

Kan oral vitamin B12-supplementering påverka kognitiv funktion hos äldre?

- En systematisk översiktsartikel

Charlotta Rubin och Anneli Svensson

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Frode Slinde

Examinator: Anna Winkvist

2018-03-28

Sahlgrenska akademien



Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs universitet
Avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition

Sammanfattning

Titel: Kan oral vitamin B12-supplementering påverka kognitiv funktion hos äldre? - en systematisk översiktsartikel
Författare: Charlotta Rubin och Anneli Svensson
Handledare: Frode Slinde
Examinator: Anna Winkvist
Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete: Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum: 2018-03-28

Bakgrund

Med åldern ökar förekomsten av sjukdomar och bristtillstånd vilket påverkar bland annat den kognitiva funktionen. Åldrandet orsakar även förändringar i absorptionsförmåga av till exempel vitamin B12 och uppskattningsvis har 5-20 % av de äldre låga serumkoncentrationer.

Syfte

Syftet med föreliggande systematiska översiktsartikel var att kartlägga evidensen för om oral supplementering med vitamin B12 påverkar kognitiv funktion hos äldre jämfört med placebo.

Sökväg

Systematisk litteratursökning gjordes i databaserna PubMed och Scopus med sökorden "Vitamin B12", "Cyanocobalamin", "Cobalamin", "Dietary supplements", "Cognition", "Cognitive", "Aged" "Elderly" samt "Aged, 80 and over".

Urvalskriterier

Personer ≥ 65 år, placebokontrollerad, oral dos ≥ 650 μg , RCT, vitamin B12 som enda intervention. Studier med en specifik sjukdom hos hela populationen exkluderades.

Datainsamling och analys

Utvalda studier granskades utifrån SBU's mall "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier". Den sammanvägda evidensstyrkan bedömdes med mallen enligt GRADE från Dietistprogrammet, Göteborgs universitet.

Resultat

Två studier från två länder ingick. Populationen utgjordes av 330 personer. Supplementeringen gavs oralt som 1000 μg cyanokobalamin i 24 veckor respektive tolv månader. Resultat analyserades från snarlika ordminnestester. En av studierna visade signifikant förbättring i placebogrupperna i ett av deltesterna men i övrigt påvisades ingen signifikant skillnad i de två studierna.

Slutsats

Den sammanvägda bedömningen visade att det finns måttlig (+++) evidensstyrka för att oral högdossupplementering med vitamin B12 inte har effekt på minnesfunktion mätt med ordminnestester hos äldre med mild eller måttlig brist. Även om studierna inte påvisade effekt på minnesfunktion kan det finnas skäl att ge supplement då brist är vanligt hos äldre.

Nyckelord: Vitamin B12, kognitiv funktion, minne, äldre, oral supplementering

Abstract

Title: Can oral vitamin B12 supplementation affect cognitive function in the elderly?
- A systematic review
Author: Charlotta Rubin and Anneli Svensson
Supervisor: Frode Slinde
Examiner: Anna Winkvist
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits
Date: March 28, 2018

Background

The prevalence of illness and deficiencies increase with age which affects inter alia the cognitive function. The ageing process also causes changes in the absorption capacity of for example vitamin B12 and approximately 5-20% of the elderly have low serum concentrations.

Objective

This systematic review aimed to study the scientific evidence for if oral supplementation with vitamin B12 affects cognitive function in the elderly compared to placebo.

Search strategy

Systematic literature searches were made in the databases PubMed and Scopus using the search terms "Vitamin B12", "Cyanocobalamin", "Cobalamin", "Dietary supplements", "Cognition", "Cognitive", "Aged" "Elderly", "Aged, 80 and over".

Selection criteria

Persons ≥ 65 years, placebo controlled, oral dose ≥ 650 μg , RCT, vitamin B12 as the only intervention. Studies where the whole population had a specific disease were excluded.

Data collection and analysis

The selected studies were reviewed using the "Template for quality of randomized trials" by SBU. The strength of the evidence was assessed using the GRADE template from the programme of dietetics at University of Gothenburg.

Main results

Two studies from two countries were included with a population of 330 people. The supplementation was given orally as 1000 μg cyanocobalamin for 24 weeks or twelve months. The results from two similar word memory tests were analysed. One of the studies showed a significant improvement in the placebo group but there was no other significant improvement in the two studies.

Conclusions

There is moderate (+++) evidence that high dose supplementation with vitamin B12 doesn't affect memory function measured with word memory tests in the elderly with mild or moderate deficiency. Although the studies didn't establish any effect on memory, there could still be reasons for supplementation as deficiencies are common in the elderly.

Keywords: Vitamin B12, cognitive function, memory, elderly, oral supplementation

Förkortningar

CVLT = California Verbal Learning Test

IF = Intrinsic factor

ITT = Intention to treat

MCV = Medelcellvolym av röda blodkroppar

MMA = Metylmalonsyra i serum

MMSE = Mini-Mental State Examination

PP = Per protocol

RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test

RCT = Randomized Controlled Trial

RI = Rekommenderat intag

SBU = Statens beredning för medicinsk utvärdering

UL = Upper level

Innehållsförteckning

Introduktion	6
Problemformulering	8
Syfte	8
Metod	9
Inklusion- och exklusionskriterier	9
Datainsamlingsmetod	9
Databearbetning	11
Granskning av relevans och kvalitet	12
Resultat	13
Enskilda studiers kvalitet	13
Evidensgradering	17
Diskussion	19
Metoddiskussion	19
Tester av minnesfunktion	20
Interventionerna	21
Framtida forskning	23
Slutsats	24
Referenser	24

Introduktion

Medellivslängden i världen ökar vilket påverkar befolkningens åldersstruktur globalt. År 2050 förväntas befolkningsgruppen 65 år och äldre vara 15,6 % jämfört med 7,7 % år 2010 (1). Även Sveriges befolkning växer och åldersgruppen 65 år och äldre beräknas öka med cirka 15 % under de kommande tio åren. År 2060 förväntas det finnas över tre miljoner personer över 65 år vilket är en miljon fler än vad det finns idag (2). Äldre kan kategoriseras och definieras på flera sätt men i föreliggande uppsats används begreppet äldre som 65 år och uppåt då bland annat Statistiska Centralbyrån använder denna klassificering i publikationen *Sveriges framtida befolkning 2017–2060* (2).

Kognitiv hälsa är nära sammanlänkat med hjärnans och nervsystemets funktion vilket inom åldrandeforskningen är ett viktigt område då det identifierats att flertalet neurobiologiska förändringar påverkas av åldrandet (3). Frågan är dock hur mycket av dessa förändringar som är från det biologiska, normala åldrandet i sig och vad som beror på sekundära förändringar från åldrandet som i sin tur ger ökad risk för ohälsa och sjuklighet. Förutom att sjukdomarna i sig kan påverka hjärnan och nervsystemets funktioner så kan även mediciner och annan behandling i sin tur ge upphov till försämring i minne och andra kognitiva funktioner (3).

Kognitiv funktion kan definieras som högre tanke- och minnesförmågor. Hur väl fungerade dessa förmågor är påverkar hur väl en individ förmår anpassa sig efter förändringar i den yttre miljön. Anpassning till förändringar som sker i den biologiska miljön kräver också väl fungerande kognitiv funktion (3). De fysiologiska förändringarna som sker vid åldrandet leder till att hjärnan minskar i storlek. Åldrandet medför också en successiv förlust av nervceller vilket tros vara förklaringen till att bearbetning och reaktion tar längre tid för äldre. Nervcellsförlusterna är särskilt påtagliga i de områden i hjärnan där bland annat minnesfunktionerna finns. Med stigande ålder sker också en förändring i halter av signalsubstanser i nervsystemet (3).

De förändringar som sker vid åldrandeprocessen påverkar kognitiva funktioner i olika stor utsträckning. Mest negativ påverkan sker på så kallade flytande förmågor som inkluderar bland annat arbetsminne, episodiskt minne samt psykisk snabbhet vilka alla är viktiga för informationsbearbetning (3). Arbetsminne är den del av korttidsminnet som används då information behöver hållas aktuell och bearbetas samtidigt. Denna funktion kan testas med sifferrepetitionstest som går ut på att testpersonen ska återge listor med siffror. Inkodning av information och framplockning av minnen fungerar inte lika effektivt hos äldre, vilket är hypotesen till varför det episodiska minnet sviktar med stigande ålder (3). Episodiskt minne kan testas genom att personen fritt ska återge minnen utan att få någon hjälp. Tester på kognition innefattar ofta en tidsbegränsning och inkluderar därmed också faktorn psykisk snabbhet även om dess huvudsakliga syfte är att undersöka verbal förmåga, logisk förmåga, spatial förmåga, problemlösning, beslutsfattande eller minne (3).

Verbal förmåga kan undersökas med test i ordförståelse, talesätt eller synonymer samt test i ordproduktionshastighet (verbal fluency). Problemlösningsförmåga, som innefattar kognitiv flexibilitet och kreativitet, förutsätter att personen ska vara snabb i sina lösningar. Detta kan testas genom att personen så fort som möjligt och utan instruktion ska hitta strategier för att lösa ett problem alternativt finna så många olika lösningar som möjligt. Spatial förmåga kan testas genom att personen ska rita av eller förstå ett mönster (3).

Omkring 10 % av de äldre har låga serumkoncentrationer av vitamin B12 och prevalensen ökar med åldern från cirka 5 % vid 65-års ålder till cirka 20 % vid 80-års ålder (4).

Prevalensen varierar mellan könen och män har i större utsträckning låga serumnivåer jämfört med kvinnor. Variationer finns även för etnisk tillhörighet och låga serumnivåer är vanligare i Europa jämfört med USA (5). Sambandet mellan neuropsykiatriska åkommor och vitamin B12-brist har varit känt sedan sjukdomen pernicios anemi, det vill säga brist på proteinet intrinsic factor (IF), för första gången beskrevs. Det har sedan dess föreslagits att vitamin B12 kan spela en roll vid åldersrelaterad försämring i kognitiv funktion (5). Denna koppling har undersökts i flertalet studier.

Det har påvisats att patienter med låga vitamin B12-nivåer har en ökad risk för cerebrovasculära sjukdomar och kognitiv försämring. Försämrade minnesfunktion hos friska äldre med låga vitamin B12-nivåer har också rapporterats (5). Interventionsstudier som har undersökt relationen mellan vitamin B12 och kognitiv funktion har i stor utsträckning använt en kombination mellan vitamin B6, vitamin B12 och folat. Evidensen baserat på interventionsstudier för effekten av vitamin B12 per se hos friska äldre är däremot tvetydigt (6).

Vitamin B12 utgörs av en grupp kobolt-innehållande föreningar och kobalamin kan användas som synonym till vitamin B12 (6). Vitamin B12 hittas huvudsakligen i animaliska livsmedel som till exempel kött, lever, mejeriprodukter, fisk och skaldjur. Inaktiva föreningar som liknar vitamin B12 hittas däremot främst i växtbaserade livsmedel. Den nordiska kosten innehåller i genomsnitt 6-8 µg vitamin B12 per 10 MJ (6).

Absorptionen av vitamin B12 är en komplex process som sker i flera steg. Vitamin B12 är i maten bundet till proteiner och klyvs från dessa med hjälp av saltsyra och pepsin i magsäcken. Vitamin B12 binds i tunntarmen istället till glykoproteinet intrinsic factor (IF) som utsöndras i magsäcken (5). Vitamin B12 kräver IF för att kunna absorberas via receptorer i ileum. Detta komplex som utgörs av vitamin B12 och IF absorberas i ileum till de röda blodkropparna och frisätts till blodcirkulationen. Från blodcirkulationen tas vitamin B12 upp av levern, benmärgen och andra vävnader. Uppskattningsvis absorberas drygt 50 % av vitamin B12 från kosten hos friska vuxna med normal mag-tarmfunktion (6).

De vanligaste biokemiska markörerna som används för att bedöma vitamin B12-status är medelcellvolym av röda blodkroppar (MCV), koncentrationen av vitamin B12 i plasma, holoTC och metylmalonsyra i serum (MMA). En plasmakoncentration av vitamin B12 under 150 pmol/l anses vara en indikator för brist, men värden mellan 150 pmol/l och 220 pmol/l kan indikera otillräckligt lager av vitamin B12 (6).

Ett tillräckligt lager av vitamin B12 är nödvändigt för normal blodbildning och neurologisk funktion (6). Vitamin B12 behövs för metyleringen av myelin, neurotransmittorer och fosfolipider i membranerna (5). Vitamin B12-brist resulterar därför bland annat i neurologiska symptom på grund av degeneration av ryggraden, hjärnan samt optiska och perifera nerver. Brist på vitamin B12 utvecklas dock generellt bara efter flera år av otillräckligt intag eller framförallt minskad absorption. Brist på grund av otillräckligt intag från kosten förekommer i princip uteslutande hos personer som i många år ätit en strikt vegansk kost utan berikade produkter eller vitamin B12-tillskott (6).

När det gäller brist till följd av minskad absorption förekommer detta främst hos den äldre befolkningen. Äldres malabsorption beror vanligtvis på atrofisk gastrit eller brist på saltsyra i magsäcken. Den otillräckliga mängden saltsyra gör att vitamin B12 inte kan spjälkas från proteinerna i maten och därmed förhindras absorptionen (6). En annan orsak till vitamin B12-

brist hos äldre är pernicios anemi som leder till en minskning eller frånvaro av produktion av intrinsic factor (IF) (5).

I Nordiska Näringsrekommendationerna är rekommenderat intag (RI) 2 µg för äldre, samma som för övriga vuxna. Det saknas tillräcklig evidens för att öka RI för äldre, trots den högre prevalensen av vitamin B12-brist då en sådan ökning av RI inte visat sig kunna korrigera för malabsorptionen från kosten eller brist på intrinsic factor. Dock kan många äldre personer med försämrad mag-tarmfunktion behöva supplementering med vitamin B12 (6).

Det finns inga tydligt definierade negativa effekter av överskott av vitamin B12 och evidensen är otillräcklig för att slå fast en övre gräns för intag (UL) (6). Samtidigt visade en studie som undersökte dosering vid lätt vitamin B12-brist att det krävdes mer än 200 gånger högre supplementeringsdos än rekommenderat intag (RI) för att normalisera värdena. Detta motsvarade i studien en daglig dos på ca 650 till 1000 µg cyanokobalamin då de utgått från RI för Nederländerna - 3 µg (7).

Sverige är det enda landet där en hög dos oral supplementering av vitamin B12 i stor utsträckning används för behandling av bristtillstånd. Under år 2000 fick 13 % av befolkningen över 70-års ålder vitamin B12-supplementering varav två tredjedelar som oral behandling. De flesta patienter i behov av vitamin B12-behandling har sedan introduktionen av orala preparat år 1964 övergått från injektion till hög dos via oralt intag (8).

Även en studie från Storbritannien bekräftade att en oral dos på 1000 µg cyanokobalamin är effektiv i behandling av vitamin B12-brister oavsett orsak till brist. Studien visade också att behandlingen är både effektiv och säker på lång sikt. Oral supplementering var även det som patienterna föredrog enligt studien. Att använda oral supplementering kan avsevärt minska kostnader för primärvården genom att minska behovet av sjuksköterskor för behandling (9). Detta bekräftas också i en studie från Kanada som påvisade sambandet mellan ändrad behandlingsmetod från injektioner till orala supplement och minskade kostnader för hälso- och sjukvården (10).

Problemformulering

Medellivslängden i världen ökar vilket påverkar befolkningens åldersstruktur globalt. Med stigande ålder ökar förekomsten av sjukdomar, bristtillstånd och andra former av ohälsa såsom neurobiologiska förändringar. Allt detta kan påverka äldres kognition. Åldrandet orsakar också förändringar i bland annat absorptionsförmåga. Sambandet mellan bristtillstånd av vitamin B12 och dess påverkan på kognitiv funktion har undersökts i flertalet studier men i och med att effekten av vitamin B12 per se hos äldre inte är helt kartlagd finns ett behov av en sammanställning av bästa tillgängliga forskningen på området.

Syfte

Syftet med föreliggande systematiska översiktsartikel var att kartlägga evidensen för huruvida oral supplementering med vitamin B12 kan påverka kognitiv funktion hos äldre jämfört med placebo.

Metod

Nedan följer beskrivning av söktekniker och evalueringskriterier som används i utformningen av denna systematiska översiktsartikel. Därefter redogörs för hur kvalitetsgranskning och evidensgradering utförts.

Inklusion- och exklusionskriterier

Följande inklusionskriterier användes för urvalet av artiklar vid litteratursökningen: Personer ≥ 65 år, kontrollgrupp med placebobehandling, endast oral supplementering, supplementeringsdos på ≥ 650 μg , endast randomiserade kontrollerade studier, endast artiklar på svenska eller engelska samt att kognitiv funktion undersökts som primärt eller sekundärt utfallsmått.

Följande exklusionskriterier användes för urvalet av artiklar vid litteratursökningen: Studier där interventionen med vitamin B12 kombinerades med andra näringsämnen på ett sådant sätt att effekten av vitamin B12 inte kunde urskiljas (till exempel multivitamin-, omega 3- och folatsupplement), studier där en specifik sjukdom föreligger (till exempel diabetes, demens, Alzheimers) hos hela den undersökta populationen (det vill säga sjukdom används som inklusionskriterie), studieprotokoll samt djurstudier.

Datainsamlingsmetod

Datainsamling gjordes i databaserna PubMed och Scopus. Sökorden som användes redovisas i *tabell 1*. Av sökorden var följande MeSH-termer: *Vitamin B12*; *Dietary supplements*; *Aged*; *Aged, 80 and over*; *Cognition*. Utöver sökning på "*Vitamin B12*" utökades även sökning med synonymerna "*Cyanocobalamin*" och "*Cobalamin*" enligt Svensk MeSH. Detta gjordes för att säkerställa att studier med annan benämning på Vitamin B12 inkluderades i sökresultaten. Då definitionen på "*Aged*" enligt Svensk MeSH är 65 år till och med 79 år kompletterades sökning med "*Aged, 80 and over*" samt synonymen "*Elderly*". Vid de initiala sökningarna eftersträvades att hitta alla studier som undersökt påverkan på kognition. Därför användes de breda begreppen "*cognition*" och "*cognitive*" utan ytterligare begränsning så som *kognitiv funktion* eller *kognitiv förmåga*.

Totalt gjordes fem sökningar varav två i PubMed och tre i Scopus. Resultaten från sökningar med avgränsning och filtrering till RCT och Articles i PubMed respektive Scopus användes vidare i databearbetningen.

Tabell 1. Beskrivning av litteratursökningen

Sökning	Databas	Datum	Sökord	Avgränsningar	Antal träffar*	Antal utvalda artiklar*	Referenser till utvalda artiklar
1	PubMed	22/1-18	("Vitamin B12" OR cyanocobalamin OR cobalamin) AND (dietary supplements OR dietary supplementations) AND (aged OR elderly OR "aged, 80 and over") AND (cognitive OR cognition)		80	4	
2	PubMed	22/1-18	("Vitamin B12" OR cyanocobalamin OR cobalamin) AND (dietary supplements OR dietary supplementations) AND (aged OR elderly OR "aged, 80 and over") AND (cognitive OR cognition)	RCT	29	4 (4)	(11-14)
3	Scopus	22/1-18	("Vitamin B12" OR cyanocobalamin OR cobalamin) AND (dietary supplements OR dietary supplementations) AND (aged OR elderly OR "aged, 80 and over") AND (cognitive OR cognition)		156	4 (4)	
4	Scopus	22/1-18	("Vitamin B12" OR cyanocobalamin OR cobalamin) AND (dietary supplements OR dietary supplementations) AND (aged OR elderly OR "aged, 80 and over") AND (cognitive OR cognition) AND Randomized		65	4 (4)	
5	Scopus	22/1-18	("Vitamin B12" OR cyanocobalamin OR cobalamin) AND (dietary supplements OR dietary supplementations) AND (aged OR elderly OR "aged, 80 and over") AND (cognitive OR cognition) AND Randomized	Articles	47	4 (4)	(11-14)
6		29/1-18	Snowballing		2		(15-16)
Totalt antal studier					78 (27)	4	

RCT: Randomiserad kontrollerad studie.

* Dubletter redovisas inom parentes

Databearbetning

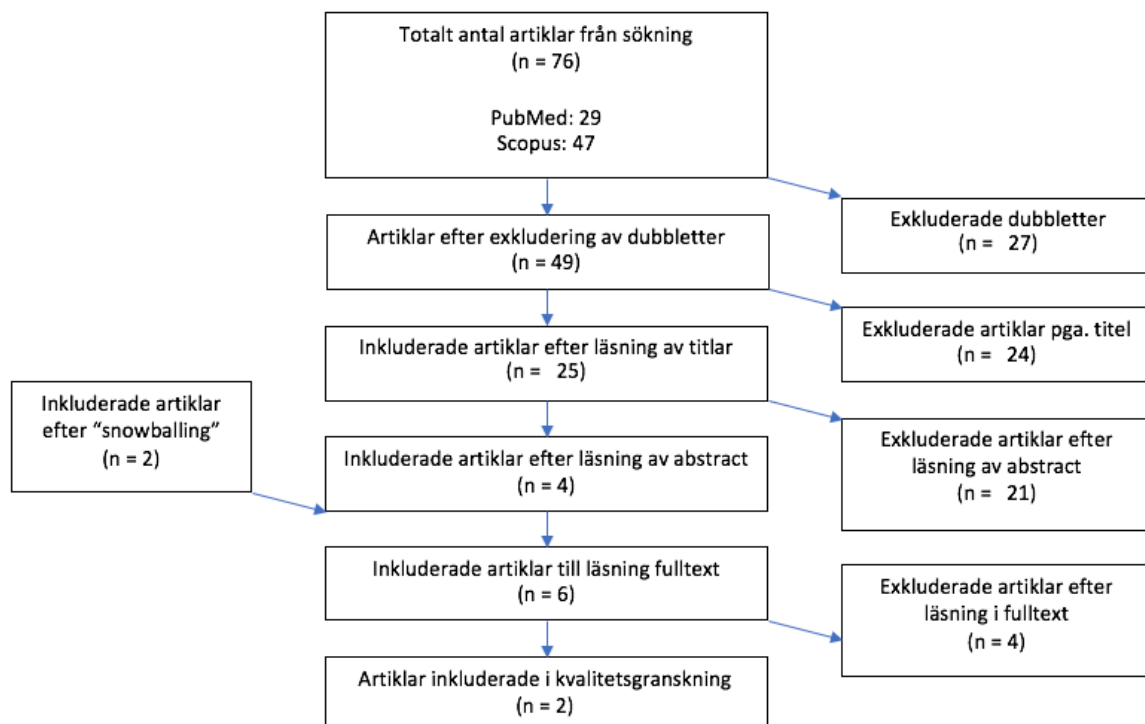
Litteratursökningen gjordes gemensamt av författarna. För att följa databearbetningsprocessen, se *figur 1*. Totalt antal artiklar var 76 stycken när sökningen filtrerats till att endast inkludera RCT och Articles på PubMed respektive Scopus. Av dessa 76 artiklar hittades 29 stycken på PubMed och 47 stycken på Scopus. Därefter identifierades dubletter bland de 76 artiklarna. Kvar återstod två stycken på PubMed och 47 stycken på Scopus, sammanlagt 49 stycken vars titlar granskades utifrån inkluderings- och exkluderingskriterierna. Granskning av artiklarnas titlar gjordes av författarna tillsammans.

Utifrån titlarna exkluderades 24 stycken och 25 stycken behölls. Dessa 25 artiklarnas abstracts granskades enskilt av författarna utifrån inkluderings- och exkluderingskriterierna. Samtliga artiklar som respektive författare identifierade förekom hos båda författarna och totalt valdes fyra stycken ut till att läsas i fulltext. De fyra artiklarna förekom i båda databaser och var därmed dubletter.

Referenslistorna från dessa fyra artiklar användes vidare till snowballing där två nya artiklar identifierades som relevanta för läsning i fulltext - Hvas et al. (15) och Seal et al. (16). Från de då totalt sex artiklarna undersöktes också Similar articles i PubMed, vilket dock inte resulterade i några nya artiklar.

De sex studierna lästes enskilt av författarna i fulltext med syfte att inte påverka varandra i bedömningen av vilka artiklar som skulle tas vidare till kvalitetsgranskning. Av de artiklar som slutligen inkluderades i den systematiska översiktsartikeln kom två från litteratursökningen och ingen från snowballing. Hvas et al. (15) exkluderades då den undersökta populationens ålder understeg inklusionskriteriet ≥ 65 år. Seal et al. (16) exkluderades då supplementeringsdosen 10 och 50 μg understeg inklusionskriteriet ≥ 650 μg . Två av artiklarna (11, 14) visade sig vid genomläsning vara studieprotokoll och exkluderades därför från vidare analys. Ett av dessa studieprotokoll (11) tillhörde en av de utvalda studierna, Dangour et al (12).

Inklusionskriterie för artiklar till denna uppsats var att kognitiv funktion använts som primärt eller sekundärt utfallsmått. I de inkluderade studierna användes snarlika metoder för att mäta minnesfunktion - California Verbal Learning Test (CVLT) och New 15-words test. Utfallsmåttet minnesfunktion mätt med ordminnestester användes till vidare analys då studierna använt snarlika och jämförbara ordminnestest. Utöver minnesfunktion undersöktes kognitiv funktion i de inkluderade artiklarna även i följande neuropsykologiska områden och utfallsmått - uppmärksamhet, tolkning, sensomotorisk hastighet, reaktionstid, exekutiv funktion samt processtid. Resultatet från testerna inom dessa övriga kognitiva områden har dock inte använts till vidare analys på grund av att de inkluderade studierna mätt dessa områden på olika sätt som var svåra att jämföra.



Figur 1. Databearbetningsprocess

Granskning av relevans och kvalitet

Utvalda studier granskades utifrån “Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier”, framtagen av Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) (17). Syftet med att använda mallen är att göra en systematisk och kritisk bedömning av studiernas risk för systematiska fel/bias med avseende på selektion, behandling, bedömning, bortfall, rapportering och intressekonflikt. Risken för bias graderas som låg, medelhög eller hög. Detta kan översättas till vilken kvalitet de enskilda studierna har där låg risk för bias innebär hög studiekvalitet och vice versa. Risken för bedömning-, bortfalls- samt rapporteringsbias bedöms utifrån ett utfallsmått i taget - i föreliggande artikel utfallsmåttet minnesfunktion mätt med ordminnestesterna California Verbal Learning Test (CVLT) respektive New 15-words test.

Granskningen av artiklarna utfördes enskilt av författarna för att sedan diskuteras gemensamt. Slutgiltig bedömning av respektive studie gjordes enligt konsensusprincip. För att bedöma styrkan hos den sammanvägda evidensen för valda artiklar användes mallen “Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE” från Dietistprogrammet, avdelning invärtesmedicin och klinisk nutrition vid Göteborgs Universitet. Utifrån detta underlag gjordes en sammanvägd bedömning av risk för bias, överensstämmelse mellan studierna, överförbarhet, precision och publikationsbias. Evidensstyrkan anges slutligen som hög (++++), måttlig (+++), låg (++) eller mycket låg (+). Även denna bedömning gjordes för ett utfallsmått i taget. Denna bedömning gjordes av författarna gemensamt.

För att undersöka risken för publikationsbias gjordes en sökning i databaser för studieprotokoll. Inga relevanta studieprotokoll hittades på Clinical Trials (11 st) och Controlled-trials (0 st) vid sökning på B12+supplement+cognitive med avgränsning till senior

(66+) och interventional study type. Sökningen resulterade inte i några opublicerade eller pågående studier på området.

Resultat

Nedan följer en beskrivning av de två enskilda studier som kvalitetsgranskats i föreliggande översiktsartikel. Varje enskild studie samt dess utfall och studiekvalitet redovisas också i *tabell 2*.

Enskilda studiers kvalitet

Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial – Eussen et al. (13)

Syftet med studien var att undersöka effekten av daglig oral högdossupplementering av enkom vitamin B12 eller vitamin B12 i kombination med folsyra jämfört med placebo på kognitiv funktion hos äldre med mild vitamin B12-brist och ingen eller måttlig kognitiv nedsättning. Mild vitamin B12-brist definierades som 1) serum vitamin B12-koncentration mellan 100 och 200 pmol/l, eller 2) serum vitamin B12-koncentration mellan 200 och 300 pmol/l, en plasma MMA-koncentration >0.32 $\mu\text{mol/l}$ och en serum kreatininkoncentration <120 $\mu\text{mol/l}$.

Studien genomfördes under 24 veckor. Personerna var ≥ 70 år och rekryterades från olika delar av Nederländerna och bodde hemma eller på ålderdomshem. Individer som själva inrapporterade tidigare vitamin B12-brist, supplementering eller injektioner av vitamin B12 eller folsyra samt sjukdomar eller ingrepp som olika sätt kan påverka absorptionsförmåga exkluderades från studien. Även andra sjukdomar och medicinering som kunde påverka vitamin B12-status och praktiskt genomförande av studien utgjorde grund för exkludering. Screeningverktöget Mini-Mental State Examination (MMSE) användes för att exkludera personer med betydande kognitiv nedsättning (score: <19). Totalt 195 personer randomiserades till tre grupper; vitamin B12, vitamin B12 + folsyra eller placebo. Studien var dubbelblindad. Randomiseringen stratifierades efter MMA-koncentration, ålder, kön och MMSE-score. Inga signifikanta skillnader i baslinjevariabler mellan grupperna observerades.

Eftersom denna översiktsartikel ville undersöka effekten av vitamin B12 per se studerades endast resultaten från vitamin B12-gruppen och placebogruppen. Vitamin B12-gruppen utgjordes av 64 personer varav 15 män och 49 kvinnor. Placebogruppen utgjordes av 65 personer varav 14 män och 51 kvinnor. Personerna i vitamin B12-gruppen fick en daglig dos av 1000 μg vitamin B12 i form av cyanokobalamin. Vitamin B12-supplementet och placebokapseln var identiska i utseende, doft och smak. Personerna var ombedda att bibehålla sin vanliga kost och anteckna i en dagbok sitt intag av kapslar, övrig medicinering och eventuell uppkomst av någon ny sjukdom. Följsamheten kontrollerades genom att räkna antalet oanvända kapslar i slutet av interventionen och verifierades genom att jämföra vad personerna angett i dagböckerna. För personerna som bodde på ålderdomshem kontrollerades intaget av sjuksköterskor istället för via dagböcker.

Kognitiv funktion bedömdes av sex neuropsykologer som använde ett omfattande testbatteri vilket inkluderade områdena *uppmärksamhet, tolkning, sensomotorisk hastighet, minne* och

exekutiv funktion. För att utvärdera området *minne* användes totalt sex olika tester varav tre av testerna användes till vidare analys i föreliggande översiktsartikel. Dessa tre tester utgör tillsammans New 15-words test och kallas "15 Word learning, immediate recall", "15 Word learning, delayed recall" och "15 Word learning, recognition". Testet går ut på att 15 ord läses fem gånger för deltagaren som sedan ska återge orden mellan uppläsningarna. Även fördröjt minne testas genom att de 15 orden ska återges vid senare tillfälle. Omedelbar återgivning kan i testet ge totalt 75 poäng och fördröjd återgivning kan ge 15 poäng, vilket motsvarar ett poäng per återgivet ord i båda testen. Det tredje momentet, "recognition", går ut på att känna igen de 15 ord som använts tidigare i en lista med totalt 30 ord. All analys gjordes på per protocol basis (PP).

Kognitiv funktion i sin helhet förbättrades något i alla interventionsgrupper men de flesta skillnader var inte signifikanta. Det var en signifikant "time X treatment interaction" för området minne ($P = 0,0142$) och förbättringen var signifikant större i placebogrupper ($P = 0,0036$) jämfört med vitamin B12-gruppen. Separata analyser visade dock att det bara var två av de totalt sex minnestesterna som uppvisade denna effekt. "15 Word learning, recognition", vilket analyseras i denna översiktsartikel, visade signifikant förbättring till placebogruppens fördel ($P = 0.0376$). De andra två ordminnestesterna "15 Word learning, immediate recall" och "15 Word learning, delayed recall" visade ingen signifikant skillnad.

Slutsatsen från studien var att 24 veckors oral supplementering med hög dos av vitamin B12 inte gav någon förbättring på området minne eller på kognitiv funktion i stort hos äldre.

Som helhet bedömdes studien ha medelhög risk för systematiska fel/bias. Överlag saknades mycket information i såväl artikeln som studieprotokollet vilket påverkade kvaliteten något negativt. Till exempel saknades tillräcklig information om testet och testets känslighet vilket påverkade risken för bedömningsbias. Det som dock främst påverkade studiens kvalitet var att bortfallet i relation till studiepopulationens storlek var måttligt trots en för deltagarna enkel intervention att genomföra. Eftersom avsaknad av resultat kan bero på bortfall bedömdes risken för bortfallsbias vara medelhög till hög. Studiens kvalitet bedömdes vara medelhög.

Effects of vitamin B-12 supplementation on neurologic and cognitive function in older people: a randomized controlled trial – Dangour et al. (12)

Syftet med studien var att undersöka huruvida oral vitamin B12-supplementering har positiv effekt på neurologisk och kognitiv funktion hos äldre med måttlig vitamin B12-brist och utan anemi. Måttlig vitamin B12-brist definierades som serum vitamin B12-koncentration mellan 107 och 210 pmol/l och hemoglobinkoncentration >110 g/l för kvinnor och >120 g/l för män. Interventionen pågick i tolv månader. Personerna som deltog i studien var ≥ 75 år och kom från sydöstra England i Storbritannien. Personer med demens, epilepsi, pacemaker (eller annat implantat i metall), alkoholberoende eller diabetes samt de som behandlats med vitamin B12-supplementering i någon form de senaste sex månaderna exkluderades från studien. Vidare exkluderades personer boende på ålderdomshem samt de med MMSE-score ≤ 24 .

Minimisering användes vid randomiseringen gällande kriterierna ålder och kön. Deltagarna randomiserades till antingen vitamin B12- eller placebogrupper. Totalt 209 personer randomiserades, 201 personer påbörjade studien och resultatet utgjordes av data från 191 personer. Vitamin B12-gruppen bestod av 99 personer (46 män och 53 kvinnor) och placebogrupper bestod av 102 personer (48 män och 54 kvinnor). Inga signifikanta skillnader i baslinjevariabler mellan grupperna observerades. Studien var dubbelblindad. Personerna i

vitamin B12-gruppen fick en daglig dos av 1 mg vitamin B12 i form av cyanokobalamin. Vitamin B12-supplementet och placebotabletten var identiska i storlek, form, färg, doft och smak. Följsamheten kontrollerades genom att antalet oanvända tabletter räknades vid interventionens slut. Den primära analysen gjordes på intention-to-treat basis (ITT).

Kognitiv funktion bedömdes av en av artikelns författare utifrån områdena *minne*, *processtid*, *reaktionstid* och *exekutiv funktion*. Det huvudsakliga kognitiva utfallsmåttet var minne mätt med ordminnestestet California Verbal Learning Test (CVLT). Syftet med CVLT är att mäta verbal inlärningsförmåga och minne med hjälp av en uppgift som utgörs av upprepade försök med inläring utifrån listade ord (18). Testet kan användas på personer från 16 till 89 år. Den första versionen, CVLT I, utvecklades för att förutom att mäta mängden information som mindes, också mäta hur information lärs in och inhämtas. Testerna utvärderar både omedelbart samt fördröjt minne och igenkänning av två ordlistor. CVLT I utvecklades senare till CVLT II för att anpassas till nya utvecklingar inom området (18). I Dangour et al. (12) användes CVLT I där de summerade totalt ihågkomna ord efter tre upprepningar och antalet ord ihågkomna efter 20 minuter. Listan utgörs av 16 ord som uppläses i bestämd ordning. CVLT skiljer sig från andra verbala inläringstester genom att ordlistorna utgörs av ord från fyra semantiska kategorier och där inga ord efter varandra i följd kommer från samma kategori. Efter varje uppläsning av de 16 orden ombeds testpersonen att återge så många ord som möjligt i valfri ordning. Varje ihågkommet ord ger i testet ett poäng (18).

Förändringen i det primära testet av kognitiv funktion, CVLT, var litet i både vitamin B12- och placebogrupperna. Studien påvisade inte någon effekt på CVLT-resultat efter 12 månaders intervention. Medelskillnaden (time x treatment) i "Total words correct in first 3 trials" var -1,4 ord; vid 95 % konfidensintervall; -2,9 till 0,1 ord. Medelskillnaden (time x treatment) i "Words recalled at delayed recall" var -0,4 ord; vid 95 % konfidensintervall; -1,0 till 0,2 ord. Resultatet är ojusterat för kognitiv funktion vid baseline. Justering för kognitiv funktion, ålder och kön gav inget annat resultat.

Artikelns slutsats var utifrån studiens resultat att det inte kunde påvisas någon effekt av daglig oral vitamin B12-supplementering på kognitiv funktion hos äldre med måttlig vitamin B12-brist och utan anemi.

Som helhet bedömdes studien ha låg risk för systematiska fel/bias. Risken för de olika typerna av bias var alla låga, bland annat tack vare lämplig och bra randomiseringsmetod, hög följsamhet bland deltagarna, litet bortfall, användning av ITT samt ett utförligt studieprotokoll. Studiens kvalitet bedömdes vara hög.

Tabell 2. Beskrivning av studier

	Eussen et al., 2006, Nederländerna	Dangour et al., 2015, Storbritannien
Studie-design	RCT	RCT

<p>Studie- population</p>	<p>I: 64 st (15 män och 49 kvinnor) K: 65 st (14 män och 51 kvinnor)</p> <p>Personer ≥ 70 år. <u>Medelålder:</u> I: 82 ± 5 SD K: 82 ± 5 SD</p> <p>Personerna hade mild vitamin B12-brist</p> <p><u>MMSE score</u> Personer med score < 19 exkluderades</p>	<p>I: 99 st (46 män och 53 kvinnor) K: 102 st (48 män och 54 kvinnor)</p> <p>Personer ≥ 75 år. <u>Medelålder</u> I: $79,9 \pm 3,5$ SD K: $80,1 \pm 3,7$ SD</p> <p>Personerna hade måttlig vitamin B12 brist, utan anemi</p> <p><u>MMSE score</u> Personer med score ≤ 24 exkluderades</p>
<p>Intervention</p>	<p>Duration 24 veckor 1 kapsel per dag</p> <p>I: Kapsel med 1000 μg vitamin B12 (cyanokobalamin) K: Placebo</p>	<p>Duration 12 månader 1 tablett per dag</p> <p>I: Tablett med 1 mg vitamin B12 (cyanokobalamin) K: Placebo</p>
<p>Effektmått</p>	<p>= Minnesfunktion mätt med ordminnestester</p> <p><u>15 Word learning, immediate recall (max 75 p):</u> I: Medelvärde i poäng \pm SD (n) Pre: $30,9 \pm 11,7$ (54) Post: $35,2 \pm 12,1$ (53)</p> <p>K: Medelvärde i poäng \pm SD (n) Pre: $30,0 \pm 10,3$ (57) Post: $35,7 \pm 11,1$ (56)</p> <p>Ingen signifikant skillnad mellan I och K (P = n.s.)</p> <p><u>15 Word learning, delayed recall 15 poäng (max 15 p):</u> I: Medelvärde i poäng \pm SD (n) Pre: $4,8 \pm 3,6$ (54) Post: $5,5 \pm 3,9$ (53)</p> <p>K: Medelvärde i poäng \pm SD (n) $5,1 \pm 3,0$ (57) $6,1 \pm 3,9$ (55)</p> <p>Ingen signifikant skillnad mellan I och K (P = n.s.)</p> <p><u>15 Word learning, recognition (max 30 p):</u></p>	<p>= Minnesfunktion mätt med ordminnestester</p> <p><u>California Verbal Learning test, Total words correct in first 3 trials</u> I: Medelvärde i poäng \pm SD (n) Pre: $22,8 \pm 6,0$ (99) I: Medelvärde i poäng \pm SE (n) Post: $23,9 \pm 0,7$ (91)</p> <p>K: Medelvärde i poäng \pm SD (n) Pre: $22,0 \pm 6,5$ (102) K: Medelvärde i poäng \pm SE (n) Post: $24,6 \pm 0,7$ (93)</p> <p>Medelskillnad (time X treatment): -1,4 ord; 95 % CI; -2,9 till 0,1 ord (P = n.s.)</p> <p><u>California Verbal Learning test, Words recalled at delayed recall</u> I: Medelvärde i poäng \pm SD (n) Pre: $7,3 \pm 2,6$ (99) I: Medelvärde i poäng \pm SE (n) Post: $7,5 \pm 0,3$ (91)</p> <p>K: Medelvärde i poäng \pm SD (n) Pre: $7,0 \pm 3,1$ (102) K: Medelvärde i poäng \pm SE (n) Post: $7,7 \pm 0,4$ (93)</p>

	<p>I: Medelvärde i poäng ± SD (n) Pre: 25,9 ± 3,6 (54) Post: 26,6 ± 3,7 (53)</p> <p>K: Medelvärde i poäng ± SD (n) Pre: 25,3 ± 4,4 (57) Post: 27,0 ± 3,6 (55)</p> <p>Signifikant skillnad mellan I och K till placebogruppens fördel (P = 0,0376)</p>	<p>Medelskillnad (time X treatment): - 0,4 ord; 95 % CI; -1,0 till 0,2 (P = n.s.)</p>
Övriga utfallsmått	Ingen signifikant förändring undantaget minnestestet ”Digit span backward” till placebogruppens fördel	Ingen signifikant förändring
Bortfall	Bortfall (analys av utfallsmått Minne) I: 11 st (17 %) n = 64 K: 10 st (15 %) n = 65 Totalt bortfall 21 st (n = 129)	Bortfall för samtliga utfallsmått <5 %
Bieffekter	Inga biverkningar har angetts	Inga biverkningar har angetts
Compliance	Compliance: 99 %	Compliance: >97 %
Studiekvalitet	Medelhög	Hög

RCT: Randomiserad kontrollerad studie, I: Interventionsgrupp, K: Kontrollgrupp, CI; Konfidensintervall, SE: Standard Error

Evidensgradering

Evidensgradering genomfördes för utfallsmåttet minnesfunktion mätt med ordminnestester. Resultatet redovisas i *tabell 3*. De två studierna som ingick i den sammanvägda bedömningen var av medelhög respektive hög kvalitet. Studierna var båda RCT-studier varför bedömningen utgick från (++++), det vill säga hög evidensstyrka. Nedan redovisas graderingen av de inkluderade aspekterna risk för bias, överensstämmelse mellan studierna, överförbarhet, precision och publikationsbias.

Risk för bias

Risk för bias identifierades framförallt i områdena bortfallsbias och bedömningsbias. I Eussen et al. (13) var bortfallet måttligt och berodde huvudsakligen på sjukdom. Bortfallet var lika stort i interventions- respektive placebogruppen men det totala bortfallet var inte tillfredsställande lågt i förhållande till populationens storlek. Utfallet minne är subjektivt och känsligt vilket medför en begränsning i att objektivt mäta minne med ett okänsligt test. Sett till den sammanvägda bedömningen medför dessa risker för bias en nedgradering med ett steg (-1).

Överensstämmelse mellan studierna

Inga större problem identifierades gällande överensstämmelse mellan studierna. Studierna kom fram till samma resultat och påvisade ingen signifikant skillnad mellan intervention och kontroll för hela utfallsmåttet minne mätt med ordminnestester. Studierna var i stort sett likartade med avseende på population i den mån att skillnaderna troligen inte har haft effekt på utfallet. Interventionstiden skilde sig åt mellan studierna, 24 veckor mot tolv månader, men själva interventionerna var i övrigt mycket likartade gällande till exempel kontrollgrupp och dosstorlek. Studierna gjordes av olika forskargrupper. Dock var en av författarna med i båda grupper.

Överförbarhet

Studiernas överförbarhet bedömdes vara utan osäkerhet. Förbättrad kognitiv funktion och minne är definitivt värdefullt för äldres livskvalité. Underlaget är generaliserbart och relevant för svenska förhållanden. Populationen är jämförbar och interventionen är högst relevant då oral supplementering i dagsläget redan är praxis i behandling av vitamin B12-brist.

Precision

Det finns vissa problem med precision men inte så allvarliga att det skulle medföra nedgradering. Det är oklart huruvida interventionstidstiden är tillräckligt lång då studierna inte uppvisat någon effekt.

Publikationsbias

Studierna gjordes i olika länder av olika forskargrupper. Dock var en av författarna med i båda grupper. I bedömningen ingick en kontroll av vilka studier som finns registrerade och inga relevanta studieprotokoll hittades på Clinical Trials (11 st) och Controlled-trials (0 st) vid sökning på B12+supplement+cognitive med avgränsning till senior (66+ år) och interventional study type. Sökningen resulterade inte i några opublicerade eller pågående studier på området. Dangour et al. (12) fick supplementen från ett företag men i och med att studien visade ett icke-resultat minskar risken avsevärt att detta orsakat bias. Dessutom anges det i studien att sponsorerna inte kunnat påverka någon del av studien. Den sammanvägda risken för publikationsbias bedöms som låg.

Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att oral supplementering med vitamin B12 inte påverkar utfallet minnesfunktion mätt med ordminnestester hos äldre med mild till måttlig vitamin B12-brist (måttlig evidensstyrka, +++).

Tabell 3. Evidensstyrka

	Effektmaß; Minnesfunktion mätt med ordminnestester
--	---

Antal studier	2 st RCT
Risk för bias	Allvarliga begränsningar (-1)
Överensstämmelse	Inga problem
Överförbarhet	Ingen osäkerhet
Precision	Inga problem
Publikationsbias	Inga problem
Evidensstyrka	Måttlig (+++)

Diskussion

De två randomiserade kontrollerade studierna som granskas i denna systematiska översiktsartikel utgör tillsammans i nuläget den bästa tillgängliga forskningen på sambandet mellan minnesfunktion mätt med ordminnestester och oral supplementering av vitamin B12 hos äldre. Den sammanvägda bedömningen visar att det finns måttlig (+++) evidensstyrka för att oral högdossupplementering med vitamin B12 inte har effekt på minnesfunktion mätt med ordminnestester hos äldre med mild eller måttlig vitamin B12-brist. I denna artikel granskas det dock inte huruvida oral vitamin B12-supplementering har effekt på kognitiv funktion vid sjukdomstillstånd såsom diabetes, demens och Alzheimers. Andra kognitiva områden än minne granskas inte i föreliggande artikel på grund av att de inkluderade studierna mätt dessa områden på olika sätt vilket gör dem svåra att jämföra. De övriga områdenas resultat påvisade inte heller några signifikanta skillnader undantaget minnestestet ”Digit span backward” till placebogruppens fördel.

Metoddiskussion

De två studierna som inkluderades i denna artikel överensstämde med inklusions- och exklusionskriterierna. En supplementeringsdos på $\geq 650 \mu\text{g}$ användes som inklusionskriterie eftersom en dosstudie visat att det krävs mer än 200 gånger högre supplementeringsdos än rekommenderat intag (RI) för att normalisera värdena vilket motsvarar ca 650 till 1000 μg cyanokobalamin (7). Seal et al. (16) exkluderades under databearbetningen då supplementeringsdosen (10 och 50 μg) understeg inklusionskriteriet. Hade Eussen et al. (13) eller Dangour et al. (12) påvisat resultat av supplementeringsdoserna 1000 μg hade Seal et al. (16) dock varit intressant att inkludera för att undersöka ett eventuellt dos-responssamband.

I denna översiktsartikel ämnades att undersöka en frisk population ≥ 65 år vilket var orsaken till att studier där populationen definieras utifrån en sjukdom som diabetes, demens och Alzheimers exkluderades. Diabetiker löper en högre risk att drabbas av en sekundär vitamin B12-brist på grund av medicinering med metformin. Diabetes är även kopplat till neuropati, vaskulär demens och Alzheimers (19). Vad gäller kriteriet för ålder ≥ 65 år användes den allmänt vedertagna definitionen av äldre i Sverige som hittats till exempel i publikationen *Sveriges framtida befolkning 2017-2060* (2). Däremot har författarna inte funnit att någon svensk myndighet anger varken tydlig bakgrund eller hälsorelaterad motivering till varför åldersgränsen dras specifikt vid 65 år.

Avgränsning gällande publikationsår användes inte som inklusions- eller exklusionskriterie då det ansågs viktigare att hitta bra studier som specifikt undersökt vitamin B12-supplementering som enskild intervention. Resultatet blev då att Eussen et al. (13) är nio år äldre Dangour et al. (12), något som kan ha lett till att Dangour et al. (12) har ett mycket tydligare studieprotokoll och anger information som efterfrågas i mallar för granskning av studiekvalitet och evidensstyrka som exempelvis SBUs "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier" (17). Eussen et al. (13) kan ha uppfyllt samma kvalitetskriterier som Dangour et al. (12) men inte uttryckligen redogjort för det. Detta kan ha resulterat i att Dangour et al. (12) bedömts ha en högre studiekvalitet än Eussen et al. (13) trots att den verkliga kvalitén inte nödvändigtvis skiljer sig åt.

Att översiktsartikeln är gjord med systematisk metod enligt SBU är en styrka men samtidigt är granskningen gjord av två oerfarna författare. Sökorden som användes i litteratursökningen valdes för att säkerställa att all relevant litteratur skulle täckas in. Även snowballing från databaserna och de utvalda artiklarnas referenslistor genomfördes för att ytterligare vidga sökningen. En viss osäkerhet finns alltid att enskilda studier kan ha missats till exempel på grund av att studien haft missvisande titel, felaktig kodning med MeSH-termer eller att studien varit så ny att den ännu inte blivit MeSH-kodad i databaser. Användandet av MeSH-termer i sig kan också vara begränsande, varför även synonymer inkluderades som sökord för att säkerställa en mer omfattande sökning.

En begränsande faktor vid litteratursökningen var att några av primärkällorna var mycket svårtillgängliga. Denna svaghet gäller för föreliggande systematiska översiktsartikel men också för de granskade studiernas minnestestmetoder eftersom det saknades tillräckligt med information. Primärkällan om metoden CVLT i Dangour et al. (12) var från 1987 och gick endast att få tag i mot betalning och via beställning från USA. Även primärkällan för metoden New 15-words test i Eussen et al. (13) var problematisk då den endast fanns på originalspråk (holländska) och även den måste beställas från utlandet. Vid sökning efter mer information om testmetoden New 15-words test upptäcktes dock i van der Werf et al. (20) att det är den holländska versionen av testet Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT). Detta underlättade det fortsatta arbetet för att finna till exempel information om testets känslighet.

Tester av minnesfunktion

Utfallet minnesfunktion är i sig subjektivt och känsligt men testmetoderna kan trots detta vara mer eller mindre okänsliga och objektiva. Skillnaden däremellan är viktiga att ha i beaktning vid utvärdering av testmetoderna som i förlängningen påverkar studiernas kvalitet.

Att mäta kognition är komplext. Minnet är känsligt för såväl yttre omständigheter som sjukdomar och funktionsnedsättningar (3). Prestationen på minnestesterna kan ha varit påverkade av sådana störningsmoment och i Eussen et al. (13) angavs att några av studiedeltagarna faktiskt var för trötta för att kunna genomföra alla av kognitionstesterna. Därför kan det vara problematiskt att de inkluderade studierna mätt kognition vid endast två tillfällen. Samtidigt bör sådana faktorer påverka både interventions- och kontrollgruppen i lika stor uträkning och erbjuder därmed inte någon förklaring till studiernas icke-resultat. I Eussen et al. (13) exkluderades personer med allvarliga hörselnedsättningar eftersom dessa personer kan ha svårt att uppfatta auditiv information som ingick i studiens minnestester (3). Detta är en styrka i studien då det minskar risken att resultatet på testerna beror på hörseln snarare än minnesfunktion.

Det hade varit fördelaktigt i bedömningen av ordminnestesternas känslighet om det funnits angivet i artiklarna huruvida testerna hade någon tidsbegränsning för deltagarnas återgivning av ord. I kognitiva tester är tidsbegränsning en av anledningarna till att äldre överlag presterar sämre än yngre. Detta medför att även om tester kan vara ämnade att mäta minne kan resultatet påverkas av att studiedeltagarens psykiska snabbhet kan vara försämrade (3).

Testernas känslighet är särskilt viktigt att beakta på grund av att ingen av studierna påvisar signifikant effekt av interventionen och det är därmed relevant att diskutera huruvida detta resultat beror på svagheter i testen. En styrka är att det i båda de inkluderade studierna inte använts testmetoder som utvecklats av respektive forskargrupp. Detta gör metoderna mer tillförlitliga eftersom det minskar risken för att den som utfört testerna är partisk eller kan påverka studieupplägget. I Dangour et al. (12) användes CVLT som testmetod vilket är en av de mest använda neuropsykologiska testen i Nordamerika (21). Resultatet från en studie som syftade till att undersöka denna metods tillförlitlighet ger stöd till test-retest reliabilitet hos CVLT II och förstärker därför användbarheten av testet (21). New 15-words test i Eussen et al. (13) är den holländska versionen av RAVLT (20) som är ett vanligt förekommande neuropsykologiskt test på kognition (22). Schoenberg et al. (22) hänvisar till flertalet studier som visat att RAVLT är en känslig metod för verbal inlärning och minne. Eussen et al. (13) motiverade sitt val av New 15-words test som testmetod med att det visat sig vara känsligt för effekter av B-vitaminbehandling och åldrande i tidigare studier.

Vad gäller minnestester är "learning effect" viktigt att beakta. I Eussen et al. (13) förbättrades kognitiv funktion något i alla interventionsgrupper, men de flesta skillnader var inte signifikanta. Risken för learning effect ansågs vara liten då parallella tester användes varför den förbättrade kognitiva funktionen troligtvis inte kan härledas till learning effect. En eventuell learning effect bör också förekomma lika mycket i både placebo- och interventionsgrupp eftersom identiska tester utfördes på dessa grupper.

Interventionerna

En styrka med de inkluderade studierna är att deras kontext, Storbritannien och Nederländerna, är väl överförbar till Sverige. Att det är oral supplementering, vilket som tidigare nämnts redan är praxis i Sverige, ökar överförbarheten ytterligare (8). En studie av Nyholm et al. (9) vars syfte var att undersöka huruvida Storbritannien kan förändra sina rutiner för vitamin B12-supplementering till äldre, är svensk praxis förebilden. Denna studie styrker därmed att interventionerna i denna översiktsartikel är överförbar mellan länderna. Oral supplementering har också visat sig vara fördelaktigt sett till social hållbarhet då det medför lägre sjukvårdskostnader jämfört med injektioner (9, 10).

Då den främsta orsaken till vitamin B12-brist bland äldre är malabsorption kan valet av oralt supplement istället för injektioner diskuteras. Å andra sidan har flertalet studier påvisat att den orala dosen som använts i de inkluderade studierna är tillräckligt hög för att kompensera för äldres försämrade absorptionsförmåga och för att korrigera vitamin B12-brist (7, 9). Studien av Nyholm et al. (9) gjordes i Storbritannien för att undersöka utfallet av en övergång från injektioner till oral supplementering, med Sverige som föregångsland, visar också på att oral supplementering är användbart som metod. Dessutom visade både Eussen et al. (7) och Nyholm et al. (9) i respektive studiers biokemiska mått (till exempel serum vitamin B12-koncentration, holoTC och MMA) att doserna varit tillräckliga för att korrigera studiedeltagarnas bristtillstånd. Därför är det en styrka att de båda inkluderade studierna använde en supplementeringsdos på 1000 µg. I och med att det inte finns en övre gräns för

intag (UL) (6) anses dosen vara säker att inta för studiedeltagarna och medför därmed ingen svaghet i studierna. Samtidigt diskuterar författarna i de inkluderade studierna att dosen ändå kan ha varit otillräcklig.

I Eussen et al. (13) diskuterades huruvida en långvarig brist (>6 månader) kan leda till en icke reversibel kognitiv nedsättning på grund av att det hunnit uppkomma en mer omfattande neurologisk skada och därför oförmåga att reparera neuroner. Effekterna av vitamin B12-supplement kan alltså vara påverkat av varaktighet och svårighetsgrad av kognitiv nedsättning (12, 13). Dangour et al. (12) lyfte också fram att effekten av behandling med vitamin B12-supplement vid *allvarlig* brist beror på dels svårighetsgraden på bristtillstånd samt hur länge bristen funnits. Samma samband antas också föreligga hos individer med måttlig brist, som hos studiedeltagarna i Dangour et al. (12). Frågan är om det möjligen krävs ytterligare högre dos, längre varaktighet av intervention och/eller intervention innan en för allvarlig brist uppstår för att reparera skador från ett långvarigt bristtillstånd i och med att det är oklart hur länge studiedeltagarna i de inkluderade studierna haft vitamin B12-brist. Att sätta in intervention innan brist uppstår kan också vara lämpligt på grund av att majoriteten av äldre personer med låga serumnivåer av vitamin B12 inte uppvisar symtom på brist även om hälften av dem har signifikant vitamin B12-brist (5). Att sätta in förebyggande intervention skulle då möjligtvis förhindra att kognitiv nedsättning till följd av vitamin B12-brist ens uppstår. Rätten till hälsa är en mänsklig rättighet enligt FNs allmänna förklaring om de mänskliga rättigheterna och i detta ingår att staterna är skyldiga att arbeta med prevention för att på så sätt uppnå bästa möjliga hälsa för alla (23). Dock lyfts inte äldre som en enskild grupp i FNs förklaring. I en motion till riksdagen föreslogs dock att den svenska regeringen bör arbeta för just en FN-konvention om rättigheter för äldre (24).

Interventionstiden är ytterligare en faktor som kan ha påverkat icke-resultatet i de inkluderade studierna. I Eussen et al. (13) menade författarna å ena sidan att deras interventionstid var längre jämfört med tidigare studier, men å andra sidan att 24 veckor ändå kan ha varit otillräckligt för att se fördelaktiga effekter från supplementering. Detta diskuterades även i Dangour et al. (12) där författarna menade att det kan ta flera år av supplementering innan effekt kan påvisas.

I de Nordiska Näringsrekommendationerna anges plasmakoncentrationer av vitamin B12 som indikator på brist respektive tillräckligt lager (6). Dock saknas det i dagsläget konsensus för definitionen samt gränsvärden för vitamin B12-brist och vilka metaboliter som ska användas (7). Författarna ser det som en styrka att de inkluderade studierna trots detta definierar vitamin B12-brist till sina inklusionskriterier väldigt lika även om dess benämningar (mild respektive måttlig brist) skiljer sig åt. Skillnaderna i definition är så pass små att de inte bedöms ha kunnat påverka det sammanvägda resultatet.

I sammanvägningen bedöms under "Precision" huruvida storleken på studiepopulationen kan påverka evidensstyrkan. Dangour et al. (12) lyfte i sin diskussion att populationen kan ha varit för liten för att upptäcka en mindre förändring men författarna bedömer ändå att populationerna (195 respektive 209) kan anses vara förhållandevis stora. I både Dangour et al. (12) och Eussen et al. (13) redogjordes för power men för andra utfallsmått än minne. Gränserna för exklusion gällande MMSE-score var olika mellan studierna (<19 respektive ≤24) vilket kan ha lett till att Eussen et al. (13) haft studiedeltagare med sämre kognitiv status vid baseline. Studien av Eussen et al. (13) är nio år äldre vilket gör att klassificeringen av MMSE-score och kognitiv status kan ha ändrats och i dagsläget i Sverige visar resultat under score 24 av 30 på demenssjukdom (25). Dangour et al. (12) lyfte att studiepopulationen kan

ha varit "för frisk", för kognitivt opåverkade vid baseline och troligen hade mindre gynnsam effekt av vitamin B12-supplementering för att resultatet ska vara generaliserbart till äldre över lag. Detta är en svaghet i Dangour et al. (12) då det bör tas i beaktning att många äldre är multisjuka. Å andra sidan lyfte författarna i Dangour et al. (12) att deras studie var designad för att upptäcka fördelar av vitamin B12-supplement hos äldre oberoende av deras baselinevärden för kognitiv funktion.

Som tidigare beskrivet finns skillnader mellan män och kvinnors serumnivåer av vitamin B12 men skillnader finns även mellan könen gällande kognitiv funktion. Förklaringar till detta har eftersökts i såväl biologiska som psykosociala skillnader. Faktorer som visat sig påverka könsskillnader är till exempel utbildningsnivå (3). I både Dangour et al. (12) och Eussen et al. (13) har information om utbildningsbakgrund efterfrågats under rekryteringsprocessen vilket i sammanhanget därför känns relevant. Kvinnors generellt längre livslängd är en ytterligare faktor som har betydelse för könsskillnaderna då gemene kvinna är längre från död än en man i motsvarande ålder. Avstånd till död tros vara relaterad till kognitiv prestation vilket gör att äldre kvinnor kan förväntas ha bättre minne än jämnåriga män (3).

I studierna användes placebo som kontrollgrupp vilket ger styrka till resultaten. Placebogruppen i Eussen et al. (13) uppvisade faktiskt signifikant bättre resultat i ett av testerna ("15 Word learning, recognition") jämfört med interventionsgruppen. Detta påvisar också tydligt att studien de facto var dubbelblindad.

I både Eussen et al. (13) och Dangour et al. (12) är slutsatserna att vitamin B12 inte har någon effekt på kognitiv förmåga eller minnesfunktion. För att kunna dra denna slutsats krävs att inga misstankar finns om att icke resultat beror på till exempel bortfall då interventionen varit enkel att genomföra för deltagarna. Trots detta var bortfallet måttligt i Eussen et al. (13) vilket var en av de faktorer som nedgraderade den sammanvägda evidensstyrkan. Interventionerna var i princip identiska i de båda inkluderade studierna och att interventionen anses vara enkel för deltagarna att genomföra kan också härledas till Dangour et al. (12) där författarna menade att studien var designad just för att minimera olägenheter för deltagarna. Författarna menade också att detta visade sig vara framgångsrikt då compliance var mycket högt. Att compliance i såväl Eussen et al. (13) som Dangour et al. (12) var mycket hög tyder på att svårighetsgraden på själva interventionen inte orsakade bortfallet. I Eussen et al. (13) angav författarna vidare att det måttliga bortfallet till största del beror på sjukdom. I och med att en sjukdom kan påverka studiedeltagarens både fysiska och psykiska tillstånd och göra det svårt att genomföra minnestester anser vi att detta är acceptabla skäl till att Eussen et al. (13) använt sig av PP istället för ITT. Även om själva interventionen, att ta en tablett om dagen och föra dagbok, är enkelt att genomföra kan själva deltagandet i studien ändå innebära en påfrestning. Därmed kan deltagande i en studie och genomförande av olika tester orsaka bortfall oberoende av den faktiska interventionen.

Sammanfattningsvis hade endast en av de två studierna, Eussen et al. (13), ett potentiellt bytande bortfall som dessutom endast var måttligt samt hade adekvata skäl. Därför är bedömningen att bortfallet drar ner den sammanvägda evidensstyrkan något i och med att det medför en risk att icke-resultatet de facto beror på bortfallet i sig men att nedgraderingen endast var ett steg på grund av storlek och skäl till bortfall samt den höga följsamheten.

Framtida forskning

Även om de två inkluderade studierna i denna översiktsartikel inte påvisar signifikant effekt av interventionen kan det ändå finnas ett värde i fortsatt forskning på området. Som tidigare diskuterat kan bland annat det måttliga bortfallet, en otillräcklig dos för populationens hälsotillstånd eller för kort interventionstid vara anledningen till resultatet. Långsiktiga studier med ett mer preventiv syfte hade därför varit av värde i och med den växande äldre populationen och den kognitiva nedsättningens påverkan på såväl livskvalitet för de drabbade som för samhällets kostnader.

Majoriteten av de studier som vi hittade vid litteratursökningen exkluderades eftersom interventionerna inte bara undersökte effekten av vitamin B12 utan i kombination med bland annat multivitamin, omega 3 och folsyra. I framtida forskning önskas därför fler studier som specifikt undersöker effekten av vitamin B12. För att framtida studier ska bli mer jämförbara och generera generaliserbara slutsatser skulle det även vara betydelsefullt att fastställa konsensus kring definitionen av vitamin B12-brist. Det hade också varit önskvärt att framtida forskning använder sig av konsekvent samma standardiserade testbatterier för ökad jämförbarhet.

Slutsats

Artikeln baserades på två stycken randomiserade kontrollerade studier som tillsammans i nuläget utgör den bästa tillgängliga forskningen på området. Den sammanvägda bedömningen visade att det finns måttlig (+++) evidensstyrka för att oral högdossupplementering med vitamin B12 inte har effekt på minnesfunktion mätt med ordminnestester hos äldre med mild eller måttlig vitamin B12-brist. Även om studierna inte påvisade effekt på minnesfunktion kan det ändå finnas skäl att rekommendera vitamin B12-supplement då bristtillstånd är vanligt hos äldre främst på grund av malabsorption. Effekterna av vitamin B12-supplementering innan brist uppstått, innan bristen pågått under en lång tid eller då bristen gett upphov till kognitiva påföljder är dock inte undersökt i de inkluderade studierna. Det kan därför finnas ett värde i att framtida forskning fokuserar på prevention av brister och därmed hur detta potentiellt kan förhindra att kognitiv nedsättning uppstår till följd av bristtillstånd. Att förebygga näringsbrister hos äldre är viktigt att prioritera då detta i förlängningen kan leda till negativ påverkan på hälsa och livskvalitet.

Referenser

1. Statistiska Centralbyrån (SCB). Internationella översikter. Statistisk årsbok 2014. [Internet].

2. Statistiska Centralbyrån (SCB). Sveriges framtida befolkning 2017-2060 (BE 18 SM 1701). [Internet]; 2017-04-12.
3. Statens offentliga utredningar (SOU). Kognitiv hälsa och funktion under åldrandet: Pensionsåldersutredningen (S 2011:05). Stockholm; 2012.
4. Hin H, Clarke R, Sherliker P, Atoyebi W, Emmens K, Birks J, et al. Clinical relevance of low serum vitamin B12 concentrations in older people: the Banbury B12 study. *Age and ageing*. 2006;35(4):416-22.
5. Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin B12 for cognition. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003(3):Cd004326.
6. Nordic Council of Ministers. *Nordic Nutrition Recommendations 2012: integrating nutrition and physical activity*. Copenhagen: Nordic Council of Ministers; 2014.
7. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, Schneede J, Ueland PM, Hoefnagels WH, et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. *Archives of internal medicine*. 2005;165(10):1167-72.
8. Nilsson M, Norberg B, Hulldin J, Sandstrom H, Westman G, Lökk J. Medical intelligence in Sweden. Vitamin B12: oral compared with parenteral? *Postgraduate medical journal*. 2005;81(953):191-3.
9. Nyholm E, Turpin P, Swain D, Cunningham B, Daly S, Nightingale P, et al. Oral vitamin B12 can change our practice. *Postgraduate medical journal*. 2003;79(930):218-20.
10. van Walraven C, Austin P, Naylor CD. Vitamin B12 injections versus oral supplements. How much money could be saved by switching from injections to pills? *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2001;47:79-86.
11. Dangour AD, Allen E, Clarke R, Elbourne D, Fasey N, Fletcher AE, et al. A randomised controlled trial investigating the effect of vitamin B12 supplementation on neurological function in healthy older people: the Older People and Enhanced Neurological function (OPEN) study protocol [ISRCTN54195799]. *Nutrition journal*. 2011;10:22.
12. Dangour AD, Allen E, Clarke R, Elbourne D, Fletcher AE, Letley L, et al. Effects of vitamin B-12 supplementation on neurologic and cognitive function in older people: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2015;102(3):639-47.
13. Eussen SJ, de Groot LC, Joosten LW, Bloo RJ, Clarke R, Ueland PM, et al. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(2):361-70.
14. Sanchez H, Albala C, Lera L, Castillo JL, Verdugo R, Lavados M, et al. Comparison of two modes of vitamin B12 supplementation on neuroconduction and cognitive function among older people living in Santiago, Chile: a cluster randomized controlled trial. a study protocol [ISRCTN 02694183]. *Nutrition journal*. 2011;10:100.
15. Hvas AM, Juul S, Lauritzen L, Nexø E, Ellegaard J. No effect of vitamin B-12 treatment on cognitive function and depression: a randomized placebo controlled study. *Journal of affective disorders*. 2004;81(3):269-73.
16. Seal EC, Metz J, Flicker L, Melny J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral vitamin B12 supplementation in older patients with subnormal or borderline serum vitamin B12 concentrations. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50(1):146-51.
17. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Bilaga 2. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier. *Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården - en handbok* 2014.
18. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*: Oxford University Press; 2006.

19. Kwok T, Lee J, Ma RC, Wong SY, Kung K, Lam A, et al. A randomized placebo controlled trial of vitamin B12 supplementation to prevent cognitive decline in older diabetic people with borderline low serum vitamin B12. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2017;36(6):1509-15.
20. van der Werf SP, Geurts S, de Werd MM. Subjective Memory Ability and Long-Term Forgetting in Patients Referred for Neuropsychological Assessment. *Frontiers in psychology*. 2016;7:605.
21. Woods SP, Delis DC, Scott JC, Kramer JH, Holdnack JA. The California Verbal Learning Test--second edition: test-retest reliability, practice effects, and reliable change indices for the standard and alternate forms. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 2006;21(5):413-20.
22. Schoenberg MR, Dawson KA, Duff K, Patton D, Scott JG, Adams RL. Test performance and classification statistics for the Rey Auditory Verbal Learning Test in selected clinical samples. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 2006;21(7):693-703.
23. Regeringskansliet. Rätten till hälsa [Internet] Stockholm: Regeringskansliet; (citerad 2018-03-05) [Available from: <http://www.manskligarattigheter.se/sv/de-manskliga-rattigheterna/vilka-rattigheter-finns-det/ratten-till-halsa>].
24. Sverige. Riksdagen. FN-konvention om rättigheter för äldre; Motion 2016/17:2814. [Internet] 2016.
25. Socialstyrelsen. MMSE, MMT (Mini Mental State Examination, Mini Mental Test) [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen; okänt år [citerad 2018-02-26]. Available from: http://www.socialstyrelsen.se/evidensbaseradpraktik/sokimetodguidenforsocialtarbete/mmse_mmt.