

Prebiotikan oligofruktos som behandling av övervikt och fetma hos barn

En systematisk översiktsartikel

Johan Lundberg och Mirjam Génétay

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Mette Axelsen

Examinator: Klara Sjögren

2019-04-03

Sahlgrenska akademien



Sammanfattning på svenska

Titel: Prebiotikan oligofruktos som behandling av övervikt och fetma hos barn

Författare: Johan Lundberg och Mirjam Génétay

Handledare: Mette Axelsen

Examinator: Klara Sjögren

Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp

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

Datum: 190403

Bakgrund: Fetma är en folksjukdom som påverkar både livskvalité och livslängd negativt. Det korrelerar starkt med andra kroniska folksjukdomar, exempelvis diabetes, hjärt-kärlsjukdomar och cancer. Sjukdomsbilden är komplex och behandlingsmetoderna idag har varierande effekt med höga återfallsfrekvenser. Fetma och andra följsjukdomar i vuxen ålder är starkt förknippade med fetma under uppväxten. Tidigare studier med prebiotika på vuxna med fetma har gett indikationer på att oligofruktossupplementering skulle kunna ha en effekt på vikten. Forskningen på barn och ungdomar är dock begränsad.

Syfte: Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att undersöka och utvärdera vilka slutsatser man kan dra om effekten av oligofruktossupplementering på vikten vid behandling av övervikt och fetma hos barn.

Sökväg: En systematisk litteratursökning gjordes i PubMed och Scopus 2019-02-03. Sökorden var: inulin*, fructans*, oligosaccharides*, oligofruktose, "drug therapy", "weight loss", "drug effect*", metabol*, overweight, obesity, adiposity, obese, child*, adolescent, Pediatric*, Random*, Blind*, RCT.

Urvalskriterier: Inklusionskriterier var RCT studier med barn och ungdomar mellan 7-18 år med BMI >85^e percentilen. Interventionen skulle ske med oligofruktos- eller oligosakaridsupplementering mot relevant placebo substans. Exklusionskriterier var inflammatorisk tarmsjukdom och/eller celiaki och behandling med probiotika, synbiotika eller antibiotika.

Datansamling och analys: Artiklar sorterades bort på titel och abstract av två oberoende granskare. Inkluderade studier granskades i fulltext. Kvalitetsgranskningen gjordes med hjälp av SBUs "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier". Evidensstyrkan för varje utfallsmått graderades enligt GRADE.

Resultat: Två RCT studier uppfyllde kriterierna. Båda studierna bedömdes ha hög studiekvalité och hade likartade populationer, interventioner och placebo. En studie visade på signifikant viktminskning vid intag av oligofruktos. Den andra visade ingen signifikant skillnad.

Slutsats: Ingen slutsats kunde dras om oligofruktos har en effekt på vikt förändring i z-score hos överviktiga barn i åldern 7-18 år efter 12-16 veckor eftersom olika studier med samma bevisvärde kom fram till skilda resultat (+++). Ingen slutsats kunde dras om oligofruktos sänker den totala viktökningen hos överviktiga barn i åldern 7-18 år efter 12-16 veckor eftersom olika studier med samma bevisvärde kom fram till skilda resultat (++)

Nyckelord: Prebiotika, prebiotikasupplement, inulin, oligofruktos, vikt nedgång, barn, ungdomar, fetma, övervikt.

Abstract

Title: The prebiotic oligofructose role in treatment of childhood overweight and obesity.

Author: Johan Lundberg and Mirjam Génétay

Supervisor: Mette Axelsen

Examiner: Klara Sjögren

Programme: Program in Dietetics, 180/240 ECTS

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

Date: April 03, 2019

Background: Obesity is an illness that affects both quality and length of life negatively. It's strongly correlated with other chronic illnesses such as diabetes, cardiovascular diseases and cancer. The clinical picture is complex and the treatment methods today have varying effects with high recurrence rates. Obesity and other comorbidities in adult age are strongly connected with childhood obesity. Previous studies done on prebiotic supplements in adults have given indications that oligofructose supplements could have an effect on weight. Research on children and youths is however limited.

Objectives: The objective with this systematic overview was to research and evaluate what conclusions can be drawn regarding the effect of oligofructose on weight in the treatment of overweight and obesity in children.

Search strategy: A systematic literature search was conducted in PubMed and Scopus 03-02-2019. The search words were: inulin*, fructans*, oligosaccharides*, oligofructose, "drug therapy", "weight loss", "drug effect*", metabol*, overweight, obesity, adiposity, obese, child*, adolescent, Pediatric*, Random*, Blind*, RCT.

Selection criteria: Inclusion criteria were RCT studies on children and youth aged 7-18 years with a BMI of >85th percentile. The intervention should be done with oligosaccharide supplementation and relevant placebo substance. Exclusion criteria were inflammatory bowel disease and/or celiac disease and treatment with probiotics, synbiotics or antibiotics.

Data collection and analysis: Articles were sorted out via title and abstract by two independent reviewers. Included studies were reviewed in full. The quality review was carried out according to SBU's "Template for quality review of randomised studies". The evidence for each outcome measure was graded according to GRADE.

Main results: Two RCT studies met the criteria. Both studies were considered to have a high quality of study with similar populations, interventions and placebos. One study showed significant weight loss when taking oligofructose. The other showed no significant difference.

Conclusions: No conclusions could be drawn about if oligofructose has an effect on weight change z-scores in overweight children aged 7-18 years after 12-16 weeks because different studies with the same evidential value arrived at different results (+++). No conclusions could be drawn if oligofructose decreases the total weight gain of overweight children in the ages of 7-18 years after 12-16 weeks, as different studies with the same evidential value arrived at different results (++)

Keywords: Prebiotics, prebiotic supplements, inulin, oligofructose, weight loss, children, adolescents, obesity, obesity

Förkortningar

CI	Confidence interval
CDC (BMI-for-age)	Center for Disease Control and Prevention, US Departement of Health
DP	Degree of Polymerisation
DXA	Dual energy X-ray absorptiometry
GRADE	System för att klassificera styrka på vetenskapligt underlag
ITT	Intention to treat
PP	Per protocol
RCT	Randomised controlled trial
SD	Standard deviation
Z-score	Mått justerat efter en referenspopulation, även uttryckt som SD

<i>Innehållsförteckning</i>		Sida
1. Introduktion		7
1.1.	Fetmaepidemin	7
1.2.	Övervikt hos barn	7
1.3.	BMI för barn	7
1.4.	Behandlingsmetod idag	10
1.5.	Probiotika, prebiotika och oligofruktos	10
1.5.1.	Probiotika	11
1.5.2.	Prebiotika	11
1.5.3.	Oligofruktos	12
1.6.	Prebiotikas effekt på viktne dgång hos vuxna	12
1.7.	Problemformulering	13
1.8.	Syfte	13
1.9.	Frågeställning	13
2. Metod		13
2.1.	Inklusions- och exklusionskriterier	13
2.1.1.	Utfallsmått	13
2.2.	Datainsamlingsmetod	14
2.3.	Databearbetning	15
2.4.	Granskning av relevans och kvalitet	16
2.5.	GRADE	16
3. Resultat		17
3.1.	Inkluderade studier	17
3.1.1.	Studie 1	17
3.1.2.	Studie 2	18
3.1.3.	Studieresultat	20
3.2.	Exkluderade studier	21
3.2.1.	Studie 3	21
3.3.	Evidensgradering	22
4. Diskussion		22
4.1.	Metoddiskussion	23
4.1.1.	Risk för att ha missat studier	23
4.1.2.	Population	23
4.1.3.	Metoder	23
4.1.4.	Studielängd	24
4.1.5.	Blindning	24
4.2.	Resultatdiskussion	24
4.2.1.	Kliniska implikationer	24
4.2.2.	Hälsorisker/bieffekter	25
4.2.3.	Effekt mått	25
4.3.	Övergripande diskussion	26
4.3.1.	Forskningsbehov	26
4.3.2.	Kostråd	26
4.3.3.	Etiska aspekter	26

4.3.4.	Globala perspektiv	36
5.	Slutsatser	27
6.	Referenser	28
7.	Bilagor	29
	Bilaga 1	30
	Bilaga 2	31

1. Introduktion

1.1. Fetmaepidemin

Fetma utvecklas när kroppens intag av energi är större än energiförbrukningen. De underliggande faktorerna bakom denna obalans i energi är dock många och komplexa. Enligt Nelms (1) är övervikt och fetma en heterogen grupp av sjukdomar som påverkas både av kroppens inre system som reglerar energikonsumtion och energiförbrukning, samt yttre faktorer som t.ex. kost, motion och det obesogena samhälle som utvecklats i industrialiserade delar av världen. Medicinska tillstånd som kan ge upphov till fetma kan vara olika medfödda tillstånd, neuroendokrina, metabola samt psykologiska sjukdomar och det kan även bero på farmakologiska produkter (1). I takt med industrialisering och urbanisering har tillgång till mängd och typ av föda och utveckling av sjukvård och utbildning lett till förändringar i dödlighet, livslängd samt sjukdomsbilden i samhället (2). Detta har lett till att människan lever längre idag, men med fler kroniska sjukdomar som påverkar livskvaliteten och kan leda till för tidig död (2). Forskning har visat att individer med fetma eller övervikt har ökade risker att drabbas av högt blodtryck, diabetes, hjärt-kärlsjukdomar, cancer, autoimmuna sjukdomar som artrit och reumatism samt andningsproblem som astma och sömnapné (1). Vidare är övervikt och fetma kopplat till problem med reproduktionssystemet hos både män och kvinnor, komplikationer under graviditet och högre riskfaktorer för barn som är födda av en överviktig kvinna att drabbas av sjukdomar och fetma själva senare i livet. Fetma och övervikt är i synnerhet starkt kopplat till den dramatiska ökningen bland unga som idag drabbas av diabetes typ 2. Dessutom påpekas det att övervikt och fetma för barn är en stor orsak till social diskriminering som i sig kan leda till dåligt psykiskt mående (1).

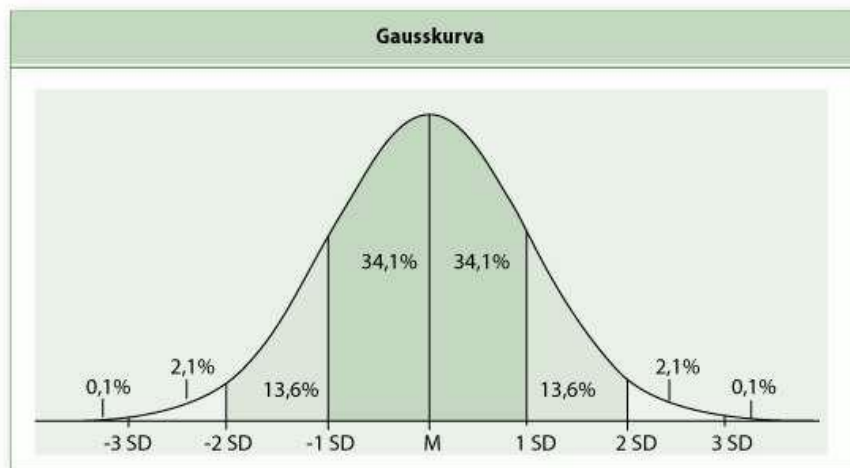
1.2. Övervikt hos barn

Barnfetma är vår tids mest vanliga nutritionsrelaterade barnsjukdom världen över och dietistens roll blir av allt större betydelse i behandlingen av barnfetma (2). Det har visat sig att barn och ungdomar som är överviktiga löper en 70% risk att bli överviktiga som vuxna och denna siffra stiger till 80% om dessutom ena eller båda föräldrarna är överviktiga (1). Stewart (2) nämner även att graden av övervikt eller fetma påverkar graden av fetma senare i livet; ju större övervikt i barndomen, desto allvarligare problem med övervikt eller fetma som vuxen.

1.3 BMI för barn

När man arbetar med forskning på barnfetma är det viktigt att ha ett barns naturliga tillväxtkurva i åtanke. Under barnets utveckling förändras dess vikt och längd och proportionerna mellan vatten, kroppsfett och muskelmassa. Därför måste barns BMI tolkas i relation till andra barn av samma ålder och kön. Beroende på barnets ålder och kön förväntas det att följa en viss längd, vikt och BMI-tillväxtkurva. BMI är den mätmetod som är allmänt erkänd som den bäst lämpade för mäta övervikt hos barn på populationsnivå (2). *BMI-for-age* räknas ut på samma sätt som för vuxna ($\text{vikt}/\text{längd}^2$) men jämförs sedan mot standardiserade kurvor av den populationen och uttrycks som z-score (SD) eller percentiler (3). I Sverige använder man tillväxtkurvor där fördelningen runt medelvärdet beskrivs med SD (Bilaga 1 & 2). SD-kurvorna följer medelvärdet eller medianen, samt 1, 2 och 3 SD under och över. För att beskriva en differens mellan en undersökningsgrupp och en population kan z-score användas där detta beskriver hur många SD medelvärdet eller medianen för undersökningsgruppen ligger ifrån medelvärdet eller medianen

för hela populationen. I ett normalfördelat tillväxtdiagram ligger 68,3 % av populationen inom ± 1 SD, 95,4% inom ± 2 SD och 99,7% inom ± 3 SD (3).



Som illustreras i Figur 1 (3) sträcker SD sig ett visst procentuellt spann. Dessa gränser kan också beskrivas i percentiler där SD motsvarar den kumulativa distribution som illustreras i Tabell 1 (4).

Figur 1 Gausskurva

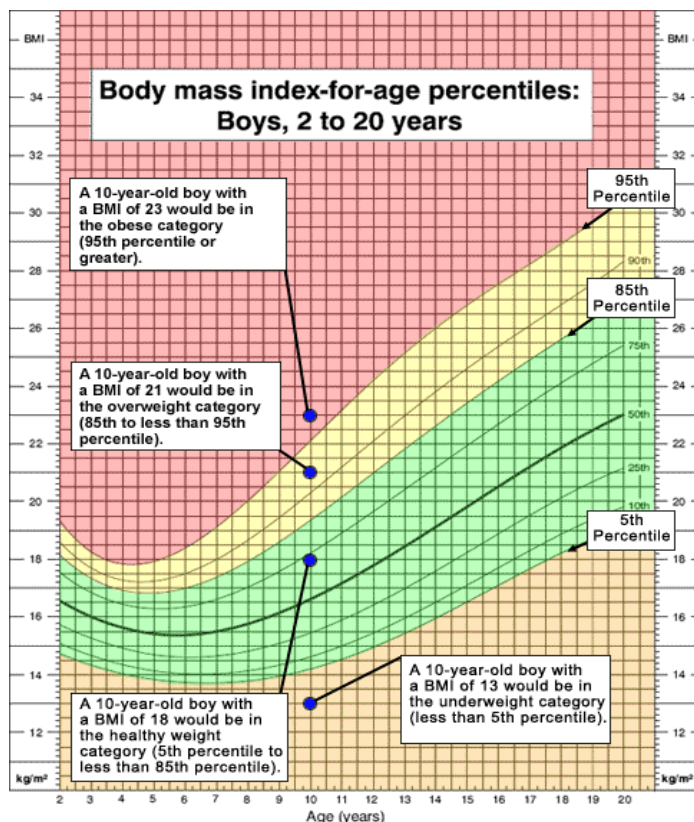
Bildkälla: <https://www.rikshandboken-bhv.se/halsa-och-utveckling/tillvaxt/tillvaxtdiagram/>

Tabell 1 SD omvandling till percentiler

SD	-3	-2	-1	0*	1	2	3
Percentil	0,1%	2,3%	15,9%	50,0%*	84,1%	97,7%	99,9%

*Medelvärde/median

I många andra länder används percentiler istället för SD, t.ex. i USA där man använder *CDC BMI-for-age* (4). När man arbetar med percentiler uttrycker man dock dessa i tiondelsteg istället vilket illustreras i tillväxtkurvan för pojkar i Figur 2 (4). Barn med BMI $\geq 85^{\text{e}}$ percentilen klassas som överviktiga och barn med BMI $\geq 95^{\text{e}}$ percentilen anses vara obesa.



Figur 2 BMI-for-age percentiler, pojkar 2-20 år (4)

Tabell där BMI-värden listas som motsvarar gränserna för fetma (isoBMI-30) och övervikt (isoBMI-25) för flickor och pojkar från 2 till 18 års ålder (Cole 2000)

	Body mass index 25 kg/m ²		Body mass index 30 kg/m ²	
	Males	Females	Males	Females
2	18.41	18.02	20.09	19.81
2.5	18.13	17.76	19.80	19.55
3	17.89	17.56	19.57	19.36
3.5	17.69	17.40	19.39	19.23
4	17.55	17.28	19.29	19.15
4.5	17.47	17.19	19.26	19.12
5	17.42	17.15	19.30	19.17
5.5	17.45	17.20	19.47	19.34
6	17.55	17.34	19.78	19.65
6.5	17.71	17.53	20.23	20.08
7	17.92	17.75	20.63	20.51
7.5	18.16	18.03	21.09	21.01
8	18.44	18.35	21.60	21.57
8.5	18.76	18.69	22.17	22.18
9	19.10	19.07	22.77	22.81
9.5	19.46	19.45	23.39	23.46
10	19.84	19.86	24.00	24.11
10.5	20.20	20.29	24.57	24.77
11	20.55	20.74	25.10	25.42
11.5	20.89	21.20	25.58	26.05
12	21.22	21.68	26.02	26.67
12.5	21.56	22.14	26.43	27.24
13	21.91	22.58	26.84	27.76
13.5	22.27	22.98	27.25	28.20
14	22.62	23.34	27.63	28.57
14.5	22.96	23.66	27.98	28.87
15	23.29	23.94	28.30	29.11
15.5	23.60	24.17	28.60	29.29
16	23.90	24.37	28.88	29.43
16.5	24.19	24.54	29.14	29.56
17	24.46	24.70	29.41	29.69
17.5	24.73	24.85	29.70	29.84
18	25	25	30	30

Figur 3 isoBMI gränsvärdestabell

Bildkälla: <https://www2.sahlgrenska.se/upload/PVTV%20S%C3%B6dra%20C3%84lvsborg/BHV%20%20S%C3%B6dra%20C3%84lvsborg/%C3%96overvikts p%C3%A4rm%201-31.pdf>

Medan WHO's uttrycker gränsvärden i SD så klassificeras barnfetma i Sverige med hjälp av IsoBMI, som till skillnad från BMI-for-age är en gränsvärdestabell som kan användas för att avgöra om barnet har övervikt, fetma eller undervikt. Gränsvärdena för isoBMI är i likhet med gränsvärdena för vuxna $\geq 85^{\circ}$ percentilen för övervikt och $\geq 95^{\circ}$ percentilen för fetma. IsoBMI är en omvandling av det BMI som räknas ut på samma sätt som för vuxna men sedan jämförs mot medel- eller medianvärdet för andra barn av samma kön och i samma ålder. På så vis värderas vad som är normal vikt, övervikt eller fetma inom en given grupp. Gränsvärdena för övervikt och fetma är justerade nedåt jämfört med värdena för vuxna och förändras efter en kurva från 2-18 år och är olika för flickor och pojkar (se Figur 3). (3) Exempelvis motsvarar isoBMI 25 för en tioårig flicka ett vuxet BMI på 19,26. Flickan är alltså klassad som överviktigt men använder man den vuxna BMI skalan skulle hon ligga inom den nedre gränsen för normal vikt trots att så inte är fallet.

Tabell 2 illustrerar hur olika mätvärden kan användas för att beskriva samma mått. Medan fetma kan bestämmas via hur många SD de ligger ifrån medianen på en skala kan detta även uttryckas i vilken percentil mätvärdet befinner sig under eller ovan. Förhållandet är alltid detsamma och en SD från medianen sträcker sig alltid 34,1% från medianen på vardera håll varmed den undre gränsen går vid 15,8^e och den övre vid 84,1^a percentilen. På samma vis är två SD knutet till 2,3 och 97,7 percentilerna. Gränsvärdena för isoBMI är som nämnts ovan baserade på $\geq 85^{\circ}$

percentilen för övervikt och $\geq 95^{\text{e}}$ percentilen för fetma för de uppmätta värdena på barn uppdelade i kön och åldersgrupper.

Tabell 2: Exempel på klassificeringar av vikt (3).

Klassificering	Standarddeviationer	Percentiler	IsoBMI
Undervikt	<- 2SD	<4 ^e	isoBMI <18,5
Övervikt	>+1SD	$\geq 85^{\text{e}}$ - $\geq 95^{\text{e}}$	isoBMI ≥ 25
Fetma	>+2SD	$\geq 95^{\text{e}}$	isoBMI ≥ 30

På samma vis som man standardiserar BMI kan man standardisera en populations vikt, längd och andra parametrar. Kroppsvikt z-score är ett sätt att undersöka en grups medel- eller medianvikt i jämförelse med målpopulationen.

1.4 Behandlingsmetod idag

Förekomsten av både övervikt och fetma har ökat kraftigt i stora delar av världen samt i Sverige de senaste decennierna (5). Enligt Statistiska centralbyrån (6) är 56% av män och 41% av kvinnor i åldern 16–84 år i Sverige drabbade av övervikt eller fetma. Då fetma i barn- och ungdomen är en stor riskfaktor för fetma senare i livet är det viktigt att påbörja fetmabehandling tidigt.

Det finns mer än ett sätt att behandla övervikt och fetma och i Sverige kan det skilja sig åt från region till region. Generellt behandlas fetma i första hand med rådgivning om kost och fysisk aktivitet. Behandlingen måste anpassas efter varje individ, beroende på dennes utgångsläge, situation och motivation. Eventuellt kan en lågenergidiet och psykologisk och farmaceutiskt stöd erbjudas om det behövs (7). Sista utvägen är kirurgi som är både kostsam och kan medföra risk för olika bristtillstånd och komplikationer (8).

För vuxna är viktnedgång målet men för barn är målet att försöka undvika vidare viktuppgång och låta barnen “växa ikapp” sin vikt snarare än minskad total vikt (2). Det är när längd- och viktcurvan är obalanserad som det kan leda till hälsoproblem. Som redan diskuterats ovan, handlar viktnedgång om att skapa en negativ balans i energiintaget för att minska i vikt för att sedan lägga grunden till en ny livsstil där den nya vikten bibehålls. Fetma är en kronisk sjukdom och orsakerna till obalansen i energiintaget kan vara många och komplexa vilket speglas i den höga risken för återfall (7). Forskning görs för att se om olika ämnen eller preparat kan underlätta, förbättra eller ersätta traditionell behandling. Probiotika och prebiotika är sådana ämnen (9).

1.5 Probiotika, prebiotika och oligofruktos

Mag- tarmkanalens bakterieflora (tarmfloran) är en grupp mikroorganismer som precis som i andra organ i kroppen interagerar med sin värd. Tarmfloran i mag- tarmkanalen är helt kritisk för, och påverkar i hög grad tarmarnas funktion (10). Det räknas med att det finns 10^{10} – 10^{12} bakterier per gram mänsklig tarm i mag- tarmkanalen och majoriteten av dessa befinner sig i tjocktarmen. Tarmfloran består både av bakterier som kan påverka hälsan positivt samt de som påverkar negativt, och även om tarmfloran kan påverkas av inre faktorer så är vår kost det som främst styr tillväxten och därmed balansen av dessa (11). När den mikrobiella homeostasen in tarmarna är ur

balans uppstår *dysbios*. Studier har visat att dysbios kan kopplas till sjukdomar som IBS, diabetes, övervikt, cancer, kardiovaskulära- och neurologiska sjukdomar (10). Numera finns det ett stort intresse i att kunna påverka dessa komponenter via vår kost för att på så vis kunna förbättra vår hälsa och behandling av olika sjukdomar (10).

1.5.1 Probiotika

Probiotika är bakterier som lever i mag- tarmkanalen. För att kallas probiotika måste dessa uppfylla vissa kriterier. De måste vara icke-patogena och resistent till magsyra och lysning av bukspottkörtelvätskor. De måste dessutom fästa vid tarmepitelet producera antimikrobiella substanser, och kunna påverka värdens immunförsvar. Olika probiotika, som t.ex. *laktobaciller* och *bifidobakterier* är kända för att ha förmågan att påverka olika funktioner i kroppen (12). Några exempel är produktionen av vitaminer, stimulering av sekretionen av immunoglobulin A (IgA) som är en del av det mukosala immunförsvaret, stimulering av immunförsvarets T-cellsfunktion, reduktion av pro-inflammatoriska cytokiner (signalproteiner och -peptider) som spelar en roll i regleringen av immunologiska och inflammatoriska förlopp och ökning av anti-inflammatoriska cytokiner (12).

1.5.2 Prebiotika

Prebiotika är en grupp av olika lösliga fibrer som består av enkla sockerarter som förekommer naturligt i huvudsakligen växter som grönsaker, men som också kan skapas på syntetisk väg (10). I vår kost är det framförallt fiber, olösliga (ofermenterbara) och lösliga (fermenterbara), som kan påverka tarmfloran. Fiber är kolhydrater med en grad av polymerisation av minst tre polymerer och de kan inte brytas ner av kroppens egna enzymer (11). Lösliga fibrer och prebiotikas kemiska bindningar kan brytas ner av de bakterier, probiotika, som lever i tarmen (11). Det finns dock även prebiotika som härstammar från kolhydrater och kan brytas ner av kroppens egna enzymer. Motiliteten i tarmarna är mycket beroende av olösliga fibrer som t.ex. cellulosa och hemicellulosa. De kan inte brytas ner alls i tarmen men har förmågan att öka volymen på avföringen och suga upp vatten (6)

Prebiotika fungerar som substrat för den fermentation som utförs av probiotiska bakterier i tarmen och som tillför näring. Under fermentationen produceras gaser och kortkedjiga fettsyror som t.ex. mjölksyra, smörsyra och propionsyra (11). I tarmen hjälper de till med absorptionen av natrium och vatten och har antiinflammatoriska effekter. I övrigt kan de sänka pH i tjocktarmen och stödja utvecklingen av epitelceller i tarmarna. Då fettsyrorna kan ta sig igenom tarmväggen och ut i blodomloppet kan de även påverka kroppens andra organ och funktioner. Precis som probiotika så spelar prebiotika en roll i immunförsvarets olika delar (11).

Även prebiotika måste uppfylla vissa kriterier för att klassificeras som prebiotika. Ämnet måste vara resistent mot magsyra och inte kunna brytas ner av kroppens egna enzymer eller kunna absorberas i tarmen. Det kan brytas ner av bakterier i tarmen, tillväxten och aktiviteten hos bakterierna i tarmen kan stimuleras selektivt av detta ämne och processen förbättrar hälsan hos värden (11). Idag används ofta en kombination av probiotika och prebiotika tillsammans för olika syften. Denna kombination av en eller flera probiotika tillsammans med en eller flera prebiotika är det som kallas *synbiotika* (11).

1.5.3 Oligofruktos

Inulin är samlingsnamnet för en grupp fruktospolymerer uppbyggda av linjära kedjor av fruktos med en glukosenhet på slutet. I naturen finns de som en naturlig del av växters energiförråd (13). Inulin klassas som prebiotika men då det finns olika typer av inulin med olika långa kedjor, upp till 60 grader av polymerisation, (DP), bör man undersöka deras effekter separat. Oligofruktos är en undergrupp av inulin med ≤ 10 DP (11). De senaste åren har en del forskning pekat på att längden av kedjorna på fruktanerna kan vara en viktig faktor i avgörandet av vilka bakterier en typ av prebiotika kan stimulera (11).

1.6 Prebiotikas effekt på viktnedgång på vuxna

Endast 5-15% viktnedgång hos en överviktig person reducerar risken för många sjukdomar, i synnerhet diabetes och hjärt- kärlsjukdomar, och det kan minska blodtrycket, blodsockret och blodfetterna (1). Då tidigare forskning har pekat på att det skulle kunna finnas ett samband mellan prebiotika, tarmfloran och kroppsvikten har intresset för forskning inom området ökat. Då tarmfloras funktioner i kroppen är många varierar studierna på prebiotika mycket i sina syften men kopplingen till kroppsvikt, fettmassa och BMI tas upp i många studier.

I en studie från 2009 där Parnell et al. (14) undersökte effekten av 21g oligofruktossupplementering per dag på kroppsvikt och mättnadshormonnivåer hos vuxna kom man fram till att, oberoende av andra livsstilsförändringar har oligofruktos potential att bidra till viktminskning hos vuxna med övervikt. Orsakerna var oklara. Interventionsgruppens nivåer av mättnadshormoner var högre än kontrollgruppens vilket kan vara en anledning till det minskade energiintaget som sågs i interventionsgruppen (14). Det är samband som dessa som är så viktiga att fastställa, men som är väldigt komplexa då de finns stora variationer i individers tarmfloror. Vidare är tarmfloran inte bara kopplad till funktioner direkt i tarmen utan påverkar också många andra organ och funktioner i resten av kroppen (11).

John et al. (15) förde i sin metaanalys av 21 studier en diskussion runt prebiotika, probiotika och synbiotika och dess effekt på kroppsvikt, BMI och fettmassa hos vuxna. Man kom fram till att probiotika var associerat till minskning av BMI, vikt och fettmassa, prebiotika med minskning av vikt medan ingen direkt effekt kunde utrönas av synbiotikan. John et al. menar att dessa substanser, som har förmågan att förändra tarmfloran, är essentiella i behandlingen av övervikt och fetma men att mer forskning behövs på vilken som är den ideala doseringen och längden på behandling och hur långvarig effekten är (15).

I en annan översiktsartikel från 2017 med 43 studier som underlag undersöktes kopplingen mellan tarmflora och viktnedgång i vuxna med fetma och övervikt (16). Seganfredo et al. undersökte hur man eventuellt skulle kunna förändra tarmfloran i syfte att uppnå viktnedgång. Studierna inkluderade förändringar i kosten, bariatrisk kirurgi och manipulering av tarmfloran, och både metoder och interventioner skilde sig åt. Även om alla interventionerna påverkade tarmfloran på något vis så fanns det inte alltid ett samband med viktnedgång. Resultaten visade att restriktiva dieter och bariatrisk kirurgi reducerar tarmflorerikedomen vilket i sin tur skulle kunna försämra hälsan i tarmen på lång sikt. Däremot såg man att prebiotika skulle kunna ha förmågan att återställa tarmhälsan och minska kroppsfettet.

Studierna ovan samt flertalet andra ger upphov till mer frågor och behov av mer forskning för att fastställa kausaliteter och samband i ämnet prebiotika och fetma. Om det är så att övervikt och fetma skulle kunna bekämpas med prebiotika skulle det kunna ha revolutionerande effekter.

1.7 Problemformulering

Forskning har gjorts på flera olika aspekter av hur prebiotika som t.ex. oligofruktos kan påverka bl.a. vikt, aptit, mikrobiota och inflammationsgraden i kroppen (14-16) men majoriteten av dessa har riktat sig mot vuxna. Då övervikt och fetma i barndomen är en mycket stor riskfaktor för fetma senare i livet vill vi undersöka om oligofruktos kan bidra till viktreglering även hos barn och ungdom. För att kunna se effekten på just oligofruktos, och inte övriga mikro/makronutrientier i livsmedel har vi valt att undersöka en supplementering av den verksamma substansen. Det vore en icke-invasiv behandling med få bieffekter som skulle kunna nå ut till många. Om vi kan komma åt problemen med övervikt och fetma på ett tidigt stadie finns det en möjlighet att kunna bromsa fetmaepidemin som tycks röra sig ner i åldrarna.

1.8 Syfte

Syftet med denna systematiska översiktsartikeln är att undersöka och utvärdera om underlaget är tillräckligt stort/bra för att kunna dra slutsatser om effekten på viktförändring av supplementering med oligofruktos vid behandling av övervikt och fetma hos barn.

1.9 Frågeställning

- Kan ett supplement av oligofruktos i kosten leda till minskad grad av övervikt hos överviktiga eller obesa barn mellan 7–18 år?

2. Metod

Denna systematiska översiktsartikel har beretts enligt nedanstående metod.

2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

- Inklusionskriterier för urval av artiklar var randomiserade kontrollerade humanstudier skrivna på engelska eller svenska. Studierna skulle vara genomförda på barn/ungdomar mellan 7–18 år. Samtliga skulle ha ett BMI över ≥ 85 th percentilen. Intervention skulle ske med supplementering av oligosackarider. Kontroll skulle ske mot placebo (maltodextrin).
- Exklusionskriterier var individer med inflammatorisk tarmsjukdom och/eller celiaki. Behandling med probiotika, synbiotika och antibiotika (ämnen som ibland likställs med prebiotika) uteslöts. Artiklar publicerade före 2007 exkluderades.

2.1.1 Utfallsmått

Primärt utfallsmått:

Viktförändring i kg

Sekundärt utfallsmått:

BMI och förändring i kroppsfett

I de fall det är tillämpligt prioriteras värden justerade för ålder/längd (z-score).

2.2 Datainsamlingsmetod

Litteratursökningar genomfördes i databaserna PubMed (17) och Scopus (18). Innan sökningen utfördes letades rätt MeSH-termer och dess engelska synonymer upp i Karolinska Institutets svenska MeSH uppslagsverk (19) med utgångspunkt från problemformuleringen. Fyra block med sökord skapades där varje block bestod av sökorden som MeSH-termer eller som fria sökord på title/abstract (Tabell 3).

Block 1 används för att begränsa sökningarna till de verksamma substanser som skulle studeras.

Block 2 användes för att ringa in studiedeltagare med relevant diagnos och behandlingsmetod.

Block 3 för att begränsa studiepopulationen till personer under 18 år.

Block 4 för att begränsa sökningen till randomiserade kontrollerade studier.

Tabell 3 Sökblock

Block	Sökord MeSH-term	Sökord title/abstract	Träffar Pubmed	Träffar Scopus
1	inulin* OR *fructans* OR oligosaccharides* OR oligofructose	inulin* OR *fructans* OR oligosaccharides* OR oligofructose	46685 ¹	63332
2	“drug therapy” OR “weight loss” OR “drug effect*” OR metabol* OR overweight OR obesity OR adiposity OR obese	“drug therapy” OR “weight loss” OR “drug effect*” OR metabol* OR overweight OR obesity OR adiposity OR obese	7757707 ²	5344567
3	child* OR adolescent OR pediatric*	child* OR adolescent OR pediatric*	3604302 ²	4219212
4	random* OR blind* OR RCT	random* OR blind* OR RCT	1388797 ¹	2537439

¹PubMed Advanced Search Builder

The following terms were not found in PubMed: oligofructose[MeSH Terms], RCT[MeSH Terms].”

²“PubMed Advanced Search Builder

Wildcard search for 'metabol*' and 'child*' used only the first 600 variations. Lengthen the root word to search for all endings.

Samtliga block sattes sedan ihop till en stor sökning i respektive databas. De sammansatta sökningarna resulterade i totalt 279 träffar. För samtliga sökord, avgränsningar och antal träffar, se Tabell 4.

Tabell 4 Sammansatt sökning

Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar	Referenser till utvalda artiklar
1	Pubmed	3/2 2019	(inulin* OR *fructans* OR oligosaccharides* OR oligofructose) AND (“drug therapy” OR “weight loss” OR “drug effect*” OR metabol* OR overweight OR obesity OR adiposity OR obese) AND (child* OR adolescent OR pediatric*) AND (random* OR blind* OR RCT) ¹	artiklar tidigare än 2007 ej humans tudier icke RCT	140	3	(20-22)
2	Scopus	3/2 2019	(inulin* OR *fructans* OR oligosaccharides* OR oligofructose) AND (“drug therapy” OR “weight loss” OR “drug effect*” OR metabol* OR overweight OR obesity OR adiposity OR obese) AND (Child* OR adolescent OR Pediatric*) AND (Random* OR Blind* OR RCT)	artiklar tidigare än 2007 ej humans tudier Icke RCT	139	3 (3)	(20-22)
Totalt antal studier					279	3 (3)	(20-22)

*Dubletter inom parentes

¹PubMed Advanced Search Builder

The following terms were not found in PubMed: oligofructose[MeSH Terms], RCT[MeSH Terms].”

Wildcard search for 'metabol*' and 'child*' used only the first 600 variations. Lengthen the root word to search for all endings.

2.3 Databearbetning

Efter att sökningarna var gjorda i de båda databaserna lästes först alla titlar (n=279) för att överskådligt exkludera studier baserat på inklusions- och exklusionskriterierna. Sedan lästes abstract (n=46) för att dela upp artiklarna i relevanta artiklar enligt kriterier (n=6) och icke relevanta artiklar (n=40).

Artiklar som klarade första granskningen av inklusions- och exklusionskriterierna överfördes till referensprogrammet Endnote (23) för kontroll och utsortering av dubletter (n=3). De

kvarvarande (n=3) lästes sedan i fulltext för att bedömas ifall de uppfyllde kriterierna för att gå vidare till att granskas kritiskt.

Varje steg i bedömningen utfördes av två oberoende granskare. Genomgång och konsensus krävdes för varje steg innan nästa steg påbörjades.

Resultat av litteratursökningen/totalt antal artiklar hittade i pubmed/scopus: n=279		
↓	→	Exkluderade via titeln n=233
Inkluderade artiklar vid läsning av titel: n=46		
↓	→	Exkluderade efter läsning av abstract n=40
Inkluderade artiklar efter läsning av abstract n=6		
↓	→	Inkluderade i Endnote n=6 Dubletter funna i Endnote? n=3
Inkluderade artiklar aktuella för läsning i fulltext n=3		
↓	→	Exkluderade efter granskning n=1
Inkluderade studier n=2		

Figur 4 Flödesschema över databearbetning

2.4 Granskning av relevans och kvalitet

Tre artiklar (20-22) bedömdes vara lämpliga att gå vidare med till kvalitetsgranskning. Som underlag för detta användes SBU:s ”Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier” (24). Genom denna granskningsmall bedöms risken för bias utifrån selektion, behandling, bortfall, rapportering och intressekonflikt. Med detta som underlag görs en sammanvägning och studien som helhet bedöms ha låg, medelhög eller hög risk för bias. Samtliga tre studier kvalitetsgranskades först enskilt av båda författarna, för att sedan diskuteras tillsammans. Meningsskiljaktigheter löstes med konsensus. Efter denna kvalitetsgranskning uteslöts ytterligare en artikel (22). Artiklarna (20) och (21) gick vidare till en samlad bedömning enligt GRADE (25)

2.5 Grade

Sista steget i utvärderingen av artiklarna (20, 21) var en samlad bedömning av det vetenskapliga underlaget, som bedömdes för varje utfallsmått individuellt. För att kunna väga samman de två återstående studiernas resultat och kunna bedöma evidensstyrkan användes mallen ”Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE” (25), utgiven av Sahlgrenska akademien, baserad på SBU:s metodhandbok. I den sammanvägda bedömningen tar man utöver riskerna för bias även i beaktning överensstämmelse mellan studierna, överförbarhet, precision samt publikationsbias.

Evidensstyrka för utfallsmåtten kan bedömas till hög (++++), måttlig (+++), låg (++) eller mycket låg (+). Mycket låg evidensstyrka innebär att det saknas vetenskapligt underlag. Sammanvägningen gjorde författarna först individuellt, för att sedan sammanställa tillsammans. Meningsskiljaktigheter löstes med konsensus.

3. Resultat

Den primära litteratursökningen resulterade i 279 artiklar som, efter genomgång gentemot de inklusions- och exklusionskriterier som nämnts i metoddelen, sällades ner till tre stycken artiklar (20-22) att läsa i fulltext. Efter granskning av dessa tre artiklar stod det klart att två av artiklarna rapporterade från samma studie (20, 22) och därmed inkluderades den av artiklarna som besvarade våra effektmått på bästa vis (20).

3.1 Inkluderade studier

3.1.1 Studie 1

Liber et al. (21) var en tolv veckors randomiserad, dubbelblindad och placebokontrollerad studie utförd på barnmottagningen vid The Medical University of Warsaw i Polen vars syfte var att undersöka oligofruktosens effekt på barn i åldern 7–18 år med ett åldersjusterat BMI på >85th percentil men i övrigt friska. Exklusionskriterier var barn med övervikt sekundär till genetisk eller endokrin sjukdom eller på grund av mediciner som påverkar aptit eller kroppsvikt. Blockrandomisering användes där 97 barn randomiserades i sex block och resulterade i 48 barn i interventionsgruppen och 49 i placebogruppen. Efter slutet på interventionsperioden vid tolv veckor fanns data från 79 studiedeltagare (81%) att analysera. Bortfallet var barn som inte dök upp för sin kontroll efter tolv veckor. Det var ungefär lika många från både grupperna och utav dem var det ingen som hade rapporterat några sidoeffekter innan det uteblivna återbesöket vid tolv veckor. Från DXA analysen fanns det data enbart från 63 av barnen (65%) då resten hade vägrat att genomgå den andra DXA undersökningen vid tolv veckor. Demografin och baslinjevärdena efter bortfallen var fortfarande lika i båda grupperna. Följsamheten, som mättes genom att deltagarna återlämnade de använda tömda påsarna vid sitt återbesök, var ungefär lika stor i de båda grupperna (90%).

Både behandlare och deltagare var blindade tills all data i studien var analyserad och paketeringen av prebiotika respektive placebo i identiska små påsar gjordes av oberoende personal på sjukhusets apotek. Interventionsprodukt och placebo var lika avseende textur, lukt och färg.

Den primära effekten man ville titta på var skillnaden mellan grupperna i *BMI-for-age z-score difference*. För att uppmäta denna skillnad med en statistisk styrka på 80% och en signifikansgräns (risknivå) på 5% behövdes 48 deltagare i varje grupp om man räknade med ett bortfall på 20% och utgick från en förväntad skillnad i medianen på 0,17 och en SD på 0,267 baserat på tidigare litteratur. Sekundära effekter som undersöktes och som var relevanta för vår undersökning var *percentage of body weight reduction* och *difference in total body fat*.

Deltagarna fick under tolv veckor inta två dagliga doser oligofruktos före morgonmålet och före kvällsmålet, justerad efter ålder eller motsvarande energimängd av ett placebo, maltodextrin. Produkten delades ut som ett pulver i identiska plastpåsar till deltagarna med instruktionen att blanda det med vatten. Båda grupperna fick samma råd att följa en normalenergikost av en dietist baserad på The Nutrition Standards for den polska befolkningen utvecklat av the National Food and Nutrition Institute och alla vart uppmuntrade till minst en timmes fysisk aktivitet per dag.

Vid starten av studien och i slutet av tolv veckors interventionsperiod gjordes en fysisk undersökning och antropometrisk mätning på studiedeltagarna och andelen kroppsfett mättes med DXA. Vidare mättes *BMI-for-age z-score difference* även efter slutet av uppföljningsperioden.

Varje studiedeltagare blev instruerad att föra matdagbok under två vardagar och en helgdag som dietisten sedan analyserade i dataprogrammet DIETA 5.0. Den fysiska aktiviteten mättes via ett frågeformulär (International Physical Activity Questionnaire), som hade modifierats och anpassats efter barn. För att undersöka toleransen till produkterna som studerades fick studiedeltagarna dessutom föra dagbok över eventuella gastrointestinala symtom som uppstod under studieperioden.

Kvalitetsgranskningen av studien visade att risken för bias var låg. Detta baserades på en bedömning av låg risk för bias överlag. Det förekom en låg risk för selektionsbias då grupperna var homogena och randomiseringen ansågs vara väl utförd, låg risk för behandlingsbias där bortfallen var väl hanterade samt låg risk för bedömningsbias som trots att det inte ansågs vara helt klart om personerna som utvärderade fallet varit opartiska, ändå bedömdes som låg. Risken för bortfallsbias uppskattades vara medelhög då det var ett högre än väntat bortfall vid kontrollen vecka 12. Däremot hade interventionen visat sig ha liten effekt vid sitt avslut efter tolv veckor och det förväntades därmed inte visa på någon vidare effekt vid slutet av uppföljningsperioden vid 24 veckor. Baslinjevariablerna var balanserade vid start och efter tolv veckor. Då fler deltagare föll bort under kommande veckor var det däremot oklart om så även var fallet efter 24 veckor. Rapporteringsbias och intressekonfliktsbias ansågs båda vara låga utan anmärkningar.

3.1.2 Studie 2

I Nicolucci et al. (20) 16 veckors studie utförd på University of Calgary i Kanada undersöktes prebiotikas effekt på överviktiga och obesa barn i åldern 7–12 år. Inklusionskriterierna var, som i den andra studien, överviktiga och obesa barn med ett ISO BMI på >85 percentilen och i övrigt friska. Dessutom fick barnen inte vara mer än tre på Tanners fysiska utvecklingsskala, där ett motsvarar förpubertal nivå och fem är fullt utvecklade könsorgan och även fullt utvecklade bröst hos flickor. Exklusionskriterier var diabetes mellitus, leversjukdom, kardiovaskulära abnormiteter, supplement eller mediciner som påverkar aptit, vikt eller metabolism, de som redan följde en diet, viktnedgång på tre kg eller mer de senaste tolv veckorna innan den första testdagen eller användning av antibiotika inom tre månader innan studien påbörjades.

Studiens styrka var baserad på dess primära effektmått, procentuell reduktion i kroppsfett, med 80% statistisk styrka och en signifikansgräns på 5% och krävde minst 18 deltagare i varje grupp. För att kompensera för en potentiell 20% förlust av studiedeltagare beräknades att det behövdes fyra deltagare extra i varje grupp. Med datorgenererad randomisering delades 42 frivilliga deltagare upp i en interventionsgrupp (n=22) och en placebogrupp (n=20). Utav dem avbröt fyra individer behandlingen pga av personliga skäl och därmed avslutade 38 (90%) av barnen

behandlingen. Baslinjevärdena i de båda grupperna var likartade men av deltagarna kan nämnas att 81,8% var av vit bakgrund medan 18,2% klassificerades som ”annan” bakgrund (svart och latinamerikansk).

Studien var dubbelblindad, placebokontrollerad och utförd på två olika kohorter samma år. Randomiseringen, som var stratifierad enligt ålder, kön och BMI, skedde med datorgenererade nummer som separerade deltagarna i en intervention- och en kontrollgrupp. Behandlingspersonal såväl som studiepopulation var blindade och prebiotika respektive placebo delades ut i identiska foliepaket som hanterats av endast en forskarassistent.

Tillvägagångssättet för interventionen var lik den andra studien med skillnaden att denna studien pågick i 16 veckor och deltagarna intog produkten en gång om dagen. Produkterna var paketerade i pulverform i individuella paket som deltagarna fått instruktioner om att blanda med 250 ml vatten och inta 15–20 min före kvällsmålet. De första två veckorna konsumerades dessutom enbart halva dosen för att vänja kroppen och minska eventuella gastrointestinala komplikationer.

För att kunna mäta effekten av prebiotikan oberoende av andra faktorer var alla studiedeltagare instruerade att fortsätta att handla och konsumera mat som förut och äta till de kände en lagom mättnad och att bibehålla samma nivå av fysisk aktivitet som vanligt.

Fettmassa och fettfri massa mättes med DXA och längd, vikt och midjemått mättes vid studiens början och sedan var fjärde vecka efter det. Längd och z-scores räknades ut enligt Bayler College of Medicine-Body Composition Laboratory: Pediatric Body Composition Reference Charts online calculator. Fysisk aktivitet mättes via frågeformulär; Godin's Leisure-Time Exercise Questionnaire. Även i denna studien analyserades laboratorieprover men de föll utanför kriterierna för de utfallsmått som valts och studerades därför inte vidare.

Vid slutet av studien hölls det intervjuer med deltagare och föräldrar för att utröna om de förblivit blindade genom hela studien. En högre andel än förväntat, 72,2%, i placebogruppen gissade sig till vilken grupp de var placerade i.

Granskningen av kvalitén på Nicolucci et al. (20) resulterade i en liten sammanvägd risk för bias. Risken för systematisk bias och behandlingsbias ansågs båda vara låga även om en högre än förväntat stor andel av kontrollgruppen vid slutet av interventionen kunde gissa sig till vilken grupp de var i. Personerna som utvärderade resultaten ansågs inte vara opartiska men då utfallsmåtten var okänsliga för bedömningsbias och personerna som utvärderade resultaten var blindade för vilken interventions om gavs bedömdes den sammanvägda risken för bedömningsbias som låg. Det fanns låg risk för bortfallsbias i denna studien och även om fler mätningar gjordes än det som angivits i förväg ansågs risken för rapporteringsbias låg då det inte påverkar de andra mätningarna. Intressekonfliktbias uppskattades vara låg.

Tabell 5 Beskrivning av studier

Författare, år, land	Liber, A., 2014, Polen	Nicolucci, A. C., 2014, Kanada
Studiedesign	Dubbelblindad RCT, single centre	Dubbelblindad RCT, single centre, 2 separata kohorter
Studiepopulation	n=97 (pojkar 49, flickor 48) Ålder 7-18 år BMI for age >85th perc.	n=42 (pojkar 24, flickor 18) Ålder 7-12 år BMI for age >85th perc.
Exklusionskriterier	Övervikt sekundär till genetisk eller endokrin sjukdom och/eller på grund av mediciner som påverkar aptit eller kroppsvikt.	Ej i övrigt friska.
Intervention	12 veckor I: oligofruktos (<i>Orafti P95, Beneo-Orafti</i>): 8g/dag för barn 7–11 år 15g/dag för barn 12–18 år K: maltodextrin: Energiekvivalenta mängder Både I och K fick samma råd från dietist att följa en “normalenergikost”. Energibehovet bestämdes med hjälp av <i>The Nutrition Standards</i> för polska befolkningen. Alla barn var uppmuntrade till 1h fysisk aktivitet per dag.	16 veckor I: oligofruktosberikat inulin (<i>Synergy1; BENEEO GmbH, Mannheim, Germany</i>): 8g/dag (13,2 kcal/dag) (Halva dosen v. 1 och 2.) K: maltodextrin (<i>Agenamalt 20.222; Agrana, Konstanz, Germany</i>): Energiekvivalenta mängder (3,3g/dag) Både I och K fick rådet att äta tills de var lagom mätta och bibehålla samma nivå av fysisk aktivitet som förut.
Studiekvalité	Hög	Hög

I: Interventionsgrupp K: Kontrollgrupp

3.1.3 Studieresultat

I Liber et al. (21) fann man ingen signifikant skillnad ($P=0,97$) mellan interventions- och kontrollgruppen för det primära effektmåttet *BMI-for-age z-score difference* vid slutet på interventionen vid tolv veckor. Däremot visade Nicoluccis et al. att oligofruktosberikat inulin ger en minskad viktökning för växande barn gentemot placebo. En signifikant minskning i *body weight z-score* uppmättes inom prebiotika gruppen ($P=0,006$) jämfört med placebogruppen där samma värden uppmättes både vid start och slut av interventionen ($P=0,79$).

Tabell 6 Effektmått - Viktförändring z-scores

Författare, år	Effekt i I (ΔI)	Effekt i K (ΔK)	Differens mellan I och K (absolut skillnad)	P-värde för differens (ΔI vs ΔK)	Övrigt
Liber, 2014	Mean -0,247	Mean -0,249	Mean 0,002	0,97	BMI-for-age

	SD 0,24	SD 0,2	95% CI		z-score difference
Nicolucci, 2017	Mean -0,07 SD 0,02	Mean 0,01 SD 0,02	Mean 0,08	0,024	Body weight z-score

Vid interventionens slut vid tolv veckor i Liber et. al. (21) gick det inte att fastställa någon skillnad mellan grupperna i *percentage of body weight reduction*. Efter 16 veckor hade båda grupperna i Nicoluccis studie gått upp i vikt men placebo gruppens viktökning var signifikant högre, 2,4 gånger så stor, som interventionsgruppen.

Tabell 7 Effektmått - Viktförändring

Författare, år	Effekt i I (ΔI)	Effekt i K (ΔK)	Differens mellan I och K (absolut skillnad)	P-värde för differens (ΔI vs ΔK)	Övrigt
Liber, 2014	Mean 1,42 SD 3,89	Mean 1,99 SD 4,12	Mean -0,57 95% CI	0,53	Percentage of body weight reduction
Nicolucci, 2017	Mean 1,1 SD 0,4	Mean 2,6 SD 0,4	Mean 1,5	0,009	Body weight (kg)

DXA mätningar som gjordes efter tolv veckor i Liber et al. var enbart gjord på 63 (65%) av barnen då resten vägrade att genomgå mätningen igen. Frånvaron var ungefär lika stor i båda grupperna. Mätningarna visade på en större ökning av kroppsfettmassa i kontrollgruppen men utan någon signifikant skillnad. Nicolucci (20) rapporterar om en signifikant minskning av procent kroppsfett i interventionsgruppen jämfört med placebo ($P=0,005$) där $\Delta I > \Delta K$ men man presenterar inga exakta datapunkter utan endast en tabell med data som ej kan tydas med exakthet. Ingen av studierna tycks ha justerat data för ålder och kön för mätningarna av kroppsfett.

I Nicolucci (20), kunde man se ett starkt samband mellan behandlingstiden och resultaten för BMI (kg/m^2) ($P=0,009$). Man såg ingen minskning inom interventionsgruppens BMI men vid alla fyra mätningarna ökade BMI i kontrollgruppen

Efter uppföljningsperiodens slut vid 24 veckor var data från 51 barn (53%) tillgängliga för analys från Liber et. al. (21). Inga signifikanta skillnader i antropometriska mått uppmättes mellan interventions- och kontrollgrupp och man fann ingen skillnad i *BMI-for-age z-score difference* efter 24 veckor.

3.2 Exkluderade studier

3.2.1 Studie 3

Hume et al. (22) rapporterar från samma studie som Nicolucci (20). Underlag och tillvägagångssätt är detsamma men olika effektmått rapporteras. Det primära utfallsmåttet var aptitkontroll. Sekundärt utfallsmått var *BMI z-score*.

Ett dagligt intag av 8 g oligofruktos förbättrade studiedeltagarnas rapporterade aptitnivå. Hos äldre barn resulterade detta i ett minskat energiintag vid en frukostbuffé, men det hade ingen effekt på energiintaget hos yngre barn.

BMI z-score rapporterades både som ITT och PP analys. I ITT analysen visades det på en reducerande trend (P=0.09) i prebiotikagruppen, 3.4% jämfört med 0.49% för placebogruppen, medans samma effektmått var signifikant (P=0.043) för prebiotikagruppen i PP analysen, 3.8% jämfört med placebogruppens 0.35% reduktion.

3.3 Evidensgradering

Effektmåtten som graderades utgick från starkt vetenskapligt underlag (++++) grundat på att det var två RCT studier. Bedömningen gjordes enligt GRADE och det primära effektmåttet viktförändring z-scores ansågs ha måttlig vetenskapligt underlag (+++) medan det sekundära absolut viktförändring bedömdes ha lågt vetenskapligt underlag (++)

Tabell 8 Evidensstyrka för effektmått vid intervention med prebiotika med syftet viktminskning

	Effektmått	
	Viktförändring Z-scores	Absolut viktförändring
Antal studier	2	2
Risk för bias	Vissa begränsningar(?) ¹	Viss heterogenitet(?) ¹
Överensstämmelse	Bekymmersam heterogenitet ²	Bekymmersam heterogenitet ²
Överförbarhet	Ingen osäkerhet	Ingen osäkerhet
Precision	Inga problem	Oprecisa data ³
Publikationsbias	Inga problem	Inga problem
Antal frågetecken	1	1
Evidensstyrka	Måttlig (+++)	Låg (++)

¹ Resultaten i kvalitetsgranskningen visade på några små risker men som helhet ansågs de inte påverka styrkan i studierna.

² Studierna visar på resultat som skiljer sig åt.

³ Ena effektmåttet hade väldigt breda CI och högt P-värde men andra snävare marginaler och bra P värde.

4. Diskussion

Vi har tidigare skrivit om övervikt som epidemi och vikten av att påbörja behandling redan i tidig ålder. Forskning har visat på effekt hos vuxna (15, 16) och vårt mål var att se ifall oligofruktos kunde ha någon effekt på vikten hos barn. Två artiklar användes som underlag för denna översiktsartikel. De kvalitetsgranskades av två oberoende granskare och effektmåtten graderades

enligt GRADE. Effektmått som kunde värderas var viktförändring z-score och absolut viktförändring. Studierna hade liknande baslinjevariabler men resultaten var inte samstämmiga.

4.1 Metoddiskussion

4.1.1 Risk för att ha missat studier

Studier före 2007 exkluderades på grund av att det år 2013 publicerades en systematisk översiktsartikel med liknande ämne. Den enda studien de refererar till som är relevant för denna översiktsartikel publicerades 2007. Denna uppfyllde dock inte vår inklusionskriterier då den var gjord på icke obesa barn

Eftersom prebiotika utelämnades ur sökorden och vi fokuserade på oligofruktos så kan man missat studier i artikelsökningen som kanske inte benämner den verksamma substansen som just oligofruktos utan exempelvis bara som prebiotika. Det kan även ha varit studier som inte har haft oligofruktos som primär interventionsmetod men där man kan dra paralleller med behandlingen. Många studier kontrollerar vikt/längd samt BMI som baslinjevariabler även om det inte är primära och sekundära utfallsmått. Därför kan det finnas information om utvecklingen av dessa utan att de står med som utfallsmått eller att de diskuterats vidare. Vi hade dessutom kunnat söka i fler databaser.

4.1.2 Studiernas population

Studiepopulationen var barn i skolålder och från liknande socioekonomisk bakgrund (Kanada och Polen). Det vi reagerar på är att man har klumpat ihop stora åldersspann. I dessa åldrar händer väldigt mycket i barns tillväxt och utveckling. Resultaten skulle därför kunna variera mycket, beroende på om en enskild studiedeltagare har påbörjat sin tillväxtfas innan studien, eller om den påbörjar sin tillväxtfas under studiens gång. Hume et al. (22) diskuterar detta i sitt resultat där man inte såg någon skillnad hur mycket energi som intogs vid ad libitum frukost buffé mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp. När en stratifiering gjordes och barnen delades upp i 7-10 år och 11-12 år upptäcktes att ett intag av oligofruktosupplement reducerade de äldre barnens energiintag signifikant. Med detta i åtanke är det värt att fråga sig hur mycket skillnader det finns bland ännu bredare åldersspann. Går det att dra bra slutsatser från undersökningar med så vida åldersspann på barn? I Nicolucci et al. (20) hade man tagit detta i åtanke och ett av exklusionskriterierna var att barnen inte låg högre än 3 på Tanners utvecklingskala. Trots det är 7-12 år ett brett spann som exemplet ovan illustrerar. Liber et al. (21) hade inte tagit hänsyn till pubertal utveckling och därmed kan man ifrågasätta hur detta har påverkat resultaten och hur man ska tolka dem. Vi anser dock inte att detta är tillräckligt för att nedgradera studiens kvalitet.

I Nicolucci et al. (20) var en övervägande majoritet av deltagarna av vit bakgrund. Vi kan inte med säkerhet veta om det har påverkat utkomsten av studien eller inte och det kan därför vara av vikt att vid framtida studier forska på en mer blandad population. I övrigt var grupperna i de båda studierna jämförbara både vid studiestart och avslut.

4.1.3 Studiernas metoder

Viktmätning anses av många vara så banalt att man sällan beskriver hur detta har gått till i studier utan detta får lämna plats åt andra, mer relevanta förklaringar i forskning. I studier som kretsar kring vikt och viktnedgång kan det dock göra stora skillnader ifall inte mätningarna är standardiserade, speciellt på barn där viktförändringar ger en betydligt större procentuell

förändring än på vuxna. Exempelvis får ett barn på 20 kg (varav 1 kg är kläder) en femprocentig viktnedgång bara genom att vägas utan kläder. Även när på dagen mätningen har skett och om det har skett fastande eller inte kan påverka mätningen. Enligt Nelms (1) är den rekommenderade viktnedgången för vuxna är mellan 5-10% de första sex månaderna bortom vilka det anses vara svårt att bibehålla en viktnedgång då kroppen anpassar sig och ställer om sig. Vidare beskrivs också fördelarna med viktminskning så låg som 3-5%. Då är en femprocentig falsk viktnedgång vilseledande och kan bidra till felaktiga slutsatser. Vi hade därför gärna sett att man förklarade hur viktmätningen har gått till, dels för möjligheten att återskapa studien och även för att minska risken för att resultatbias.

I båda studierna (20, 21) kontrollerades följsamheten genom att studiedeltagarna fick ta med sig de tomma förpackningarna tillbaka efter att ha förbrukat produkten. En mer exakt kontroll hade exempelvis varit om deltagarna hade intagit produkten under insyn av behandlare men vi anser inte att det vore hållbart ur ett effektivitets- och ekonomiskt perspektiv. Man skall dock ha i åtanke att följsamheten baseras på att deltagarna är ärliga i sin redovisning.

För att få rättvisa värden skulle vi helst sett att alla mätvärden hade anpassats efter studiedeltagarnas ålder, längd, etc. och presenterats som z-score. Detta hade underlättat möjligheten att dra slutsatser om resultaten. T.ex. är det svårt att avgöra ifall minskningen i BMI i Nicolucci et al, (20) beror på ökad längd snarare än minskad viktökning.

Vi valde att titta på z-score då det gör det möjligt att jämföra mellan olika typer av värden relaterat till förväntade förändringar i den typen av population. Resultat som vikt, längd och BMI i barnpopulationer kan annars vara missledande då det t.ex. är svårt att dra en slutsats om minskning i BMI utan att veta att ifall längdökningen följer den förväntade utvecklingskurvan.

4.1.4 Studielängd

Det är vanligt att man vid koststudier vill kontrollera effekten över minst ett års tid för att med säkerhet kunna uttala sig om utfallet. Det är dock välkänt att ju längre en studie pågår desto större risk för avhopp och följsamheten minskar. Vid kostrådstudier är det därför brukligt att räkna med att enbart en femtedel verkligen följer kostråden enligt instruktion. Vid studier på viktnedgång ser man oftast en optimal viktminskning efter tre månader. Därför kan det vara relevant att man vid mindre viktstudier låter studien pågå under 3-6 månader (ca 12-24 veckor) för att med större sannolikhet kunna uttala sig om interventionens effekt för att sedan skala upp studien för att se dess praktiska effekt på befolkningsnivå.

4.1.5 Blindning

Trots att Nicolucci et al var dubbelblindad kunde 20% fler än förväntat i placebogrupperna gissa sig till vilken grupp de var i (20). Att det skulle ha påverkat placebogruppernas reaktion till maltodextrinet är dock föga troligt men går inte att utesluta helt. Därför vore det en god idé att undersöka om det är något man kan ändra på i framtida studier med oligofruktos och maltodextrin som placebo.

4.2 Resultatdiskussion

4.2.1 Kliniska implikationer

Om oligofruktos visar sig vara effektivt i behandlingen av övervikt och fetma hos barn vore det ett mycket realistiskt sätt att billigt kunna nå många patienter. Det kan intas oralt från

färdigförpackad engångsförpackning och skulle därför kunna vara lätt att implementera som behandling då det kan skötas av patienterna själva. Interventionen är icke-invasiv med få och ej allvarliga biverkningar funna (11).

Till skillnad från våra gener som till allra största delen är likadana hos alla människor så skiljer sig vår tarmflora extremt mycket åt på individnivå beroende t.ex. på vårt arv, vår kost och vart vi befinner oss geografiskt (11). Medan det kan vara svårt att utveckla probiotika som effektivt kan påverka vår hälsa individuellt på ett gynnsamt sätt så ligger det närmare till hands att kunna göra det via prebiotika som t.ex. oligofruktos. Prebiotika är lättare att utvinna och producera och det ställer inte lika höga krav på produktionen som probiotika gör. Den behöver exempelvis ingen kylning under transport och för förvaring. Genom att designa populationsspecifika prebiotikaprodukter skulle man kunna behandla en stor mängd individer på ett effektivt sätt (11).

4.2.2 Hälsorisker/bieffekter

Hälsoriskerna med prebiotika är begränsade då kroppens egna enzymer inte kan bryta ner dem. Bieffekterna av prebiotika beror mest på dess osmotiska funktion som kan leda till osmotisk diarré, uppsvälldhet, kramper och flatulens. Längden på kedjan av prebiotikan har betydelse och kortare kedjor tycks orsaka fler bieffekter. En möjlig förklaring till detta kan vara att de bryts ner tidigare i kolon och fermenteras fortare än de med längre kedjor. Dosen har också betydelse för effekten och högre doser har fler bieffekter än lägre. En daglig dos som rekommenderas är 2,5–10 g/dag och är trolig att orsaka milda till moderata bieffekter (11).

4.2.3 Effektmått

Med de resultat som våra studier presenterar är det svårt att dra några fasta slutsatser. Artiklarna visar på resultat som inte är helt homogena och som kräver vidare forskning. För att kunna göra en sammanvägd bedömning är det fundamentalt att studierna använder sig av samma utfallsmått. Det visade sig dock att studierna valde att rapportera sina utfallsmått på olika sätt vilket ledde till vissa svårigheter. Vi valde att bedöma mått som var balanserade för ålder och kön för sig (z-score) och absoluta mått för sig.

Förändring i kroppsfett som effektmått kunde vi inte gradera eftersom det inte fanns några siffror rapporterade i Nicolucci et al (20). Interventionsgruppens fick en signifikant procentuell minskning av kroppsfettmassan men då värdena inte var rapporterade i texten eller i en mer detaljerad tabell kunde vi inte använda resultatet vilket påverkar utkomsten av undersökningen.

I den exkluderade artikeln Hume et al. gjorde man både en PP och en ITT-analys av effektmåttet BMI z-score. Då den artikeln är baserad på samma studie som Nicolucci (20) skulle den eventuellt kunna styrka eller försvaga tolkningen av resultaten i Nicolucci et al. (20) men då effektmåtten är olika är det svårt att dra paralleller och göra direkta jämförelser. Exempelvis var resultatet av PP analysen i Hume et al. en signifikant minskning av BMI z-score i prebiotikagruppen ($P=0,043$) men inte i ITT analysen ($P=0,09$). Då ITT analysen inte är signifikant sänker det pålitligheten för PP analysens signifikanta resultat. I Nicolucci et al. (20) rapporteras andra effektmått och där har man gjort enbart en ITT analys och den visar ett signifikant positivt resultat för interventionssgruppen. Hade effektmåtten varit exakt samma skulle man kunna diskutera trovärdigheten i resultatet i Nicolucci et al. men nu är måtten presenterade på olika vis vilket gör det svårt.

4.3 Övergripande diskussion

4.3.1 Forskningsbehov

Jämfört med studier på effekten av oligofruktos och prebiotika på fetma hos vuxna har det gjorts få studier som studerar effekten på barn. Underlaget är inte stort och studierna är relativt små. Eftersom det bara var en av studierna som visade på ett signifikant samband mellan viktnedgång och oligofruktos så blir evidensgraderingen lägre. I den andra studien hade man dock inte tagit hänsyn till att barnen växer vilket vi tror kan ha gett skeva värden. Växande barn går naturligt upp i vikt och således måste man ta hänsyn till detta. Det behövs därför mer forskning för att kunna dra fullständiga slutsatser om effekten av oligofruktos på vikten hos barn.

4.3.2 Kostråd

Oligofruktos är en form av kostfibrer, och vi har idag kostråd gällande kostfibrer som vi kan dra paralleller till. Enligt NNR (26) som rekommenderar 500 g frukt och grönt om dagen för vuxna och barn över tio år och 400 g för barn 4 -10 år, äter de allra flesta idag inte tillräcklig. En viktig komponent i frukt och grönsaker är fiberinnehållet. NNR rekommenderar 2-3 g /MJ kostfiber för barn från två års ålder och att intaget ökar skalvis från skolåldern upp till vuxen ålder där rekommendationen är 25-35 g/dag (ca 3 g/MJ) (26). I studierna har man använt en dos på 8g/ oligosackarider per dag för barn upp till elva respektive tolv år och 15 g/dag för barn upp till 18 år. Oligofruktos, som är en typ av kostfiber (löslig) finns naturligt i många plantbaserade produkter men i små mängder. Därför kan det vara svårt att på naturlig väg nå upp till den mängd som använts i studien och då kan det ifrågasättas om man kan få önskad effekt enbart genom kosten.

Eftersom många idag har svårt att komma upp i den rekommenderade mängden kostfiber kan det vara av vikt att vid överviktsbehandling trycka mer på detta då ett ökat intag av kostfiber (enligt denna studien specifikt oligosackarider) kan ge ytterligare positiva effekter än vad man undersökt när kostråden utformades. Forskning lutar dock mot att det krävs supplementering för att komma upp i tillräcklig mängd för att få optimal effekt (11).

4.3.3 Etiska aspekter

Barnen i båda studierna var frivilligt rekryterade och hade rätt att avsluta eller vägra genomgå behandling och undersökningar när som helst.

4.3.4 Globalt perspektiv och hållbar utveckling

Som tidigare nämnts ökar antalet personer med fetma runt om i världen. Det ställer högre krav på samhället och sjukvården där målet är att sätta in behandling i så tidigt skede som möjligt. Önskvärt är att komma åt och behandla orsaken bakom sjukdomen snarare än att bota symptomen. Produkten ställer inga höga krav på transport och förvaring då det är i pulverform och kräver därför varken kyl eller frys. Däremot så skall pulvret lösas upp i vatten. I många länder är rent vatten en bristvara. Att kunna ta det som ett piller skulle kanske vara ett alternativ i dessa länder, då det behåller samma fördelar med förvaring och transport, men tar bort ett stort problem ur behandlingsprocessen. Behandling med torrvaror är enkelt och lätt administrerat. Som det ser ut idag är fetma ett större problem i industriellt mer utvecklade länder. Dessa länder har

större resurser vad gäller sjukvård, distribution och rent vatten. Ett piller i torrt format skulle därför vara ett sätt att nå ut även till länder med förre eller sämre resurser.

5. Slutsatser

Båda studierna som blivit granskade ansågs ha hög vetenskaplig kvalitet. Dock saknas samstämmighet eller minst två jämförbara resultat för att kunna göra vetenskapliga slutsatser. Vi bedömer därför att det krävs mer forskning för att med säkerhet kunna uttala sig om oligofruktosens effekt på vikten hos barn med övervikt och fetma.

Viktförändring:

Ingen slutsats kan dras om oligofruktos har en effekt på viktförändring i z-score hos överviktiga barn i åldern 7-18 år efter 12-16 veckor eftersom olika studier med samma bevisvärde kom fram till skilda resultat. (+++)

Total viktökning:

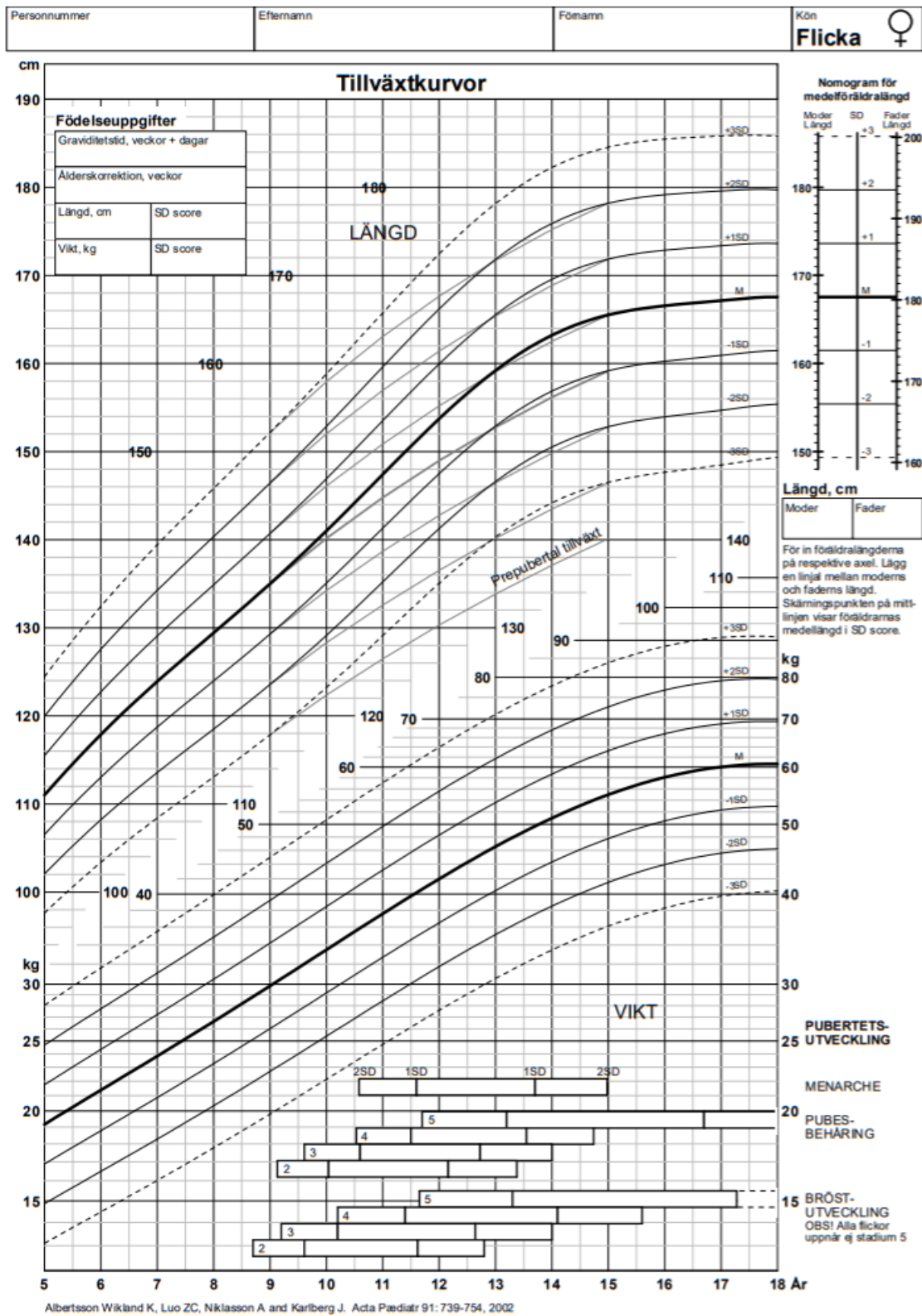
Ingen slutsats kan dras om oligofruktos sänker den totala viktökningen hos överviktiga barn i åldern 7-18 år efter 12-16 veckor eftersom olika studier med samma bevisvärde kom fram till skilda resultat. (++)

6. Referenser

1. Nelms M, Sucher K. P, Lacey K. Nutrition Therapy and Patophysiology. Boston, USA: Cengage Learning; 2015.
2. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet* (London, England). 2009;374(9696):1196-208.
3. Shaw V. *Clinical Paediatrics*. 4 uppl. Wiley-Blackwell; 2015.
4. Mariette D. Gausskurva [Bild]. 2018 [Hämtad 2019-03-20]. Hämtad från: https://www.rikshandboken-bhv.se/globalassets/rhb/media/bilder/halsa-och-utveckling/gausskurva.jpg?saved=2018-11-13+05:38&preset=preset_700
5. Centers for disease control and prevention. Healthy weight [Bild]. [Hämtad 2019-03-20]. Hämtad från: https://www.cdc.gov/healthyweight/images/assessing/growthchart_example1.gif
6. Abrahamsson Lm. *Näringslära för Högskolan*. 5:e uppl. uppl. Stockholm: Libers förlag; 2013.
7. Statistiska centralbyrån. Varannan svensk har övervikt eller fetma [Internet]. [Publicerad 2018-10-09; Citerad 2019-02-27]. Tillgänglig från: <https://www.scb.se/hitta-statistik/artiklar/2018/varannan-svensk-har-overvikt-eller-fetma/>.
8. Västra götalandregionen. Kostbehandling [Internet]. [Uppdaterad 2019-03-01; Citerad 2019-03-20] Tillgänglig från: <https://www.vgregion.se/halsa-och-vard/vardgivarwebben/vardriktlinjer/Beslutstod-overvikt-och-fetma/beslutsstod-for-vuxna/kost/kostbehandling/>.
9. Västra Götalandregionen. Kirurgisk fetmabehandling [Internet]. [Uppdaterad 2019-02-18; Citerad 2019-03-20] Tillgänglig från: <https://www.vgregion.se/halsa-och-vard/vardgivarwebben/vardriktlinjer/Beslutstod-overvikt-och-fetma/beslutsstod-for-vuxna/amnesomraden/kirurgisk-fetmabehandling/>.
10. Belizário J.E., Faintuch J. (2018) Microbiome and Gut Dysbiosis. In: Silvestre R., Torrado E. (eds) *Metabolic Interaction in Infection*. *Experientia Supplementum*, vol 109. Springer, Cham
11. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods* (Basel, Switzerland). 2019 Mar 9;8(3).
12. Karolinska Universitetslaboratoriet. Cytokiner [Hemsida] Stockholm: Karolinska Universitetslaboratoriet; [uppdaterad 2018-08-01; Citerad 2019-03-10]. Tillgänglig från: <https://www.karolinska.se/KUL/Alla-anvisningar/Anvisning/10125>.
13. Niness KR. Inulin and oligofructose: what are they? *The Journal of nutrition*. 1999 Jul;129(7 Suppl):1402s-6s.
14. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *The American journal of clinical nutrition*. 2009 Jun;89(6):1751-9.
15. John GK, Wang L, Nanavati J, Twose C, Singh R, Mullin G. Dietary Alteration of the Gut Microbiome and Its Impact on Weight and Fat Mass: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genes*. 2018 Mar 16;9(3).
16. Seganfredo FB, Blume CA, Moehlecke M, Giongo A, Casagrande DS, Spolidoro JVN, et al. Weight-loss interventions and gut microbiota changes in overweight and obese

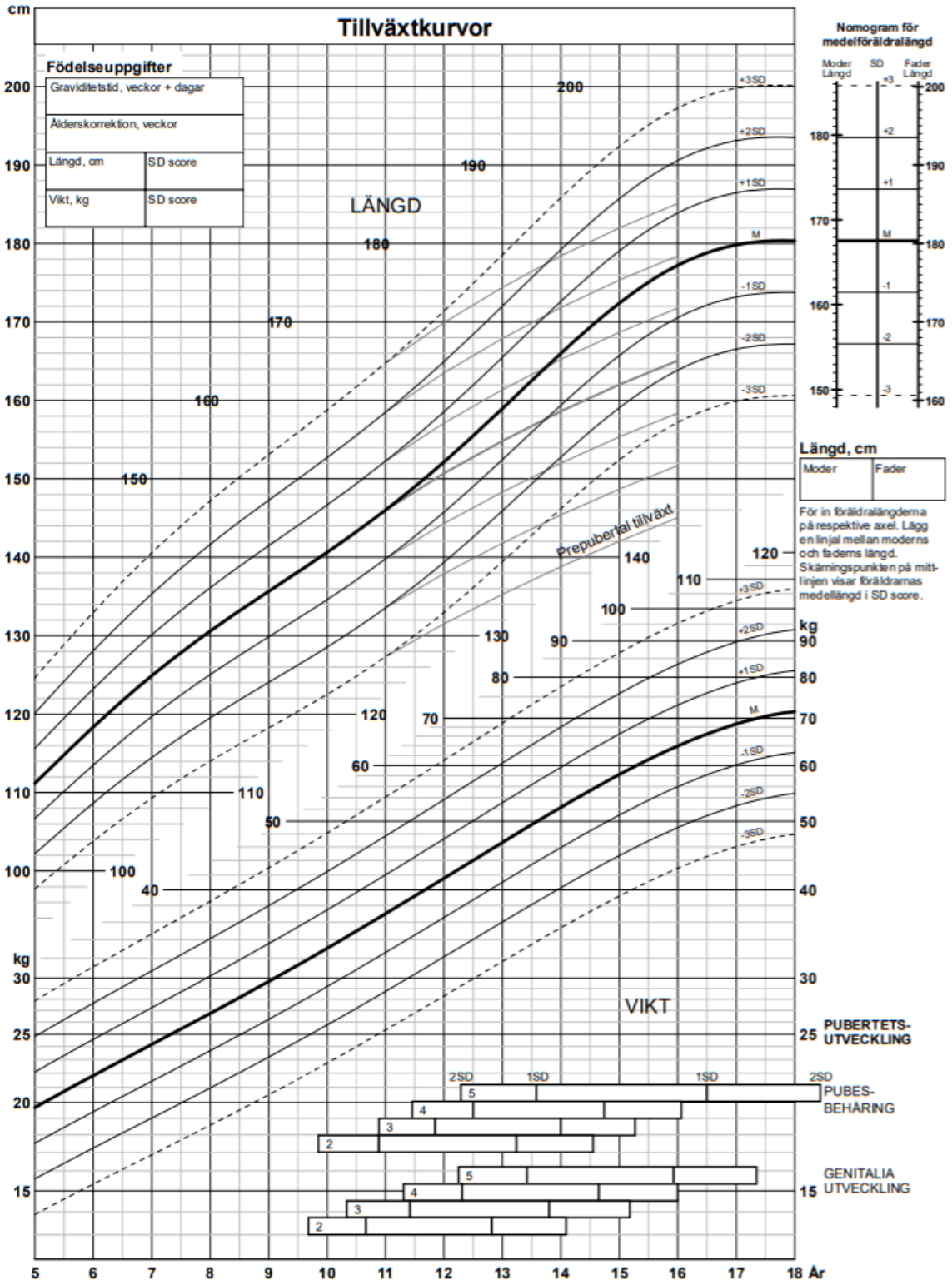
- patients: a systematic review. Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2017 Aug;18(8):832-51.
17. Pubmed [Internet] USA: National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. [Citerad 2019-02-03] Tillgänglig från: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?otool=isegoulib&tool=karolinska>.
 18. Scopus [Internet}; Elsevier B.V; [Citerad 2019-02-03]. Tillgänglig från: <https://www-scopus-com.ezproxy.ub.gu.se/search/form.uri?display=basic>.
 19. Svensk MeSH [Internet] Stockholm: Karlinska institutet. Universitetsbiblioteket; [Citerad 2019-02-03]. Tillgänglig från: <https://mesh.kib.ki.se/>.
 20. Nicolucci AC, Hume MP, Martinez I, Mayengbam S, Walter J, Reimer RA. Prebiotics Reduce Body Fat and Alter Intestinal Microbiota in Children Who Are Overweight or With Obesity. Gastroenterology. 2017 Sep;153(3):711-22.
 21. Liber A, Szajewska H. Effect of oligofructose supplementation on body weight in overweight and obese children: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The British journal of nutrition. 2014 Dec 28;112(12):2068-74.
 22. Hume MP, Nicolucci AC, Reimer RA. Prebiotic supplementation improves appetite control in children with overweight and obesity: a randomized controlled trial. The American journal of clinical nutrition. 2017 Apr;105(4):790-9.
 23. EndNote. Endnote X9 bld 12062 uppl. s. Referenshanteringsprogram.
 24. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier 2014. [Hämtad 2019-02-01] Tillgänglig från: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall_randomiserade_studier.pdf.
 25. Göteborgs Universitet. Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE. 2018.
 26. Nordiska ministerrådet. Nordiska Näringsrekommendationer 2012 [Internet]. Köpenhamn. Nordisk ministerråd. [Citerad 2018-03-12] Hämtad från: <https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/publikationsdatabas/broschyrrer/nordiskanaringsrekommendationer-2012-svenska.pdf>

Bilaga 1:



Bilaga 2:

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



PC PAL User, PC PAL Company - 16-01-2014 14:09:15

Albertsson Wikland K, Luo ZC, Niklasson A and Karlberg J. Acta Paediatr 91: 739-754, 2002