). RCT-studier börjar med (+ + + +) och antalet (+) sänks sedan i de olika stegen om studiernas kvalitet var bristande för utfallsmåttet med risk för bias (A), som tidigare beskrivits genom den föregående kvalitetsgranskningen eller genom de andra ovan nämnda kategorierna. När litteraturen för utfallsmåttet granskats genom dessa kategorier kunde ett resultat för evidensstyrkan graderas till någon utav följande nivåer; *hög* (+ + + +), *måttlig* (+ + +), *låg* (+ +) och *mycket låg* (+) *evidensstyrka*. Mycket låg evidensstyrka betyder att det saknas vetenskapligt underlag.

3. Resultat

Den systematiska litteratursökningen resulterade i fyra stycken randomiserade kontrollerade studier på äldre personer, två studier på friska äldre (62, 63) och två studier på äldre med sarkopeni (64, 65). En sammanfattad beskrivning ges i *tabell 2* och sedan följer en närmare beskrivning av varje enskild studie, samt resultat från kvalitetsgranskningen. För överförbarheten skall delades artiklarna upp i två grupper, en grupp för friska äldre och en grupp för äldre med sarkopeni.

Tabell 2 Beskrivning av studier

	Friska äldre		Äldre med sarkopeni	
Författare, år, land	Dillon, E. L. et al. 2009, Texas, USA	Ispoglou, T et al. 2015, Skottland, UK	Solerte, S. B et al. 2008, Italien	Kim, H. K. et al. 2012, Japan
Studiedesign	RCT, dubbelblindad placebostudie	RCT, dubbelblindad pilot- och placebostudie	RCT, icke blindad, cross over- och placebostudie	RCT, icke blindad kontrollstudie utan placebo
Studieperiod	3 månader	3 månader	4 + 4 + 8 månader, totalt 16 månader	3 månader
Studiepopulation	<p>$n = 14$ (♀) $I: n = 7$ $K: n = 7$</p> <p>Ålder: 68 ± 2 SD år (endast medelvärde angavs)</p> <p>Vikt: $I_1 73 \pm 6$ kg $I_2 74 \pm 6$ kg</p> <p>$K_1 71 \pm 4$ kg $K_2 72 \pm 5$ kg</p> <p>BMI: Uppgift på BMI saknades</p> <p>Friska, självständiga äldre.</p>	<p>$n = 25$ (14 ♀, 11 ♂) $IA: n = 8$ $IB: n = 8$ $K: n = 9$</p> <p>Ålder: 65-75 år</p> <p>Vikt $IA_1 75.6 \pm 15.3$ $IA_2 76.7 \pm 15.9$ kg $IB_1 74.4 \pm 12.7$ kg $IB_2 74.8 \pm 12.2$ kg $K_1 70.5 \pm 12.4$ kg $K_2 70.8 \pm 12.1$ kg</p> <p>BMI: $IA_1 26.6 \pm 3.8$ kg/m² $IA_2 26.8 \pm 3.9$ kg/m² $IB_1 26.7 \pm 3.4$ kg/m² $IB_2 26.8 \pm 3.3$ kg/m² $K_1 26.3 \pm 3.9$ kg/m² $K_2 26.4 \pm 3.9$ kg/m²</p> <p>Friska, självständiga äldre. Alla icke-rökare.</p>	<p>$n = 41$ (♀ och ♂) $I: n = 41$ $K: n = 41$</p> <p>Ålder: 66-84 år</p> <p>Vikt: Uppgift på vikt saknades</p> <p>BMI: $I 19-23$ kg/m² $I_1 20.9 \pm 1.2$ kg/m² $I_2 22.3 \pm 1.7$ kg/m² $K_2 20.6 \pm 1.4$ kg/m² $K_2 22.5 \pm 1.9$ kg/m²</p> <p>Alla med sarkopeni och nedsatt muskelmassa, men i övrigt friska.</p>	<p>$n = 76$ (♀) $I: n = 37$ $K: n = 37$</p> <p>Ålder: >75 år</p> <p>Vikt: $I_1 40.1 \pm 3.2$ kg I_2 Uppgift på vikt saknades $K_1 40.4 \pm 3.9$ kg K_2 Uppgift på vikt saknades</p> <p>BMI: $I_1 18.9 \pm 1.6$ kg/m² $I_2 18.56 \pm 1.62$ kg/m² $K_1 18.8 \pm 1.7$ kg/m² $K_2 18.77 \pm 1.67$ kg/m²</p> <p>Alla med sarkopeni och nedsatt muskel- massa, men i övrigt friska.</p>
Intervention	<p>I: EAA supplement i form av mjuka kapslar.</p> <p>20 kapslar intogs två gånger om dagen (totalt 40 kapslar) kl 10.00 och 14.00 mellan måltider.</p>	<p>I: EAA supplement i form av klara kapslar intogs i två grupper med varierande Leucin innehåll; IA: standard-Leucin IB: högdos-Leucin.</p> <p>Kapslarna intogs två gånger</p>	<p>I: EAA-supplement i form av AA-blandning.</p> <p>Intogs som mellanmål två gånger om dagen kl 10:00 och 17:00.</p>	<p>I: EAA supplement i form av pulver blandat med mjölk eller vatten.</p> <p>Pulver intogs två gånger om dagen på valfri tid.</p>

		om dagen; morgon och kväll i samband med måltid.		
Mängd EAA och Leucin:	Totalt 15 g EAA/dag varav 18,5 % (2,78 g) Leucin	Totalt 0,21 g EAA/kg kroppsvikt/dag varav 20 % Leucin i <i>IA</i> och 40 % Leucine i <i>IB</i> . Exempel man 80 kg: 16,8g EAA/dag varav 3,36 g Leucin i <i>IA</i> och 6,72 g Leucin i <i>IB</i>	Totalt 8 g EAA/dag varav 31 % (2,48 g) Leucin	Totalt 6 g EAA/dag varav 42 % (2,52 g) Leucin
Kontroll	<i>K</i> : Isokaloriska mjuka placebo-kapslar med laktos. 20 kapslar intogs två gånger om dagen (totalt 40 kapslar) kl 10.00 och 14.00 mellan måltider.	<i>K</i> : Isokaloriska placebo-kapslar med laktos. Intogs två gånger om dagen; morgon och kväll i samband med måltid.	<i>K</i> : Isokalorisk placebo-blandning intogs som mellanmål två gånger om dagen kl 10:00 och 17:00.	<i>K</i> : "Hälsoutbildning" (HE) Föreläsningar gavs en gång i månaden (totalt tre st) om kognitiv funktion, osteoporos och oral hygien.
Följsamhet	Beskrivning om följsamhet saknades i artikeln.	Redovisad följsamhet: <i>IA</i> : 75 % ($\pm 13,2$) % <i>IB</i> : 76 % ($\pm 10,4$) % <i>K</i> : 86 % ($\pm 15,0$) % Dock ingen signifikant skillnad mellan grupperna i följsamhet	Beskrivning om följsamhet saknades i artikeln.	Redovisad följsamhet: <i>I</i> : 72 % <i>K</i> : 72 %
Bortfall	Inget bortfall förekom	<i>IA</i> : $n = 1$ <i>IB</i> : $n = 1$ Data från bortfall togs bort från analysen.	Inget bortfall förekom	<i>I</i> : $n = 2$ <i>K</i> : $n = 2$ Data från bortfall togs bort från analysen.
Effektmått	LBM	LTM	LBM	Muskelmassa
Mätmetod	Mätt med DEXA	Mätt med DEXA	Mätt med DEXA	Mätt med Bio-impedans
Studiekvalitet	Medelhög	Medelhög	Låg	Medelhög
Resultat	<i>I</i> : Signifikant skillnad i LBM från baseline; P-värde < 0,05 LBM vid baseline: 43.5 ± 2.8 LBM efter 3 mån: 45.2 ± 3.0 <i>K</i> : Ingen signifikant skillnad i LBM från baseline; P-värde > 0,05 LBM vid baseline: 40.7 ± 2.4 LBM efter 3 mån:	<i>IA</i> : Ingen signifikant skillnad från baseline; P-värde > 0,05 Δ LTM efter 3 mån: $+ 0,2 \pm 2,4$ % <i>IB</i> : Signifikant skillnad från baseline; P-värde < 0,05 Δ LTM efter 3 mån: $+ 1,1 \pm 1,1$ % <i>K</i> : Ingen signifikant skillnad från baseline; P-värde > 0,05	Signifikant skillnad för båda grupper från baseline; P-värde < 0,01 Resultat redovisas endast i form av ett stapeldiagram. Exakta resultat går ej att avläsa.	<i>I</i> : Ingen signifikant skillnad varken från baseline eller jämfört med <i>K</i> ; P-värde > 0,05 F-värde > 0,05 Muskelmassa vid baseline: 26.25 ± 1.81 Muskelmassa efter 3 mån: 26.53 ± 2.10 <i>K</i> : Ingen signifikant skillnad varken från baseline eller jämfört med <i>I</i> ; P-värde > 0,05

	41.0 ± 2.8	Δ LTM efter 3 mån: + 0,8 ± 1,3 %		F-värde > 0,05 Muskelmassa vid baseline: 27.48 ± 2.04 Muskelmassa efter 3 mån: 27.66 ± 2.23
--	------------	----------------------------------	--	---

Tabellförklaring: *n* = antal, *I* = interventionsgrupp, *K* = kontrollgrupp, *IA* = interventions- grupp A, *IB* = interventionsgrupp B, Δ = differens/skillnad, *LBM* = Muskelmassa (Lean Body Mass), *LTM* = Muskelmassa (Lean Tissue Mass), mån = månader, ₁ = vid baseline, ₂ = efter studiens slut

3.1 Enskilda studiers kvalitet

3.1.1 Dillon, E. L et al. 2009, Texas, USA (62)

Syfte: Syftet med studien var att undersöka om tillskott av essentiella aminosyror (EAA) förbättrar muskelmassa (LBM) hos äldre friska personer efter en period på tre månader.

Studiedesign: Randomiserad, dubbelblindad, kontroll- och placebostudie.

Intervention: Studiedeltagarna fick under tre månader äta 40 mjuka kapslar varje dag med antingen EAA eller isokalorisk placebo med laktos. De instruerades att inta 20 kapslar kl 10.00 och 20 kapslar kl 14.00 utan samtidig måltid. Kapslarna hämtades ut en gång i månaden och samtidigt lämnades tomma kapselbehållare in för uppföljning. Supplementen innehöll åtta aminosyror; Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Metionin, Fenylalanin, Treonin och Valin.

Huvudresultat: Det var en signifikant skillnad i muskelmassa efter tre månader i EAA-gruppen från baseline. Det var ingen signifikant skillnad i muskelmassa hos placebogruppen från baseline. Se tabell 2.

Övrigt: Deltagarna åt kost ad libitum under studieperioden och uppmanades i övrigt att behålla sina vanliga kostvanor och dagliga aktiviteter.

Studiekvalitet: Studiekvaliteten bedöms vara medelhög. Det var ett jämt antal deltagare i interventionsgruppen och kontrollgruppen. Det var ingen skillnad i ålder, längd, vikt eller muskelmassa mellan grupperna vid baseline. Uppgifter saknades på hur randomiseringsprocessen hade gått till. I EAA-supplementet saknades den essentiella aminosyran Tryptofan. Utfallsmåttet muskelmassa var okänsligt för bedömningsbias och utfallet var identifierat med hjälp av *DEXA*, som är en validerad och säker mätmetod. Både studiedeltagare och behandlare var blindade för interventionen. Studiedeltagarna fick en månads supplement med 40 kapslar per dag och efter en månad lämnades förpackningar tillbaka för uppföljning. Resultatet av detta redovisades dock inte i studien. Behandlingsbias förekom genom exponering av EAA i övrigt. Deltagarna åt kost ad libitum och en uppskattning av protein- och EAA-innehåll i denna övriga kost saknades. Ett statistiskt test undersökte endast skillnaden inom vardera grupp från baseline till studieperiodens slut. Det saknades således en statistiskt jämförelse mellan EAA- och placebogruppen. Inget bortfall förekom i studien. Dock saknades beskrivning av biverkningar och komplikationer. Författarna fann inget publicerat studieprotokoll och inga risk för intressekonflikter.

3.1.2 Ispoglou, T et al. 2015, Skottland, UK (63)

Syfte: Syftet med studien var att jämföra effekten på muskelmassa och fysisk funktion hos en grupp friska äldre efter tillskott av två EAA-blandningar med olika innehåll av aminosyran Leucin.

Studiedesign: Randomiserad, pilot-, kontroll- och placebostudie.

Intervention: Deltagarna var uppdelade i tre grupper och fick någon utav följande supplement dagligen; (A) Standard EAA-blandning med 20 % leucin, (B) Modifierad EAA-blandning med 40 % leucin, (C) Isokalorisk placebo med laktos. Interventionen pågick i tre månader och de tilldelades supplement i form av klara kapslar i gelatin som var omöjliga att särskilja. Supplementen intogs på morgonen i samband med frukost och på kvällen i samband med middag. Kvarvarande kapslar räknades för kontroll av följsamhet. Supplementen innehöll åtta aminosyror; Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Metionin, Fenylalanin, Treonin och Valin.

Huvudresultat: Signifikant skillnad i muskelmassa sågs efter tre månader endast i grupp B, som fick en högre dos Leucin, jämfört med placebo. Ingen signifikant skillnad i muskelmassa sågs efter tre månader i grupp A jämfört med placebo.

Övrigt: Deltagarna åt kost ad libitum och uppmanades att behålla sina vanliga matvanor under studietiden. Mat- och vätskeintag registrerades genom kostdagbok i totalt sex dagar; tre dagar under första veckan och tre dagar under interventionens sista vecka. Deltagarna instruerades i hur de skulle fylla i kostdagböckerna. De skulle dokumentera mängden mat i hushållsmått eller vikt, samt dokumentera typ av förpackning och märke på använt livsmedel. Alla utom sex deltagare (24 %) lämnade in kostdagböcker och allt näringsberäknades i ett näringsberäkningsprogram. Resultatet av detta visade att deltagarnas energiintag var "suboptimala" och proteinintaget, bortsett från EAA-supplementen, uppskattades till omkring 0,95-1,10 och 1,02-1,08 g/kg kroppsvikt/dag vid baseline respektive efter intervention. Man använde ett statistiskt test och såg att det inte var någon skillnad i proteinintag mellan grupperna. Intaget av alkohol visade sig vara två till tre gånger högre i EAA-grupperna än i placebogruppen. Alkoholintaget vid baseline och i vecka tolv uppskattades till 14.3 % och 12.1 % i interventionsgrupp A, 8.2 % och 8.2 % i interventionsgrupp B och 4.7 % och 3.8 % i placebogruppen. Deltagarna uppmanades att behålla sina fysiska aktivitetsvanor under studieperioden. Dock hade placebogruppen ökat sin fysiska aktivitet.

Studiekvalitet: Studiekvaliteten bedöms vara medelhög. Beskrivning av randomiseringsmetod saknades. Det var små grupper med åtta personer i respektive interventionsgrupp och nio personer i kontrollgruppen. Det var ingen signifikant skillnad i utformning av gruppernas studiepopulation vid baseline. Både studiedeltagare och behandlare var blindade för interventionen. I EAA-supplementet saknades den essentiella aminosyran Tryptofan. Utfallsmåttet muskelmassa var okänsligt för bedömningsbias och utfallet var identifierat med hjälp av *DEXA*, som är en validerad och säker mätmetod. Följsamheten i respektive grupp var låg. I interventionsgrupp A, B och kontrollgrupp C var följsamheten 75 % ($\pm 13,2$ %), 76 % ($\pm 10,4$ %) och 86 % ($\pm 15,0$ %). Dock påvisades ingen signifikant skillnad i följsamhet mellan grupperna. Det saknades en statistiskt jämförelse mellan EAA- och placebogruppen, då ett statistiskt test endast gjordes för skillnaden från baseline till interventionens slut inom vardera grupp. Skillnaden var endast signifikant i grupp B från baseline till studieperiodens slut. Det förekom bortfall med två personer. Dessa räknades inte med i slutanalysen. Beskrivning om biverkningar och komplikationer saknades. Författarna fann inget publicerat studieprotokoll och inga risk för intressekonflikter.

3.1.3 Solerte, S. B et al. 2008, Italien (64)

Syfte: Syftet med studien var att bedöma effekten av en blandning aminosyror (AA) på muskelmassa hos äldre patienter med sarkopeni och nedsatt muskelmassa.

Studiedesign: Randomiserad, icke blindad kontroll- och placebostudie med cross over design.

Intervention: Crossover-interventionen delades in i fem olika faser. ① En förberedande period på 30 dagar med mätningar av populationens baslinjevärden utförd före administrering av AA'er eller placebo. ② Randomisering i två olika grupper och fyra månaders behandling i fyra månader. Grupp A fick AA-blandning och grupp B fick placebo. ③ En *wash out*-period i 15 dagar för båda grupper. ④ Crossover av AA-gruppen till placebo och placebogruppen till AA, i en andra period på fyra månader. ⑤ En slutlig interventionsperiod på åtta månader med AA för båda grupperna. AA-blandningen som användes i interventionen hade ett energiinnehåll på totalt 70,6 kcal. Placebon var en isokalorisk blandning av okänt innehåll. Blandningarna intogs som mellanmål två gånger om dagen vid kl 10:00 och 17:00. Supplementen bestod av elva sorter AA; Leucin, Lysin, Isoleucin, Valin, Treonin, Cystein, Histidin, Fenylalanin, Metionin, Tyrosin och Tryptofan. Supplementen innehöll därmed alla EAA.

Huvudresultat: Det var en signifikant ökning i muskelmassa i båda crossover-grupperna från baseline, vid åtta och 16 månader. Resultat för det primära effektmåttet muskelmassa angavs inte i siffror, utan redovisades endast i form av ett stapeldiagram. Stapeldiagrammet innefattade grupp A, grupp B och en jämförelsegrupp med friska äldre utan sarkopeni. En större skillnad med ökad muskelmassa kunde utläsas i båda studiegrupperna efter interventionens första period av fyra månaders supplementering. Efter den andra supplementeringsperioden på åtta månader, sågs dock ingen märkbar förändring i muskelmassa. Muskelmassan hos interventionsgrupperna närmade sig värdet av jämförelsegruppen efter åtta månader och förändringen var bestående efter 16 månader av supplementering.

Övrigt: Deltagarna åt kost ad libitum utöver EAA-supplementen. Ett energiintag var uppskattat till $2\,000 \pm 280$ kcal (55 % kolhydrater, 30 % fett, 15 % protein) med frukost, lunch och middag, vanligtvis kl 8:00, 13:00 och 20:00. Hur denna informationen var registrerad och hur innehållet hade uppskattats, var inte beskrivet i studien. Utöver DXA-mätningen av muskelmassa, mättes även BMI och fettmassa med BIA. Resultatet av denna mätning visade att BMI hade ökat i båda grupperna, men att fettmassan förblev oförändrad vid interventionens slut efter 16 månader. BMI för grupp A var vid baseline 20.9 ± 1.2 kg/m² och efter 16 månader 22.3 ± 1.7 kg/m² ($p < 0,05$). BMI för grupp B var vid baseline 20.6 ± 1.4 kg/m² och efter 16 månader 22.5 ± 1.9 kg/m² ($p < 0,01$). Fettmassan var vid baseline 26.5 ± 3.6 % och efter 16 månader 26.9 ± 3.9 % i båda grupperna.

Studiekvalitet: Studiekvaliteten bedöms vara låg. Det förekom selektionsbias då det inte gick att utläsa om en lämplig randomiseringsmetod hade använts och då grupperna skiljde sig i antalet deltagare med 19 stycken i grupp A och 22 stycken i grupp B. Beskrivning över deltagarna med avseende på kön och baslinjevärden för muskelmassa var inte angivet. Dock var studien av cross over design där varje deltagare är sin egen kontroll, vilket minskar betydelsen av jämbördiga grupper. Det förekom behandlingsbias då både studiedeltagarna och behandlare ej var blindade genom interventionen. Det var oklart vad den isokaloriska placebon innehöll och det framgick inte hur följsamheten var bland deltagarna. Ytterligare behandlingsbias var exponering av EAA i övrigt. Deltagarna åt kost ad libitum och en uppskattning av denna övriga kost hade gjorts, men inte förklarats hur. Utfallsmåttet muskelmassa var okänsligt för bedömningsbias och utfallet var identifierat med hjälp av DXA, som är en validerad och säker mätmetod. Utfallsmåttet muskelmassa redovisades endast i ett stapeldiagram. Dock redovisades skillnaden i BMI och mängd kroppsfett % i siffror, före intervention och efter 16 månader. Detta minskade risken för bias något. Bortfall var ej

beskrivet i texten. Det förekom rapporteringsbias då studien saknade ett i förväg publicerat studieprotokoll och då ingen mätning eller rapportering av biverkningar eller komplikationer var beskrivna. Det bedömdes ej finnas någon intressekonfliktsbias då studien var finansierad av universitet i Pavia i Italien och då författarna till studien beskrev att de ej var finansierade av företag, utöver den sponsring som gavs i form av AA-blandningen.

3.1.4 *Kim, H. K. et al. 2012, Japan (65)*

Syfte: Syftet med studien var att undersöka effekten av träning och tillskott av aminosyror på muskelmassa, muskelstyrka och gångfunktion hos äldre kvinnor med sarkopeni.

Studiedesign: Randomiserad, icke blindad, kontrollstudie utan placebo

Intervention: Fyra olika grupper ingick i interventionen. En grupp utförde styrketräning och tog supplement av EEA. En andra grupp utförde endast styrketräning och fick inte supplement av EEA. En tredje grupp tog supplement av EEA och utförde ingen styrketräning. Den fjärde och sista gruppen var en kontrollgrupp som fick hälso utbildning (HE). Utbildningen var inte relaterad till kost och träning, utan handlade om kognitiv funktion, osteoporos och oral hygien. Endast de två sista grupperna, gruppen med EEA-supplement och kontrollgruppen med hälsoutbildning, inkluderades i denna litteraturstudie. Interventionsgruppen fick EEA-supplement varje dag i tre månader. Supplementet var i form av ett pulver som skulle blandas med vatten eller mjölk. Blandningen intogs två gånger om dagen på valfri tid och deltagarna tilldelades förpackningar med pulver varannan vecka. Kontrollgruppen fick hälsoutbildning och träffades en gång per månad. Studieperioden innehöll totalt tre hälsoutbildningsträffar. Supplementen bestod av över sex aminosyror; Leucin, Lysin, Valin, Isoleucin, Treonin, Fenylalanin och 5,5 % andra av okänt slag.

Huvudresultat: Det var ingen signifikant skillnad i muskelmassa efter tre månader i gruppen med EEA-supplement varken från baseline eller jämfört med kontrollgruppen.

Övrigt: Deltagarna åt kost ad libitum utöver interventionen.

Studiekvalitet: Studiekvaliteten bedöms vara medelhög. Det förekom ingen selektionsbias då en lämplig randomiseringsmetod användes och grupperna var sammansatta på ett likartat sätt. Det förekom behandlingsbias då studiedeltagare och behandlare ej var blindade för interventionen. Den exakta sammansättningen av aminosyror redovisades inte fullständigt utan bestod endast av sex aminosyror samt 5,5 % övriga. Innehållet av samtliga EAA var därmed inte garanterat. Bättre kvalitet hade uppnåtts om placebo hade använts istället för hälsoundervisning i kontrollgruppen. Anmärkningsbar, men acceptabel följsamhet rapporterades vara 72 % i båda grupperna. Dock saknades en förklaring på varför följsamheten inte var fullständig. Ytterligare behandlingsbias var exponering av EAA i övrigt. Deltagarna åt kost ad libitum och en uppskattning av protein- och EAA-innehåll i denna övriga kost saknades. Utfallsmåttet muskelmassa var okänsligt för bedömningsbias och valet av statistiskt mått var lämpligt då man testade för skillnader inom gruppen från baseline, samt mellan grupperna. Mätmetoden utfördes på ett validerat sätt med *BIA*. Denna metod är mindre säker jämfört med *DXA*. Det framgick inte om utvärderare var blindade och det förekom inget bortfallsbias då bortfallet var jämnt mellan grupperna och lågt i förhållande till studiepopulationens storlek. Bortfallets data exkluderades från analysen och anledning till bortfallet rapporterades. Rapporteringsbias förekom då det ej fanns ett publicerat studieprotokoll och beskrivning om eventuella biverkningar och komplikationer saknades. Det förekom inget intressekonfliktsbias. Studien finansierades av Japanska staten och sponsorerna

hade enligt författarna inte haft någon inverkan på studiens upplägg, val av deltagare, baseline och slutmätning, utveckling av intervention upplägget, data-analys eller manuskriptet.

3.2 Evidensgradering enligt GRADE

Resultat och kommentarer från litteraturstudiens evidensgradering beskrivs nedan.

Resultaten för evidensstyrkan hos de två grupperna redovisas i *tabell 3* “Evidensstyrka friska äldre” och i *tabell 4* “Evidensstyrka för äldre med sarkopeni”.

3.2.1 Sammanställning av evidensgradering för muskelmassa hos friska äldre

A. Risk för bias: På grund av risker för bias sänktes evidensen med ett steg från (++++) till (+++). Studiepopulationen var liten med totalt 39 deltagare i Dillon et al. (62) och i Ispoglou et al. (63). Det förekom bortfall i Ispoglou et al. (63). Bortfallet hanterades på ett tillfredsställande sätt då det exkluderades från den slutgiltiga analysen. Båda studierna hade använt sig av randomisering, men de hade ej beskrivit hur randomiseringen hade gått till. I både Dillon et al. (62) och Ispoglou et al. (63) redovisades skillnaden i muskelmassa endast inom varje studiegrupp från baseline till interventionens slut. Jämförelse mellan interventionsgrupp och placebo-grupp saknades.

B. Överensstämmelse mellan studier: Det blev ingen nedgradering på överensstämmelse mellan studier då den relativa effekten var lika i storlek och riktning. Båda studierna (62, 63) visade en signifikant skillnad i muskelmassa kunde ses i supplementgrupperna, vid studiens slut jämfört med baseline.

C. Överförbarhet: Det var en viss osäkerhet i överförbarhet på grund av icke adekvat uppföljningstid då interventionstiden var kort och endast tre månader i båda studier. Effektmåttet muskelmassa var det primära utfallsmåttet i båda studierna. Alla deltagare var i sin hemmiljö under studieperioden och jämförelsemetoden var adekvat, då de båda hade använt sig av interventions- och placebo-grupper. Formen av supplement var jämförbar då de båda hade använt sig av kapslar med samma uppsättning av aminosyror.

D. Precision: Det var en svag precision på grund av vida konfidensintervall i studien Ispoglou et al (63).

E. Publikationsbias: Det blev ingen nedgradering på publikationsbias för de ingående studierna, då båda studier kom från olika forskningsgrupper och olika länder.

Tabell 3 Evidensstyrka för friska äldre

Effektmått:	Muskelmassa	
Antal studier	2	Sänkning av antal +
Studiedeltagare	39	
A. Risk för Bias	Allvarliga begränsningar	-1
B. Överensstämmelse mellan studierna	Inga problem	0
C. Överförbarhet	Viss osäkerhet (men inte nog för nedgradering)	?
D. Precision	Oprecisa data	?

E. Publikationsbias	Inga problem	0
Evidensstyrka för detta effektmått	Låg (++) = begränsat vetenskapligt underlag	

I denna gradering ingick studierna Dillon, E. L et al. (62) och Ispoglou, T et al. (63)

3.2.2 Sammanställning av evidensgradering för muskelmassa hos äldre med sarkopeni

A. Risk för bias: På grund av risker för bias sänktes evidensen med ett steg från (++++) till (+++). Selektionsbias förekom då endast Kim et al. (65) hade beskrivit redomiseringsmetoden. Behandlingsbias förekom då studiedeltagare och behandlare inte var blindade i någon utav studierna. Följsamheten rapporterades vara endast 72 % i den kortare studien Kim et al.(65) och beskrivning av följsamhet helt saknades i den längre studien Solerte et al.(64). Bedömningsbias förekom då exakta uppgifter på resultat saknades i Solerte et al. (64). Rapporteringsbias förekom då varken biverkningar eller komplikationer kommenterades. Ingen av studierna hade ett i förväg publicerat studieprotokoll.

B. Överensstämmelse: Det var heterogenitet i överensstämmelse mellan studierna då den relativa effekten skiljde sig i både riktning och storlek.

C. Överförbarhet: En viss osäkerhet i överförbarhet på grund av icke adekvat uppföljningstid samt en mindre tillfredsställande jämförelsemetod. Effektmåttet muskelmassa var primärt utfallsmått i båda studierna och alla deltagare var i sin hemmiljö under studieperioden. Jämförelsemetoden var adekvat i Solerte et al. (64), då studien var av cross over-design med en placoboperiod. Jämförelsemetoden i Kim et al.(65) var av lägre kvalitet, då den saknade en placebogrupp och istället hade använt en kontrollgrupp utan likvärdig intervention. Interventionstiden varade i tre månader i studien Kim et al. (65). Solerte et al.(64) supplementerade istället med EAA under totalt 12 månader. Supplementformen var delvis jämförbar. Solerte et al. (64) hade använt sig av en komplett aminosyrablandning och Kim et al. (65) av ett pulver som blandades med vatten eller mjölk. Aminosyrasammansättningen var inte jämförbar. EAA-blandningen i Solerte et al.(64) innehöll elva aminosyror, inklusive alla EAA. I Kim et al. (65) förblev det oklart om pulvret innehöll alla EAA då endast sex EAA redovisades tillsammans med 5,5 % ”övriga”.

D. Precision: Det var låg precision på grund av vida konfidensintervall som innefattar möjlig ogynnsam effekt. Därför sänktes evidensstyrkan från (++) till (+).

E. Publikationsbias: Det förekom ingen risk om publikationsbias för de vederbörande studierna, då de kom från olika forskningsgrupper och olika länder.

Tabell 4 Evidensstyrka för äldre med sarkopeni

Effektmått:	Muskelmassa	
Antal studier	2	Sänkning av antal +
Studiedeltagare	119	
A. Risk för Bias	Allvarliga begränsningar	-1
B. Överensstämmelse mellan studierna	Bekymmersam heterogenitet (minska ett steg)	?

C. Överförbarhet	Viss osäkerhet (men inte nog för nedgradering)	?
D. Precision	Oprecisa data	-1
E. Publikationsbias	Inga problem	0
Evidensstyrka för detta effektmått	Mycket låg (+) = saknas vetenskapligt underlag	

I denna gradering ingick studierna Solerte, S. B et al. (64) och Kim, H. K et al. (65)

4. Diskussion

Resultaten av EAA-supplementens effekt på muskelmassa hos friska äldre och äldre med sarkopeni i litteraturstudien skilde sig något. De två studierna på friska äldre, Dillon et al.(62) och Ispoglou et al.(63), antyder att det kan finnas en positiv effekt av EAA- supplementering på muskelmassa hos friska äldre. De båda studierna visade en signifikant skillnad i muskelmassa i EAA-grupperna från baseline och ingen skillnad sågs från baseline i placebo-grupperna. Skillnaden i EAA-grupperna var däremot liten. En signifikant skillnad sågs endast i högleucin gruppen i Ispoglou et al.(63). De två studierna på äldre med sarkopeni hade skilda resultat med en delvis effekt i Solerte et al. (64) som hade god effekt efter fyra månaders EAA-supplementering, men ingen märkbar effekt efter ytterligare åtta månader. I Kim et al.(65) sågs ingen effekt i EAA-gruppen efter tre månader, varken från baseline eller jämfört med kontrollgruppen. Det förefaller dock viss risk för missvisande resultat då studiekvaliteten var medelhög i båda studierna för friska äldre (62, 63) och låg (64) respektive medelhög (65) i studierna för äldre med sarkopeni. Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att bedöma om det föreligger någon skillnad i effekt av EAA-supplementering på muskelmassa hos friska äldre utan samtidig träning. Hos äldre med sarkopeni är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att kunna avgöra någon skillnad i effekt av EAA-supplementering på muskelmassa utan samtidig träning.

4.1 Metoddiskussion

4.1.1 Val av studiepopulation samt inklusions- och exklusionskriterier

Äldre personer är en stor grupp inom hälso-sjukvården (1). Undernäring med lågt proteinintag är, liksom nedsatt muskelmassa, vanligt förekommande i denna åldersgrupp (14, 16, 21). Studier som undersöker effekten av nutritionsbehandling hos äldre är därför väldigt värdefullt, både för den enskilda individen och för samhället i stort. Vi valde en inklusionsgräns på personer > 65 år i litteratursökningen då det är en vanligt förekommande definition på gruppen äldre (9, 10) och då vi ville ha en gräns som räknar in så många som möjligt, men som samtidigt inte riskerar att påverka effekten av EAA, då yngre personer har en högre muskelsyntes (6, 17, 18).

Vi valde att undersöka supplement av EAA då det innehåller alla aminosyror kroppen behöver, så inget steg i muskelsyntesen hindras på grund av brist på tillgång av aminosyror. Ett standardiserat tillskott är även en enkel och säker metod för att tillföra en bestämd mängd protein på i studier. EAA skulle även kunna ha bäst förutsättning att stimulera muskelsyntesen, då de i en studie på åtta friska vuxna gav bättre stimulering i muskelproteinsyntés med samtidig styrketräning än tillskott av placebo, Leucin eller BCAA (37).

Sjukdomar och skador höjer inflammation i kroppen, vilket påverkar metabolismen av olika näringsämnen. Protein är ett näringsämne som påverkas (6, 18). Därför exkluderade vi alla typer av skador och sjukdomar som kunde riskera att påverka effekten av EAA. Det var även därför vi valde att dela upp litteraturstudien i två grupper, då äldre med sarkopeni har förlorat muskelmassa och är i ett nedsatt tillstånd, vilket kan medföra metabola skillnader som skulle kunna påverka effekten av EAA i jämförelse med friska äldre (31, 54).

Likaså påverkar fysisk aktivitet och inaktivitet muskelsyntesen på olika sätt (7, 40, 41). Därför valde vi att exkludera olika typer av rörelsehinder som kunde påverka den fysiska förmågan hos äldre. Äldre och speciellt sköra äldre har ofta låg fysisk aktivitet och få studier har undersökt huruvida proteintillskott har en enskild effekt på muskelsyntes och muskelmassa utan samtidig träning. Utav denna anledning var vi intresserade av att undersöka om extra tillskott av protein kan ha en positiv effekt på muskelsyntesen och på sikt även en positiv effekt på muskelmassa. De grenade aminosyrorerna (BCAA) och särskilt aminosyran Leucin har fått mycket uppmärksamhet (16, 36, 57) då de har visat sig kunna stimulera muskelsyntes hos friska vuxna och äldre (37, 47, 49, 58). Därför var det intressant att även titta på vilken mängd Leucin deltagarna hade fått i studierna (37).

4.1.2 Begränsningar, styrkor och svagheter i den systematiska översikten

Den systematiska litteratursökningen gjordes i de två stora medicinska databaserna PubMed och Scopus av två oberoende författare. Språkliga begränsningar gjorde att en studie på Japanska äldre med sarkopeni och skörhet (frailty) fick exkluderas (66). Författarna genomförde kvalitetsgranskning och evidensgradering (GRADE) av de utvalda studierna. Detta genomfördes tillsammans och oberoende av varandra, vilket var en styrka i arbetsprocessen. Vi som författare hade ingen tidigare erfarenhet av att göra en systematisk litteratursökning och hade endast liten erfarenhet av att kvalitetsgranska och sammanställa evidensstyrka, vilket kan ha medfört vissa risker. Arbetsprocessen innehöll dock fyra timmars handledning av en docent och universitetslektor från dietistprogrammet och två andra studenter gav feedback vid halvtid. Likaså gav opponeringen kloka tankar om förbättringsmöjligheter.

4.2 Resultatdiskussion och studiernas begränsningar och styrkor

4.2.1 Sågs en effekt av EAA hos friska äldre och äldre med sarkopeni?

På grund av olika typer av bias kan vi inte urskilja huruvida EAA-supplementering har en positiv effekt på muskelmassa hos friska äldre och hos äldre med sarkopeni eller inte.

För friska äldre sågs en signifikant skillnad endast från baseline i EAA-gruppen i Dillon et al. (62) och i en utav grupperna; *IB* med 40 % Leucin i Ispoglou et al. (63). För äldre med sarkopeni sågs en signifikant skillnad endast i Solerte et al. (64), där båda grupperna var av cross over design. Solerte et al. (64) visade en större skillnad efter interventionens första fyra månader, än efter andra perioden på åtta månader med EAA-supplement. Tillförlitligheten i resultatet var dålig då inga exakta siffror på skillnaden i muskelmassa angavs. Dock kunde man genom diagrammet uppskatta en ökning i muskelmassa på cirka 2,5-4 kg efter första perioden på fyra månader, som sedan var bibehållen efter ytterligare åtta månader. De ökade BMI-värdena och den bibehållna andelen fett stärkte tillförlitligheten i resultatet. Vi frågade oss varför ökningen var störst under de första fyra månaderna och mindre under de efterföljande åtta månaderna. Hade deltagarna efter fyra månader nått sin optimala normalvikt och kunde därför inte fortsätta att öka i BMI och muskelmassa under de resterande åtta månaderna? De hade ju faktiskt närmast sig den nivå av muskelmassa som sågs hos den friska jämförelsegruppen. Eller hade en högre dos EAA kunnat ge en ytterligare ökning i

muskelmassa? Eller berodde ökningen på något helt annat? Om detta kunde vi endast spekulera.

4.2.2 Energi- och proteinbalans har betydelse för muskelsyntes

Att vara i energibalans är en förutsättning för att aminosyror ska kunna användas som byggstenar i muskelsyntesen. Vid negativ energibalans används aminosyror istället som energisubstrat. I alla studier blev deltagarna uppmanade att äta kost ad libitum och att behålla sina vanliga kostvanor. Men vad betyder "som vanligt" i praktiken och vad vet man egentligen om den totala exponeringen av EAA? Uppgifter på totalt energi- och proteinintag är svårt att mäta, men ett gott försök hade gjorts i Ispoglou et al. (63) för friska äldre och ett mindre tillförlitligt försök hade gjorts i Solerte et al. för äldre med sarkopeni (64). I Ispoglou et al. (63) hade de försökt att mäta mat- och vätskeintag genom att föra kostdagbok på deltagarna i sex dagar; tre dagar under första veckan (vid baseline) och tre dagar under interventionens sista vecka. Alla utom sex deltagare (24 %) lämnade in kostdagböcker och allt näringsberäknades i ett näringsberäkningsprogram. Resultatet av detta visade att deltagarnas energiintag var "sub-optimala" och att proteinintaget bortsett från EAA-supplementen var omkring 0,95-1,10 och 1,02-1,08 g/kg kroppsvikt/dag, vid baseline respektive efter intervention. Detta är i underkant och på gränsen till vad som minst rekommenderas till friska äldre (23) och då energiintaget riskerade att vara lågt kan detta ha minskat effekten av EAA-supplementen. I Solerte et al. (64) hade man också gjort ett försök med att uppskatta kostintag utöver EAA-supplementen. Siffror på detta redovisades i studien, men de redogjorde inte för hur denna information hade samlats in eller hur innehållet i maten hade uppskattats, vilket minskade tillförlitligheten i uppgifterna.

Kostintag är väldigt svårt att mäta och det kan skilja sig mycket mellan olika personer, samt för samma individ mellan olika dagar. Sådana uppskattningar har därför stor felmarginal, särskilt under lång tid, över månader, säsong och år (48).

4.2.3 Var den totala dosen EAA tillräcklig i studierna på friska och sarkopena äldre?

Vi frågade oss om mängden EAA var tillräcklig i studierna. Mängden EAA och Leucin varierade mellan studierna och alla studier utom en gav en och samma mängd till alla deltagare. Den totala dosen EAA/person kunde därför variera beroende på deltagarnas kroppsammansättning. I studien Ispoglou et al. (63) diskuterades just detta. De hade istället valt att ge en individuellt beräknad mängd EAA per kg kroppsvikt, vilket ger en mer jämbördig exponering.

EAA-mängden i studierna för friska äldre var likvärdig med 15 g/dag i Dillon et al. (62) och 0,21 g/kg kroppsvikt/dag i Ispoglou et al. (63), vilket för en man med vikten 80 kg motsvarar 16,8 g/dag (63). Andelen Leucin skiljde sig dock något med 18,5 % i Dillon et al. (62) och 20 % respektive 40 % i Ispoglou et al. (63). Med tanke på att mängden Leucin var beräknad per kg kroppsvikt/dag i Ispoglou et al. (63) och en fast dos gavs i Dillon et al. (62) kunde den totala dosen Leucin både skilja sig eller vara lika per dag/person i de två studierna. Dock var könsfördelningen olika i studierna då Dillon et al. (62) var gjord på enbart kvinnor och Ispoglou et al. (63) var gjord på både kvinnor och män. Att det bara var kvinnor i Dillon et al. (62) som gav en bestämd mängd EAA kan minska skillnaden i dos i jämfört med om det hade varit blandade kön med i studien.

EAA-mängden i studierna för äldre med sarkopeni var lägre än i studierna för friska äldre, men också hyfsat lika med 8 g/dag i Solerte et al. (64) och 6 g/dag i Kim et al. (65). Leucin-mängden var 31 % och 42 % i respektive studie. Det var en bestämd mängd EAA som var lika för alla individer och könsfördelningen skilde sig mellan studierna då Solerte et al. (64) var

gjord på både kvinnor och män och Kim et al. (65) var gjord på enbart kvinnor. Den individuella dosen kunde därför även här variera stort.

Supplementen som användes i studierna bestod av EAA, men det var bara i Solerte et al. (64) som innehöll en komplett sammansättning av alla åtta och nio AA som anses vara essentiella för vuxna (51). Detta innebär att muskelsyntesen kan ha blivit begränsad trots tillskott av EAA. Sammansättningen av de essentiella aminosyrorna var lika i de två studierna för friska äldre och påverkade på så vis inte resultatet. I studierna för äldre med sarkopeni däremot, skilde sig troligtvis sammansättningen av EAA. Kim et al. (65) redovisade endast sex essentiella aminosyror samt 5,5 % övriga av okänt innehåll. Det kan innebära att det saknades essentiella aminosyror, men detta förblir oklart då informationen var bristfällig.

4.2.4 Var interventionstiden med EAA-supplementering tillräcklig?

Andra frågor vi ställde oss var om interventionstiden var tillräcklig, samt hur lång tid man skulle behöva ha för att kunna se en effekt av EAA-tillskott på muskelmassa?

Muskelmassa är alltid i en process av uppbyggnad och nedbrytning och är något som utvecklas över tid (16, 36, 37). Tre månader är troligtvis minst vad man behöver för att kunna se en effekt. Solerte et al. (64) var bra på så vis att den pågick under en längre tid, med totalt tolv månader EAA-supplementering. Tid och noggrant arbete kräver både pengar och resurser, vilket ofta en är begränsning när man bedriver forskning.

4.2.5 Hur var följsamheten och kunde formen av EAA-tillskottet påverka resultatet?

En bias som skulle kunnat mörka effekten av tillskott med EAA var följsamheten i interventionen. I Dillon et al. (62) som studerade friska äldre, saknades beskrivning om följsamheten helt. Deltagarna skulle här inta 40 kapslar om dagen. Detta är en stor mängd som kan vara problematisk att få i sig. De beskrev i studien att de hade räknat kvarvarande kapslar, men de redovisade inte resultatet av det. I den andra studien på friska äldre, Ispoglou et al. (63), uppgavs följsamheten vara totalt 75 % i dem två interventionsgrupperna. Placebogruppen hade däremot en bättre följsamhet på 85 %. I denna studien beskrevs dock inte mängden kapslar som deltagarna skulle inta och ingen förklaring gavs till varför följsamhet var låg.

I Kim et al. (65) tilldelades deltagarna EAA-supplement i form ett pulver som skulle blandas med antingen vatten eller mjölk. Forskarna beskrev i diskussionen att detta kunde innebära en betydande skillnad i exponering av EAA, då mjölken också innehåller EAA. I Ispoglou et al. (63) ombads deltagarna att använda vatten när de tog sina kapslar. I Dillon et al. (62) fanns inget beskrivet om vad deltagarna använde för komplement till sina kapslar. Detta kan därför ha påverkat resultatet.

Smak och motivation är också något som kan påverka följsamheten. Vissa fria aminosyror har en tendens att kunna ge en mindre tillfredsställande bismak, vilket kan ha en negativ påverkan på följsamheten. En tilltro till att interventionen kan åstadkomma en betydande skillnad kan däremot göra en deltagare mer motiverad till att följa studieupplägget.

4.2.6 Bias som kan stimulera och hämma muskelsyntesen

Träning och styrketräning har störst inverkan på att stimulera och aktivera muskelsyntes (7, 16, 41). Därför är fysisk aktivitet en confounder som skulle kunna påverka resultatet och ge en falsk effekt av EAA. I tre av studierna; Dillon et al. (62), Ispoglou et al. (63) och Kim et al. (65) uppmanades deltagarna att behålla sina vanliga kost- och aktivitetsvanor under studieperioden. Endast en, Ispoglou et al. (63), uppskattade förändring av fysisk aktivitet under denna tidsperiod. Det visade sig att placebogruppen i Ispoglou et al. (63) hade en ökad fysisk

aktivitet under interventionen. Detta skulle potentiellt ha kunnat mörka en effekt av EAA på muskelmassa i de andra interventionsgrupperna.

En annan intressant sak som kan ha skuggat effekten av EAA är alkohol. Alkohol har en hämmande effekt på muskelsyntesen genom att minska tillgängligheten av Leucin (67). Endast Ispoglou et al. (63) mätte intag av alkohol genom kostdagböcker. Kostregistreringens totalt sex dagar visade att alkoholintaget var två till tre gånger högre i EAA-grupperna än i placebogruppen. Effekten av EAA kunde således ha varit högre i alla grupperna.

4.2.7 EAA-tillskott, miljö och hållbar utveckling ur ett globalt och jämställt perspektiv

Studierna var gjorda i olika länder, vilket ger en bred överförbarhet. Jordens befolkning och medelålder stiger kontinuerligt (1) och studiepopulationen i denna översikt var liten i relation till hur många äldre det finns. Detta minskar istället överförbarheten. För att öka överförbarheten hade vi därför önskat se fler studier med större studiepopulationer. Att äldre samtidigt är den största gruppen inom hälso- och sjukvården (1) betyder att behovet av god nutrition och protein är stort och kan vara en viktig insats, både för minskat mänskligt lidande och besparingar för samhället (68, 69). Studierna var gjorda på både kvinnor och män och resultaten är överförbara för båda könen. Det har visat sig att kvinnor generellt lever fler år med hälsoproblem jämfört med män, framför allt genom minskad rörlighet och smärta (70). Det hade varit positivt om nutrition och ett ökat proteinintag hade kunnat mildra dessa problem, genom ökad eller bibehållen muskelmassa och muskelfunktion.

Alla människor har rätt till att kunna tillgodose sitt behov av mat och näring för att uppnå hälsa enligt FN's deklaration om mänskliga rättigheter (4) och äldre behöver mer protein av god kvalitet i kosten än friska vuxna (19, 23). Det är dock olika hur väl och i vilken form dessa behov tillfredsställs, på grund av skillnader i levnadsstandard med ekonomiska- och tekniska resurser, tillgång på mat och proteinrika livsmedel, samt beroende på sociala faktorer som kultur, matvanor, religion och olika traditioner.

Mat och proteinrika livsmedel är en naturresurs som har påverkan på både miljö och för hållbar utveckling. Protein ingår i ett kretslopp av olika kväveföreningar och de olika aminosyrorna återfinns i en mängd olika former i naturen, i animaliska såväl som i vegetabiliska former. Beroende på vilken källa man använder till framtagningen av ett EAA-supplement, kan man göra produkter mer eller mindre miljövänliga och hållbara ur ett globalt perspektiv. Likaså gäller framtagning av material för paketering, form av transport liksom logistik av produkten. Jämställdhet är också en aspekt som kan lyftas fram här, då man vill att denna framställning ska kunna ge arbete på lika villkor i olika länder.

4.3 Slutsats

Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att tillskott med essentiella aminosyror utan samtidig träning ger ökad muskelmassa hos friska äldre efter tre månader (++). Hos äldre med sarkopeni saknas vetenskapligt underlag för att bedöma om tillskott med essentiella aminosyror ger ökad muskelmassa utan samtidig träning (+). För ökad evidensstyrka önskas mer forskning på friska äldre och äldre med sarkopeni utan samtidig träning, med större studiepopulationer av både män och kvinnor, samt en högre exponering av EAA. För att kunna besvara frågeställningen bör man ta hänsyn till olika confounders, så som totalt energi- och proteinintag hos deltagarna genom kosten i övrigt och fysisk aktivitet under interventionen. Likaså önskas statistiska analyser som testar för skillnaden mellan interventions- och placebogrupp, från baseline till interventionens slut för en ökad tillförlitlighet.

5. Referenser

1. World Health Organization. World report on ageing and health. Luxembourg: World Health Organisation; September 2015 [Hämtad 2018-02-05]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/1/9789240694811_eng.pdf?ua=1.
2. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet* (London, England). 2009;374(9696):1196-208.
3. Statistiska centralbyrån. Befolkningsstatistik, Äldre i befolkningen 2018-02-21 [Hämtad 2018-03-01]. Available from: <https://www.scb.se/hitta-statistik/publiceringskalendern/?prodKod=BE0101>.
4. The United Nations. The Universal Declaration of Human Rights. Declaration was proclaimed by the United Nations General Assembly in Paris on 10 December 1948. General Assembly resolution 217 A. [Hämtad 2017-03-09]. Available from: <http://www.un.org/en/universal-declaration-human-rights>.
5. Singh S, Bajorek B. Defining 'elderly' in clinical practice guidelines for pharmacotherapy. *Pharmacy practice*. 2014;12(4):489.
6. Cooper C, Dere W, Evans W, Kanis JA, Rizzoli R, Sayer AA, et al. Frailty and sarcopenia: definitions and outcome parameters. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2012;23(7):1839-48.
7. Beudart C, Dawson A, Shaw SC, Harvey NC, Kanis JA, Binkley N, et al. Nutrition and physical activity in the prevention and treatment of sarcopenia: systematic review. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2017;28(6):1817-33.
8. Pensionsmyndigheten. Höjd pensionsålder vad innebär det? Publicerad 15 december 2017 [Hämtad 2018-03-01]. Available from: <https://www.pensionsmyndigheten.se/nyheter-och-press/nyheter/sa-har-paverkar-pensionsoverenskommelsen-dig>.
9. Karolinska Institutet. Svenska MeSH - Äldre [Hämtad 2018-02-02]. Available from: <https://mesh.kib.ki.se/term/D000368/aged>.
10. PubMed. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. MeSH - Aged. 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 USA [Hämtad 2018-03-01]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68000368>.
11. Aihie Sayer A, Osmond C, Briggs R, Cooper C. Do all systems age together? *Gerontology*. 1999;45(2):83-6.
12. Kalache A, Kickbusch I. A global strategy for healthy aging. *World Health*. 1997;50(4):4-5.
13. Folkhälsomyndigheten. Folkhälsans utveckling Årsrapport 2017. Artikelnummer: 16136 [Hämtad 2018-02-01]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/9de83d1af6ce4a429e833d3c8d7ccf85/folkhalsans-utveckling-arsrapport-2017-16136-webb2.pdf>.
14. Buffa R, Floris GU, Putzu PF, Marini E. Body composition variations in ageing. *Coll Antropol*. 2011;35(1):259-65.
15. Livsmedelsverket. Broschyr: Mat och måltider i äldreomsorgen – vetenskapliga underlag om måltidsmiljö och verksamhetsstruktur, fysiologiska och sensoriska aspekter av åldrandet samt särskilda näringsbehov hos sköra äldre. Livsmedelsverkets rapportserie nr 37/2017 Uppsala Hamnesplanaden 5, SE-751 26. 2017 [Hämtad 2018-02-01]. Available from: https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/rapporter/2017/mat-och-maltider-i-aldreomsorgen_-_vetenskapliga-underlag_livsmedelsverket-rapport-37-2017.pdf.
16. Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bostom Westphal A, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland). 2014;33(6):929-36.

17. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(8):542-59.
18. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013;153(6):1194-217.
19. Socialstyrelsen. Näring för god vård och omsorg. Stockholm: Socialstyrelsen; September 2011 ISBN 978-91-86885-39-7 Artikelnr 2011-9-2 2011 [Hämtad 2018-02-10]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/18400/2011-9-2.pdf>.
20. Socialstyrelsen. Vård och omsorg om äldre - Lägesrapport 2016 Artikelnummer 2016-2-29 [Hämtad 2018-02-25]. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/20088/2016-2-29.pdf>.
21. Tieland M, Borgonjen-Van den Berg KJ, van Loon LJ, de Groot LC. Dietary protein intake in community-dwelling, frail, and institutionalized elderly people: scope for improvement. *European journal of nutrition.* 2012;51(2):173-9.
22. Gray-Donald K, St-Arnaud-McKenzie D, Gaudreau P, Morais JA, Shatenstein B, Payette H. Protein intake protects against weight loss in healthy community-dwelling older adults. *The Journal of nutrition.* 2014;144(3):321-6.
23. Nordic Council of Ministers. Nordiska Näringsrekommendationerna. Nordic Nutrition Recommendations 2012 - Integrating nutrition and physical activity. Köpenhamn: Nordic Council of Ministers; Nordic Nutrition (2014),5(11):1 2012 [Hämtad 2018-02-25]. Available from: <http://norden.diva-portal.org/smash/get/diva2:704251/FULLTEXT01.pdf>.
24. Socialstyrelsen. Minska risken för undernäring 2017 Senast uppdaterad 2017-11-30 [Hämtad 2018-03-04]. Available from: <https://patientsakerhet.socialstyrelsen.se/risker/varnskadeomraden/undernaring>.
25. Myndigheten för samhällsskydd och beredskap, Schyllander J. Skador bland äldre. Report No.: MSB712. Karlstad: Myndigheter för samhällsskydd och beredskap (MSB); 2014 [Hämtad 2018-03-04]. Available from: <https://www.msb.se/RibData/Filer/pdf/27404.pdf>.
26. Palmblad J, Cederholm T. Host defence mechanisms and ageing. *Bailliere's Clinical Infectious Diseases. Infections in the elderly* 1998;5:1-15.
27. Calder PC. Feeding the immune system. *Proc Nutr Soc* 2013;72:299-309.
28. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland).* 2017;36(1):49-64.
29. Cruz-Jentoft AJ, Michel JP. Sarcopenia: a useful paradigm for physical frailty. *Eur Geriatr Med* 2013;4:102e5.
30. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences.* 2001;56(3):M146-56.
31. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing.* 2010;39(4):412-23.
32. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(4):249-56.
33. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(6):403-9.

34. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *The Journal of nutrition*. 1997;127(5 Suppl):990s-1s.
35. Hung WW, Ross JS, Boockvar KS, Siu AL. Recent trends in chronic disease, impairment and disability among older adults in the United States. *BMC geriatrics*. 2011;11:47.
36. Stokes T, Hector AJ, Morton RW, McGlory C, Phillips SM. Recent Perspectives Regarding the Role of Dietary Protein for the Promotion of Muscle Hypertrophy with Resistance Exercise Training. *Nutrients*. 2018;10(2).
37. Moberg M, Apro W, Ekblom B, van Hall G, Holmberg HC, Blomstrand E. Activation of mTORC1 by leucine is potentiated by branched-chain amino acids and even more so by essential amino acids following resistance exercise. *American journal of physiology Cell physiology*. 2016;310(11):C874-84.
38. Walker DK, Dickinson JM, Timmerman KL, Drummond MJ, Reidy PT, Fry CS, et al. Exercise, amino acids, and aging in the control of human muscle protein synthesis. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011;43(12):2249-58.
39. Breen L, Stokes KA, Churchward-Venne TA, Moore DR, Baker SK, Smith K, et al. Two weeks of reduced activity decreases leg lean mass and induces "anabolic resistance" of myofibrillar protein synthesis in healthy elderly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(6):2604-12.
40. Glover EI, Phillips SM, Oates BR, Tang JE, Tarnopolsky MA, Selby A, et al. Immobilization induces anabolic resistance in human myofibrillar protein synthesis with low and high dose amino acid infusion. *The Journal of physiology*. 2008;586(24):6049-61.
41. Dickinson JM, Volpi E, Rasmussen BB. Exercise and nutrition to target protein synthesis impairments in aging skeletal muscle. *Exercise and sport sciences reviews*. 2013;41(4):216-23.
42. Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, Harris TB, Tylavsky FA, Newman AB, et al. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(1):150-5.
43. Scott D, Blizzard L, Fell J, Giles G, Jones G. Associations between dietary nutrient intake and muscle mass and strength in community-dwelling older adults: the Tasmanian Older Adult Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(11):2129-34.
44. Gaillard C, Alix E, Boirie Y, Berrut G, Ritz P. Are elderly hospitalized patients getting enough protein? *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(6):1045-9.
45. Cermak NM, Res PT, de Groot LC, Saris WH, van Loon LJ. Protein supplementation augments the adaptive response of skeletal muscle to resistance-type exercise training: a meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;96(6):1454-64.
46. Thomas DK, Quinn MA, Saunders DH, Greig CA. Protein Supplementation Does Not Significantly Augment the Effects of Resistance Exercise Training in Older Adults: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(10):959.e1-9.
47. Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, Maggio M, et al. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(9):740-7.
48. Hickson M. Nutritional interventions in sarcopenia: a critical review. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2015;74(4):378-86.
49. Komar B, Schwingshackl L, Hoffmann G. Effects of leucine-rich protein supplements on anthropometric parameter and muscle strength in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *The journal of nutrition, health & aging*. 2015;19(4):437-46.
50. Karolinska Institutet. Svensk MeSH - Essentiella aminosyror [Hämtad 2018-02-03]. Available from: <https://mesh.kib.ki.se/term/D000601/amino-acids-essential>.
51. Torsten Mossberg. *Klinisk Nutrition och vätskebehandling*. Fresenius Kabi Stockholm; 2001.

52. Churchward-Venne TA, Burd NA, Mitchell CJ, West DW, Philp A, Marcotte GR, et al. Supplementation of a suboptimal protein dose with leucine or essential amino acids: effects on myofibrillar protein synthesis at rest and following resistance exercise in men. *The Journal of physiology*. 2012;590(11):2751-65.
53. Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Mittendorfer B, Wolfe RR. Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;78(2):250-8.
54. Syed S. I. Bukhari, Bethan E. Phillips, Daniel J. Wilkinson, Marie C. Limb, Debbie Rankin, William K. Mitchell, et al. Intake of low-dose leucine-rich essential amino acids stimulates muscle anabolism equivalently to bolus whey protein in older women at rest and after exercise. Medical Research Council/Arthritis Research United Kingdom Centre of Excellence for Musculoskeletal Ageing Research, University of Nottingham, Derby, United Kingdom; and Ajinomoto Company Incorporated, Tokyo, Japan; October 2014. CALL FOR PAPERS Endocrine and Metabolic Dysfunction During Aging and Senescence.
55. Lillemor Abrahamsson, Agneta Andersson, Nilsson G. *Näringslära för högskolan - från grundläggande till avancerad nutrition*. Liber AB: Stockholm; 2013.
56. John L. Tymoczko, Jeremy M. Berg, Stryer L. *Biochemistry - A short course*. International second edition. W.H. Freeman and Company: New York; 2013.
57. Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2006;291(2):E381-7.
58. Morton RW, Murphy KT, McKellar SR, Schoenfeld BJ, Henselmans M, Helms E, et al. A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. *Br J Sports Med*. 2018;52(6):376-84.
59. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier. Reviderad 2014 [Hämtad 2018- 02-20]. Available from: http://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall_randomiserade_studier.pdf.
60. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, (SBU). Vår metod - Evidensgradering. Senast uppdaterad 2018-01-15. [Hämtad 2018-02-20]. Available from: <http://www.sbu.se/sv/var-metod/>.
61. Karolinska institutet. Svenska MeSH [Hämtad 2018-01-26]. Available from: <https://mesh.kib.ki.se/>.
62. Dillon EL, Sheffield-Moore M, Paddon-Jones D, Gilkison C, Sanford AP, Casperson SL, et al. Amino acid supplementation increases lean body mass, basal muscle protein synthesis, and insulin-like growth factor-I expression in older women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(5):1630-7.
63. Ispoglou T, White H, Preston T, McElhone S, McKenna J, Hind K. Double-blind, placebo-controlled pilot trial of L-Leucine-enriched amino-acid mixtures on body composition and physical performance in men and women aged 65-75 years. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2016;70(2):182-8.
64. Solerte SB, Gazzaruso C, Bonacasa R, Rondanelli M, Zamboni M, Basso C, et al. Nutritional Supplements with Oral Amino Acid Mixtures Increases Whole-Body Lean Mass and Insulin Sensitivity in Elderly Subjects with Sarcopenia. *American Journal of Cardiology*. 2008;101(11 SUPPL.):S69-S77.
65. Kim HK, Suzuki T, Saito K, Yoshida H, Kobayashi H, Kato H, et al. Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: A randomized controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(1):16-23.
66. Kim H. Interventions for frailty and sarcopenia in community-dwelling elderly women. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi Japanese Journal of Geriatrics*. 2012;49(6):726-30.
67. Lang CH, Frost RA, Deshpande N, Kumar V, Vary TC, Jefferson LS, et al. Alcohol impairs leucine-mediated phosphorylation of 4E-BP1, S6K1, eIF4G, and mTOR in skeletal muscle. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2003;285(6):E1205-15.

68. Parise G, Yarasheski KE. The utility of resistance exercise training and amino acid supplementation for reversing age-associated decrements in muscle protein mass and function. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2000;3(6):489-95.
69. Roubenoff R. Origins and clinical relevance of sarcopenia. *Canadian journal of applied physiology = Revue canadienne de physiologie appliquee*. 2001;26(1):78-89.
70. European Health Expectancy Monitoring Unit (EHEMU). Estimations of health expectancy at age 65 in European Union countries in 2004. Calculations based on data from SHARE 2004. EHEMU, 2006 June Report No.: Contract No.: 2006_2.

Bilaga 1.

Diagnoskriterier för Frailty antagna av Linda Fried (31) och ESPEN Guidelines 2016 (29)		
Fem kriterier varav minst tre behöver vara uppfyllda:	<ul style="list-style-type: none"> • Ofrivillig viktninskning • Svaghet med minskad muskelstyrka (exempelvis minskad greppstyrka) • Känsla av utmattning/trötthet • Låg fysisk aktivitet • Nedsatt gånghastighet 	
Diagnoskriterier för sarkopeni antagna av ESPEN/EUGMS/IAGG/IANA 2010 och EWGSOP via ESPEN Guidelines 2016 (29)		
Diagnos baseras på dokumentation av kriterie 1 tillsammans med kriterie 2 eller 3;	<ol style="list-style-type: none"> 1. Låg muskelmassa 2. Låg muskelstyrka 3. Låg fysisk funktion 	
Låg muskelmassa definieras som:	T-score värde ≥ 2 SD av medelvärdet hos en ung referenspopulation	Appendikulär muskelmassa $< 5.7 \text{ kg/m}^2$ ♀ $< 7.2 \text{ kg/m}^2$ ♂
Låg muskelstyrka definieras som:	Nedsatt handgreppsstyrka $< 20 \text{ kg}$ ♀ $< 30 \text{ kg}$ ♂	
Låg fysisk funktion definieras som:	4 m gånghastighet $< 0,8$ eller $< 1 \text{ m/sek}$	