

Har ett intag av krillolja någon effekt på inflammation?

En systematisk översiktsartikel om effekten av krillolja på inflammation hos vuxna personer utan signifikant inflammation

Emily Garrett och Elin Palsdottir Stenberg



Examensarbete:	15 hp
Program och/eller kurs:	Dietistprogrammet, Självständigt arbete i klinisk nutrition
Nivå:	Grundnivå
Termin/år:	VT 2023
Handledare:	Helen Lindqvist
Examinator:	Jenny van Odijk
Examinationsdatum	2023-03-27

Sammanfattning

Titel	Har ett intag av krillolja någon effekt på inflammation?
Författare	Emily Garrett och Elin Palsdottir Stenberg
Handledare:	Helen Lindqvist
Examinator:	Jenny van Odijk
Typ av arbete	Självständigt arbete i klinisk nutrition (15 hp)
Examinationsdatum	2023-03-27
Nyckelord:	Krillolja, krill, inflammation, CRP, C-reaktivt protein

- Syfte:** Syftet med denna systematiska litteraturöversikt var att undersöka det vetenskapliga underlaget för att ett tillskott av krillolja har en effekt på inflammation hos vuxna personer.
- Metod:** Litteratursökningen genomfördes i databaserna Scopus och PubMed. Artiklar som inkluderades var randomiserade kontrollerade humanstudier (RCT) utförda på vuxna individer. Interventionsgruppen intog ett tillskott av krillolja och kontrollgruppen ett tillskott av vegetabilisk olja. Utfallsmåttet var C-reaktivt protein (CRP). Studier med färre än 20 deltagare eller individer med allvarliga eller livshotande sjukdomar exkluderades. Artiklar som inte var skrivna på svenska eller engelska uteslöts också. De artiklar som nådde upp till de förbestämda kriterierna kvalitetsgranskades med hjälp av mallen ”Bedömning av randomiserade studier (effekt av att tilldelas en intervention (ITT))” framtagen av Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). Därefter bedömdes tillförlitligheten till studiernas resultat enligt Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE).
- Resultat:** Totalt resulterade litteratursökningen i 52 sökträffar, varav tio artiklar var relevanta för frågeställningen och lästes i fulltext. Av dessa mötte fyra studier inklusionskriterierna för denna systematiska översiktsartikel. Antalet deltagare som ingick i studierna var sammanlagt 411 individer. Samtliga studier visade på att ett intag av krillolja inte har någon signifikant effekt på inflammation hos vuxna personer utan signifikant inflammation.
- Slutsats:** Evidensen för att krillolja inte har någon signifikant effekt på inflammation hos vuxna personer utan signifikant inflammation bedöms ha en hög tillförlitlighet (++++).

Abstract

Title: Does an intake of krill oil have any effect on inflammation?
Author: Emily Garrett and Elin Palsdottir Stenberg
Supervisor: Helen Lindqvist
Examiner: Jenny van Odiijk
Type of thesis: Bachelor's Thesis in Clinical Nutrition (15 hp)
Date: 2023-03-27
Key words: Krill oil, krill, inflammation, CRP, C-reactive protein

Aim: The aim of this systematic review was to examine the scientific evidence whether a supplement of krill oil may have an effect on inflammation in adults.

Methods: The literature search was performed in the databases Scopus and PubMed. Articles included were randomized controlled human studies (RCT) implemented in adults. The intervention group were taking a supplement of krill oil and the control group a supplement of vegetable oil. The outcome measurement was C-reactive protein (CRP). Studies with less than 20 participants or individuals with severe or life-threatening diseases were excluded. Articles not written in Swedish or English were also left out. The articles that reached the predetermined criterias were quality reviewed using the template "Assessment of randomized studies (effect of being assigned an intervention (ITT)) developed by the Swedish National Committee for Medical and Social Evaluation (SBU). The reliability of the studies results was then assessed according to Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE).

Results: In total, the literature search resulted in 52 hits, of which ten articles were relevant to the question and were read in full text. Of these, four studies met the inclusion criterias for this systematic review. The number of participants included in the studies was a total of 411 individuals. All studies showed that an intake of krill oil has no significant effect on inflammation in adults with no significant inflammation.

Conclusion: The evidence for krill oil having no significant effect on inflammation in adults with no significant inflammation is assessed to have a high reliability (++++).

Förkortningar

ALA	Alfa-linolensyra
BMI	Body mass index
CRP	C-reaktivt protein
DHA	Dokosahexaensyra
EPA	Eikosapentaensyra
FAO	Förenta nationernas livsmedels- och jordbruksorganisation
FN	Förenta nationerna
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
hsCRP	High-sensitivity C-reactive protein (högekänsligt C-reaktivt protein)
ITT	Intention to treat
NSAID	Icke-steroida anti-inflammatoriska medel
PP	Per protocol
PICOTSS	Population, Intervention, Control, Outcome, Timing, Setting, Study design
RCT	Randomized Controlled Trial (randomiserad kontrollerad studie)
SBU	Statens beredning för medicinsk och social utvärdering

Ordförklaringar

Akutfasproteiner	Akutfasproteiner bildas i levern och frisätts i blodet vid en infektion, inflammation eller skada. De är en del av immunförsvaret och fungerar som ett skydd för cellerna under inflammationen.
Antioxidanter	Antioxidanter skyddar mot oxidation och cellskada.
C-reaktivt protein	C-reaktivt protein är ett akutfasprotein som ökar i blodet vid inflammation. Den används därför som ett mått på inflammation i kroppen.
Djurplankton	Mikroskopiskt små djur som är beroende av vattnets strömmar för att kunna förflytta sig.
High density lipoprotein (HDL)	Lipoprotein som tar med kolesterolet i kroppen tillbaka till levern. Det kallas även för "det goda" kolesterolet.
Homeostas	Homeostas är det inre jämviktstillstånd som kroppen strävar efter att upprätthålla, exempelvis genom att hålla en stabil temperatur, vattenhalt, salthalt, cirkulation och andning.
Omega-3	Omega-3 är fleromättade fettsyror.
Patogen	En patogen är något som orsakar sjukdom, exempelvis ett virus eller en bakterie.
Växtplankton	Encelliga mikroskopiska alger som lever i vatten.

Innehållsförteckning

Sammanfattning	2
Abstract	3
Förkortningar.....	4
Ordförklaringar.....	4
Innehållsförteckning.....	5
Introduktion.....	7
Inflammation	7
Inflammationsmarkörer	7
Läkemedelsbehandling vid inflammation	8
Antiinflammatoriska fettsyror	8
Antarktisk krill	9
Krillolja	9
Fördelar med krillolja i jämförelse med fiskolja och vegetabilisk olja	9
Problemformulering	10
Syfte	10
Frågeställning	10
Metod	10
Kriterier för inkluderade artiklar	10
PICOTSS	10
Inklusions- och exklusionskriterier	10
Inklusionskriterier	10
Exklusionskriterier	10
Datainsamling	11
Databearbetning	11
Granskning av studiekvalitet	11
Granskning av evidens	11
Resultat.....	12
Resultat från sökningar och identifiering av artiklar	12
Inkluderade studier	12
Stonehouse, W, et al. 2022 (44)	12
Studiedesign	12
Resultat.....	13
Risk för bias	14
Alkhedhairi, S, et al. 2022 (43)	14
Studiedesign	14

Resultat.....	15
Risk för bias	15
Suzuki, Y, et al. 2016 (45).....	16
Studiedesign	16
Resultat.....	16
Risk för bias	17
Rundblad, A, et al. 2018 (20)	17
Studiedesign	17
Resultat.....	18
Risk för bias	18
Tillförlitlighet till det sammanvägda resultatet	21
Diskussion	22
Resultatdiskussion	22
Metoddiskussion	24
Hållbarhet	25
Jämlig hälsa och mänskliga rättigheter	26
Slutsats	26
Referenser.....	27
Bilaga 1. Sökstrategi.....	30

Introduktion

Inflammation är kopplat till många sjukdomar (1, 2). Det är därför av intresse att minska inflammation. Traditionellt behandlas idag inflammation framför allt med läkemedel (3). Det finns även studier som visar på att vissa fleromättade omega-3-fettsyror har en antiinflammatorisk effekt (3, 4). Dessa finns det rikligt av i vattenlevande djur (5).

Inflammation

Inflammation delas in i akut och kronisk inflammation (6). Akut inflammation är en del av kroppens immunförsvar (1, 7) som uppstår vid infektion eller skada. Den har som funktion att oskadliggöra och eliminera patogener, läka vävnaden samt återställa homeostasen i kroppen. (2). Den akuta inflammationen är kortvarig och försvinner när det som orsakat skadan eller infektionen försvunnit och vävnaden läkt (6). De symptom som kännetecknar inflammation är rodnad, svullnad, värme och smärta. Dessa tecken förklaras av bland annat ökat blodflöde, ansamling av vita blodkroppar, ökad metabolism i cellerna, vidgning av blodkärl, läckage av vätskor från blodkärl, flöde av ämnen in i cellerna samt frisättning av cytokiner, vid infektions- eller skadeområdet. Cytokinerna är signalsubstanser som bland annat stimulerar levern till att bilda akutfasproteiner såsom C-reaktivt protein (CRP) (6, 7).

Den kroniska inflammationen är långvarig och beror, till skillnad från den akuta inflammationen, oftast inte på patogener eller fysisk skada. Det är också andra delar av immunförsvaret som är aktiverade vid den kroniska inflammationen (1). Inflammationer som inte behandlas kan utvecklas till kroniska inflammationer (2, 6). Många sjukdomstillstånd såsom diabetes mellitus, stroke, cancer, kronisk njursjukdom samt autoimmuna och neurologiska sjukdomar är även kopplade till kronisk inflammation (1). Kroniska inflammatoriska sjukdomar är idag den största dödsorsaken (8).

Inflammationer kan vara låggradiga eller höggradiga. Vid en låggradig inflammation är höjningen av inflammationsmarkörer i blodet samt koncentrationen av celler som aktiveras och medverkar vid inflammationen lägre (6). Exempel på tillstånd som kan bidra till en låggradig inflammation i kroppen är övervikt, rökning, diabetes, ohälsosam kost och fysisk inaktivitet (1, 9).

Inflammationsmarkörer

Några av de biomarkörer som används för att mäta inflammation är cytokiner, akutfasproteiner och prostaglandiner (2). CRP är ett akutfasprotein som ökar upp till 3000 gånger i blodet vid infektion, vävnadsskada eller inflammation (10, 11). Den är därför en användbar markör för att mäta inflammation i kroppen. I jämförelse med andra inflammationsmått är CRP ett billigt, enkelt och snabbt sätt att mäta inflammation (3, 9). Dessutom är CRP-nivåerna stabila under längre tid och varierar inte över dygnet (3). Vid låga CRP-nivåer (0,3–1,0 mg/L) rekommenderas dock en mer exakt mätmetod, high sensitivity CRP (hsCRP), vilken kan registrera mycket små förändringar av CRP. Vid marginella förändringar av CRP kan inte CRP användas som mätmetod då denna inte kan registrera nivåer <1 mg/L i blodet. (9) hsCRP bör då därför användas. Faktorer som inte är relaterade till inflammation eller skada men som kan påverka koncentrationen av CRP är bland annat kön, ålder, kost och andel kroppsfett (6, 9). Äldre och kvinnor har generellt ett högre CRP (9). Olika nivåer av CRP i blodet och exempel på tillstånd de förekommer visas i tabell 1.

Tabell 1. CRP-koncentration i blodet vid olika tillstånd (9)

CRP-koncentration i blodet (mg/L)	Grad	Tillstånd
<3	Normalt	Nivå hos de flesta friska vuxna
3–10	Normalt till lätt förhöjt	Vid exempelvis obesitas, depression, graviditet, diabetes, förkylning, stillasittande livsstil och rökning
10–100	Måttligt förhöjt	Vid exempelvis autoinflammatoriska sjukdomar som reumatoid artrit samt pankreatit
>100	Markant förhöjt	Vid exempelvis infektioner orsakade av bakterier eller virus
>500	Allvarligt förhöjt	Akut bakteriell infektion

Läkemedelsbehandling vid inflammation

Inflammation behandlas vanligtvis med icke steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) (3) som ibuprofen och naproxen (12). Dessa läkemedel verkar både smärtstillande och minskar inflammation genom att blockera enzymer som stimuleras av proinflammatoriska faktorer som cytokiner. Det finns dock biverkningar av dessa läkemedel såsom ulcerös kolit, njursvikt samt ökad risk för hjärtinfarkt och stroke (13).

Antiinflammatoriska fettsyror

Det finns studier som visar på att de fleromättade omega-3-fettsyrorna eikosapentaensyra (EPA) och dokosahexaensyra (DHA) verkar antiinflammatoriskt, vilket ger en minskning av CRP (3, 4, 14). EPA och DHA kan bildas av växtplankton, vilka utgör basen i den marina näringskedjan (15). Dessa alger är föda till små djurplankton som små fiskar, skaldjur och kräftdjur, vilka i sin tur äts av större djur längre upp i näringskedjan (16, 17). EPA och DHA finns därför i riklig mängd i fisk, skaldjur och havsdäggdjur (15). EPA och DHA kan även bildas i kroppen från omega-3-fettsyran alfa-linolensyra (ALA). Denna fettsyra är essentiell, vilket innebär att den inte kan syntetiseras i kroppen utan måste intas via kosten. ALA förekommer i framför allt rapsolja, matfetter baserade på rapsolja, linfröolja och valnötter (18).

EPA kan omvandlas vidare till biologiskt aktiva substanser såsom prostaglandiner, prostacykliner, leukotriener och tromboxaner. Dessa har en viktig roll i bland annat reglering av blodtryck, njurfunktion och blodkoagulation samt medverkar vid inflammation och i immunförsvaret (18) genom att exempelvis förhindra bildandet av cytokiner (19). DHA är viktig för bland annat hjärnans utveckling och för synen (18). Möjligtvis kan ett intag av EPA och DHA dessutom förebygga många kroniska sjukdomar (4).

EPA och DHA intas idag framför allt i form av fisk och skaldjur eller fiskoljekapslar (5, 17, 18). Då tillgången på fisk är begränsad har intresset ökat för att hitta alternativa källor till

dessa fettsyror (5). En annan rik källa till EPA och DHA som kan vara aktuell som substitut till fisk är krill (20).

Antarktisk krill

Antarktisk krill (*Euphasia superba*) är ett kräftdjur som lever i havet (21). Det uppskattas finnas ca 500 miljoner ton krill i Antarktiska oceanen (22, 23, 24). Detta gör den till den mest dominerande arten bland djurplankton när det kommer till biomassa (25), trots att den endast har en våtvikt på 0,01–2 g och är mellan 8 mm och 6 cm. Krillen är kapabel att bilda stora stim som kan nå en täthet på över 1 miljon djur/m³ havsvatten (22, 26, 27). Dessa faktorer gör krillen attraktiv för vinstdrivande skörd (25). Kräftdjuret utgör huvudfödan för många andra havsdjur såsom valar, sälar, bläckfiskar, fiskar och havsfåglar, men äts i mindre utsträckning av människor (3, 26). Krill befinner sig långt ned i näringskedjan och har en kort livslängd på ett till två år (3). Från krillen utvinns krillolja som säljs i form av kapslar.

Krillolja

Krillolja utvinns från antarktisk krill genom en typ av vakuumextraktion. Denna process skyddar oljan från exponering av ljus, syre och värme, så att näringsinnehållet från krillen bevaras. Då vattnet i Antarktiska havet är rent blir krilloljan även naturligt fri från bekämpningsmedel, dioxiner och tungmetaller. Den färdiga krilloljan är rik på EPA och DHA (3). Krilloljan innehåller även mycket antioxidanter, såsom astaxanthin, vitamin A och E (28). Antioxidanten astaxanthin har visats ha en antiinflammatorisk effekt (2). Krillolja har också visats ha en positiv effekt på blodfetter och inflammationsmarkörer (26, 28), genom att bland annat sänka triglyceriderna och öka high density lipoprotein (HDL) i kroppen (5, 29). Denna gynnsamma effekt på blodlipiderna är kopplad till minskad risk för hjärtkärlsjukdom (30).

Fördelar med krillolja i jämförelse med fiskolja och vegetabilisk olja

Processerna för utvinning av fiskolja och krillolja skiljer sig. Vid utvinning av fiskolja kan näringsinnehållet påverkas negativt genom att vissa beståndsdelar skadas, till skillnad från processen för utvinning av krillolja där komponenterna förblir intakta (28). Det är liknande mängd DHA i krillolja som i fiskolja, men mängden EPA är högre i krillolja. Förhållandet mellan EPA och DHA är ungefär 1:1 i fiskolja och 2:1 i krillolja (5, 25, 26, 31). Något annat som utmärker krilloljan är att upp till 65% av omega-3-fettsyrorerna är inkorporerade i fosfolipider, till skillnad från fiskolja som vanligtvis innehåller omega-3-fettsyror i form av triglycerider (21, 25, 26, 32). Fosfolipider bygger upp cellmembranen. EPA och DHA som är bundna till fosfolipider kan potentiellt absorberas mer effektivt, då passagen genom tarmväggen kan underlättas, än om de är bundna till triglycerider. Detta resulterar i att biotillgängligheten av dessa omega-3-fettsyror blir högre i krillolja än i fiskolja. Mer forskning behövs dock för att säkert kunna bekräfta detta, då det vetenskapliga underlaget är begränsat (5, 25, 33). Den högre mängden antioxidanter i krillolja i jämförelse med fiskolja gör den också mer motståndskraftig mot oxidation. Detta ger även krilloljan en längre hållbarhet (4, 26, 34, 35).

Vegetabiliska oljor innehåller essentiella fettsyror och de fettlösliga vitaminerna A, D, E och K. Sammansättningen av fettsyror i oljan skiljer sig beroende på vilken växt oljan utvunnits från. Trots att många vegetabiliska oljor, som majsolja, solrosolja och rapsolja, är rika på fleromättade omega-3-fettsyror, är innehållet av EPA och DHA obefintligt (17, 18, 36).

Problemformulering

Ett samband mellan ett intag av de marina omega-3-fettsyrorna EPA och DHA och en minskning på inflammation har identifierats (3, 4, 14). Omega-3-fettsyrornas positiva hälsoeffekter har lett till att efterfrågan av produkter innehållande omega-3 har ökat (5). Fisk som annars är en viktig källa till dessa fettsyror (18) är en begränsad tillgång. På grund av detta har man försökt hitta andra livsmedelskällor till EPA och DHA. Krillolja kan vara en alternativ källa till dessa nyttiga fetter (5) då det finns rikligt av krill och den har ett högt innehåll av EPA och DHA (22, 26). Dessutom är krilloljan rik på antioxidanten astaxanthin som också visats ha en antiinflammatorisk effekt (2). Fler humanstudier behövs dock för att säkerställa betydelsen av ett intag av krillolja vid inflammation då underlaget är begränsat och samstämmigheten för de studier som finns tillgängliga är bristande. I denna översiktsartikel granskas och sammanställs därför det underlag som finns tillgängligt i syfte att utvärdera effekten av ett intag av krillolja på inflammation.

Syfte

Syftet med denna systematiska litteraturöversikt var att undersöka det vetenskapliga underlaget för att tillskott av krillolja har en effekt på inflammation hos vuxna personer.

Frågeställning

Har tillskott av krillolja någon effekt på inflammation hos vuxna personer?

Metod

Kriterier för inkluderade artiklar

PICOTSS

De kriterier som besvarar frågeställningen i denna systematiska översiktsartikel presenteras som PICOTSS (Population, Intervention, Control, Outcome, Timing, Setting, Study design) i tabell 2.

Tabell 2. PICOTSS

Population	Intervention	Kontroll	Utfall	Timing	Setting	Studie-design
Vuxna personer	Tillskott av krillolja	Placebo (vegetabilisk olja)	CRP	Artiklar publicerade fram till 23/01/23	Alla	RCT

Inklusions- och exklusionskriterier

Inklusionskriterier

De studier som inkluderades i denna systematiska översiktsartikel var humanstudier med studiedesignen randomiserade kontrollerade studier (RCT). Studierna skulle ha publicerats före 23/01/23 samt vara skrivna på engelska eller svenska. Övriga inklusionskriterier var att studierna skulle vara genomförda på vuxna över 18 år där interventionsgruppen tilldelats tillskott av krillolja och kontrollgruppen i stället tillskott av vegetabilisk olja.

Exklusionskriterier

De studier som exkluderades i denna systematiska översiktsartikel var djurstudier, studier som inte var RCT samt studier som inte var skrivna på engelska eller svenska. Övriga

exklusionskriterier var studier som inkluderade barn, studier med färre än 20 deltagare, studier där deltagarna hade allvarliga eller livshotande sjukdomar såsom cancer, HIV och hjärt- och kärlsjukdom.

Datainsamling

Till denna systematiska översiktsartikel utfördes en litteratursökning på databaserna Scopus och PubMed. En avancerad sökning genomfördes av båda författarna 23/01/23 i respektive databas. För att göra sökningen så bred som möjligt och innefatta allt tillgängligt underlag inom frågeställningen kombinerades tre sökblock som innefattade områdena inflammation, krill samt ett block för studiedesignen RCT för att begränsa sökningen till relevant innehåll. Inga filter eller andra avgränsningar tillämpades vid sökningen. Exempel på sökord som användes var ”krill oil”, ”Euphausia”, ”inflammation”, ”c-reactive protein” och ”RCT”. En mer fullständig och detaljerad sökstrategi med sökord och antal träffar redovisas i bilaga 1. För de artiklar som litteratursökningen gav lästes titel och abstract gemensamt av författarna. De artiklar som inte samstämde med denna översiktsartikels inklusionskriterier exkluderades. De utvalda artiklarna lästes enskilt av författarna i fulltext och inkluderades eller exkluderades därefter beroende på om de mötte inklusionskriterierna eller ej.

Databearbetning

Resultaten av utfallsmåttet CRP från samtliga studier sammanställdes i en tabell. Medel- eller medianvärde av effektmåttet, vid baslinje och studiens slutpunkt, för interventions- samt kontrollgrupp, extraherades från respektive studie. Standardavvikelse och kvartilavstånd användes som spridningsmått. Skillnaden i effekt mellan de olika grupperna presenterades som ett p-värde, där ett $p < 0,05$ innebar att resultatet var signifikant.

Granskning av studiekvalitet

De studier som mötte kriterierna för inklusion, granskades individuellt av båda författarna med hjälp av SBU:s (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) granskningsmall ”Bedömning av randomiserade studier (effekt av att tilldelas en intervention (ITT))” (37). Utifrån denna mall, och med SBU:s metodbok (38) som vägledning, bedömdes risken för systematisk snedvridning (bias) av resultatet för utfallsmåttet CRP. Mallen innefattar risk för bias inom domänerna randomisering, avvikelser från planerade interventioner, bortfall, mätning av utfall, rapportering samt risk för jäv och intressekonflikt. Risken för bias graderades för de olika domänerna till låg, måttlig eller hög. Den övergripande risken för snedvridning av resultatet för respektive studie bedömdes därefter. Till sist jämfördes författarnas enskilda bedömningar och ett gemensamt omdöme av risk för bias och därmed studiekvaliteten för de olika studierna diskuterades fram och fastställdes. I tabell 4 redovisas bedömning av risk för bias per domän och totalt för de inkluderade studierna.

Granskning av evidens

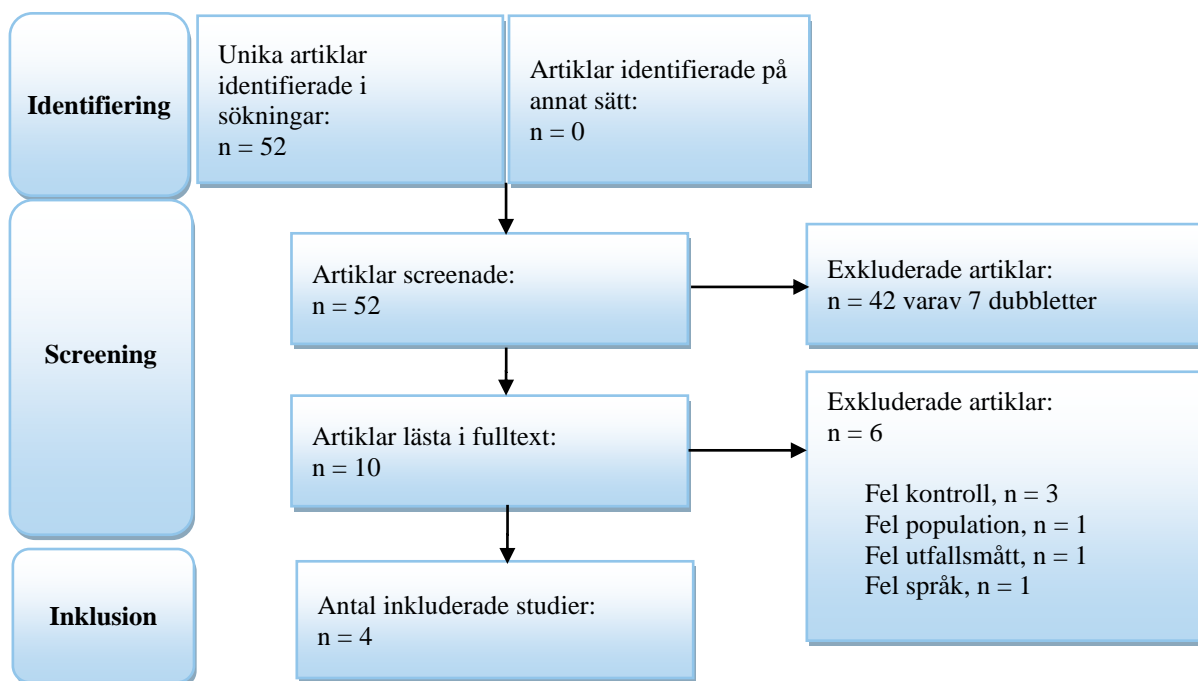
Evidensgranskningen för effektmåttet CRP utfördes först enskilt av respektive författare och därpå gemensamt för att fatta ett enigt beslut. Tillförlitligheten av det sammanvägda resultatet för studierna bedömdes enligt GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) (39) med hjälp av mallen ”Underlag för sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet enligt GRADE”. Mallen är skapad av Institutionen för medicin på Sahlgrenska akademien. SBU:s metodbok (38) användes som hjälpmedel. Bedömningen gjordes utifrån följande fem kategorier; risk för bias, publikationsbias, bristande precision, bristande samstämmighet och bristande överförbarhet.

Evidensgraderingen delades in i mycket låg (+), låg (++) , måttlig (+++) och hög (++++). Den slutliga bedömningen av evidensstyrkan utgick från hög tillförlitlighet (++++). Allvarliga brister inom de olika områdena gav avdrag för tillförlitligheten av det sammanvägda resultatet för effektmåttet. Den sammanvägda bedömningen av resultatens tillförlitlighet presenteras i tabell 6.

Resultat

Resultat från sökningar och identifiering av artiklar

Litteratursökningarna i PubMed och Scopus gav totalt 52 sökträffar. Efter genomläsning av titel och abstract exkluderades 35 artiklar som inte var relevanta för frågeställningen och sju artiklar som var dubletter. De tio artiklar som kvarstod lästes i fulltext. Av dessa exkluderades tre på grund av fel kontroll (3, 4, 5), en på grund av fel population (40) samt en på grund av fel utfallsmått (41). En av artiklarna kunde inte läsas i fulltext då endast abstract var skrivet på engelska men artikeln var japansk (42). Resterande fyra artiklar (20, 43, 44, 45) mötte inklusionskriterierna och inkluderades därför i denna översiktsartikel. I figur 1 visas ett flödesschema över resultatet från sökningarna och urvalet av artiklar. De studier som inkluderades i denna översiktsartikel presenteras i tabell 3.



Figur 1. PRISMA flödesschema (46) över resultatet från sökningarna och urvalet av artiklar.

Inkluderade studier

Stonehouse, W, et al. 2022 (44)

Krill oil improved osteoarthritic knee pain in adults with mild to moderate knee osteoarthritis: a 6-month multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Studiedesign

Studien är en sex månader lång dubbelblindad randomiserad placebokontrollerad studie. Syftet med studien var att undersöka effekterna av tillskott av krillolja på knäsmärta hos

vuxna med mild till måttlig knäartros. Studien utfördes på fyra olika orter i Australien under perioden 27 februari 2018 till 30 december 2019. Rekryteringen av deltagare skedde via sociala medier och lokala annonser. Studiepopulationen bestod av 235 friska vuxna i åldern 40–65 år (medelålder 55,9 år), varav 106 män (45,1%) och 129 kvinnor (54,9%), BMI (Body mass index) >18,5 och <35. Deltagarna skulle vara kliniskt diagnostiserade med mild till måttlig knäartros (osteoartrit), ha självrapporterad regelbunden knäsmärta och konsumera <0,5 g långkedjiga omega-3-fettsyror från mat och kosttillskott per dag. Ett annat inklusionskriterie var att deltagarna skulle vara villiga att avstå från att ta vissa läkemedel.

Studiens exkluderingskriterier var individer med allvarligare form av knäartros, tidigare diagnos med inflammatorisk artrit, knäoperation, infektion eller smärta i knä som inte beror på knäartros, ont på annat ställe i benen eller ryggen, blödningsrubbingar, regelbundet intag av läkemedel och tillskott som kan påverka studieresultatet, gravida, ammande, kvinnor som planerar att bli gravida, alkohol- eller drogmisbruk, genomgången kirurgi, kliniskt signifikant tillstånd, organdysfunktion, nyligen eller planerade sjukhusinläggningar, allergier mot fisk och skaldjur samt okontrollerad hypertension.

Studiedeltagarna randomiserades slumpmässigt, med ett 1:1 förhållande, till interventionsgrupp eller kontrollgrupp via ett interaktivt röstsvarssystem utifrån studieplats, kön, ålder och upplevd knäsmärta. Gruppindelningen var dold för både forskargrupp, deltagare och statistiker, tills efter de statistiska analyserna avslutats. Tildelningen av behandling skedde med hjälp av förseglade identiska behållare som var numrerade. Baslinjemätningar utfördes vid studiestart. Deltagarna delades in i tre kategorier efter inflammatorisk status beroende på nivå av hsCRP i blodet. De olika kategorierna var hög hsCRP > 3 mg/L, måttlig hsCRP \geq 1 mg/L och låg hsCRP < 1 mg/L.

Interventionsgruppen tilldelades kapslar innehållande krillolja medan placebogruppen i stället fick kapslar innehållande en blandning av vegetabiliska oljor (olivolja, majsolja, palmolja och MCT-fett). Kapslarna innehöll vardera 1 g olja. Varje dag, under sex månader, skulle deltagarna konsumera 4 g krillolja respektive vegetabilisk oljeblandning, vilket motsvarade fyra kapslar. Dessa skulle intas vid ett och samma tillfälle i samband med måltid. Krilloljan gav dagligen 0,60 g EPA, 0,28 g DHA, 0,45 g astaxanthin. Den vegetabiliska oljeblandningen innehöll inget EPA eller DHA. Kapslarna för de båda grupperna var identiska i utseende och lukt.

Det primära utfallsmåttet som användes i studien var en poängskala för upplevd knäsmärta. De sekundära utfallsmåtten var upplevd stelhet i knän, fysisk funktion, NSAID-användning, omega-3-index samt markörer för lipider och inflammation. Studiedeltagarna fick i ett frågeformulär gradera sin självupplevda knäsmärta, stelhet och fysiska funktion och fick därefter en sammanvägd poäng.

Mätningar gjordes vid baslinje, samt efter tre och sex månader. Venösa blodprover togs vid fastande tillstånd och blodfetter samt hsCRP analyserades med hjälp av en klinisk analysator. Efter en, två, fyra och fem månader utfördes onlineundersökningar för att bedöma följsamhet, biverkningar och användning av annan medicinering. Eventuella frågor följdes upp via telefonsamtal. En sista webbaserad uppföljning gjordes fyra veckor efter studiens slut för att bland annat kontrollera eventuella biverkningar.

Resultat

Vid baslinjemätning hade interventionsgrupp ett medianvärde av CRP på 1,3 mg/L med en spridning på 0,7–2,1 mg/L och kontrollgrupp ett medianvärde av CRP på 1,4 mg/L med en spridning på 0,8–3,0 mg/L. Utifrån dessa värden bedömdes studien ha inkluderat deltagare

som kan anses vara utan signifikant inflammation. Slutvärdet av medianvärdet för CRP för interventionsgruppen var 1,2 mg/L med en spridning på 0,7-2,1 mg/L och för kontrollgruppen 1,6 mg/L med en spridning på 0,8-2,8 mg/L. Inflammationsmarkören CRP skiljde sig inte mellan grupperna då $p > 0,05$. Resultatet var därmed inte signifikant. I tabell 5 redovisas resultatet. Inga biverkningar rapporterades i studien.

Risk för bias

Risk för bias vid randomisering bedömdes till låg då deltagarna randomiserades via ett interaktivt röstsvarssystem utifrån studieplats, kön, ålder och upplevd knäsmärta. Gruppindelningen var dold för både deltagare, forskargrupp och statistiker tills de statistiska analyserna var genomförda. Det fanns inga skillnader mellan grupperna vid baslinjemätningen, förutom att placebogruppen hade ett något högre CRP. Denna obalans bedömdes dock inte påverka risken för bias i randomiseringsprocessen då den inte gynnade interventionen. I domänen avvikelser från planerade interventioner bedömdes risken för bias till låg då studien var dubbelblindad och kapslarna med krillolja och placebo var identiska i utseende och lukt. Det framkom inte om det fanns skillnad i smak. Dessutom har man använt sig av analysmetoderna Intention to treat (ITT) och Per Protocol (PP). Risken för bias på grund av bortfall värderades till låg då 24 av 235 deltagare inte fullföljde studien. Det motsvarar ett bortfall på 10%. Orsakerna till avhopp samt antalet bortfall var liknande i de olika grupperna. I studien har även känslighetsanalyser genomförts. Även i domänen mätning av utfall bedömdes risken för bias som låg då blodprover togs på samma sätt och vid samma tillfälle för både interventionsgrupp och placebogrupp. Forskargruppen kände heller inte till vilken intervention deltagare fått och en analysator användes för att mäta utfallet. Bedömningen av risk för bias på grund av rapportering värderades till låg då ett protokoll fanns publicerat på ClinicalTrials.gov innan studiestart. De har använt sig av samma analysmetoder och rapporterat allt för båda grupper. Även utfallet har mätts vid samma tidpunkter för de båda studiegrupperna. Risk för bias på grund av intressekonflikt eller jäv bedömdes till låg då författarna hävdar att de inte har några intressekonflikter. Den övergripande risken för snedvridning uppskattas vara låg då risken för bias bedömdes till låg i samtliga domäner. I tabell 4 presenteras bedömningen av risk för bias.

Alkhedhairi, S, et al. 2022 (43)

The effect of krill oil supplementation on skeletal muscle function and size in older adults: A randomised controlled trial

Studiedesign

Studien är en sex månader lång dubbelblindad RCT. Syftet med studien var att fastställa effekten av tillskott av krillolja på muskelfunktion och -storlek hos friska äldre vuxna. Studien utfördes omkring Glasgow under perioden mars 2018 till mars 2022. Rekryteringen av deltagare skedde via affischer och tidningsannonser. Studiepopulationen bestod av 102 män och kvinnor i åldern >65 år (medelålder 71,2 år), varav 41 män (43,6%) och 53 kvinnor (56,4%) med ett BMI <35. Ett annat inkluderingskrav var att deltagarna inte fick utföra mer än en timme strukturerad fysisk träning per vecka.

Exklusionskriterier för studien var individer med diabetes mellitus, allvarlig hjärtkärlsjukdom, krampanfallstillstånd, okontrollerad hypertoni (>150/90 mmHg), cancer, funktionsnedsättningar som kunde påverka bedömningar av muskelmassa och -funktion och demens. Deltagarna fick inte heller ta mediciner som har en muskelpåverkan, ha pacemaker eller insulinpump, gå på antikoagulationsbehandling, ta kosttillskott, vara allergiska mot skaldjur eller regelbundet äta mer än två portioner fet fisk per vecka.

Deltagarna randomiserades slumpmässigt, med ett 1:1 förhållande, efter baslinjemätningar till interventionsgrupp eller kontrollgrupp. Randomiseringen utfördes av en tredje part med hjälp av en webbaserad programvara. Interventionsgruppen tilldelades kapslar med krillolja och kontrollgruppen fick i stället kapslar med en blandning av vegetabiliska oljor (olivolja, majsolja, palmkärnolja och MCT-fettsyror). Kapslarna var identiska i utseende och smak. Varje kapsel innehöll 1 g olja. Det dagliga intaget av respektive olja var 4 g, det vill säga fyra kapslar per dag. Samtliga deltagare blev instruerade att ta två kapslar till lunch och två till middag under sex månader. Kapslarna med krillolja innehöll 322 mg/g omega-3, varav 193 mg/g EPA och 96 mg/g DHA. Den totala mängden omega-3-fettsyror i kontrolltillskotten var 4 mg/g varav <1 mg/g EPA och DHA. Bortsett från de tilldelade kosttillskotten instruerades deltagarna att behålla sina normala kost- och fysiska aktivitetsvanor.

Det primära utfallet i studien var förändring i muskelstyrka i högra knäextensor från baslinje till studiens slut. Sekundära utfallsmått var greppstyrka, muskeltjocklek på vastus lateralis, korta fysiska aktivitetstester, kroppsfett, muskelmassa, blodfetter, glukos, insulin, CRP, neuromuskulär funktion samt erytrocytfettsyrasammansättning. Mätningarna utfördes vid baslinje, efter sex veckor samt efter sex månader av en av forskarna som under hela studietiden var blindad för gruppindelningen. Blodprover för CRP, glukos, insulin samt lipider analyserades vid baslinje och efter sex månader med hjälp av en analysator. Deltagarna ombads att vara fastande samt undvika träning 48 h före varje studiebesök. Ett frågeformulär besvarades av samtliga individer vid baslinje, efter sex veckor och efter sex månader.

Resultat

Vid baslinjemätning var medelvärdet av CRP för interventionsgruppen 2,1 mg/L med en standardavvikelse på 3,5 mg/L och för kontrollgruppen 1,4 mg/L med en standardavvikelse på 1,6 mg/L. Utifrån dessa värden bedömdes studien ha inkluderat deltagare som kan anses vara utan signifikant inflammation. Medelvärdet av CRP vid studiens slut var för interventionsgruppen 2,1 mg/L med en spridning på 3,8 mg/L och för kontrollgruppen 2,1 mg/L med en spridning på 4,6 mg/L. Resultat gav $p > 0,05$, vilket innebär att det inte var någon signifikant skillnad mellan grupperna. I tabell 5 redovisas resultatet. Inga biverkningar rapporterades i studien.

Risk för bias

Risk för bias vid randomisering bedömdes till låg då deltagarna randomiserades till intervention eller kontroll med hjälp av ett webbaserat program av en oberoende kollega. Det fanns inga större skillnader vid baslinjen mellan kontrollgrupp och interventionsgrupp. I domänen avvikelser från planerade interventioner bedömdes risken för bias till låg då studien var dubbelblindad och kontroll- och krillkapslar var identiska till syn och smak enligt författare, men det står inte nämnt om deltagare tillfrågats angående detta. I studien har man dessutom använt sig av analysmetoden ITT. Risken för bias på grund av bortfall värderades till låg då endast 8 personer av totalt 102 deltagare inte fullföljde studien, vilket motsvarar ett bortfall på 8%. Orsakerna till avhopp, det vill säga hälsorelaterade, ointresse samt karantän till följd av COVID-19, samt antalet bortfall var liknande i de olika grupperna. Även i domänen mätning av utfall bedömdes risken för bias som låg då datainsamlingen och analyseringen av utfallet utfördes på samma sätt i båda grupperna. Grupptillhörigheten var okänd för den forskare som mätte utfallet. Bedömningen av risk för bias på grund av rapportering värderades till låg då ett protokoll fanns publicerat på ClinicalTrials.gov innan studiestart. De har använt sig av samma analysmetoder och rapporterat all data för båda grupper. Även utfallet har mätts vid samma tidpunkter för de båda studiegrupperna. Risk för bias på grund av intressekonflikt eller jäv bedömdes till låg trots att en av författarna har fått finansiellt bidrag. Studieresultatet bedömdes dock inte ha påverkats av detta. Författarna hävdar att de inte har

några andra intressekonflikter. Den övergripande risken för snedvridning uppskattas vara låg då risken för bias bedömdes till låg i samtliga domäner. I tabell 4 presenteras bedömningen av risk för bias.

Suzuki, Y, et al. 2016 (45)

Krill Oil Improves Mild Knee Joint Pain: A Randomized Control Trial

Studiedesign

Studien är en 30 dagar lång dubbelblindad randomiserad placebokontrollerad parallellgruppsstudie. Syftet med studien var att bedöma effekten av krillolja på mild knäsmärta. Studien genomfördes i Tochigi, Japan, under perioden september 2014 till mars 2015. Kandidater till studien rekryterades via Fukushima ortopediska kliniken från september 2014 till februari 2015. Studiepopulationen bestod av 50 vuxna i åldern 38–85 år (medelålder 64,7 år), varav 7 män (14%) och 43 kvinnor (86%), med mild knäsmärta.

Exkluderingskriterier var deltagare som var eller blev gravida eller ammade under studietiden, hade allvarlig sjukdom, tog antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel, var under biologisk behandling för knäsmärta eller av ortoped bedömdes vara obehöriga att delta i studien.

Deltagarna randomiserades till grupp A eller B, det vill säga till intervention eller kontroll, genom att de fick ta ett förslutet kuvert från en låda. Kuverten låg i slumpmässig ordning och innehöll ett kort där grupptillhörighet stod. Varje grupp bestod av 25 deltagare. Både studiedeltagare, forskare och ortopedier var blindade för grupptillhörigheten fram till studiens slut. Tillverkarna av kapslarna var ovetandes om studieupplägget under studietiden och var inte involverade i studien eller analyseringen av data. Interventionsgruppen blev tilldelade kapslar som innehöll 250 mg krillolja medan kontrollgruppen fick kapslar som innehöll samma mängd solrosolja. Samtliga deltagare instruerades att dagligen konsumera 2 g olja, vilket motsvarade totalt åtta kapslar. Dessa skulle intas vid två tillfällen under dagen, fyra kapslar vid frukost och fyra kapslar vid middag, under 30 dagar. Det dagliga intaget av krillolja bestod av 240 mg EPA och 110 mg DHA. Placebokapslarna innehöll inget EPA och DHA. Kapslarna var identiska i utseende och var inpackade i aluminiumpåsar märkta A eller B. Deltagarna skulle även registrera sitt dagliga intag av kapslar. Dessutom instruerades deltagarna att upprätthålla sin vanliga livsstil under hela studiens tid.

Det primära utfallet i studien var subjektiva symptom på knäsmärta. Deltagarna besvarade frågeformulär där de på en poängskala fick gradera sin knäsmärta i olika situationer och vid olika rörelser. Sekundära utfall inkluderade biokemiska markörer i blod och urin, exempelvis CRP och blodfetter såsom EPA och DHA. Blodprover togs vid baslinje och efter 30 dagar och analyserades med hjälp av analysatorer.

Resultat

Vid baslinjemätning var medelvärdet av CRP för interventionsgruppen 1,6 mg/L med en standardavvikelse på 3,6 mg/L och för kontrollgruppen 0,6 mg/L med en standardavvikelse på 0,6 mg/L. Utifrån dessa värden bedömdes studien ha inkluderat deltagare som kan anses vara utan signifikant inflammation. Medelvärdet av CRP vid studiens slut var för interventionsgruppen 0,9 mg/L med en spridning på 1,0 mg/L och för kontrollgruppen 1,7 mg/L med en spridning på 4,7 mg/L. En signifikant skillnad av nivåer av CRP mellan de olika grupperna observerades inte då $p > 0,05$. I tabell 5 redovisas resultatet. Inga biverkningar rapporterades i studien.

Risk för bias

Risk för bias vid randomisering bedömdes till låg då deltagarna randomiserades till intervention eller kontroll genom att de fick ta ett förslutet kuvert som innehöll information om grupptillhörighet. Det fanns inga större skillnader mellan grupperna vid baslinjen. Mindre skillnader fanns dock mellan grupperna gällande bland annat antalet rökare, personer som konsumerade alkohol eller tog lipidsänkande läkemedel. Denna obalans bedömdes dock inte vara tillräckligt stor för att påverka risken för bias i randomiseringsprocessen. I domänen avvikelser från planerade interventioner bedömdes risken för bias till måttlig. Trots att studien var dubbelblindad och kapslarna med krillolja och placebo inte kunde särskiljas finns det en stor risk för att deltagarna visste vilken grupp de var i då de troligtvis kunde känna på smaken om det var krillolja eller solrosolja. Behandlarna visste inte om vilken intervention deltagarna hamnat i. En ITT-analys utfördes inte och det saknades data för en deltagare. Troligen påverkade detta inte utfallet då de flesta slutförde studien. Risken för bias på grund av bortfall värderades till låg då endast tre personer hoppade av vid studiens start, vilket motsvarar 8% av antalet rekryterade deltagare. Samtliga avhoppare tillhörde placebogruppen. Det saknades även data för en person från interventionsgruppen. Även i domänen mätning av utfall bedömdes risken för bias som låg eftersom CRP analyserades på samma sätt för båda grupper med analysator, både vid baslinje och efter interventionen. Både kandidater och behandlare var blindade för grupptillhörigheten. Bedömningen av risk för bias på grund av rapportering värderades till låg då ett protokoll publicerats på UMIN clinical trial register system. I studien har samma metoder använts för att mäta och analysera utfallet för både intervention och kontroll. Mätningar utfördes vid samma tidpunkter i de båda grupperna och resultatet har rapporterats för både interventions- och kontrollgrupp. Risk för bias på grund av intressekonflikt eller jäv bedömdes till måttlig då studien var sponsrad av företaget som tillverkade kapslarna. Samtliga författare uppgav att det inte fanns några intressekonflikter. Den övergripande risken för snedvridning uppskattas vara låg då risken för bias bedömdes vara låg i domänerna randomisering, bortfall, mätning av utfall och rapportering. En måttlig risk för bias bedömdes endast i domänerna avvikelser från planerade interventioner och intressekonflikt/jäv. Trots måttlig risk för bias i två domäner bedömdes risken inte vara tillräckligt stor för att ha påverkat utfallet då bortfallet var lågt och interventionen inte gav någon effekt. I tabell 4 presenteras bedömningen av risk för bias.

Rundblad, A, et al. 2018 (20)

Effects of krill oil and lean and fatty fish on cardiovascular risk markers: a randomised controlled trial

Studiedesign

Studien är en åtta veckor lång randomiserad kontrollerad parallellstudie. Syftet med studien var att jämföra hälsoeffekterna på lipidprofil och andra kardiovaskulära riskmarkörer av ett intag av mager och fet fisk, krillolja och kontrollolja. Påföljande beskrivning av studien avser endast interventionsgrupperna som intog krillolja respektive kontrollolja.

Studien genomfördes i Oslo mellan perioden oktober 2015 och november 2016. Deltagarna rekryterades genom inbjudan via brev samt via sociala medier och annonser i lokala tidningar och på lokala företag. Studiepopulationen bestod av 24 friska vuxna i åldern 18–70 år (medianålder för kontrollgrupp var 58 år och för krillgrupp 57 år), varav tolv män (50%) och tolv kvinnor (50%). Deltagarna var bosatta i Skedsmo kommun i Norge. Inklusionskriterier var ett fastande serumtriglycerider (TAG) mellan 1,3 och 4,0 mmol/L, en stabil vikt (\pm 5%) de senaste månaderna, CRP <10 mg/L och BMI 18,5–35.

Exkluderingskriterierna för studien innefattade kroniska sjukdomar senaste sex månaderna, graviditet, amning, nivåer av sköldkörtelhormon utanför referensintervall, totalt kolesterol >7,8 mmol/L, hypertoni ($\geq 160/100$ mmHg), planerad viktminskning, överdriven alkoholkonsumtion (>40 g/dag), intag av växtsteroler, användning av mediciner som kan påverka TAG-nivåer (med undantag av statiner) samt hormonell behandling (med undantag av preventivmedel).

Rekryterade deltagare fick initialt genomgå en telefonintervju. De individer som konsumerade fet fisk <1 gång/vecka bjöds in för screening. Deltagarna randomiserades och stratifierades efter kön och ålder (över och under 50 år) i ett 1:1 förhållande, med hjälp av blockrandomisering, till interventionsgrupp eller kontrollgrupp. Varje grupp bestod av tolv deltagare. Randomiseringen utfördes av en extern statistiker som inte var involverad i rekryteringen eller inskrivningen av deltagarna. Grupptillhörigheten var blindad för forskargruppen och deltagarna tills att de preliminära statistiska analyserna var gjorda. En person som var involverad i projektet var medveten om gruppindelningen. Krillgruppen tilldelades kapslar innehållande krillolja, medan kontrollgruppen fick kapslar med solrosolja. Båda grupper instruerades att under åtta veckor konsumera åtta kapslar per dag, vilket motsvarade 4 g krillolja respektive solrosolja. Kapslarna skulle intas vid två tillfällen under dagen, fyra kapslar till frukosten och fyra till middagen. Det genomsnittliga veckointaget av marina omega-3-fettsyror från krillolja i krillgruppen var 4653 mg och 0 mg från solrosolja i kontrollgruppen. Kontrolloljan hade tillsatt antioxidanten astaxanthin i samma koncentration som krilloljan innehöll. De olika kapslarna var identiska till färg och storlek. Under studietiden ombads deltagarna att avstå från kosttillskott. Konsumtion av omega-3 var heller inte tillåtet under studien. Dessutom skulle deltagarna inte äta mer än en fiskmåltid med mager fisk per vecka under interventionen. Deltagarna instruerades även att inte göra förändringar i sin livsstil, kost och fysiska aktivitetsvanor under hela studiens gång.

Det primära utfallet var fastande serum TAG. Sekundära utfallsmått var bland annat kolesterol (LDL, HDL, totalt), uppskattad glomerulär filtrationshastighet, hsCRP, lipoproteiner, D-vitamin och sköldkörtelhormoner. Blodprover togs vid baslinje samt vid slutet av interventionen (efter åtta veckor). Vid samma tillfällen genomförde deltagarna ett 30 sekunders chair-stand test samt ett test för handgreppsstyrka. Mellan dessa besök fick deltagarna komma in var 14:e dag för att få fler kapslar. Vikt och biverkningar registrerades också vid dessa besök.

Resultat

Vid baslinjemätning var medianvärdet av CRP för interventionsgruppen 1,3 mg/L med ett kvartilavstånd på 2,0 mg/L och för kontrollgruppen 1,3 mg/L med ett kvartilavstånd på 2,6 mg/L. Utifrån dessa värden bedömdes studien ha inkluderat deltagare som kan anses vara utan signifikant inflammation. Medianvärdet av CRP vid studiens slut var för interventionsgruppen 1,9 mg/L med en spridning på 2,6 mg/L och för kontrollgruppen 1,3 mg/L med en spridning på 2,4 mg/L. En signifikant skillnad av nivåer av CRP mellan de olika grupperna observerades inte, då $p > 0,05$. I tabell 5 redovisas resultatet. I kontrollgruppen rapporterade två av deltagarna att de hade fått diarré, förstoppning, uppblåsthet och illamående under studietiden. I krillgruppen rapporterades biverkningarna rapningar, gul urin och ledvärk av en av deltagarna.

Risk för bias

Risk för bias vid randomisering bedömdes till måttlig då deltagarna randomiserades med blockrandomisering och stratifierades utifrån kön och ålder till tre olika grupper. Randomiseringen utfördes av en extern statistiker som inte var involverad i rekryteringen.

Alla, med undantag av en person, som var delaktiga i projektet var omedvetna om gruppindelningen tills de statistiska analyserna var klara. Det fanns endast små skillnader mellan placebogrupp och interventionsgrupp gällande bland annat BMI och glukosintag vid baslinjemätningen. Denna obalans berodde troligtvis på den mindre studiepopulationen. I domänen avvikelser från planerade interventioner bedömdes risken för bias till måttlig. Denna bedömning grundade sig i att fem av tolv deltagare i kontrollgrupp respektive interventionsgrupp hade kunnat lista ut vilken grupp de hamnat i. En person inom forskargruppen kände till gruppindelningen. Statistiska analyser gjordes enligt PP. Risken för bias på grund av bortfall värderades till låg då endast två personer hoppade av studien, en i vardera grupp. Detta motsvarar ett bortfall på 8%. Även i domänen mätning av utfall bedömdes risken för bias som låg eftersom utfallsmåttet mättes på samma sätt för båda grupper, både vid baslinje och efter interventionen. Bara en person i forskargruppen kände till gruppindelningen, men det är inte specificerat om samma person mätte utfallet. Detta bedömdes inte ha påverkat resultatet. Bedömningen av risk för bias på grund av rapportering värderades till låg då ett protokoll publicerats på clinical trials innan studiens start. I studien har samma analysmetoder använts för interventionsgrupp och kontrollgrupp och all data som fanns är rapporterad. Risk för bias på grund av intressekonflikt eller jäv bedömdes till måttlig då en av forskarna var anställd hos ett företag som finansierade studien. Författarna deklarerade att inga andra intressekonflikter förekom.

Den övergripande risken för snedvridning uppskattades vara måttlig då risken för bias bedömdes vara måttlig i domänerna randomisering, avvikelser från planerade interventioner och intressekonflikt/jäv. En låg risk för bias bedömdes i resterande tre domäner. I tabell 4 presenteras bedömningen av risk för bias.

Tabell 3. Beskrivning av inkluderade studier

Förstaförfattare, år, land (referens)	Studiedesign	Studielängd	Population	Antal deltagare N randomiserade % bortfall	Intervention	Kontroll
Stonehouse, Welma, et al. 2022, Australien (44)	Dubbelblindad RCT	6 månader	Medelålders vuxna med mild till måttlig knäartros, 40–65 år 106 män (45,1%), 129 kvinnor (54,9%), medelvärde BMI 28,3	N = 235 10% bortfall	4000 mg krillolja/dag, 4 kapslar á 1000 mg x 1	4000 mg vegetabilisk olja/dag (blandning av olivolja, majsolja, palmolja och MCT-fett), 4 kapslar á 1000 mg x 1
Alkhedhairi, Saleh AA, et al. 2022, Skottland (43)	Dubbelblindad RCT	6 månader	Äldre vuxna >65 år 41 män (43,6%), 53 kvinnor (56,4%) fullföljde studie	N = 102 8% bortfall	4000 mg krillolja/dag, 2 kapslar á 1000 mg x 2	4000 mg vegetabilisk olja/dag (blandning av olivolja, majsolja, palmolja, MCT-fett), 2 kapslar á 1000 mg x 2
Suzuki, Yoshio, et al. 2016, Japan (45)	Dubbelblindad RCT	30 dagar	Medelålders och äldre vuxna med mild knäsmärta, 38–85 år 7 män (14%), 43 kvinnor (86%)	N = 50 6% bortfall Data saknas för ytterligare en deltagare	2000 mg krillolja/dag, 4 kapslar á 250 mg x 2	2000 mg solrosolja/dag, 4 kapslar á 250 mg x 2
Rundblad, Amanda, et al. 2018, Norge (20)	Enkelblindad RCT	8 veckor	Vuxna, 18–70 år 12 män (50%), 12 kvinnor (50%), medianvärde BMI 26,4 i krillgrupp, 28 i kontrollgrupp	N = 24 8% bortfall	4000 mg krillolja/dag, 4 kapslar á 500 mg x 2	4000 mg solrosolja/dag, 4 kapslar á 500 mg x 2

Tabell 4. Bedömning av risk för bias

	Domän 1 <i>Randomisering</i>	Domän 2 <i>Avvikelser från planerade interventioner</i>	Domän 3 <i>Bortfall</i>	Domän 4 <i>Mätning av utfall</i>	Domän 5 <i>Rapportering</i>	Jäv	Överlag
Stonehouse, W, 2022 (44)	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg
Alkhedhairi, S, 2022 (43)	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg
Suzuki, Y, 2016 (45)	Låg	Måttlig	Låg	Låg	Låg	Måttlig	Låg
Rundblad, A, 2018 (20)	Måttlig	Måttlig	Låg	Låg	Låg	Måttlig	Måttlig

Tabell 5. Beskrivning av resultat för utfallsmåttet CRP

	Baslinje interventionsgrupp (CRP, mg/L)	Slutvärde interventionsgrupp (CRP, mg/L)	Baslinje kontrollgrupp (CRP, mg/L)	Slutvärde kontrollgrupp (CRP, mg/L)	P-värde för differens
Stonehouse, W, 2022 (44)	1,3 (1,4) ¹	1,2 (1,4) ¹	1,4 (2,2) ¹	1,6 (2,0) ¹	p = 0,72
Alkhedhairi, S, 2022 (43)	2,1 (3,5) ²	2,1 (3,8) ²	1,4 (1,6) ²	2,1 (4,6) ²	p>0,05
Suzuki, Y, 2016 (45)	1,6 (3,6) ²	0,9 (1,0) ²	0,6 (0,6) ²	1,7 (4,7) ²	p>0,05
Rundblad, A, 2018 (20)	1,3 (2,0) ¹	1,9 (2,6) ¹	1,3 (2,6) ¹	1,3 (2,4) ¹	p>0,05

¹Median (kvartilavstånd)²Medelvärde (standardavvikelse)

Tillförlitlighet till det sammanvägda resultatet

I domänen risk för bias bedömde författarna att tillförlitligheten till resultatet hade ”vissa begränsningar” då en av de ingående studierna bedömdes ha måttlig risk för bias och en annan studie hade inte tillämpat ITT-analys och hade intressekonflikter. Begränsningen bedömdes dock inte vara tillräcklig för nedgradering då effekten av interventionen i studien med måttlig risk för bias inte skiljde sig från övriga studier och bortfallet var lågt i den studie där ITT inte applicerats. Dessutom gav inte interventionen någon effekt. Bedömningen av tillförlitligheten i domänen samstämmighet värderades till ”inga problem” då samtliga studier visar att interventionen inte har någon effekt på utfallet. Även precisionen bedömdes till ”inga problem” då alla ingående studier hade satt ett konfidensintervall på 95% och en signifikansnivå på 5%, det vill säga p<0,05 räknades som signifikant. Då effektmåttet CRP inte var primärmått i någon av de granskade studierna beräknades inte power för detta mått. För Deutsch et al. (3) och Cicero et al. (4) kunde man se en effekt på CRP vid intag av krillolja vid ett deltagarantal på 90 respektive 25 individer. För tre av de studier (43, 44, 45) som granskats var antalet deltagare mer än 25. Därför bedömdes populationerna vara tillräckligt stora för att kunna se en eventuell effekt av interventionen.

Domänen överförbarhet bedömdes till ”inga brister” eftersom resultatet går att överföra till verkligheten. Utfallsmåttet var mätt direkt och var ett rimligt mått för att mäta effekten av interventionen. I två av studierna användes hsCRP som mätmetod, vilket ökade precisionen. Även uppföljningstiderna var relevanta då interventionen skulle kunnat visa en effekt på

utfallet under studietiden. Oklarheter förekom dock gällande populationens relevans för att mäta utfallsmåttet då deltagarna var vuxna friska utan signifikant inflammation i samtliga studier och effekten av interventionen därmed inte kommer att bli så stor. Studiernas kontroll bedömdes vara rimliga. Interventionen ansågs vara kliniskt tillämpbar och följsamheten bedömdes inte ha påverkats av studiemiljön. I den sista domänen publikationsbias sattes bedömningen ”vissa problem” då underlaget består av studier från olika forskargrupper som visar samma sak. Det förekom dock eventuella finansiella intressekonflikter i två av studierna.

Bristerna bedömdes inte vara tillräckligt stora för att nedgradera tillförlitligheten av resultaten då samtliga studier visade samma sak, det vill säga att effekten inte var signifikant. Detta innebär att ett tillskott av krillolja inte har någon effekt på CRP. Den sammanvägda bedömningen av resultatens tillförlitlighet (enligt GRADE) värderas som hög tillförlitlighet (++++). Se tabell 6 för bedömning av tillförlitligheten av resultaten i respektive domän samt den sammanvägda bedömningen av resultatens tillförlitlighet.

Tabell 6. Sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet enligt GRADE

Effektmaßt: CRP	
Antal studier:	4
Risk för bias:	Vissa begränsningar (?)
Samstämmighet:	Inga problem (0)
Precision:	Inga problem (0)
Överförbarhet:	Inga brister (0)
Publikationsbias:	Vissa problem (?)
Resultatens tillförlitlighet:	Hög tillförlitlighet (++++)

Diskussion

I denna systematiska översiktsartikel har fyra studier granskats för utfallsmåttet CRP. Samtliga studier visar att ett intag av krillolja inte har någon signifikant effekt på inflammation hos vuxna personer utan signifikant inflammation. Detta resultat bedöms ha hög tillförlitlighet (++++).

Resultatdiskussion

Enligt de fyra studier (20, 43, 44, 45) som inkluderats i denna översiktsartikel verkar ett tillskott av krillolja inte ha en signifikant effekt på inflammation hos vuxna personer utan signifikant inflammation. Samtliga studier visar på att CRP inte förändras vid intag av krillolja. Detta resultat överensstämmer med tidigare forskning som undersökt krilloljans effekt på CRP (5, 21, 40). Resultatet stämmer också med forskning som har fokuserat på att undersöka effekten av ett intag av EPA och DHA på CRP (47, 48, 49). Resultatet motsäger sig dock med Cicero, A, F.G. et al. (4) och Deutsch, L, et al. (3), vilka visade att ett tillskott av krillolja ger en signifikant minskning på CRP. Dessa två studier exkluderades från denna översiktsartikel då de har jämfört ett intag av krillolja med annan olja än vegetabilisk olja. Även en studie som har granskat effekten av ett intag av EPA och DHA på CRP har visat motsatsen då CRP minskade vid ett intag av dessa (14).

Effekten av interventionen i Deutsch, L, et al. (3) kan möjligtvis bero på att det fanns ett inklusionskrav för studiedeltagarna att ha ett CRP > 10 mg/L. Medelvärde för CRP-nivån hos deltagarna i denna studie var vid baslinjemätningen 24,9 mg/L. Denna koncentration motsvarar ett måttligt förhöjt CRP (9), vilket innebär att studiepopulationen hade en inflammation vid studiestart. I de studier som inkluderats i denna översiktsartikel (20, 43, 44, 45) har man i stället undersökt en population där medelvärdet för CRP-koncentrationen i serum var 1,3 mg/L i två av studierna och i resterande två studier var medianvärdet för CRP 1,6 mg/L respektive 2,1 mg/L vid baslinjen. CRP < 3 mg/L räknas som normalt, och den nivå som de flesta friska vuxna har i blodet (9). Koncentrationen av CRP vid baslinjen kan ha påverkat resultaten då en signifikant minskning av CRP kan vara svår att åstadkomma vid ett redan lågt CRP. I Cicero et al. (4) var populationen överviktig då medelvärdet för BMI hos kandidaterna var 27,9 i krillgruppen och 27,6 i kontrollgruppen. Utöver kapslarna fick deltagarna dessutom kostråd och råd om att öka sin fysiska aktivitet. Kostråden byggde på en Medelhavskost, vilken till stor del består av fisk och skaldjur. Övervikt, ohälsosam kost och fysisk inaktivitet kan bidra till en låggradig inflammation (1, 9). Effekten av interventionen kan därmed ha berott på dessa faktorer, och inte just på tillskottet av krillolja.

De randomiserade kontrollerade studier som granskats i detta arbete (20, 43, 44, 45) hör till forskning som publicerats inom de senaste sju åren, varav två studier publicerades föregående år. Detta ökar artiklarnas aktualitet. En styrka med studierna är att de hade en längre studietid från 30 dagar till sex månader. Trots den längre studietiden var bortfallet relativt lågt (<10%) i samtliga studier. Anledningen till bortfallen var också liknande och bedömdes inte ha haft inflytande på studieresultatet. Studierna hade även ett liknande studieupplägg där deltagarna randomiserades till två grupper som blev tilldelade antingen kapslar med krillolja eller vegetabilisk olja. Av de undersökta studierna var tre dubbelblindade och en singelblindad. En annan styrka med studierna var att doserna av olja var likartade och skulle intas vid ett till två tillfällen per dag. Enligt författarna i samtliga studier var kapslarna identiska i utseende, och Alkhedhairi et al. (43) påstod även att kapslarna var identiska i smak. I Rundblad et al. (20) hade nästan hälften av deltagarna kunnat gissa rätt på vilken grupp de tillhörde. Övriga studier hade inte undersökt detta, men det finns en risk för att även studiedeltagarna i dessa studier listade ut vilka kapslar de hade tilldelats. Det är svårt att dölja den marina lukten och smaken och förväxla dem med vegetabilisk olja, särskilt om deltagarna skulle bitit i kapslarna. Det är en utmaning att göra kostinterventioner fullständigt dubbelblindade, men i samtliga studier har de skapat goda förutsättningar för att dölja grupptillhörigheten. Resultatet av interventionerna anses inte heller ha påverkats av detta, då inte några andra kost- och livsstilsförändringar, utöver kapseltillskotten, skulle göras hos deltagarna i tre av studierna (20, 43, 45). Endast två av dessa (20, 43) tillämpade en kostregistrering för att kontrollera deltagarnas matvanor. Individer som konsumerade fet fisk > 1 portion/vecka respektive > 2 portioner/vecka exkluderades från att delta i dessa studier. I Rundblad et al. (20) fick deltagarna inte heller äta > 2 portioner mager fisk per vecka under interventionen. De resterande två studierna (44, 45) som granskades hade inga krav på kostintaget. Personer som väljer att delta i kostinterventioner är sannolikt intresserade av kost och hälsa. Det finns därför en risk för att deltagarna redan hade ett högt intag av fisk och skaldjur, vilket möjligtvis skulle kunna påverka resultatet.

Studiepopulationernas storlek skiljer sig för de olika studierna. Då effektmåttet CRP inte var primärmått i någon av de granskade studierna har inte power beräknats för detta mått. För Deutsch et al. (3) och Cicero et al. (4) kunde man se en effekt på CRP vid intag av krillolja vid ett deltagarantal på 90 respektive 25 individer. För tre av de studier (43, 44, 45) som granskats var antalet deltagare mer än 25. Därför bedömdes populationerna vara tillräckligt stora för att kunna se en eventuell effekt av interventionen.

Som tidigare nämnt har kvinnor och äldre generellt ett högre CRP (9). Kön fördelningen var någorlunda jämn i tre av studierna, men i en av studierna var andelen kvinnor (86%) överrepresenterade. Åldern för inklusion i de olika studierna skiljde sig åt. Rundblad et al. (20) hade ett brett åldersspann där individer mellan 18 och 70 år kunde delta i studien. I Suzuki et al. (45) var studiedeltagarna i stället mellan 38 och 85 år och i Stonehouse et al. (44) var de 40–65 år. Alkhedhairi et al. (43) undersökte en äldre population >65 år. Medelåldern respektive medianåldern för studiepopulationen i de granskade studierna (20, 43, 44, 45) var 56 år, 71 år och 65 år respektive 57 år. I den studie med högst medelålder (43) hade deltagarna ett högre medelvärde av CRP vid baslinjemätningen.

Då rökning, övervikt och diabetes kan bidra till en lågradig inflammation i kroppen (1, 9) kan det vara av intresse att ta hänsyn till dessa faktorer. Antalet rökare presenteras i två av studierna (20, 45), men inga anpassningar tillämpades med hänsyn till detta. I tre av studierna (20, 43, 44) som granskades var den övre BMI-gränsen 35 för att inkluderas i interventionen. Majoriteten av studiepopulationen var i två av dessa studier (20, 44) överviktiga enligt BMI (18). I Suzuki et al. (45) fanns ingen gräns för BMI som inklusionskriterie. I Rundblad et al. (20) var ett exklusionskriterie att deltagarna inte fick ha några kroniska sjukdomar, vilken diabetes räknas som. Ingen av resterande studier (43, 44, 45) exkluderade personer med diabetes från att delta i studien. Trots brister i beaktande av dessa faktorer anses dessa inte ha påverkat resultatet eftersom studiepopulationerna var tillräckligt stora samt att ingen effekt sågs av interventionen.

I Stonehouse et al (44) delades studiedeltagarna in i tre olika kategorier efter inflammationsstatus vid baslinjen. I samma studie användes det mer känsliga effektmåttet hsCRP som kan registrera mycket små förändringar av CRP. Samma mätmetod tillämpades i Rundblad et al (20). Denna mätmetod ökade mätningarnas precision även om deltagarna hade ett lågt CRP. Små förändringar av CRP kan inte registreras när CRP används som mätmetod och hsCRP bör då istället användas för ett mer exakt värde (9). I Suzuki (45) och Alkhedhairi (43) användes dock CRP vilket kan ha påverkat resultatets precision. Trots olika mätmetoder i de inkluderade studierna var resultatet inte signifikant i någon av studierna.

Följsamheten var hög i Rundblad et al. (20) och Stonehouse et al. (44). I övriga två studier fattades information angående följsamhet. Den höga följsamheten, studiepopulationens breda åldersspann, inklusion av både män och kvinnor och variation i BMI samt liknande intag av krillolja resulterar i en hög överförbarhet då en stor grupp individer täcks in. Trots små skillnader i studiernas upplägg pekar dessutom studiernas resultat i samma riktning. Det hade dock kunnat vara av intresse att i stället undersöka en population som hade en inflammation i kroppen vid studiens start. Möjligtvis hade man då kunnat se en effekt av interventionen.

Metoddiskussion

Litteratursökningen till denna systematiska översiktsartikel utfördes i databaserna PubMed och Scopus. Då frågeställningen var smal gjordes sökningen så bred som möjligt för att täcka allt tillgängligt underlag inom ämnet. Detta utfördes genom tillämpning av olika sökblock som kombinerades samt användning av en stor variation i sökord. Fler artiklar som var av relevans skulle kunnat hittats om sökningar gjorts även i andra databaser. Ett av inkluderingskriterierna var att interventionen skulle jämföras med ett intag av vegetabilisk olja. Detta begränsade antalet relevanta artiklar då flera studier med samma intervention istället jämfört med ett intag av fiskolja. Ett exklusionskriterie som påverkade antalet användbara artiklar var att språket avgränsades till engelska och svenska. Detta resulterade i

att en potentiellt relevant japansk studie exkluderades. Ytterligare exkluderingskriterier som ledde till en begränsning av antalet studier var att ett krav fanns på minst 20 studiedeltagare samt att deltagarna inte fick ha några allvarliga eller livshotande sjukdomar. Om effekten av interventionen hade mätts i fler utfallsmått, såsom andra inflammationsmarkörer, hade fler studier även kunnat inkluderas. Många artiklar exkluderades före fulltextläsning då studierna var utförda på djur eller inte var RCT-studier. Även om inte överförbarheten blir helt optimal vid djurstudier kan de bidra med kunskap som kan vara av relevans. Trots detta bedömdes underlaget till denna systematiska översiktsartikel vara tillräckligt då samtliga fyra artiklar som inkluderades hör till den senaste publicerade forskningen inom ämnet. Det ansågs därför inte vara nödvändigt att göra ytterligare sökningar i andra databaser.

Kvalitetsgranskningen för respektive studie utfördes initialt enskilt av båda författarna med hjälp av SBU:s granskningsmall "Bedömning av randomiserade studier (effekt av att tilldelas en intervention (ITT)) för att bedöma risken för systematisk snedvridning av resultatet för utfallsmåttet CRP. Därefter diskuterade författarna fram ett gemensamt beslut för studiekvaliteten av de olika studierna. Då bedömningen var subjektiv finns en risk att en annan granskare hade bedömt annorlunda. En styrka med denna översiktsartikel är dock att de båda författarnas bedömningar var relativt överensstämmande.

Evidensgranskningen för utfallsmåttet CRP var utförd på liknande sätt som kvalitetsgranskningen. Detta innebar att en subjektiv enskild bedömning först gjordes av författarna. Denna följdes av en diskussion kring tillförlitligheten av det sammanvägda resultatet för studierna för att nå konsensus. Bedömningen utfördes med hjälp av mallen "Underlag för sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet enligt GRADE". Av de fyra inkluderade studierna ansågs tre studier ha låg risk för bias och en studie måttlig risk för bias och den sammanvägande tillförlitligheten till resultaten bedömdes vara hög. Då även evidensgranskningen var subjektiv kan andra granskare ha gjort en annorlunda bedömning. Styrkan med denna bedömning var att granskningen först gjordes individuellt av författarna utan inflytande av varandra, men att bedömningarna ändå var likartade.

Hållbarhet

Utfiskning av världens hav är idag ett hot mot de marina arterna (50). Andra utmaningar som påverkar den biologiska mångfalden i haven innefattar bifångst och skadliga fiskemetoder. Ett av Förenta nationernas (FN) globala mål är att bevara och nyttja haven och de marina resurserna på ett hållbart sätt för en hållbar utveckling. Ett av delmålen för att nå dit är att främja ett hållbart fiske genom att bland annat stoppa överfiskning och använda sig av hållbara fiskemetoder (51).

Trots den allmänt kända negativa påverkan som fisket har på miljön och havslivet rekommenderar Livsmedelsverket det svenska folket att äta fisk och skaldjur två till tre gånger i veckan (52). Grunden för rekommendationen bygger på att fisk och skaldjur innehåller flera viktiga näringsämnen som de fleromättade fettsyrorerna EPA och DHA, vitamin D, vitamin B12, jod och selen (18). Fisk är en begränsad resurs och kan innehålla miljögifter i olika mängd beroende på vart den fångats. Därför har intresset för att hitta alternativa källor till dessa viktiga näringsämnen ökat (5, 18). Krill kan vara ett alternativ då den finns i överflöd (22, 23, 24). Dessutom är krill en mer miljövänlig och hållbar livsmedelskälla eftersom denna art befinner sig långt ned i näringskedjan och lever i Antarktis rena vatten, vilket gör den naturligt fri från miljögifter (3). En annan alternativ källa till de nyttiga näringsämnen som finns i fisk och skaldjur är alger, då de är basen i den marina näringskedjan. Dock har tillskott av algolja inte visats ha lika stor positiv antiinflammatorisk effekt av EPA och DHA som när dessa fettsyror intas från fisk (18). Höga kostnader samt

ineffektiva processer för odling, utvinning och rening av algerna resulterar i att algolja ännu inte är lönsamt att produceras i större skala (16, 17).

Jämlik hälsa och mänskliga rättigheter

Idag lever omkring 10% av jordens befolkning i hunger, vilket motsvarar 828 miljoner människor (53). För tre miljarder människor i världen utgör fisk en stor del av kosten och bidrar med viktiga näringsämnen. Ökad efterfrågan på fisk, på grund av dess rika näringsinnehåll samt de rekommendationer som råder, har lett till en global expansion av fiskkonsumtionen sedan 60-talet. Enligt FN:s livsmedels- och jordbruksorganisation (FAO) producerades 2020 178 miljoner ton fiskar och andra vattenlevande djur. Majoriteten av produktionen skedde i utvecklingsländer (50, 54, 55).

Det är en mänsklig rättighet att ha tillgång till näringsrik mat i tillräcklig mängd. Ingen hunger är ett av de globala målen som FN satt upp för att bekämpa bristen på mat och förbättra nutritionen för alla människor (51). I många låginkomstländer där undernäring och näringsrelaterade sjukdomar är ett problem skulle ett ökat fiskintag kunna förbättra hälsan. Överfiskning, klimatförändringar och export av fisk till höginkomstländer har dock lett till att tillgången på näringsrik och prisvärd fisk i låginkomstländerna äventyrats. Detta är ett problem då det är i dessa länder som de är i störst behov av att få i sig fisk och de viktiga näringsämnen som fisken bidrar med. Urvalet av baslivsmedel är i utvecklingsländerna inte lika stort och kan inte heller tillgodose befolkningen med tillräckliga mängder av essentiella fetter, aminosyror, vitaminer och mikronutrientier (54, 55). Ett ökat intag av krillolja i höginkomstländer skulle kunna leda till att konsumtionen av fiskolja minskar. På så sätt kan även utfiskningen minska vilket kan bidra till en bättre lokal tillgång på fisk för människorna i utvecklingsländerna.

Slutsats

Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att undersöka det vetenskapliga underlaget för att ett tillskott av krillolja har en effekt på inflammation hos vuxna personer. Resultatet visar på att krillolja inte har någon signifikant effekt på inflammation hos en heterogen population som bestod av vuxna personer utan signifikant inflammation. Evidensen för underlaget bedöms ha en hög tillförlitlighet (++++). Mer forskning är önskvärd för att undersöka om en effekt kan ses av ett intag av krillolja vid inflammation.

Referenser

1. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822-32.
2. Kohandel Z, Farkhondeh T, Aschner M, Pourbagher-Shahri AM, Samarghandian S. Anti-inflammatory action of astaxanthin and its use in the treatment of various diseases. *Biomed Pharmacother*. 2022;145:112179.
3. Deutsch L. Evaluation of the effect of Neptune Krill Oil on chronic inflammation and arthritic symptoms. *J Am Coll Nutr*. 2007;26(1):39-48.
4. Cicero AFG, Rosticci M, Morbini M, Cagnati M, Grandi E, Parini A, et al. Lipid-lowering and anti-inflammatory effects of omega 3 ethyl esters and krill oil: a randomized, cross-over, clinical trial. *Archives of Medical Science*. 2016;12(3):507-12.
5. Ulven SM, Kirkhus B, Lamglait A, Basu S, Elind E, Haider T, et al. Metabolic effects of krill oil are essentially similar to those of fish oil but at lower dose of EPA and DHA, in healthy volunteers. *Lipids*. 2011;46(1):37-46.
6. Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D, et al. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr*. 2013;109 Suppl 1:S1-34.
7. Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation. *Clin Exp Immunol*. 2007;147(2):227-35.
8. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88.
9. Nehring SM, Goyal A, Patel BC. C Reactive Protein. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
10. Pepys MB, Dash AC, Markham RE, Thomas HC, Williams BD, Petrie A. Comparative clinical study of protein SAP (amyloid P component) and C-reactive protein in serum. *Clin Exp Immunol*. 1978;32(1):119-24.
11. Claus DR, Osmand AP, Gewurz H. Radioimmunoassay of human C-reactive protein and levels in normal sera. *J Lab Clin Med*. 1976;87(1):120-8.
12. Ghosh R, Alajbegovic A, Gomes AV. NSAIDs and Cardiovascular Diseases: Role of Reactive Oxygen Species. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:536962.
13. Pepine CJ, Gurbel PA. Cardiovascular safety of NSAIDs: Additional insights after PRECISION and point of view. *Clin Cardiol*. 2017;40(12):1352-6.
14. De Luis DA, Conde R, Aller R, Izaola O, González Sagrado M, Perez Castrillón JL, et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertriglyceridemia: an open study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13(1):51-5.
15. Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;71(1):171S-5S.
16. Adarme-Vega TC, Lim DK, Timmins M, Vernen F, Li Y, Schenk PM. Microalgal biofactories: a promising approach towards sustainable omega-3 fatty acid production. *Microb Cell Fact*. 2012;11:96.
17. Lenihan-Geels G, Bishop KS, Ferguson LR. Alternative sources of omega-3 fats: can we find a sustainable substitute for fish? *Nutrients*. 2013;5(4):1301-15.
18. Nordiska ministerrådet. *Nordic Nutrition Recommendations 2012 : Integrating nutrition and physical activity*. 5 ed. Copenhagen: Nordiska ministerrådet; 2014.
19. Connor WE. ω -3 Fatty Acids and Heart Disease. In: Kritchevsky D, Carroll KK, editors. *Nutrition and disease update: heart disease 1ed*. Champaign, Illinois: AOCS Press; 1994. p. 137.
20. Rundblad A, Holven KB, Bruheim I, Myhrstad MC, Ulven SM. Effects of krill oil and lean and fatty fish on cardiovascular risk markers: a randomised controlled trial. *J Nutr Sci*. 2018;7:e3.

21. Maki KC, Reeves MS, Farmer M, Griinari M, Berge K, Vik H, et al. Krill oil supplementation increases plasma concentrations of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in overweight and obese men and women. *Nutrition Research*. 2009;29(9):609-15.
22. Nicol S, Endo Y. Krill fisheries of the world. *Fisheries Technical Paper*. 1997(367).
23. Everson I. The living resources of the southern ocean. 1 ed. Rom: Food and Agriculture Organization of the United Nations : United Nations Development Programme 1977.
24. Buchholz F, Saborowski R. A field study on the physiology of digestion in the Antarctic krill, *Euphausia superba*, with special regard to chitinolytic enzymes. *Journal of Plankton Research*. 1996;18(6):895-906.
25. Ulven SM, Holven KB. Comparison of bioavailability of krill oil versus fish oil and health effect. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:511-24.
26. Tou JC, Jaczynski J, Chen YC. Krill for human consumption: nutritional value and potential health benefits. *Nutr Rev*. 2007;65(2):63-77.
27. Hamner WM, Hamner PP, Strand SW, Gilmer RW. Behavior of Antarctic Krill, *Euphausia superba*: Chemoreception, Feeding, Schooling, and Molting. *Science*. 1983;220(4595):433-5.
28. Sampalis F, Bunea R, Pelland MF, Kowalski O, Duguet N, Dupuis S. Evaluation of the effects of Neptune Krill Oil on the management of premenstrual syndrome and dysmenorrhea. *Altern Med Rev*. 2003;8(2):171-9.
29. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(5 Suppl):1645s-54s.
30. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet*. 1999;354(9177):447-55.
31. Sung HH, Sinclair AJ, Huynh K, Smith AAT, Mellett NA, Meikle PJ, et al. Krill Oil Has Different Effects on the Plasma Lipidome Compared with Fish Oil Following 30 Days of Supplementation in Healthy Women: A Randomized Controlled and Crossover Study. *Nutrients*. 2020;12(9).
32. Weihrauch JL, Posati LP, Anderson BA, Exler J. Lipid conversion factors for calculating fatty acid contents of foods. *Journal of the American Oil Chemists' Society*. 1977;54(1):36-40.
33. Liu F, Smith AD, Solano-Aguilar G, Wang TTY, Pham Q, Beshah E, et al. Mechanistic insights into the attenuation of intestinal inflammation and modulation of the gut microbiome by krill oil using in vitro and in vivo models. *Microbiome*. 2020;8(1):83.
34. Hussein G, Sankawa U, Goto H, Matsumoto K, Watanabe H. Astaxanthin, a carotenoid with potential in human health and nutrition. *J Nat Prod*. 2006;69(3):443-9.
35. Suzuki T, Shibata N. The utilization of Antarctic krill for human food. *Food Reviews International*. 1990;6(1):119-47.
36. Dryselius H. *DietistNet*. 23.02.06 ed. Stockholm: Kost och Näringsdata AB; 1986-2012.
37. SBU. Bedömning av randomiserade studier (effekt av att tilldelas en intervention (ITT)): Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU),; [updated 2020-11-27. Available from: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning_randomiserade_studier_tilldelas.pdf.
38. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten: en metodbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2020. Available from: <https://www.sbu.se/metodbok>.
39. The GRADE Working Group. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations 2013. Available from: guidelinedevelopment.org/handbook.
40. Swanson B, Keithley JK, Fogg L, Adeyemi O, Sha BE. Krill Oil for HIV-Related Inflammation: A Pilot Study. *Alternative and Complementary Therapies*. 2014;20(3):145-50.
41. Rundblad A, Holven KB, Bruheim I, Myhrstad MC, Ulven SM. Effects of fish and krill oil on gene expression in peripheral blood mononuclear cells and circulating markers of inflammation: a randomised controlled trial. *J Nutr Sci*. 2018;7:e10.

42. Watanabe H, Matahira Y, Suzuki N, Takara T. Effects of ingestion of Krill oil on quality of life related to mild knee pain: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Japanese Pharmacology and Therapeutics*. 2017;45(6):999-1026.
43. Alkhedhairi SA, Aba Alkhayl FF, Ismail AD, Rozendaal A, German M, MacLean B, et al. The effect of krill oil supplementation on skeletal muscle function and size in older adults: A randomised controlled trial. *Clin Nutr*. 2022;41(6):1228-35.
44. Stonehouse W, Benassi-Evans B, Bednarz J, Vincent AD, Hall S, Hill CL. Krill oil improved osteoarthritic knee pain in adults with mild to moderate knee osteoarthritis: a 6-month multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2022;116(3):672-85.
45. Suzuki Y, Fukushima M, Sakuraba K, Sawaki K, Sekigawa K. Krill Oil Improves Mild Knee Joint Pain: A Randomized Control Trial. *PLoS One*. 2016;11(10):e0162769.
46. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow Cea. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *PLOS Medicine*. 2021;18(3).
47. Mori TA, Woodman RJ, Burke V, Puddey IB, Croft KD, Beilin LJ. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects. *Free Radic Biol Med*. 2003;35(7):772-81.
48. Madsen T, Christensen JH, Blom M, Schmidt EB. The effect of dietary n-3 fatty acids on serum concentrations of C-reactive protein: a dose-response study. *Br J Nutr*. 2003;89(4):517-22.
49. Geelen A, Brouwer IA, Schouten EG, Kluft C, Katan MB, Zock PL. Intake of n-3 fatty acids from fish does not lower serum concentrations of C-reactive protein in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(10):1440-2.
50. Food and Agriculture Organization of the United Nations. *The State of World Fisheries and Aquaculture 2022. Towards Blue Transformation*. Rom; 2022.
51. Svenska FN-förbundet. *AGENDA 2030 OCH DE GLOBALA MÅLEN FÖR HÅLLBAR UTVECKLING*. 2018.
52. Ziegler F. *På väg mot miljöanpassade kostråd - delrapport Fisk*. Uppsala: Livsmedelsverket; 2008. Report No.: 10.
53. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). *Tracking progress on food and agriculture-related SDG indicators 2021: A report on the indicators under FAO custodianship*. Rom; 2021.
54. Golden CD, Allison EH, Cheung WW, Dey MM, Halpern BS, McCauley DJ, et al. Nutrition: Fall in fish catch threatens human health. *Nature*. 2016;534(7607):317-20.
55. Vianna GMS, Zeller D, Pauly D. Fisheries and Policy Implications for Human Nutrition. *Current Environmental Health Reports*. 2020;7(3):161-9.

Bilaga 1. Sökstrategi

Sökning	Databas	Sökord	Antal träffar
23/01/23	Scopus	(TITLE-ABS-KEY (rct OR "randomized controlled trial" OR blind* OR random*)) AND (TITLE-ABS-KEY (inflammation* OR "inflammatory marker" OR "inflammatory" OR crp OR "c reactive protein" OR "high sensitivity c reactive protein" OR hscrp OR hs-crp)) AND (TITLE-ABS-KEY ("krill oil" OR euphausiacea OR "antarctic krill" OR "euphausia superba" OR euphausia))	32
23/01/23	Pubmed	("euphausiacea"[MeSH Terms] OR "Euphausia"[Title/Abstract] OR "Krill oil"[Title/Abstract] OR "Antarctic krill"[Title/Abstract] OR "Euphausia superba"[Title/Abstract]) AND ("inflammation"[MeSH Terms] OR "inflammation*"[Title/Abstract] OR "inflammatory"[Title/Abstract] OR "inflammatory marker"[Title/Abstract] OR "c-reactive protein"[MeSH Terms] OR "c-reactive protein"[Title/Abstract] OR "c-reactive protein"[All Fields] OR "high sensitivity c reactive protein"[All Fields] OR "hscrp"[All Fields] OR "hs-crp"[All Fields]) AND ("Rct"[All Fields] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields] OR "blind*"[All Fields] OR "random*"[All Fields])	20
Totalt antal artiklar*			52

*inklusive dubletter