



INSTITUTIONEN FÖR MEDICIN

# Har koffein en omedelbar effekt på energiintaget?

En systematisk litteraturöversikt

**Malin Foxing & Sofia Sandström**

---

Examensarbete:	15 hp
Program och/eller kurs:	Dietistprogrammet, Självständigt arbete i klinisk nutrition
Nivå:	Grundnivå
Termin/år:	VT 2023
Handledare:	Jenny van Odijk
Examinator:	Anna Winkvist
Examinationsdatum	2023-05-24

## Sammanfattning

Titel:	Har koffein en omedelbar effekt på energiintaget? En systematisk litteraturöversikt.
Författare:	Malin Foxing & Sofia Sandström
Handledare:	Jenny van Odijk
Examinator:	Anna Winkvist
Typ av arbete:	Självständigt arbete i klinisk nutrition (15 hp)
Examinationsdatum:	2023-05-24
Nyckelord:	Ad libitum, energiintag, kaffe, kaloriintag, koffein, matintag

---

**Syfte:** Syftet med denna systematiska litteraturöversikt var att undersöka evidensen för huruvida koffein kan ha en omedelbar effekt på energiintaget hos vuxna  $\geq 18$  år.

**Metod:** Litteratursökningen genomfördes i databaserna Pubmed och Scopus den 21 mars 2023. Tillvägagångssättet för artikelurvalet var systematiskt och innefattade randomiserade kontrollerade humanstudier på en vuxen population. Artiklar som haft övervikt och/eller obesitas som specifikt inklusionskriterium exkluderades. Studierna skulle undersöka koffeininnehållande drycker och/eller koffein i kapsel- eller tablettform i kombination med dryck jämfört med placebo. Utfallsmåttet var det omedelbara energiintaget efter koffein-administration. Energiintaget skulle ha uppmätts vid efterterföljande ad libitum-måltid, senast tolv timmar efter intag av koffein. Studier som uppfyllde fastställda inklusions- och exklusionskriterier kvalitetsgranskades enligt SBU:s mall *Bedömning av randomiserade studier (effekt av att tilldelas en intervention (ITT))*. Resultatets tillförlitlighet bedömdes enligt GRADE, The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

**Resultat:** Litteratursökningen resulterade i 342 unika artiklar. Av dessa lästes 14 artiklar i fulltext, varav fem inkluderades i den systematiska översikten. Risken för bias bedömdes som måttlig i samtliga studier. Ingen signifikant effekt av koffein på omedelbart energiintag vid ad libitum-måltid kunde påvisas. Resultaten hos ingående studier var samstämmiga, men viss variation förekom. Resultatet bedömdes ha måttlig tillförlitlighet enligt GRADE.

**Slutsats:** Resultatet av denna systematiska litteraturöversikt visar på att koffein inte har någon omedelbar signifikant effekt på energiintaget. Tillförlitligheten till det sammanvägda resultatet bedömdes som måttlig (+++) enligt GRADE.

## Abstract

Title: Does caffeine have an immediate effect on energy intake? A systematic review.  
Author: Malin Foxing & Sofia Sandström  
Supervisor: Jenny van Odiijk  
Examiner: Anna Winkvist  
Type of thesis: Bachelor's Thesis in Clinical Nutrition (15 hp)  
Date: 2023-05-24  
Key words: Ad libitum, caffeine, calorie intake, coffee, energy intake, food intake

---

**Aim:** The purpose of this systematic literature review was to examine the evidence for whether caffeine may have an immediate effect on energy intake in adults  $\geq 18$  years.

**Methods:** The literature search was performed in the databases Pubmed and Scopus, on mars 21 2023. The procedure for the article selection was performed systematically and included randomized controlled human trials in an adult population. Articles that had overweight and/or obesity as a specific inclusion criterion were excluded. The studies would examine caffeinated beverages and/or caffeine in form of a capsule or tablet in combination with beverages, compared to placebo. The outcome measure was immediate energy intake after caffeine administration. The energy intake would have been measured at the following ad libitum meal, a maximum of twelve hours after caffeine intake. Studies that met established inclusion- and exclusion criterias were reviewed in regards to quality using the SBU's template *Assessment of randomized studies (effect of being assigned an intervention (ITT))*. The reliability of the result was assessed according to GRADE, The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

**Results:** The literature search resulted in 342 unique articles. Of these, 14 articles were red in full text, of which five were included in this systematic review. The risk of bias were assessed as moderate for all studies. No significant effect of caffeine on immediate energy intake at ad libitum meal were found. The results of the included studies were consistent, even though some variations were observed. The reliability of the result were assessed as moderate according to GRADE.

**Conclusion:** The result of this systematic literature review shows that caffeine does not have an immediate significant effect on energy intake. The reliability of the result were assessed as moderate (+++) according to GRADE.

## Förkortningar och ordförklaringar

<b>Ad libitum</b>	Efter behag eller godtycke
<b>Alkaloider</b>	En grupp kvävehaltiga aminer som förekommer i olika vegetabilier och som ofta har starka fysiologiska effekter i människokroppen.
<b>BMI</b>	Body mass index. En relation mellan vikt och längd; kroppsvikten i kilogram dividerat med kroppslängden i meter i kvadrat. Normalvikt = BMI 18,5-24,9, övervikt = BMI 25-29,9 och obesitas = BMI $\geq$ 30.
<b>Buffé-effekten</b>	När utbudet av mat och dryck påverkar mängden som konsumeras. En större variation i färg, form, konsistens och smak ökar sannolikheten att äta mer.
<b>Centralstimulerande substans</b>	Ämnen som påverkar centrala nervsystemet och därmed ökar den fysiska och psykiska aktiviteten.
<b>EFSA</b>	European Food Safety Authority
<b>Fenolföreningar och flavonoider</b>	Bioaktiva ämnen som förekommer naturligt i vegetabilier. Fenolföreningar kan delas in i fenolsyror och flavonoider.
<b>GRADE</b>	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
<b>Mendelsk randomisering</b>	En epidemiologisk analysmetod som använder uppmätta genvariationer med känd funktion för att undersöka den kausala effekten av en modifierbar sjukdomsexponering i observationsstudier.
<b>Obesitas</b>	Definieras som en ökad ansamling av fettvävnad som i sin tur kan utgöra en ökad risk för ohälsa. BMI $\geq$ 30m <sup>2</sup> .
<b>Obesogen miljö</b>	En fysisk och social miljö som uppmuntrar till överkonsumtion av mat samt inaktivitet. Exempelvis stort utbud i butiker och restauranger, prissättning och marknadsföring.
<b>Plasmahalveringstid</b>	Den tid det tar för hälften av ett ämne i blodplasma att sjunka till hälften.
<b>SBU</b>	Statens Beredning för Medicinsk och Social Utvärdering
<b>Synefrin</b>	Centralstimulerande ämne som kan vara skadligt i för höga mängder. Förekommer ibland i kosttillskott, särskilt i sportpreparat och viktminskningsprodukter.
<b>WHO</b>	World Health Organization

# Innehållsförteckning

Sammanfattning .....	2
Abstract .....	3
Förkortningar och ordförklaringar .....	4
Introduktion.....	7
Koffein .....	7
Effekter i kroppen.....	7
Koffeinhalter och konsumtionsmönster .....	7
Kroppens energibalans .....	8
Koffeinets påverkan på energiintag.....	8
Problemformulering .....	9
Syfte och frågeställning .....	9
Metod .....	9
Kriterier för inkluderade artiklar .....	9
PICOTS .....	10
Tabell 1. PICOTS .....	10
Inklusions- och exklusionskriterier .....	10
Datainsamling.....	10
Databearbetning .....	11
Granskning av studiekvalitet.....	11
Granskning av evidens .....	11
Resultat .....	12
Resultat från sökningar och identifiering av artiklar .....	12
Studie 1: Gavrieli m.fl., 2011, Grekland .....	12
Studiedesign.....	12
Resultat .....	13
Risk för bias.....	13
Studie 2: Gavrieli m.fl., 2013, Grekland .....	14
Studiedesign.....	14
Resultat .....	14
Risk för bias.....	15
Studie 3: Panek-Shirley m.fl., 2018, USA .....	15
Studiedesign.....	15
Resultat .....	16

Risk för bias.....	16
Studie 4: Schubert m.fl., 2014a, Australien .....	17
Studiedesign.....	17
Resultat .....	17
Risk för bias.....	18
Studie 5: Schubert m.fl., 2014b, Australien .....	18
Studiedesign.....	18
Resultat .....	19
Risk för bias.....	19
Tillförlitlighet för det sammanvägda resultatet.....	22
Energiintag.....	22
Diskussion.....	23
Resultatdiskussion.....	23
Metoddiskussion.....	25
Litteratursökning .....	25
Artikelurval.....	25
Dataanalys .....	26
Kvalitetsgranskning och bedömning av resultatets tillförlitlighet.....	26
Hållbarhet, jämlik hälsa och mänskliga rättigheter .....	27
Slutsats .....	27
Referenser .....	28
Bilaga 1. Sökstrategi .....	32

## Introduktion

### Koffein

Koffein, 1,3,7-Trimetylxantin, (1) är en alkaloid som återfinns naturligt i olika vegetabilier (2). Ämnet förekommer i bland annat kaffeböner, kakaoböner, kolanöt, telöv och guaranabär och används idag som ingrediens i en mängd olika livsmedel (2). Koffein kan användas som aromämne, det vill säga livsmedelstillsats, eller som ingrediens i exempelvis godis, glass och coladrycker (3). Substansen förekommer även i större mängder i energidrycker, samt i kombination med synefrin i olika kosttillskott, exempelvis för viktminskning och ökad idrottsprestation. De huvudsakliga källorna till koffein i kosten är kaffe, te, läsk, energidrycker och choklad. Innehållet kan dock skilja sig avsevärt mellan olika produkter (2). Koffeinhalten i en kopp kaffe eller te varierar dels med dryckens styrka, dels med växtsort och växtplats (3).

### Effekter i kroppen

Koffein är den mest använda centralstimulerande substansen i världen med flertalet farmakologiska och fysiologiska effekter på bland annat glatt muskulatur samt kardiovaskulära och respiratoriska organ. Ämnet absorberas snabbt i form av dryck och distribueras via kroppsvattnet. Maximal plasmakoncentration uppträder inom 15-120 minuter efter oralt intag beroende på gastrisk tömningstid och närvaro av andra kostkomponenter. Halveringstiden varierar mellan 1,5-9 timmar med ett genomsnitt på fem timmar hos friska individer. Den stora variationen beror dels på en medfödd individuell variation och dels på en mängd olika fysiologiska och miljömässiga egenskaper som påverkar metabolismen, som exempelvis graviditet, obesitas och rökning (1). Forskning har visat att koffein har en förhållandevis snabb metabolism och troligen även en högre biotillgänglighet än flertalet andra flavonoider och fenolföreningar. En studie som undersökt koffeinkomponenter i blodplasma har visat att det sannolikt även sker en absorption i tjocktarmen (4). Detta skulle kunna innebära att koffeinet kan interagera med tarmfloran (4). Exakt vilken betydelse detta har är dock inte klarlagt och ytterligare forskning krävs.

### Koffeinhalter och konsumtionsmönster

Enligt Riksmaten vuxna från 2010-2011 uppskattades den genomsnittliga kaffekonsumtionen till cirka 350 ml kaffe per dag (5). Detta motsvarar cirka 165 mg koffein då vanligt bryggkaffe innehåller cirka 47 mg koffein per 100 ml (3). Det genomsnittliga dagliga koffeinintaget i den svenska vuxna befolkningen har uppskattats till cirka 205 mg, vilket motsvarar cirka 2,8 mg koffein/kg kroppsvikt och dag. Koffeinintaget innefattar bland annat kaffe, te och läsk (2).

Under 1990-talet var kaffe den största koffeinkällan hos vuxna, medan läsk var den primära koffeinkällan för barn och ungdomar i USA (6). Konsumtionen av koffeininnehållande energidrycker har ökat markant de senaste åren. Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet har rapporterat att cirka 30 procent av den vuxna befolkningen konsumerat energidrycker vid minst ett tillfälle under det senaste året, medan motsvarande siffra för ungdomar var 68 procent (7). Med energidrycker avses ofta olika läskedrycker sötade med socker eller sötningsmedel innehållandes över 15 mg koffein per 100 ml. En liten burk på 250 ml med 80 mg koffein per 100 ml innehåller 200 mg koffein, vilket motsvarar cirka tre koppar kaffe (8). Motsvarande siffra för en burk 330 ml coladryck är ungefär 36 mg koffein (3).

Koffeinintag upp till 400 mg per dag, vilket motsvarar cirka 5,7 mg/kg kroppsvikt vid 70 kg, bedöms inte utgöra någon hälsorisk för den friska vuxna populationen, förutom för gravida (2). Det bör dock tilläggas att exempelvis barn och ungdomar med lägre kroppsvikt kommer ha en ökad känslighet för högre doser koffein. En energidryck innehållandes 200 mg koffein kommer exempelvis överstiga 5,7 mg/kg kroppsvikt för ett barn som väger 35 kg. Vidare har det visat sig att doser på 100 mg kan förlänga insomningstiden samt reducera den totala sömndurationen för vissa individer, särskilt då koffein konsumeras nära sänggående (2). Andra vanligt förekommande oönskade effekter av koffein är hjärklappning, yrsel, ångest och magbesvär (3). Koffeinets positiva inverkan på vakenhet samt fysisk- och kognitiv förmåga (1) är troligen anledningen till dess popularitet och utbredda konsumtion.

## Kroppens energibalans

Regleringen av kroppens energibalans är komplex och energiintaget påverkas av en mängd olika faktorer. Energiintaget behöver motsvara kroppens energiförbrukning vilken i sin tur utgörs av basalmetabolismen, matens termogena effekt samt grad av fysisk aktivitet. Energiförbrukningen är individuell och påverkas bland annat av kön, ålder, kroppsvikt och kroppslängd (9). Energiintaget påverkas av fysiologiska faktorer som exempelvis reglering av aptit, hunger och mättnad. Människor har dock olika välfungerande regleringsmekanismer för aptit och mättnad, vilka i sin tur påverkas av genetik (10). Därutöver påverkar även psykologiska, beteendemässiga och sociala faktorer energiintaget. Kroppen eftersträvar normalt energibalans, men om energiförbrukningen överstiger energiintaget kommer det leda till viktnedgång på sikt. På samma sätt kommer ett energiintag som överstiger energiförbrukningen leda till viktuppgång, och en viktuppgång kan i sin tur leda till utveckling av övervikt eller obesitas (9).

Enligt Folkhälsomyndigheten var förekomsten av övervikt och obesitas 51 procent i den vuxna befolkningen år 2022 (11). Övervikt och obesitas definieras som en onormal eller överdriven ansamling av kroppsfett som kan påverka hälsan negativt. Body mass index (BMI) är det mest användbara mätinstrumentet för att klassificera övervikt och obesitas på populationsnivå. Enligt Världshälsoorganisationen klassas personer som överviktiga om de har  $BMI \geq 25$ - $29,9 \text{ kg/m}^2$  och som obesa om de har ett  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  (12). En betydande bakomliggande faktor till utveckling av övervikt och obesitas är den så kallade obesogena miljön med bland annat ökad konsumtion av energität mat samt en stillasittande livsstil (13). Även genetik har visat sig ha betydelse (13). Forskare tror att specifika gener involverade i energi- och aptitreglering skulle kunna öka risken för utveckling av övervikt och obesitas (14). Studier har även visat att individer med obesitas har en förändrad hormonreglering vad gäller bland annat mättnadshormonet leptin. Hormonkoncentrationen av leptin är korrelerad med andelen fettmassa, vilket tyder på att individer med obesitas har en minskad känslighet för endogen leptinproduktion (15).

## Koffeinets påverkan på energiintag

Flertalet studier har undersökt koffein, och specifikt även kaffets, möjliga effekter på bland annat kroppsvikt, fettmassa, energiförbrukning och aptit. En metaanalys har påvisat möjliga positiva effekter av koffeinintag på vikt, BMI och kroppsfett (16), och en nyligen publicerad Mendelsk randomiserad studie visade att en livslång, genetiskt förutspådd högre plasmakoncentration av koffein var associerad med både lägre BMI och fettmassa (17). Gynnsamma effekter på fettmassa har även visats vid konsumtion av kaffe (18), (19) och en observationsstudie fann att en ökning av koffeinintaget var associerat med en lägre viktökning över en tolvårsperiod (20). En stimulerande effekt av koffein har även visats på energiförbrukning i en metaanalys (21).



Det finns ett begränsat antal studier som undersökt effekten av koffein på energiintaget. En minskning av aptit och energiintag har observerats i en randomiserad kontrollerad studie som undersökt dryck innehållande koffein i kombination med andra ämnen (22) och även en tidigare systematisk översikt har fastställt att koffeininnehållande kaffe skulle kunna påverka aptit och energiintag (23). Exakt vad detta beror på är dock oklart. Vidare har man sett att högre doser av koffein innan matintag kan minska energiintaget hos män (24), medan annan studie inte kunnat påvisa någon signifikant effekt på energiintaget av koffein (25).

## Problemformulering

Koffein är en centralstimulerande substans med flertalet farmakologiska och fysiologiska effekter. Eftersom koffein visat sig påverka både vikt, BMI och fettmassa, finns anledning att tro att koffeinet skulle kunna ha effekt på en eller flera påverkansfaktorer som styr energibalansen. Forskare har bland annat undersökt effekten av koffein på aptit och energiintag, men resultaten har inte varit samstämmiga. Med anledning av koffeinets ökande popularitet i befolkningen finns ett intresse av att undersöka den mer omedelbara effekten av koffein på energiintaget.

## Syfte och frågeställning

Syftet med denna systematiska litteraturöversikt var att undersöka evidensen för huruvida koffein kan ha en omedelbar effekt på energiintaget hos vuxna  $\geq 18$  år.

Författarna ämnar besvara frågeställningen; kan intag av koffein ha en kvantifierbar omedelbar effekt på energiintaget vid efterföljande ad libitum-måltid?

## Metod

I denna systematiska litteraturöversikt har artiklar som undersökt effekten av koffein och dess påverkan på energiintaget systematiskt selekterats, bearbetats och analyserats för att besvara den aktuella frågeställningen. Nedan följer en utförlig beskrivning av arbetsprocessen i detalj.

### Kriterier för inkluderade artiklar

Urvalet av artiklar gjordes utifrån en i förväg definierad population, intervention, kontroll, utfall, timing och studiedesign (PICOTS) samt inklusions- och exklusionskriterier beskrivna nedan. Litteraturundersökningen inkluderade randomiserade kontrollerade studier inom givet ämne och studiepopulationen utgjordes av män och kvinnor  $\geq 18$  år.

Då författarna ämnade studera den omedelbara effekten av koffein på energiintaget valdes artiklar där interventionen innebar en ad libitum-måltid i direkt anslutning till koffeinadministrationen. Koffeinet skulle intas i form av dryck eller dryck i kombination med koffeintablett eller koffeinkapsel. Kontrollbehandlingen skulle innefatta koffeinfri dryck eller annan placebobehandling utan koffein. Utfallsmåttet skulle vara energiintag i form av megajoule (MJ), kilojoule (kJ) eller kilokalorier (kcal) och tidsintervallet mellan koffeinintag och datainsamling skulle vara maximalt tolv timmar.

## PICOTS

Tabell 1. PICOTS

Population	Intervention	Kontroll	Utfall	Timing	Studie-design
Vuxna $\geq$ 18 år	Koffein	Placebo	Energiintag	Energiintaget ska ha uppmätts vid en ad libitum-måltid inom tolv timmar efter intag av koffein.  Crossover-studier ska ha minst två dagars wash-out*.	RCT**

\*Förutsatt att den genomsnittliga halveringstiden för koffein är cirka fem timmar (1).

\*\*Randomiserade kontrollerade studier.

### Inklusions- och exklusionskriterier

Inklusionskriterier var humanstudier med energiintag som primärt eller sekundärt utfallsmått. Studierna skulle ha undersökt koffeininnehållande drycker och/eller koffein i kapsel- eller tablettform i kombination med dryck, jämfört med placebo. Exklusionskriterier var studier på andra språk än svenska och engelska samt studier publicerade före 2003. Även studier där koffeinets effekt ej kunde isoleras eller där de ej preciserat mängden koffein per kg/kroppsvikt exkluderades. Detsamma gällde studier som haft övervikt och/eller obesitas som specifikt inklusionskriterium eller annan diagnostiserad sjukdom. Studiedeltagarna fick inte heller ha någon form av pågående kostrestriktion eller avvikande ätbeteende.

### Datinsamling

Litteratursökningen som ligger till grund för datinsamlingen utfördes gemensamt av studieförfattarna i databaserna PubMed och Scopus 23 mars 2023. I varje databas genomfördes en avancerad sökning i tre block och MeSH-termer för aktuell frågeställning identifierades. Sökningen i PubMed begränsades till "Title/Abstract" och sökningen i Scopus begränsades till "Article titel, Abstract, Keywords". Sökningen i Scopus begränsades även till dokumenttypen "Article". Det första sökblocket avsåg urskilja enbart randomiserade kontrollerade studier. Exempelvis användes söktermerna "random\*", "blind\*" och "clinical trial". Det andra sökblocket ämnade identifiera artiklar som berörde utfallsmåttet energiintag och exempel på söktermer som användes var "energy intake", "calorie intake" och "dietary intake". Det tredje och sista sökblocket avsåg urskilja de artiklar som undersökte effekten av koffein på energiintag. Söktermer som användes i detta block var bland annat "caffeine" och "coffee" samt komplettering med MeSH-termer som exempelvis "coffea" och "coffea arabica". Se Sökstrategier (bilaga 1) för en mer detaljerad översikt av ovan beskrivna litteratursökning.

Efter litteratursökningen gick författarna gemensamt igenom samtliga identifierade artiklar och exkluderade de som bedömdes vara irrelevanta baserat på titel och abstrakt. Bedömningen gjordes med hänsyn till det på förhand definierade PICOTS samt aktuella inklusions- och exklusionskriterier. Dubletter av identifierade relevanta artiklar sorterades gemensamt bort manuellt. Därefter lästes återstående artiklar i fulltext av varje författare var för sig för att kunna göra en individuell bedömning inför den slutliga artikelselektionen. Beslutet angående vilka artiklar som skulle ingå i litteraturoversikten togs gemensamt av båda författarna, efter att konsensus uppnåtts. Dessa importerades sedan till referenshanteringssystemet EndNote. Vidare granskade författarna artiklarnas referenser för att säkerställa att inga artiklar av värde för den systematiska översikten missats i den ursprungliga sökningen.

## Databearbetning

För att kunna göra en adekvat jämförelse av resultaten i de olika studierna fastställde författarna vilka interventions- och kontrollarmar som skulle inkluderas i analysen. I interventionerna som inkluderades, erhöll deltagarna 3, 4 respektive 6 mg koffein/kg kroppsvikt. Resultaten i de fem ingående studierna avseende utfallsmåttet energiintag extraherades i form av medelvärden och spridningsmått (standardavvikelser). P-värden för utfallsmåttets effekt i respektive studie extraherades i de fall där ett sådant redovisats. Energiintaget presenterades i kilokalorier (kcal), kilojoule (kJ) och megajoule (MJ). För att kunna göra en jämförelse mellan studierna omvandlades samtliga resultat till kilokalorier (kcal). Detta gjordes med hjälp av ett omvandlingsprogram för olika enheter (26). Medelvärde för slutvärde i respektive studie identifierades och effekten beräknades genom att subtraherades kontrollbehandlings slutvärde med interventionens slutvärde. Samtliga beräkningar genomfördes av båda författarna var för sig. Data för slutvärden i form av medelvärden och standardavvikelser matades in i Microsofts kalkylprogram Excel. Ett diagram utformades sedan utifrån dessa data.

## Granskning av studiekvalitet

Risken för systematisk snedvridning, så kallad bias, bedömdes med hjälp av Statens beredning för medicinsk och social utvärderings granskningsmall "*Bedömning av randomiserade studier (effekt av att tilldelas en intervention (ITT))*" (27). Mallen innefattar sex olika domäner; randomisering, avvikelser från planerade interventioner, bortfall, mätning av utfall, rapportering och jäv/intressekonflikter. Utifrån dessa bedöms risken för bias för det aktuella utfallsmåttet i varje enskild studie. Risken för bias avseende energiintag bedömdes först för varje domän som *låg*, *måttlig* eller *hög*. Därefter gjordes en sammanvägd bedömning av den övergripande risken (*låg*, *måttlig* eller *hög*) enligt SBU:s rekommendationer (28). Som stöd för bedömningen användes kapitel sex i SBU:s metodbok; *Bedömning av risk för bias* (29). Denna granskning genomfördes initialt av båda författarna var för sig. Därefter gjordes en gemensam bedömning i konsensus.

## Granskning av evidens

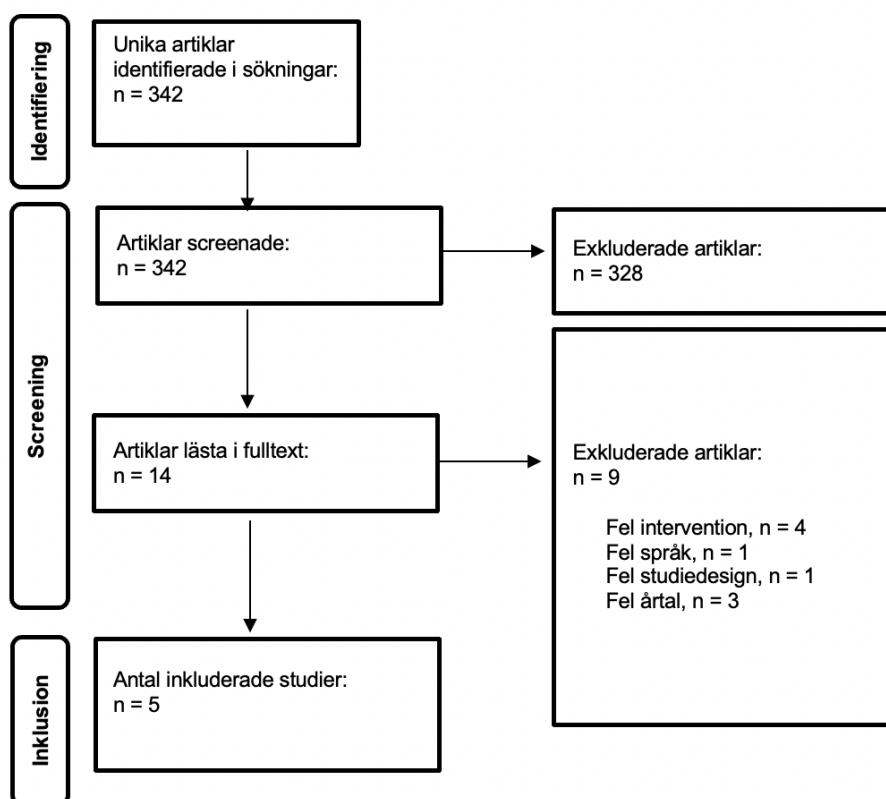
Tillförlitligheten till studiernas resultat bedömdes enligt evidensgraderingssystemet Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations, GRADE (30). Bedömningen gjordes med stöd av en mall utformad av Sahlgrenska Akademien, "*Underlag för sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet enligt GRADE*". Denna mall inkluderar följande fem domäner; risk för bias, bristande samstämmighet, bristande precision, bristande överförbarhet samt risk för publikationsbias. Som ytterligare stöd för granskningen användes kapitel nio i SBU:s metodbok; *GRADE – tillförlitlighet för sammanvägda resultat från kvantitativa studier* (29).

Tillförlitligheten till resultatet kunde graderas som *hög* (++++), *måttlig* (+++), *låg* (++) eller *mycket låg* (+). Bedömningssystemet utgår från den högsta tillförlitligheten (++++), och nedgraderas sedan om nödvändigt efter identifiering av brister i ovan nämnda domäner. Slutligen, baserat på bedömningen i respektive domän, gjordes en sammanvägd bedömning av resultatets tillförlitlighet för det valda effektmåttet. Även denna bedömning gjordes först individuellt, och därefter gemensamt av båda författarna.

## Resultat

### Resultat från sökningar och identifiering av artiklar

Vid litteratursökningen identifierades 356 artiklar i de båda databaserna, varav 126 i PubMed och 230 i Scopus. Tolv av dessa var dubletter, vilket lämnade 342 unika artiklar. Efter genomläsning av titel och abstrakt sorterades 328 artiklar bort. Därefter kvarstod 14 artiklar att läsa i fulltext. Utifrån inklusions- och exklusionskriterierna samt PICOTS exkluderades ytterligare nio artiklar. En artikel exkluderades sedan på grund av fel språk (31), tre på grund av fel årtal; (24), (32) och (33), en på grund av fel studiedesign (34) och fyra på grund av fel intervention; (25), (35), (36) och (37). Slutligen kvarstod fem artiklar vilka inkluderades i denna systematiska översiktsartikel. Ett flödesschema över resultatet av litteratursökningen samt artikelurval ses i figur 1 nedan.



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

Nedan beskrivs de fem ingående artiklarnas studiedesign, resultat samt risk för bias i löpande text. En sammanfattning av artiklarnas studiedesign, studielängd, studiepopulation, deltagarantal samt intervention och kontroll presenteras även i tabell 2 och risk för bias presenteras i tabell 3. Resultaten redovisas i form av en tabell och ett diagram, se tabell 5 respektive diagram 1. Slutligen följer en bedömning av tillförlitligheten till det sammanvägda resultatet enligt GRADE, se tabell 6.

#### Studie 1: Gavrieli m.fl., 2011, Grekland (38)

*Caffeinated coffee does not acutely affect energy intake, appetite, or inflammation but prevents serum cortisol concentrations from falling in healthy men.*

#### Studiedesign

Studien ämnade undersöka de direkta effekterna av koffeininnehållande kaffe respektive koffeinfritt kaffe på energiintag, aptit, aptitreglerande hormoner, inflammationsmarkörer

samt kortisol och glukosmetabolism hos friska män. Studien hade en randomiserad, trearmad, placebokontrollerad crossover-design. Varje deltagare deltog i tre olika interventioner på separata dagar i en randomiserad ordning med minst en veckas wash-out-period. 16 unga män mellan 21-39 år rekryterades via lokal annonsering. Deltagare med normal kaffe konsumtion inkluderades och rökare samt personer med avvikande kosthållning exkluderades. De behövde även vara viktstabla. Information om studiens verkliga syfte undanhölls för deltagarna och forskarna uppgav att studiens syfte var att undersöka effekten av frukost på blodfetter.

Deltagarna erhöll instruktioner kring hur de skulle äta och dricka de tre dagar som föregick varje intervention. De ombads undvika koffein, alkohol och fysisk aktivitet, samt sova minst sju timmar per natt. Deltagarna instruerades även att fasta under natten innan respektive intervention. Alla interventioner genomfördes i ett laboratorium och innebar antingen; 1) 200 ml kaffe med 3 mg koffein/kg kroppsvikt, 2) 200 ml koffeinfritt kaffe eller 3) 200 ml vatten. Drycken serverades tillsammans med en standardiserad frukost bestående av en skiva vitt bröd, 5 gram smör och 10 gram socker. Resultatet av denna systematiska översikt kommer dock enbart inkludera interventionerna 1 och 2 enligt ovan (se tabell 4).

En ad libitum lunchbuffé erbjöds 180 minuter efter intag av respektive dryck. Lunchbuffén bestod av vanlig grekisk mat som exempelvis pasta, tomatsås, kött, sallad, ost, yoghurt, frukt och choklad. De fick en halvtimme på sig att äta tills de var mätta och tillgången på mat var obegränsad. Mängden mat som konsumerats samt matrester på tallriken mättes för att uppskatta matintaget under måltiden. All data som berörde matintaget analyserades avseende innehåll av energi och makronutrientier med hjälp av programvaran Nutritionist Pro version 2.2.

### **Resultat**

Samtliga 16 deltagare fullföljde studien. Resultatet för energiintag har redovisats som medelvärde och standardavvikelser. De fann inga signifikanta skillnader i energiintag mellan de tre interventionerna ( $p = 0,97$ , signifikansnivå 5 %). Energiintaget för ad libitum-måltiden avseende de två interventioner som inkluderats i denna systematiska översikt uppmättes till  $1745 \pm 406$  kcal (3 mg koffein/kg kroppsvikt) respektive  $1721 \pm 406$  kcal (koffeinfritt kaffe). Kaffe med 3 mg koffein/kg kroppsvikt hade därmed ingen signifikant omedelbar effekt på energiintaget vid en ad libitum-buffé hos friska män, jämfört med koffeinfritt kaffe. Inga bieffekter av koffeinintag har rapporterats.

### **Risk för bias**

Bedömningen avser utfallsmåttet energiintag. Randomiseringen utfördes av huvudförfattaren med hjälp av ett "random-number table". Huvudförfattaren ansvarade även för registreringen av deltagarna, vilket skulle kunna innebära en risk för att deltagarnas grupp tillhörighet var känd. Risken för bias på grund av randomisering bedömdes därmed som *måttlig*. Eftersom studien hade en crossover-design var varje deltagare sin egen kontroll. Deltagarna var dock inte blindade, och har troligen uppmärksammat att de gavs olika drycker vid de olika tillfällena. De kan även ha upplevt en skillnad i smak mellan de olika kaffedryckerna. Studiens medarbetare som övervakade deltagarna i laboratoriet var inte blindade, vilket i sin tur kan ha påverkat utfallet. Närvaron av medarbetarna kan även ha påverkat deltagarnas energiintag vid ad libitum-måltiden. Bedömningen för bias på grund av avvikelser från planerade interventioner blev därför *måttlig*. Totalt rekryterades 16 deltagare till studien och författarna redovisar inget bortfall. De har dessutom redovisat resultatet för samtliga deltagare, varför bedömningen för bias på grund av bortfall var *låg*. Det finns risk för att de medarbetare som mätte utfallet var medvetna om vilken intervention deltagarna erhölet.

Eftersom insamlingen av data vad gäller energiintag skedde på ett standardiserat sätt bedömde vi ändå risken för bias på grund av mätning av utfall som *måttlig*. Ett studieprotokoll fanns publicerat på Clinicaltrials.gov, men det gick inte att utläsa hur de planerat att genomföra sina statistiska analyser avseende energiintaget. De har dock rapporterat resultatet för samtliga deltagare. Med hänsyn till detta bedömdes risken för bias på grund av rapportering som *måttlig*. Författarna deklarerar inga intressekonflikter eller jäv. Baserat på detta bedömdes den övergripande risken för bias som *måttlig*.

## Studie 2: Gavrieli m.fl., 2013, Grekland (39)

*Effect of different amounts of coffee on dietary intake and appetite of normal-weight and overweight/obese individuals.*

### Studiedesign

Syftet med studien var att undersöka de direkta effekterna av olika mängder koffein på kostintag och aptit hos friska personer med normalvikt (BMI <25 kg/m<sup>2</sup>) samt övervikt/obesitas (BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>). Studien hade en randomiserad, trearmad, placebokontrollerad crossover-design. Varje deltagare deltog i tre olika interventioner på separata dagar i en randomiserad ordning med minst en veckas wash-out.

Av de deltagare som rekryterades var 17 normalviktiga och 17 överviktiga eller obesa. Denna systematiska översikt inkluderar enbart resultatet från gruppen normalviktiga. Samtliga individer var mellan 19-37 år. En normalviktig deltagare hoppade av utan att uppge någon anledning efter dennes första intervention. Samtliga deltagare var friska och drack normala mängder kaffe. Rökare, atleter och personer med avvikande kosthållning exkluderades. Information om studiens verkliga syfte undanhölls. Hänsyn togs även till de kvinnliga deltagarnas menstruationscykler.

Dagen innan varje intervention erhöll deltagarna instruktioner kring hur de skulle äta och dricka. De ombads undvika koffein, alkohol och fysisk aktivitet, samt sova minst sju timmar per natt. Deltagarna instruerades även att fasta innan respektive intervention. Inför varje intervention fick deltagarna instruktioner om att äta liknande mat i samma mängder och vid samma tidpunkter för att standardisera matintaget. Deltagarna anlände till laboratoriet på morgonen och fick då en standardiserad frukost bestående av 1 skiva vitt bröd, 5 gram smör och 10 gram socker. Till frukosten serverades en av följande interventioner (drycker); 1) 200 ml snabbkaffe med 3 mg koffein/kg kroppsvikt, 2) 200 ml snabbkaffe med 6 mg koffein/kg kroppsvikt eller 3) 200 ml vatten. Resultatet i denna litteraturoversikt baseras på gruppen normalviktiga och enbart intervention 1 och 3 enligt ovan (se tabell 4).

Efter tre timmar blev deltagarna erbjudna en ad libitum lunchmåltid i bufféform bestående av vanlig grekisk mat så som pasta, tomatsås, nötkött, sallad, ost, yoghurt, frukt, juice och choklad. De fick äta så mycket de önskade under en halvtimme. Forskarna vägde all mat som deltagarna tog till sig på sin tallrik samt alla matrester för att registrera deras kostintag. För analys av kostintaget avseende energi och makronutrientier användes programvaran Nutritionist Pro, version 2.2.

### Resultat

Totalt 33 deltagare fullföljde studien, varav 16 normalviktiga och 17 överviktiga/obesa. Data för energiintag presenterades som medelvärden och standardavvikelser och skillnader ansågs signifikanta vid  $p < 0,05$ . Forskarna kunde påvisa en signifikant skillnad i energiintag under ad libitum-måltiden ( $p = 0,05$ ) och för hela dagen ( $P = 0,02$ ) i gruppen överviktiga/obesa, även om resultatet inte påvisade något dos-respons-samband. Däremot fanns inga signifikanta

skillnader i energiintag mellan de tre interventionerna ( $p > 0,05$ ) i gruppen normalviktiga. Energiintaget för ad libitum-måltiden avseende de två interventioner som inkluderats i denna litteraturöversikt uppmättes till  $720 \pm 80$  kcal efter intag av 3 mg koffein/kg kroppsvikt och  $760 \pm 80$  kcal efter intag av vatten. Kaffe med 3 mg koffein/kg kroppsvikt hade därmed ingen signifikant effekt på det omedelbara energiintaget hos gruppen normalviktiga, jämfört med vatten. Inga bieffekter av koffeinintag har rapporterats. Däremot anger forskarna att de flesta deltagarna uppgivit vissa svårigheter att konsumera snabbkaffe innehållandes 6 mg koffein/kg kroppsvikt.

### **Risk för bias**

Bedömningen avser utfallsmåttet energiintag. Forskarna har beskrivit att studien har en randomiserad crossover-design, men beskriver inte randomiseringsprocessen närmare. På grund av detta bedömdes risken för bias på grund av randomisering som *måttlig*. Eftersom studien hade en crossover-design var varje deltagare sin egen kontroll. Varken deltagarna eller forskarna var blindade för koffeinadministrationen. Dock delgavs inte deltagarna information om syftet med studien och interventionerna skedde på ett standardiserat sätt. Med anledning av detta bedömdes risken för bias på grund av avvikelser från planerade interventioner som *låg*. Totalt rekryterades 34 personer, varav en hoppade av. Resultat har redovisats för övriga 33 deltagare, varför risken för bias på grund av bortfall bedömdes vara *låg*. De forskare som mätte utfallet var möjligen medvetna om vilken intervention deltagarna erhölet. Eftersom datainsamlingen gällande energiintaget skedde på ett standardiserat sätt bedömdes risken för bias på grund av mätning av utfall ändå som *måttlig*. Forskarna har inte hänvisat till något förpublicerat studieprotokoll och något sådant gick inte heller att finna. Baserat på att de rapporterat resultatet för samtliga 33 deltagare som fullföljde studien bedömdes risken för bias på grund av rapportering som *måttlig*. Forskarna deklarerar inga intressekonflikter eller jäv. Den övergripande risken för bias bedömdes som *måttlig*.

### **Studie 3: Panek-Shirley m.fl., 2018, USA (40)**

*Caffeine Transiently Affects Food Intake at Breakfast.*

#### **Studiedesign**

Det övergripande syftet med studien var att undersöka koffeinets direkta påverkan på energiintag vid ad libitum-frukost samt resterande delen av dagen. Studien hade en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad crossover-design. Ordningen på interventionerna randomiserades med hjälp av ett datorprogram. Antalet deltagare var 53. De var alla friska och tobaksfria med ett åldersspann på 18-50 år. De rekryterades via flygblad, rekryteringsmail och en databas. Två kvinnor kunde inte slutföra studien på grund av tidsbrist och en kvinna exkluderades på grund av hälsorelaterade skäl. Återstående 50 deltagare fullföljde studien.

Dagen före varje intervention erhölet deltagarna instruktioner om att undvika koffeininnehållande mat och dryck och de fick enbart inta vatten som dryck. De skulle även undvika intensiv fysisk aktivitet samt komma fastande till interventionen. De ombads även lämna ett salivprov innan varje frukosttillfälle för att uppmuntra följsamhet till givna instruktioner. Dessa analyserades ej. Deltagarna fick fylla i ett frågeformulär för kartläggning av den dagliga koffeinkonsumtionen.

Varje deltagare besökte laboratoriet vid tre olika tillfällen vid samma tid på dygnet, samma dag i veckan och i tre på varandra följande veckor, det vill säga en veckas wash-out mellan interventionerna. Deltagarna fick en anpassad dos koffein (0, 1 eller 3 mg koffein/kg kroppsvikt) utblandad i 350 ml juice. I den här systematiska översikten studeras dock enbart

interventionerna med 0 respektive 3 mg koffein/kg kroppsvikt (se tabell 4). De hade vidare tre olika alternativ; apelsinjuice, lemonad eller tranbärs- och grapefruktjuice. Dryckerna tillreddes och kodades av en medarbetare som inte var involverad i studien i övrigt. För att blinda deltagarna för koffeinadministrationen tillsattes ett bittert smakande pulver till placebo-drycken. En halvtimme efter detta fick deltagarna en Nordamerikansk frukostbuffé serverad. De fick äta så mycket de önskade under en halvtimme och fick även instruktioner om att be om mer vid behov. All mat och dryck vägdes i förväg och intaget mättes genom att mäta tallrikssvinn. De fick även skatta hur mycket de gillade maten som serverades. För att beräkna intag av mat och dryck registrerades data i ett näringsvärdesberäkningsprogram med hjälp av dietiststudenter som inte var involverade i studien i övrigt.

För att minimera förväntanseffekter informerades deltagarna om att studiens syfte var att studera socker, koffein, artificiella sötningsmedel samt smak- och färgämnen i dryck. De följdes upp på laboratoriet efter två till sju dagar efter det sista frukosttillfället för att samla in uppföljande data och informeras då om det verkliga syftet med studien.

### **Resultat**

Resultat har presenterats för 51 deltagare utifrån en intention to treat-analys. Totalt 50 deltagare fullföljde studien. Resultatet för energiintag har redovisats som medelvärde och standardavvikelser och ansågs signifikant om  $p < 0,05$ . Studien visade att koffein hade en måttlig effekt på medelvärdet avseende energiintag vid frukost ( $p = 0,046$ ), men de kunde inte påvisa något dos-respons-samband. En effekt på energiintaget kunde enbart ses vid 1 mg koffein/kg kroppsvikt men inte vid 3 mg koffein/kg kroppsvikt. Energiintaget för ad libitum-frukosten för de två interventioner som inkluderats i denna systematiska översikt beräknades till  $715 \pm 79$  kcal (3 mg koffein/kg kroppsvikt) respektive  $721 \pm 63$  kcal (0 mg koffein/kg kroppsvikt). Ingen effekt kunde påvisas vid intag av 3 mg koffein/kg kroppsvikt jämfört med 0 mg koffein/kg kroppsvikt. Forskarna har inte rapporterat några bieffekter av koffeinintag.

### **Risk för bias**

Bedömningen avser utfallsmåttet energiintag. En ”random number generator” användes för att bestämma ordningsföljden på interventionerna och dryckerna tillreddes av en tredje part. Huvudforskaren, forskarasistenter och deltagare var samtliga blindade för gruppstillhörighet och koffeinadministration. Risken för bias på grund av randomisering bedömdes därför som *låg*. Förutom den dubbelblindade studiedesignen hade forskarna även försökt dölja vilken av interventionerna som var placebo. Med hänsyn till detta och ovan nämnda faktorer bedömdes risken för bias på grund av avvikelser från planerade interventioner som *låg*. Bortfallet beräknades till cirka fyra procent och hade inte påverkats av interventionerna. Därmed bedömdes risken för bias på grund av bortfall som *låg*. De som mätte utfallet var inte medvetna om vilken intervention deltagarna erhölet och datainsamlingen skedde på ett standardiserat sätt. Risken för bias på grund av mätning av utfall bedömdes därför som *låg*. Forskarna har rapporterat resultat för samtliga deltagare som fullföljde eller hade påbörjat interventionerna, men det finns inget förpublicerat studieprotokoll att tillgå. Detta är inte heller något som författarna hänvisar till. Därför bedömdes risken för bias på grund av rapportering som *måttlig*. Forskarna deklarerar inga intressekonflikter eller jäv. Den övergripande risken för bias bedömdes som *måttlig*.



## Studie 4: Schubert m.fl., 2014a, Australien (41)

*Caffeine consumption around an exercise bout: effects on energy expenditure, energy intake, and exercise enjoyment.*

### Studiedesign

Studiens övergripande syfte var att undersöka hur koffeinintag påverkar energibalansen i samband med ett träningspass hos män och kvinnor. Studien hade en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad crossover-design. Forskarna rekryterade 24 deltagare via annonsering i universitetets e-mail-system. Efter screening exkluderades sju av dessa då de inte uppfyllde inklusionskriterierna. Ytterligare en deltagare föll bort mellan screening och datainsamling och en kvinna hoppade av efter första interventionen på grund av familjeangelägenheter. Deltagarna var mellan 18-45 år. De skulle vara icke-rökare, viktstabla, ha ett BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> och screenades även för avvikande kostvanor samt dagligt koffeinintag. De skulle dessutom ha en aktiv livsstil och vara fysiskt aktiva minst en halvtimme, minst tre dagar i veckan med måttlig intensitet.

Totalt fullföljde 15 deltagare studien, men en man fick exkluderas ur den slutliga analysen då han ej varit följsam till givna instruktioner avseende koffeinintag. Deltagarna skulle undvika koffein och alkohol innan respektive intervention, samt minimera all fysisk aktivitet. De skulle även komma fastande och ombads föra matdagbok för att registrera all mat och dryck föregående dygn.

Deltagarna anlände till laboratoriet på morgonen där de erhöll en av följande tre interventioner med minst tre dagars wash-out; 1) Vila (kontrollbehandling), 2) 250 ml vatten med placebokapsel (Metamucil) i kombination med fysisk aktivitet och 3) 250 ml vatten med koffeinkapsel (2x3 mg koffein/kg kroppsvikt) i kombination med fysisk aktivitet. Denna systematiska översikt har enbart inkluderat interventionerna 2 och 3 (se tabell 4). Efter intag av placebo eller koffein fick deltagarna cykla på en cykelergometer i 60 minuter. Deltagarna erhöll ytterligare en dos placebo (Metamucil) eller koffein (3 mg koffein/kg kroppsvikt) tillsammans med en mindre flytande måltid (250 ml Up N Go) en halvtimme efter avslutad fysisk aktivitet. En och en halv timme efter detta erbjöds deltagarna en ad libitum-måltid och instruerades att äta tills de var nöjda. De fick en subway-smörgås med pålägg enligt önskemål och hade även tillgång till olika tillbehör så som chips, äpple, banan och kakor i obegränsad mängd. Måltiden vägdes innan och efter att deltagarna ätit. Därefter beräknades energi- och näringsintag i ett näringsvärdesberäkningsprogram. Efter samtliga interventioner ombads deltagarna uppge under vilken intervention de trodde sig ha fått koffein, varav endast en kunde uppge detta med säkerhet. Övriga deltagare hade ingen aning eller var mer eller mindre osäkra.

### Resultat

Totalt fullföljde 15 deltagare studien, varav en exkluderades ur analysen. Således har resultat presenterats för 14 deltagare i form av medelvärde och standardavvikelse, där resultatet ansågs signifikant om  $p < 0,05$ . Forskarna uppgav att de fann en signifikant skillnad mellan de tre interventionerna avseende energiintag ( $p = 0,036$ ), men ytterligare information kring detta saknas. Det framgår dock att energiintaget tenderade till att vara lägre vid intag av koffein i kombination med fysisk aktivitet jämfört med vilointerventionen ( $p = 0,055$ ). Vidare fanns en signifikant skillnad i måltidsvikt mellan interventionerna koffein i kombination med fysisk aktivitet och vila ( $p = 0,032$ ), där den förstnämnda interventionen hade en signifikant lägre måltidsvikt. I denna studie valde författarna till litteraturöversikten att jämföra koffein i kombination med fysisk aktivitet mot enbart fysisk aktivitet. Det uppmätta energiintaget efter ad libitum-måltiden blev  $763 \pm 368$  kcal (2x3 mg koffein/kg kroppsvikt i kombination med

fysisk aktivitet) respektive  $935 \pm 436$  kcal (enbart fysisk aktivitet). Sammanfattningsvis kunde ingen signifikant skillnad i energiintag påvisas efter intag av koffein ( $p = 0,109$ ). Inga bieffekter av koffeinintag har rapporterats.

### **Risk för bias**

Bedömningen avser utfallsmåttet energiintag. Randomiseringen till respektive intervention sköttes av tredje part med hjälp av ett datorprogram, vilket innebär att forskarna var blindade. Hänsyn hade även tagits till periodeffekter i den statistiska analysen, där de kom fram till att ordningen på interventionerna inte påverkade utfallet. Risken för bias på grund av randomisering bedömdes därför som *låg*. Då studien hade en dubbelblindad design hade varken forskarna eller deltagarna kännedom om koffeinadministration eller grupptillhörighet. Därav bedömdes risken för bias på grund av avvikelser från planerade interventioner som *låg*. Av 17 deltagare föll en bort mellan screening och datainsamling och en deltagare hoppade av på grund av familjeangelägenheter. Ytterligare en behövde exkluderas ur den slutliga analysen på grund av bristande följsamhet. Bortfallet var därmed 18 procent, men bedömdes inte vara relaterat till interventionen och borde därmed inte heller ha påverkat utfallet. Baserat på detta bedömdes risken för bias på grund av bortfall som *låg*. Datainsamlingen skedde på ett standardiserat sätt och de som mätte utfallet var inte medvetna om vilken intervention deltagarna erhölet. Risken för bias på grund av mätning av utfall bedömdes därför som *låg*. Forskarna har rapporterat resultatet för samtliga deltagare som fullföljde studien, förutom för den person som hade bristande följsamhet till givna instruktioner. Det finns dock inget förpublicerat studieprotokoll att finna och detta är inte heller något som forskarna hänvisar till. Därför bedömdes risken för bias på grund av rapportering som *måttlig*. Forskarna deklarerar inga intressekonflikter eller jäv. Den övergripande risken för bias bedömdes som *måttlig*.

### **Studie 5: Schubert m.fl., 2014b, Australien (42)**

*Coffee for morning hunger pangs. An examination of coffee and caffeine on appetite, gastric emptying, and energy intake.*

#### **Studiedesign**

Forskarna ämnade undersöka potentiella effekter av koffein och/eller kaffe på aptit, energiintag och magsäckstömning. Studien hade en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad crossover-design. Totalt rekryterades och screenades 18 deltagare, varav tolv stycken fullföljde studien. Inklusionskriterierna var friska vuxna mellan 18-45 år med ett BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>. De skulle även vara viktstabla, icke-rökare samt ha ett normalt ätbeteende. Forskarna anpassade även interventionerna efter kvinnornas menstruationscykler. Ordningen på interventionerna randomiserades med hjälp av en "Latin Squares design". Detta sköttes av en individ som inte var involverad i studien i övrigt. Wash-out mellan interventionerna var minst tre till fyra dagar.

Deltagarna erbjöds ett standardiserat och individanpassat kvällsmål dagen före respektive intervention och behövde även standardisera sitt matintag. De genomförde därför en kostregistrering inför den första interventionen som sedan utgjorde referens för efterföljande interventioner. Deltagarna skulle undvika koffein samt livsmedel som kan påverka koffeinmetabolismen. Slutligen ombads de även undvika intensiv fysisk aktivitet och alkohol, samt komma fastande till respektive intervention.

Deltagarna anlände till laboratoriet under morgonen. De fick därefter inta en standardiserad frukost under 15 minuter tillsammans med en av följande fyra interventioner; 1) 225 ml vatten med en placebokapsel (Metamucil, 2) 225 ml vatten med en koffeinkapsel (4 mg/kg

kroppsvikt), 3) 225 ml koffeinfritt kaffe med en koffeinkapsel (4 mg/kg kroppsvikt) eller 4) 225 ml koffeinfritt kaffe med en kapsel placebo (Metamucil). Denna litteraturöversikt ämnade undersöka interventionerna 1 och 2 (se tabell 4). Kapslar användes för att maskera smaken av koffein. Två timmar efter frukosten fick deltagarna konsumera ytterligare en dos med placebo eller koffein. Den totala dosen på 4 mg koffein/kg kroppsvikt delades därmed upp i två lika stora doser. Två och en halv timme efter den andra dosen fick deltagarna tillgång till en ad libitum lasagnemåltid. De instruerades att äta tills de var nöjda under en halvtimme. Tallrikssvinnet mättes efter måltiden och det totala energiintaget samt fördelning av makronutrient beräknades.

### Resultat

Forskarna redovisade resultat för samtliga tolv deltagare som fullföljde. Data för energiintag presenterades som medelvärden och standardavvikelser och skillnader ansågs signifikanta vid  $p < 0,05$ . De fann inga signifikanta skillnader i energiintag mellan de fyra interventionerna ( $p = 0,133$ ). Däremot fann de en signifikant skillnad mellan de båda koffeininnehållande interventionerna (koffeinkapslar med koffeinfritt kaffe respektive koffeinkapslar med vatten), där deltagarna konsumerade 51 g, 13,2 procent mindre när de erhöll koffeinkapslar med koffeinfritt kaffe, jämfört med koffeinkapslar och vatten ( $p = 0,021$ ). De fann även att korrelationen mellan energiintag och BMI var omvänd, det vill säga de med högre BMI hade ett lägre energiintag vid ad libitum-måltiden. Det uppmätta energiintaget vid ad libitum-måltiden för de två inkluderade interventionerna blev  $547 \pm 155$  kcal efter intag av vatten och koffeinkapslar (4 mg koffein/kg kroppsvikt) samt  $506 \pm 159$  kcal efter intag av vatten och placebokapslar (Metamucil). Resultatet visade att koffein inte påverkar energiintaget vid ad libitum-måltiden, jämfört med placebo. Inga bieffekter av koffeinintag har redovisats.

### Risk för bias

Bedömningen avser utfallsmåttet energiintag. Randomiseringen av tilldelade interventioner utfördes av en utomstående individ med hjälp av en så kallad "Latin Squares design". Hänsyn hade även tagits till periodeffekter i den statistiska analysen. Forskarna kom fram till att ordningen på interventionerna inte påverkade utfallet. Risken för bias på grund av randomisering bedömdes därför som *låg*. Eftersom studien hade en dubbelblindad design hade varken forskarna eller deltagarna kännedom om koffeinadministrering eller grupptillhörighet. Risken för bias på grund av avvikelser från planerade interventioner bedömdes därmed som *låg*. Bortfallet var cirka 33 procent. Anledningarna som angavs var sjukdom, arbets- eller familjerelaterade åtaganden eller bristande följsamhet till standardiseringen av kosten. Eftersom standardiseringen av kosten behövde följas inför samtliga fyra interventioner, bedömdes dock risken för bias på grund av bortfall som *låg*. De som mätte utfallet var inte medvetna om vilken intervention deltagarna fått och datainsamlingen skedde på ett standardiserat sätt. Med hänsyn till detta bedömdes risken för bias på grund av mätning av utfall som *låg*. Resultatet för samtliga deltagare som fullföljde studien har rapporterats. Dock fanns inget studieprotokoll att återfinna. Med anledning av detta bedömdes risken för bias på grund av rapportering som *måttlig*. Forskarna deklarerar inga intressekonflikter eller jäv. Den övergripande risken för bias bedömdes som *måttlig*.

**Tabell 2.** Beskrivning av inkluderade studier.

Författare, år och land	Studiedesign	Studielängd	Population	Antal deltagare (N randomiserade, % bortfall)	Intervention	Kontroll
A. Gavrieli, 2011, Grekland (38)	Randomiserad, trearmad, placebo-kontrollerad crossover-design.	9.00 t o m avslutad ad libitum-måltid.	Friska män, 21-39 år, BMI* 19,7-28,6 kg/m <sup>2</sup>	N = 16 Inget bortfall.	200 ml kaffe med koffein (3 mg/kg kroppsvikt), energiintag ad libitum (lunchbuffé)	200 ml koffeinfritt kaffe eller 200 ml vatten
A. Gavrieli, 2013, Grekland (39)	Randomiserad, trearmad, placebo-kontrollerad crossover-design.	9.00 t o m avslutad ad libitum-måltid.	Normalviktiga och överviktiga/obesa** män och kvinnor (varav 50 % män), 19-37 år, BMI 19,4-33,9 kg/m <sup>2</sup>	N = 34*** 3 % bortfall	200 ml kaffe med koffein (3 mg koffein/kg kroppsvikt) eller 200 ml kaffe med koffein (6 mg koffein/kg kroppsvikt), energiintag ad libitum (lunchbuffé)	200 ml vatten
L.M. Panek-Shirley, 2018, USA (40)	Randomiserad, trearmad, dubbelblindad, placebo-kontrollerad crossover-design.	En förmiddag.	Friska män och kvinnor (varav 41 % män), 18-50 år BMI 19,9-32,8 kg/m <sup>2</sup>	N = 53 2 % bortfall	350 ml juice med 1 respektive 3 mg koffein/kg kroppsvikt, energiintag ad libitum (frukostbuffé).	350 ml juice utan koffein
M.M. Schubert, 2014a, Australien (41)	Randomiserad, trearmad, dubbelblindad, placebo-kontrollerad crossover-design.	6.00-9.00 t o m avslutad ad libitum-måltid.	Friska män och kvinnor (varav 47 % män), 18-45 år, BMI 20,1-25,3 kg/m <sup>2</sup>	N = 17 18 % bortfall	250 ml vatten + koffeinkapslar (3 mg koffein/kg kroppsvikt) i kombination med fysisk aktivitet. Koffeinet gavs i två doser (totalt 6 mg koffein/kg kroppsvikt). Energiintag ad libitum (lunchmåltid).	Enbart vila eller 250 ml vatten + placebokapslar (Metamucil) i kombination med fysisk aktivitet. Placebo-behandlingen gavs i två doser.
M.M. Schubert, 2014b, Australien (42)	Randomiserad, fyramad, dubbelblindad, placebo-kontrollerad crossover-design.	Start under morgonen. Pågick i 5,5 h.	Friska män och kvinnor (varav 17 % män), 18-45 år, BMI 20,5-24,9 kg/m <sup>2</sup>	N = 18 33 % bortfall	225 ml vatten + koffeinkapslar (4 mg/kg kroppsvikt) eller 225 ml koffeinfritt kaffe + koffeinkapslar (4 mg/kg kroppsvikt) Behandlingarna gavs uppdelat i två doser. Energiintag ad libitum (lunchmåltid).	225 ml vatten + placebokapslar (Metamucil) 225 ml koffeinfritt kaffe + placebokapslar (Metamucil). Behandlingarna gavs i två doser.

\*BMI = Body Mass Index.

\*\*Denna systematiska litteraturoversikt avser endast undersöka gruppen normalviktiga.

\*\*\*Varav 17 deltagare i gruppen normalviktiga (16 deltagare efter bortfall).

**Tabell 3.** Redovisning av risk för bias.

Studie	Domän 1 Randomisering	Domän 2 Avvikelse från plan	Domän 3 Bortfall	Domän 4 Mätning av utfall	Domän 5 Rapportering	Jäv	Överlag
A. Gavrieli, 2011 (38)	Måttlig	Måttlig	Låg	Måttlig	Måttlig	Nej	Måttlig
A. Gavrieli, 2013 (39)	Måttlig	Låg	Låg	Måttlig	Måttlig	Nej	Måttlig
L.M Panek-Shirley, 2018 (40)	Låg	Låg	Låg	Låg	Måttlig	Nej	Måttlig
M.M Schubert, 2014a (41)	Låg	Låg	Låg	Låg	Måttlig	Nej	Måttlig
M.M Schubert, 2014b (42)	Låg	Låg	Låg	Låg	Måttlig	Nej	Måttlig

**Tabell 4.** Utvalda interventions- och kontrollarmar för respektive studie.

Studie	Utvald interventionsarm*	Utvald kontrollarm
A. Gavrieli, 2011 (38)	200 ml kaffe (3 mg koffein/kg kroppsvikt)	200 ml koffeinfritt kaffe
A. Gavrieli, 2013 (39)	200 ml snabbkaffe (3 mg koffein/kg kroppsvikt)	200 ml vatten
L.M Panek-Shirley, 2018 (40)	350 ml juice (3 mg koffein/kg kroppsvikt)	350 ml juice utan koffein
M.M Schubert, 2014a (41)	250 ml vatten med koffeinkapslar som gavs i två doser (2x3 mg koffein/kg kroppsvikt) i kombination med fysisk aktivitet.	250 ml vatten med placebokapslar (Metamuncil) som gavs i två doser i kombination med fysisk aktivitet.
M.M Schubert, 2014b (42)	225 ml vatten med koffeinkapslar som gavs i två doser (totalt 4 mg koffein/kg kroppsvikt)	225 ml vatten med placebokapslar som gavs i två doser (Metamuncil)

\*De fem ingående studierna har mellan tre och fyra interventionsarmar. Ovan presenteras utvalda interventionsarmar och kontrollarmar för respektive studie.

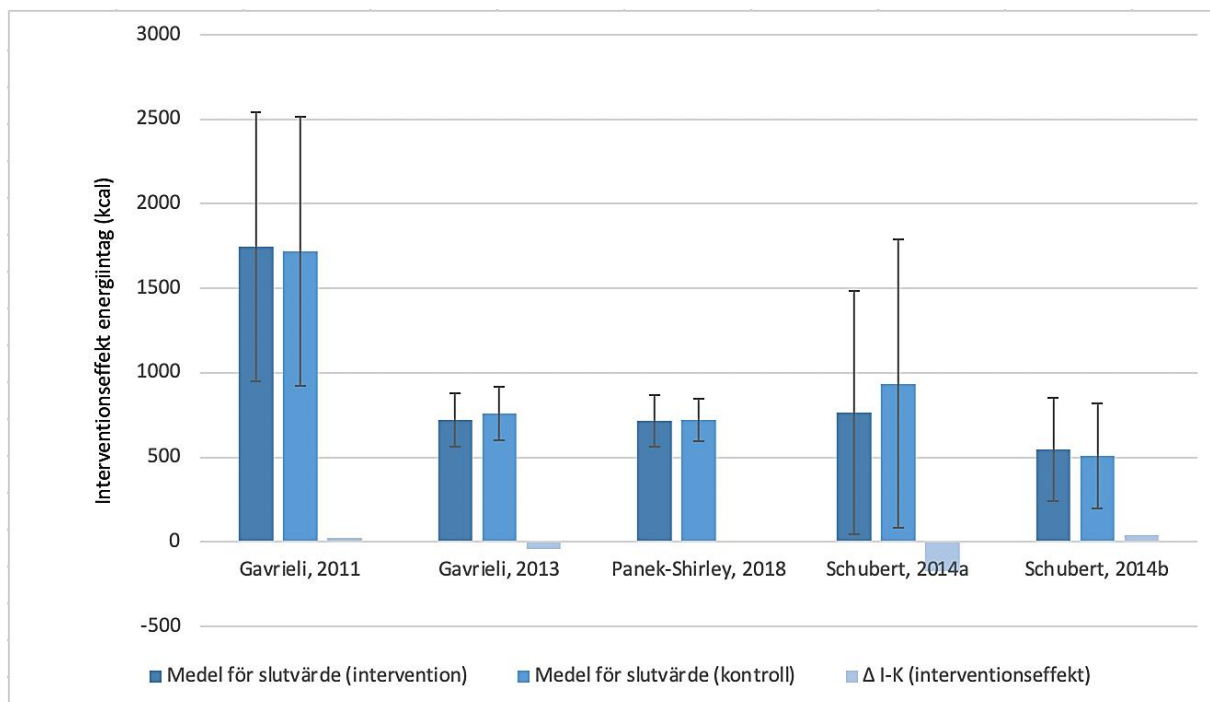
**Tabell 5.** Beskrivning av resultat för de utvalda interventionsarmarna.

Studie	Slutvärde interventionsperiod Medelvärde ± SD för energiintag (kcal*) vid ad libitum-måltid.	Slutvärde kontrollperiod Medelvärde ± SD för energiintag (kcal*) vid ad libitum-måltid.	Interventionseffekt (intervention - kontroll) angivet i kcal*	P-värde för differens
A. Gavrieli, 2011(38)	1745 ± 406	1721 ± 406	24	$P = 0,97$
A. Gavrieli, 2013 (39)	720 ± 80	760 ± 80	-40	Ej signifikant
L.M Panek-Shirley, 2018 (40)	715 ± 79	721 ± 63	-7	$P = 0,046^{**}$
M.M Schubert, 2014a (41)	763 ± 368	935 ± 436	-171	$P = 0,109$
M.M Schubert, 2014b (42)	547 ± 155	506 ± 159	40	$P = 0,133^{***}$

\*Värdet för energiintaget i kilokalorier (kcal) har avrundats till närmaste heltal.

\*\*P-värdet avser en jämförelse mellan samtliga tre interventioner (0, 1 respektive 3 mg koffein/kg kroppsvikt).

\*\*\*P-värdet avser en jämförelse mellan samtliga fyra interventioner; 1) 225 ml vatten + placebokapslar (Metamucil), 2) 225 ml vatten + koffeinkapslar (4 mg/kg kroppsvikt), 3) 225 ml koffeinfritt kaffe + koffeinkapslar (4 mg/kg kroppsvikt) och 4) 225 ml koffeinfritt kaffe + placebokapslar (Metamucil).



**Diagram 1:** Resultat av koffeinets omedelbara effekt på energiintag vid ad libitum-måltid. Skillnader i energiintag uttryckt i kilokalorier (kcal) med tillhörande standardavvikelser.

### Tillförlitlighet för det sammanvägda resultatet

Tillförlitligheten till det sammanvägda resultatet bedömdes som måttlig (+++) enligt GRADE. Den sammanvägda bedömningen för det valda utfallsmåttet redovisas i tabell 6.

### Energiintag

Den övergripande risken för bias i samtliga studier bedömdes som måttlig. Däremot hade tre av fem studier (Panek-Shirley m.fl. (40), Schubert m.fl. (42) och Schubert m.fl. (42)) låg risk för bias i samtliga domäner förutom i domänen rapportering (se tabell 3), vilket föranleddes av att studieprotokoll inte gick att återfinna. På grund av detta bedömdes samtliga ingående studier ha vissa begränsningar avseende *risk för bias* (?), men inte nog för en nedgradering. Riktningen på effekten skiljer sig åt mellan studierna, men skillnaden i energiintag är närmast obefintlig. Det fanns därmed en hög samstämmighet i studiernas resultat där de inte fann någon signifikant effekt på energiintaget. Med anledning av detta gjordes bedömningen att det inte föreligger några problem i studiernas *samstämmighet* (0). Vidare var deltagarantalet lågt i samtliga studier (n = 16, 17, 17, 18 respektive 53), vilket kan ha påverkat precisionen gällande studiernas resultat. I två av studierna, Gavrieli m.fl. (38) och Schubert m.fl. (42), fanns en större spridning kring medelvärdet, men detta beror troligen på individuella variationer som kan ses i diagram 1. Dessutom var spridningen liknande för både interventionsbehandling och kontrollbehandling. Effektstorleken i samtliga studier var närmast obefintlig och bedömdes som icke signifikant. Därav ansåg författarna att det fanns vissa brister i *precision* (?), men inte nog för en nedgradering. Då studierna utförts i "laboratoriemiljö" kan detta delvis ha påverkat deltagarna och därmed även utfallsmåttet. I majoriteten av studierna har deltagarna dock varit ovetandes om det verkliga syftet, just för att minimera eventuell påverkan på det aktuella utfallet. Studierna har vidare undersökt en relevant population och koffeinets effekt på energiintaget har uppmätts på ett adekvat sätt.

Utifrån detta bedömdes det föreligga vissa brister i *överförbarhet*, men inte tillräckligt för en nedgradering (?). Två av huvudförfattarna (A. Gavrieli och M.M. Schubert) förekom var för sig i två olika studier. Studierna är dock, som tidigare nämnts, samstämmiga i sina resultat där inga signifikanta effekter av koffein på energiintaget har redovisats. Därtill deklarerar samtliga författare att det inte förekommit några intressekonflikter. Därmed bedömdes risken för *publikationsbias* som osannolik (0).

Till följd av att vissa brister identifierades i domänerna *risk för bias* (?), *precision* (?) och *överförbarhet* (?), bedömdes detta leda till en nödvändig nedgradering med ett steg (-1). Därmed blev den slutgiltiga bedömningen måttlig tillförlitlighet (+++), se tabell 6.

**Tabell 6.** Sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet.

	Effektmått energiintag
Antal studier:	5
Risk för bias:	?
Samstämmighet:	0
Precision:	?
Överförbarhet:	?
Publikationsbias:	0
<b>Resultatens tillförlitlighet:</b>	+++

## Diskussion

Syftet med denna systematiska litteraturöversikt var att undersöka evidensen för huruvida koffein kan ha en omedelbar effekt på energiintaget hos vuxna  $\geq 18$  år. Det sammanvägda resultatet visar på att koffein inte har någon omedelbar effekt på energiintaget vid efterföljande ad libitum-måltid. Resultatet bedömdes ha en måttlig (+++) tillförlitlighet utifrån vissa begränsningar inom domänerna risk för bias, precision och överförbarhet.

### Resultatdiskussion

Daglig konsumtion av koffeininnehållande drycker är mycket vanligt, men det vetenskapliga underlaget för koffeinets omedelbara effekt på energiintaget är fortfarande begränsat. Resultatet av denna systematiska litteraturöversikt visar att koffein inte har någon signifikant påverkan på energiintaget vid efterföljande ad libitum-måltid. Tre av fem studier kunde dock påvisa en liten minskning i energiintag, där den största minskningen på cirka 170 kcal återfanns i studien av Schubert m.fl. (41). Den andra studien av Schubert m.fl. (42) visade istället en ökning på 40 kcal. Gavrieli m.fl. kunde inte påvisa någon signifikant skillnad i gruppen normalviktiga. Däremot kunde man se en signifikant skillnad i energiintag vid ad libitum-måltiden i gruppen med personer med övervikt och obesitas (39). Detta gällde dock enbart efter intag av den högre dosen koffein, det vill säga 6 mg/kg kroppsvikt. Samma effekter av högre doser koffein har även setts i andra studier, exempelvis där deltagare fått konsumera 300 mg koffein (24). En studie som undersökte koffein i kombination med röd chilifrukt kunde se en signifikant effekt på energiintaget vid ett intag av 200 mg koffein (32). Belza m.fl. som istället använde sig av en lägre dos koffein på 50 mg kunde inte se någon effekt (25). Detta skulle kunna innebära att det krävs högre doser koffein för att se en skillnad, vilket även överensstämmer med de fynd som gjorts i denna systematiska litteraturöversikt. Den största minskningen i energiintaget sågs vid en koffeinmängd på totalt 6 mg/kg kroppsvikt (41).

Problemet med högre doser koffein är att det kan medföra oönskade fysiologiska bieffekter, vilket tidigare nämnts. Detta skulle kunna vara anledningen till att författarna inte kunde hitta någon studie där forskarna använt sig av högre doser än 6 mg/kg kroppsvikt.

Samtliga ingående studier hade en crossover-design. Detta innebär att interventionsarmar och kontrollarmar påverkats likvärdigt vad gäller exempelvis bortfall, samtidigt som olikheter i deltagarnas egenskaper utjämnats. Dock föreligger viss risk för uttrötningseffekter hos deltagarna då behandlingarna var ganska tidskrävande och behövde upprepas vid tre till fyra tillfällen. Dessutom genomfördes interventionerna i laboratoriemiljö där deltagarna erbjuds en obegränsad mängd mat, oftast i bufféform. Detta kan naturligtvis påverka energiintaget på en mängd olika sätt. Dels är det svårt att efterlikna det normala konsumtionsmönstret hos deltagarna, det vill säga, de hade troligen ätit annorlunda om de inte medverkat i studien. Dels kan det ge upphov till den så kallade "buffé-effekten" där deltagarna äter mer eftersom det finns ett större utbud och en större variation i maten som serveras. Därtill finns risk för att maten som serveras inte upplevs lika frestande tredje eller fjärde gången den serveras.

I samtliga studier har forskarna valt att inte informera deltagarna om det verkliga syftet. Samtidigt har blindningen av själva koffeinadministrationen sett olika ut och deltagarna har erhållit olika drycker i de olika studierna. Det finns därmed en risk för att deltagarna kunnat lista ut det verkliga syftet, samt i vissa fall även identifierat den koffeinnehållande drycken. Antalet studiedeltagare har genomgående varit ganska lågt,  $n=16-53$ , och möjligtvis hade resultatet blivit annorlunda om de undersökt en större population. Därtill kan tilläggas att energiintaget påverkas av en mängd olika faktorer. Fyra av fem studier har inkluderat både män och kvinnor. I dessa studier har forskarna tagit hänsyn till kvinnornas menstruationscykler, vilket är en viktig aspekt då energiintaget kan variera under de olika faserna. I Gavrieli m.fl. studerades endast effekten av koffein på män, och forskarna angav inte någon anledning till detta (38). En stor del av den befintliga forskningen är likt denna studie enbart baserad på män, vilket kan ifrågasättas då det påverkar överförbarheten till den kvinnliga befolkningen.

Även om forskarna försökt standardisera de olika försöken finns en risk för att de inte lyckats eliminera alla påverkansfaktorer. Det är möjligt att det finns en omedelbar effekt av koffein på energiintaget som forskarna inte lyckats hitta och anledningarna till detta är flera. Mängden kilokalorier som konsumeras varierar från dag till dag och en skillnad på 100 kilokalorier behöver inte innebära någon stor skillnad i mängd eller volym mat, beroende på energidensitet. Eftersom deltagarantalet var litet och det är svårt att fånga upp variationer inom individen kan energiintaget ses som ett relativt ospecifikt mått i detta sammanhang. Även tidsaspekten är en faktor att ta hänsyn till då även mindre förändringar i intag av kilokalorier kan bli märkbara på sikt. Särskilt med tanke på att det påvisats långsiktiga effekter av koffein på både vikt (20) och energiförbrukning (21).

Förutom att koffein har en direkt påverkan på energiförbrukningen är det även känt att substansen har en prestationshöjande effekt i samband med fysisk aktivitet (43). I tillägg till detta har koffein extensiva effekter på fysiologiska- och psykologiska funktioner så som upplevd energi, humör, uppmärksamhet och vakenhet (44). Detta skulle kunna innebära att koffein även har en indirekt påverkan på energiförbrukningen, om det exempelvis leder till minskat stillasittande och ökad fysisk aktivitet.

Koffeinets påstådda aptithämmande effekt är omdiskuterad. Även om effekter har påvisats i enskilda studier är det vetenskapliga stödet begränsat för huruvida koffein skulle kunna



förändra aptiten och då även i en utsträckning som i sin tur skulle kunna påverka energiintaget (23). Författarna till denna litteraturöversikt kunde inte påvisa någon signifikant effekt av koffein på energiintaget vid efterföljande ad libitum-måltid. Detta tyder på att även aptiten varit opåverkad, även om detta inte undersökts i denna systematiska översikt. Det vore önskvärt med fler och större studier som undersöker den omedelbara effekten av koffein på energiintaget då det fortfarande finns en möjlighet att där finns en effekt som inte kunnat påvisas. Det vore även värdefullt med mer forskning kring de långsiktiga effekterna av koffein på energiintaget. Med anledning av att effekter påvisats på både vikt, BMI och fettmassa, skulle det vara intressant att undersöka koffein i relation till övervikt och obesitas. Det är rimligt att anta att koffeinet har en effekt på en eller flera påverkansfaktorer som styr antingen energiintag eller energiförbrukning.

## Metoddiskussion

### Litteratursökning

Artikelsökningen genomfördes systematiskt av båda författarna på två olika datorer för att minimera risken för felsökning på grund av inmatningsfel. Eftersom denna systematiska artikelsökning enbart utfördes i de två databaserna PubMed och Scopus, kan det slutgiltiga resultatet ha blivit påverkat. Både PubMed och Scopus är dock stora och väletablerade databaser med ett stort antal artiklar inom medicinsk forskning. Därför tror sig författarna ha hittat alla artiklar av värde i dessa databaser.

För att säkerställa att samtliga artiklar av relevans skulle kunna identifieras användes lämpliga synonymer och MeSH-termer, se bilaga 1. Filter och avgränsningar för exkludering av artiklar begränsades i största möjliga utsträckning. Antalet träffar blev högt, men tillvägagångssättet minimerade risken för att relevanta artiklar oavsiktligt missades. Under sökprocessen erhöles även rådgivning från sakkunnig personal på Universitetsbiblioteket för att ytterligare säkerställa ett adekvat tillvägagångssätt. Hela arbetsprocessen dokumenterades noggrant för att möjliggöra replikering.

### Artikelurval

De ingående randomiserade kontrollerade studierna stärker det vetenskapliga underlaget till denna systematiska litteraturöversikt. Författarna ansåg att populationen vuxna, 18 år och äldre, var lämplig med hänsyn till att koffein är en centralstimulerande substans. Eftersom det inte gjordes några begränsningar med hänsyn till antal studiedeltagare, har studier med få antal deltagare inkluderats. Samtliga ingående studier har dock en crossover-design med minst tre armar, vilket innebär att varje deltagare medverkat i minst tre interventioner. Därmed krävs ett mindre antal deltagare för att kunna se en effekt om sådan finns. Vidare hade resultatet av denna systematiska översikt blivit detsamma, även om studierna med liten studiepopulation exkluderats.

För att kunna generalisera resultatet på den allmänna befolkningen exkluderades studier som enbart inkluderat personer med övervikt och/eller obesitas. Av samma anledning inkluderades enbart resultatet för gruppen normalviktiga i studien av Gavrieli m.fl. (39). Som tidigare nämnts har individer med obesitas en annorlunda hormonreglering, vilket i sin tur kan påverka energiintaget. Av liknande anledning valde författarna att exkludera studier där deltagarna haft någon pågående kostrestriktion eller avvikande ätbeteende. Detta för att minimera andra påverkansfaktorer avseende energiintaget. Författarna valde att enbart inkludera studier som undersökt koffeininnehållande drycker eller koffeinfri dryck i kombination med koffeintablett eller koffeinkapsel. Tuggummi med koffein skulle exempelvis kunna ha andra effekter på aptit, hunger och mättnad jämfört med dryck, och därmed även påverka energiintaget på olika sätt.

För att kunna göra en rättvis jämförelse mellan studierna behövde mängden koffein per kilo kroppsvikt specificeras. Därav exkluderades studier som exempelvis använt en fast mängd koffein, oberoende av kroppsvikt. En annan faktor att ta hänsyn till är koffeinets halveringstid. Eftersom halveringstiden varierar mellan 1,5-9 timmar (1), bedömdes tidsintervallet på 12 timmar samt en wash-out-period på minst 2 dagar vara lämpligt. Det fanns dock inga studier som behövde exkluderas med hänsyn till dessa premisser.

De fastställda exklusionskriterierna gällande språk gjorde att författarna behövde exkludera en studie skriven på koreanska (31), vilket skulle kunna vara en begränsning om viktig information missats. Vidare exkluderades studier publicerade innan år 2003 med anledning av att det saknades viktig information, bland annat kring studiedesign (24), (32) och (33). Det är möjligt att resultatet blivit annorlunda om dessa studier inkluderats. Författarna gjorde dock bedömningen att detta var en nödvändig begränsning, dels för att studiernas resultat skulle kunna jämföras och dels för att stärka det sammanvägda resultatets tillförlitlighet. Bedömningen av vilka artiklar som skulle inkluderas i litteraturoversikten gjordes initialt av båda författarna självständigt för att undvika påverkan sinsemellan, men det slutgiltiga beslutet togs sedan i konsensus.

### **Dataanalys**

Eftersom mängden koffein som gavs till deltagarna i de olika interventionsarmarna varierade mellan 1-6 mg koffein/kg kroppsvikt, behövde författarna välja ut de interventionsarmar som använde samma eller liknande dos koffein. Författarna anser att det är mer rimligt att göra en jämförelse mellan doserna 3, 4 respektive 6 mg koffein/kg kroppsvikt än att jämföra höga doser (6 mg) med låga doser (1 mg). Eftersom den genomsnittliga koffeinkonsumtionen är cirka 2,8 mg/kg kroppsvikt och dag i den svenska befolkningen (2), valdes de interventionsarmar med samma eller liknande dos i största möjliga utsträckning. Ingen av studierna hade använt sig av doser på 2 mg koffein/kg kroppsvikt. Tre av fem studier hade endast en kontrollbehandling (39), (40), (41). I studien av Gavrieli m.fl. (38) valdes koffeinfritt kaffe som kontrollbehandling eftersom interventionsbehandlingen var koffeininnehållande kaffe. Detta bedömdes öka graden av blindning jämfört med vatten som kontrollbehandling. Schubert m.fl. (42) hade en fyrmarmad studiedesign. I detta fall valde författarna interventions- och kontrollarmarna med vatten för att kunna isolera effekten av koffein. Kaffedrycker kan ha placeboeffekter, oavsett om drycken innehåller koffein eller inte.

### **Kvalitetsgranskning och bedömning av resultatets tillförlitlighet**

Bedömningen av risk för bias gjordes med hjälp av SBU:s mall "*Bedömning av randomiserade studier (effekten av att tilldelas en intervention (ITT))*" (27) och bedömningen av tillförlitligheten enligt GRADE gjordes med stöd av mallen "*Underlag för sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet enligt GRADE*". Detta är en styrka då det bidrar till ett systematiskt tillvägagångssätt och en mer objektiv bedömning. Det finns dock risk för att en annan oberoende part gjort en annorlunda tolkning. Diagrammet som utformades under dataanalys förtydligade resultatet och understödde bedömningen i domänerna *samstämmighet* och *precision*. Bedömningen av risk för bias samt tillförlitligheten till det sammanvägda resultatet gjordes individuellt av författarna. Därmed minimerades risken för påverkan mellan parterna. Sedan gjordes en gemensam bedömning. Båda författarna hade en likartad individuell uppfattning, både avseende risken för bias och GRADE. Detta styrker den slutgiltiga bedömningen.

## Hållbarhet, jämlik hälsa och mänskliga rättigheter

Sverige är ett av de länder i världen som har högst kaffekonsumtion per capita. Sett till den totala matkonsumtionen är kaffe ett av de livsmedel som utmärker sig negativt ur miljösynpunkt och påverkan på biologisk mångfald (45). Utökad markanvändning, ökad bränsleförbrukning och vattenanvändning samt användning av konstgödsel och kemiska bekämpningsmedel är några konsekvenser av svenskarnas höga kaffekonsumtion (46). Majoriteten av kaffebönorna importeras från länder som Brasilien, Peru, Honduras och Kenya (45). Kemikalierna som används har stora konsekvenser på natur- och djurliv då de bland annat sprids i vattendrag och bekämpningsmedlen är ofta förbjudna i Sverige och resten av EU. Människor som arbetar på odlingarna utsätts för direkta hälsorisker. De rapporterade akuta förgiftningarna är många och dödsfall dokumenteras årligen (46). De som har möjlighet bör därför välja ett miljöcertifierat kaffe.

Förutom att produktionen har en direkt negativ inverkan på klimat och miljö, behöver man ta ställning till social hållbarhet. Människor som försörjer sig på kaffeproduktion lever och arbetar under dåliga förhållanden. Arbetet på kaffeodlingarna är ofta säsongsberoende och lönen baseras på ackord. Barn till föräldrar som arbetar behöver ofta hjälpa till med plockningen och blir därmed utan utbildning (46). Särskilt flickor är utsatta. Av alla barn som sannolikt aldrig kommer kunna gå i skolan är två tredjedelar flickor (47).

Sett ur ett näringsmässigt perspektiv är koffeininnehållande drycker som kaffe, te, läsk och energidrycker ingenting kroppen behöver. Varken kaffe, te, sockerfri läsk eller sockerfria energidrycker ger någon energi, och även om det ibland finns tillsatta vitaminer och/eller mineraler i vissa typer av energidrycker är det mer fördelaktigt att få i sig dessa näringsämnen från andra livsmedelskällor som exempelvis frukt och grönsaker (48). Vidare är det fastställt att sockersötade drycker, och då även sockersötad läsk och energidrycker, kan leda till viktuppgång hos både barn och vuxna (49). Läsk och energidrycker har troligen en liknande miljöpåverkan som kaffe. Förutom den påverkan som utgörs av utvinning av råmaterial till dryck och förpackningar, bidrar även transporter och restavfall (50). Det behövs mer information om i vilken utsträckning konsumtionen av koffeininnehållande läsk och energidrycker har inverkan på hållbarhet, hälsa och mänskliga rättigheter.

## Slutsats

Resultatet av denna systematiska litteraturöversikt visar på att koffein inte har någon omedelbar signifikant effekt på energiintaget. Tillförlitligheten till det sammanvägda resultatet bedöms som måttlig (+++). Det vetenskapliga underlaget är fortsatt begränsat och mer forskning krävs för att kunna kartlägga koffeinets effekt på energiintaget, särskilt på lång sikt. Då effekten på lång sikt skulle kunna påverka bland annat energiförbrukning, vikt, BMI och kroppssammansättning hos befolkningen, är det av intresse att undersöka detta vidare.

## Referenser

1. Institute of Medicine Committee on Military Nutrition R. Caffeine for the Sustainment of Mental Task Performance: Formulations for Military Operations. Washington (DC): National Academies Press (US)
- Copyright 2001 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.; 2001.
2. Scientific Opinion on the safety of caffeine. EFSA Journal. 2015;13(5).
3. Livsmedelsverket. Koffein 2022 [Citerad 5 maj 2023]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/kosttillskott/amnen-i-kosttillskott/koffein>.
4. Stalmach A, Mullen W, Barron D, Uchida K, Yokota T, Cavin C, et al. Metabolite profiling of hydroxycinnamate derivatives in plasma and urine after the ingestion of coffee by humans: identification of biomarkers of coffee consumption. Drug Metab Dispos. 2009;37(8):1749-58.
5. Amcoff E EA, Enghardt Barbieri H, Lindroos AK, Nälsén C, Pearson M, et al. Riksmaten vuxna 2010-11: Livsmedels- och näringsintag bland vuxna i Sverige. Uppsala: Livsmedelsverket; 2012.
6. Frary CD, Johnson RK, Wang MQ. Food sources and intakes of caffeine in the diets of persons in the United States. J Am Diet Assoc. 2005;105(1):110-3.
7. Zucconi S, Volpato C, Adinolfi F, Gandini E, Gentile E, Loi A, et al. Gathering consumption data on specific consumer groups of energy drinks. EFSA Supporting Publications. 2013;10(3):394E.
8. Livsmedelsverket. Energidrycker 2023 [Citerad 5 maj 2023]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/mat-och-dryck/drycker-och-alkohol/energidrycker>.
9. Nordic nutrition recommendations 2012: integration nutrition and physical activity. Nordic Council Of Ministers; 2014.
10. Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. Int J Obes (Lond). 2015;39(8):1188-96.
11. Folkhälsomyndigheten. Övervikt och fetma hos vuxna. 2023 [Citerad 25 maj 2023]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/livsvillkor-levnadsvanor/fysisk-aktivitet-och-matvanor/overvikt-och-fetma/overvikt-och-fetma-hos-vuxna/>.
12. World Health Organization. Obesity 2023 [Citerad 5 maj 2023]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/obesity/>.
13. Endalifer ML, Diress G. Epidemiology, Predisposing Factors, Biomarkers, and Prevention Mechanism of Obesity: A Systematic Review. J Obes. 2020;2020:6134362.
14. Nelms M, Sucher KP. Nutrition therapy and pathophysiology. Boston: Cengage Learning; 2019.
15. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med. 1996;334(5):292-5.
16. Tabrizi R, Saneei P, Lankarani KB, Akbari M, Kolahdooz F, Esmailzadeh A, et al. The effects of caffeine intake on weight loss: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Rev Food Sci Nutr. 2019;59(16):2688-96.
17. Larsson SC, Woolf B, Gill D. Appraisal of the causal effect of plasma caffeine on adiposity, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: two sample mendelian randomisation study. BMJ Med. 2023;2(1):1-8.

18. Henn M, Babio N, Romaguera D, Vázquez-Ruiz Z, Konieczna J, Vioque J, et al. Increase from low to moderate, but not high, caffeinated coffee consumption is associated with favorable changes in body fat. *Clin Nutr.* 2023;42(4):477-85.
19. Alperet DJ, Rebello SA, Khoo EY, Tay Z, Seah SS, Tai BC, et al. The effect of coffee consumption on insulin sensitivity and other biological risk factors for type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2020;111(2):448-58.
20. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Rajpathak S, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Changes in caffeine intake and long-term weight change in men and women. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(3):674-80.
21. Hursel R, Viechtbauer W, Dulloo AG, Tremblay A, Tappy L, Rumpler W, et al. The effects of catechin rich teas and caffeine on energy expenditure and fat oxidation: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2011;12(7):e573-81.
22. Carter BE, Drewnowski A. Beverages containing soluble fiber, caffeine, and green tea catechins suppress hunger and lead to less energy consumption at the next meal. *Appetite.* 2012;59(3):755-61.
23. Schubert MM, Irwin C, Seay RF, Clarke HE, Allegro D, Desbrow B. Caffeine, coffee, and appetite control: a review. *Int J Food Sci Nutr.* 2017;68(8):901-12.
24. Tremblay A, Masson E, Leduc S, Houde A, Després JP. Caffeine reduces spontaneous energy intake in men but not in women. *Nutrition Research.* 1988;8(5):553-8.
25. Belza A, Toubro S, Astrup A. The effect of caffeine, green tea and tyrosine on thermogenesis and energy intake. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(1):57-64.
26. Multi-converter.com. Energiomvandlare 2023 [Citerad 14 april 2023]. Available from: <https://multi-converter.com/sv/energiomvandlare>.
27. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Bedömning av randomiserade studier (effekt av att tilldelas en intervention (ITT)) 2020 [Citerad 14 april 2023]. Available from: [https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning\\_randomiserade\\_studier\\_tilldelas.pdf](https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning_randomiserade_studier_tilldelas.pdf).
28. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Manual till mallarna för randomiserade och icke randomiserade interventionsstudier 2022 [Citerad 14 april 2023]. Available from: [https://www.sbu.se/globalassets/ebm/manual\\_mallarna\\_randomiserade\\_icke-randomiserade\\_kontrollerade\\_studier.pdf? t\\_ip=157.55.39.97](https://www.sbu.se/globalassets/ebm/manual_mallarna_randomiserade_icke-randomiserade_kontrollerade_studier.pdf? t_ip=157.55.39.97).
29. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. SBU:s metodbok 2020 [Citerad 5 maj 2023]. Available from: <https://www.sbu.se/sv/metod/sbus-metodbok/?pub=48286&lang=sv>.
30. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj.* 2008;336(7650):924-6.
31. Kim SH. Coffee consumption behaviors, dietary habits, and dietary nutrient intakes according to coffee intake amount among university students. *Journal of Nutrition and Health.* 2017;50(3):270-83.
32. Yoshioka M, Doucet E, Drapeau V, Dionne I, Tremblay A. Combined effects of red pepper and caffeine consumption on 24 h energy balance in subjects given free access to foods. *British Journal of Nutrition.* 2001;85(2):203-11.
33. Mosdøl A, Christensen B, Retterstøl L, Thelle DS. Induced changes in the consumption of coffee alter ad libitum dietary intake and physical activity level. *Br J Nutr.* 2002;87(3):261-6.

34. Martini D, Rosi A, Tassotti M, Antonini M, Dall'Asta M, Bresciani L, et al. Effect of coffee and cocoa-based confectionery containing coffee on markers of cardiometabolic health: results from the pocket-4-life project. *European Journal of Nutrition*. 2021;60(3):1453-63.
35. Bobillo C, Finlayson G, Martínez A, Fischman D, Beneitez A, Ferrero AJ, et al. Short-term effects of a green coffee extract-, *Garcinia c ambogia*- and L-carnitine-containing chewing gum on snack intake and appetite regulation. *Eur J Nutr*. 2018;57(2):607-15.
36. Schipp D, Tulinska J, Sustrova M, Liskova A, Spustova V, Lehotska Mikusova M, et al. Consumption of a dark roast coffee blend reduces DNA damage in humans: results from a 4-week randomised controlled study. *European Journal of Nutrition*. 2019;58(8):3199-206.
37. Gkouskou KG, Georgiopoulos G, Vlastos I, Lazou E, Chaniotis D, Papaioannou TG, et al. CYP1A2 polymorphisms modify the association of habitual coffee consumption with appetite, macronutrient intake, and body mass index: results from an observational cohort and a cross-over randomized study. *International Journal of Obesity*. 2022;46(1):162-8.
38. Gavrieli A, Yannakoulia M, Fragopoulou E, Margaritopoulos D, Chamberland JP, Kaisari P, et al. Caffeinated coffee does not acutely affect energy intake, appetite, or inflammation but prevents serum cortisol concentrations from falling in healthy men. *J Nutr*. 2011;141(4):703-7.
39. Gavrieli A, Karfopoulou E, Kardatou E, Spyreli E, Fragopoulou E, Mantzoros CS, et al. Effect of different amounts of coffee on dietary intake and appetite of normal-weight and overweight/obese individuals. *Obesity*. 2013;21(6):1127-32.
40. Panek-Shirley LM, DeNysschen C, O'Brien E, Temple JL. Caffeine Transiently Affects Food Intake at Breakfast. *J Acad Nutr Diet*. 2018;118(10):1832-43.
41. Schubert MM, Hall S, Leveritt M, Grant G, Sabapathy S, Desbrow B. Caffeine consumption around an exercise bout: effects on energy expenditure, energy intake, and exercise enjoyment. *J Appl Physiol* (1985). 2014;117(7):745-54.
42. Schubert MM, Grant G, Horner K, King N, Leveritt M, Sabapathy S, et al. Coffee for morning hunger pangs. An examination of coffee and caffeine on appetite, gastric emptying, and energy intake. *Appetite*. 2014;83:317-26.
43. Southward K, Rutherford-Markwick KJ, Ali A. The Effect of Acute Caffeine Ingestion on Endurance Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 2018;48(8):1913-28.
44. Lorenzo Calvo J, Fei X, Domínguez R, Pareja-Galeano H. Caffeine and Cognitive Functions in Sports: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;13(3).
45. Världsnaturfonden. Kaffe 2023 [Citerad 5 maj 2023]. Available from: <https://www.wwf.se/vegoguiden/kaffe/>.
46. Naturskyddsföreningen. Faktaunderlag: Vem betalar priset för ditt kaffe? – om kaffeodling, människorna och naturen. Stockholm: Naturskyddsföreningen; 2015.
47. The United Nations Educational Scientific and Cultural Organization (UNESCO). Statistik om utbildning. 2023 [25 maj 2023]. Available from: <https://unesco.se/utbildning/statistik-om-utbildning/>.
48. Livsmedelsverket. Vem behöver extra vitaminer och mineraler? 2023 [Citerad 10 maj 2023]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/kosttillskott/vem-behoover-extra-vitaminer>.
49. Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(4):1084-102.

50. Nilsson K, Sund V, Florén B. The environmental impact of the consumption of sweets, crisps and soft drinks. Copenhagen: Nordic Council of Ministers; 2011.

## Bilaga 1. Sökstrategi

Sökning	Databas	Sökord	Avgränsningar	Antal träffar
Datum 210323	PubMed	Random* OR blind* OR RCT OR "clinical trial" AND "energy intake" OR calories OR "calorie intake" OR "caloric intake" OR "food intake" OR dietary intake" AND caffeine OR coffee OR [MeSH] coffea OR coffeas OR caffea OR coffeas OR coffea arabica, coffea arabicas OR arabicas, coffea		126
Datum 210323	Scopus	Random* OR blind* OR RCT AND "energy intake" OR "calorie intake" OR "caloric intake" OR calories AND coffee OR caffeine OR coffea	LIMIT-TO articles (i.e.excluding reviews, letters etc.)	230
Totalt antal artiklar*				356

\*inklusive dubletter