

# Masteroppgave

Master i helsevitenskap -  
Ernæringskompetanse for helsepersonell  
Juni 2023

Eliminasjon av melk og dets påvirkning på  
høydevekst hos småbarn

Kandidatnavn: Rebecca Løkling  
Emnekode: MAVIT 5910  
Antall ord: 14034

**Fakultet for helsevitenskap**  
OSLO METROPOLITAN UNIVERSITY  
STORBYUNIVERSITETET

## Innhold

Sammendrag .....	iv
Abstract .....	v
Forkortelser .....	vi
1. Introduksjon.....	1
1.1 Problemstilling .....	3
1.2 Formål og begrepsavklaring.....	3
2. Teori.....	5
2.1 Kumelkallergi .....	5
2.1.1 Forekomst .....	5
2.1.2 Diagnose .....	6
2.1.3 Toleranseutvikling .....	6
2.1.4 Anbefalinger og innhold .....	7
2.2 Vekst hos prepubertale barn .....	7
2.3 Næringsstoffers rolle i vekst.....	9
2.3.1 Kalsium .....	9
2.3.2 Proteiner .....	10
2.3.3 Mekanismer .....	11
2.4 Ernæringskonsekvenser .....	12
2.5 Innhentingsvekst.....	12
2.5.1 Mekanismer i innhentingsvekst .....	13
2.6 Effekten av melk og dets proteiner på høydevekst.....	14
2.6.1 Erstatninger for melk.....	15
2.6.2 Melks rolle i behandling av feilernærte barn .....	16
3. Metode .....	17
3.1 Valg av metode .....	17
3.1.1 Bakgrunn for studievalg .....	17
3.2 Litteraturstudie.....	17
3.2.1 Narrativ litteraturstudie .....	18
3.3 Kriterier for inklusjon og eksklusjon .....	18
3.4 Litteratursøk.....	19
3.5 Vurdering av litteratur .....	21
3.5.1 Flytskjema.....	22
3.5.2 Metodisk kvalitet .....	23
3.6 Forskningsetiske refleksjoner.....	24

4. Resultater .....	25
Sinai et al. (2018) .....	25
Robbins et al. (2014) .....	25
Robbins et al. (2020) .....	26
Tuokkola et al. (2017) .....	27
Ercan & Tel Adigüzel (2022) .....	27
Mukaida et al. (2010) .....	28
Yanagida et al. (2015) .....	29
Emura et al. (2020) .....	29
Rowicka et al. (2017) .....	30
Chong et al. (2018) .....	31
Morency et al. (2017) .....	31
5. Diskusjon .....	33
5.1 Hvordan påvirkes høydevekst hos småbarn av eliminasjon av melk? .....	33
5.1.1 I hvilken grad begrenses høydevekst av eliminasjon av melk? .....	33
5.1.2 Har melkeallergi annen påvirkning på vekst enn andre matallergier? .....	35
5.1.3 Påvirkes høydevekst hos melkeallergikere av lavere inntak av energi? .....	36
5.1.4 Påvirkes høydevekst hos melkeallergikere av lavere inntak av proteiner? .....	37
5.1.5 Er det kun melk som påvirker veksten? .....	39
5.2 Kan reintroduksjon av melk føre til innhentingsvekst? .....	39
5.2.1 Kan resultatene overføres til Norge? .....	42
5.2.2 Begrensinger med inkluderte studier .....	42
6. Konklusjon .....	44
7. Bibliografi .....	46
Vedlegg .....	i

# Sammendrag

## Bakgrunn

Melk og melkeprodukter regnes ofte som viktige elementer i et sunt og balansert kosthold, det er også betydningsfullt for høydevekst. Forekomsten av matallergier inkludert melkeallergi øker, og den eksisterende behandlingen inkluderer fullstendig eliminasjon av melk fra kostholdet. Konsekvensene eliminasjon av melk har på høydevekst samt muligheter for innhentingsvekst ved reintroduksjon er derfor en aktuell problemstilling.

## Hensikt

Formålet med studien er å undersøke hvilken forskning som i nyere tid er gjort om høydevekst hos småbarn fra 2-6 år med kumelkallergi i høyinntektsland, og se nærmere på ernæringskonsekvensene en eliminasjon kan medføre, samt å undersøke om reintroduksjon av melk kan føre til innhentingsvekst

## Metode

Studien er gjort som en narrativ litteraturstudie der aktuell litteratur har blitt samlet og systematisk gjennomgått. Litteratursøk ble utført i databasene Cochrane Library, Medline, PubMed, Embase og Cinahl. Relevante artikler ble kritisk vurdert ved hjelp av sjekklister fra CASP og JBI, og deretter sammenfattet og diskutert.

## Resultater

11 artikler ble inkludert i studien. Resultatene fra de ulike studiene varierte noe, men 9 av de inkluderte studiene viste tendenser til at eliminasjon av melk har en negativ påvirkning på høydevekst. Proteininntak ser ut til å være en viktig faktor i veksthemmingen. Reintroduksjon kan potensielt føre til innhentingsvekst.

## Konklusjon

Eliminasjon av melk har en negativ påvirkning på høydevekst hos småbarn i høyinntektsland. Reintroduksjon kan mulig føre til innhentingsvekst, men det er usikkerhet rundt effektstørrelsen og når en reintroduksjon bør finne sted for størst effekt.

## Nøkkelord

Melk, allergi, eliminasjon, reintroduksjon, innhentingsvekst

## Abstract

### **Background**

Milk and dairy products are often considered important elements of a healthy and balanced diet, and are significant for growth in height. The prevalence of food allergies is increasing, and the existing treatment includes complete elimination of milk from the diet. The consequences of the elimination of milk regarding growth in height and the possibility of catch-up growth are therefore considered relevant issues to study.

### **Purpose**

The purpose of this study is to examine recent research done on growth in height in children from 2-6 years of age with cow's milk allergy in high income countries, and to look closer into whether or not reintroduction of milk can lead to catch up growth.

### **Method**

This study is executed as a narrative literature study where relevant literature has been collected and systematically reviewed. The search of literature has been done in Cochrane Library, Medline, PubMed, Embase and Cinahl databases. Relevant articles were critically appraised with checklists from CASP and JBI, and then summarized and discussed.

### **Results**

11 articles were included in the study. The results from the different studies varied, but 9 of the included studies showed tendencies to a negative impact on growth in height from elimination of milk. Protein intake seemed to be an important factor in this growth retardation. Reintroduction of milk might lead to catch up growth.

### **Conclusion**

Elimination of milk has a negative impact on growth in height in small children in high income countries. Reintroduction can possibly lead to catch up growth, but how big the impact would be, and when the reintroduction preferably should take place is uncertain.

### **Keywords**

Milk, allergy, elimination, reintroduction, catch up growth

## Forkortelser

*BMI*: Body Mass Index, / Kroppsmasseindex (KMI).

*CASP*: Critical Appraisal Skills Programme

*EOE*: Eosinophilic Esophagitis / Eosinofil Øsofagitt

*IGF-1*: Insulin-like growth factor 1 / Insulinliknende vekstfaktor 1

*JB*: Joanna Briggs Institute

*OIT*: Oral Immunotherapy / Oral immunterapi

*PDCAAS*: Protein digestibility-corrected amino acid score

*SD*: Standard Deviation / Standardavvik.

## 1. Introduksjon

Forekomsten av matallergier i den vestlige verden øker, og det regnes at omtrent 5-10% av barn har allergi mot en eller flere matvarer (Nwaru et al., 2014). Årsaken til denne økningen er uklar (Savage & Johns, 2015), men man vet at genetiske, epigenetiske og miljømessige faktorer spiller en rolle for utvikling av allergi (Flom & Sicherer, 2019). Melkeallergi er en av de vanligste matallergiene for barn og oppstår hos 0,5% til 3% av småbarn (Flom & Sicherer, 2019). Den eksisterende behandlingen for barn med melkeallergi er foreløpig entydig og innebærer eliminasjon av kumelk og alle produkter som inneholder kumelk fra kostholdet. Målene ved behandlingen er først og fremst å forebygge allergiske reaksjoner, men også å sikre optimal ernæring innenfor de rammene allergien gir. Det er derfor viktig for helsepersonell å ha kunnskap om hvilke ernæringsmessige konsekvenser barn med melkeallergi står ovenfor, og hvordan barna bør bli fulgt opp (RAAO, 2021).

Kumelkallergi oppdages som regel i spedbarnsalder og tidlig småbarnsalder, gjerne i de første 12 månedene av livet. Allergien mot kumelk tenderer til å opphøre ved eldre aldre, og sees dermed sjeldnere i voksen alder. Melkeallergi er allikevel et problem over hele verden, og fører med seg livslange påvirkninger på helse både i form av risiko for alvorlige reaksjoner ved inntak, samt mulige mangler på viktige næringsstoffer (Flom & Sicherer, 2019). Melk og melkeprodukter regnes ofte som viktige elementer i et sunt og balansert kosthold, og er blant annet svært betydningsfullt for dannelse og utvikling av beinmasse og dermed vekst (Pereira, 2014). Hos alle nyfødte pattedyr, inklusive menneskebarn, er melk fra mor ungens første næring. Morsmelk inneholder som regel alle stoffer og vitaminer som er nødvendige for vekst og god helse hos barnet eller avkommet. Mennesker har helt siden forhistorisk tid drukket dyremelk, og i Norge drikker vi hovedsakelig kumelk, men noe geitemelk blir også brukt. I andre land drikkes det også melk fra for eksempel bøffel, moskus, hest og kamel, og det lages ost av sauemelk. I norsk dagligtale betyr melk kumelk, og i Norge er det bare kumelk som kan kalles melk (Svihus, 2022). Det finnes de som er skeptiske til inntak av melkeprodukter i voksen alder, spesielt grunnet det faktum at mennesker drikker melk fra en annen art. Tross

disse kontroversene bekrefter epidemiologiske studier den næringsmessige viktigheten kumelk har i den menneskelige dietten, noe som forsterker den positive effekten inntak av kumelk kan ha på helse (Pereira, 2014).

Melk inngår i kostanbefalinger verden over, og inngår som matvaregruppe i globale undersøkelser av variasjon i kosthold og tilstrekkelighet av næringsstoffer blant voksne og barn (FAO, 2021). På verdensbasis konsumeres 116,9 kg melk pr innbygger, men det er store regionale forskjeller. I Afrika inntas 43 kg pr innbygger pr år, i Kina 90 kg pr innbygger pr år, mot 286 kg pr innbygger pr år i Europa. Topplisten preges av Europeiske land og de nordiske landene befinner seg på topp 15 av de landene i verden som drikker mest melk (International Dairy Federation, 2021). I 2022 inntok nordmenn totalt 323 808 484 liter melk (Opplysningskontoret for meieriprodukter, 2023).

Barn som eliminerer melk grunnet melkeallergi vil kunne være i risiko for hemmet vekst grunnet et ubalansert kosthold. En slik feilernæring er uønsket, men allikevel tilstedeværende (Meyer, 2018). Ifølge WHO er feilernæring et begrep som omfatter både underernæring, mikronæringsstoff-relatert feilernæring og overvekt og fedme (World Health Organization, u.å.). Underernæring er den ledende årsaken til veksthemming i verden, hovedsakelig forekommende i den tredje verden hvor dårlig lengdevekst er et signifikant folkehelseproblem som oppstår grunnet fattigdom. I denne delen av verden er konsekvensene av feilernæring store og omfattende, inkludert stunting som videre kan føre til begrenset kognitivt potensiale. I utviklede land er den ledende årsaken til veksthemming utilstrekkelig matinntak grunnet psykososiale og familiære tilstander, inkludert matallergier og eliminasjonsdietter. Konsekvensene av feilernæring er i disse landene mindre ekstreme og forekommer sjeldnere, men bør allikevel tas på alvor (Budzulak et al., 2022).

For å kartlegge aktuelle ernæringskonsekvenser for barn med matallergi er det gjort flere studier og systematiske oversiktsstudier. I Meyers (2018) systematiske gjennomgang fra 2018 ble 21 studier innen emnet vurdert og sammenliknet, og studien konkluderte med at dårlig vekst, mangel på mikronæringsstoffer og matvansker var de vanligste ernæringsforstyrrelsene. Meyer viste at påvirkningen av antall og typer matallergier gav varierende resultater for vekst, men at barn som unngikk kumelk viste en trend mot redusert vekst (Meyer, 2018). Flere eldre studier



har funnet samme tendenser og at det gjerne er høydevekst som påvirkes i størst grad (Henriksen et al., 2000; Isolauri et al., 1998; Karlsen et al., 2005), men det er få studier som har vurdert hvor stor effekten er og hva slags innvirkning dette har for barna på lengre sikt. Mange av studiene som er gjort har få deltakere og studiedesign hvor resultatene ikke nødvendigvis kan brukes for å etablere årsakssammenhenger. Jeg ønsker dermed å sammenfatte nylig forskning innenfor dette emnet for å kunne vurdere hvordan og i hvilken grad melkeallergi faktisk påvirker høydevekst. Da barn med melkeallergi ofte vokser av seg allergien i løpet av barneårene (Savage & Johns, 2015) ønsker jeg også å se på om reintroduksjon av melk kan føre til eventuell innhentingsvekst.

## 1.1 Problemstilling

På bakgrunn av det ovenforstående har jeg valgt følgende problemstilling:

*Hvordan påvirkes høydevekst av eliminasjon av kumelk blant melkeallergiske småbarn i høyinntektsland, og kan reintroduksjon av melk føre til innhentingsvekst?*

## 1.2 Formål og begrepsavklaring

Formålet med studien er å undersøke hvilken forskning som i nyere tid er gjort om høydevekst hos barn med kumelkallergi i høyinntektsland, og se nærmere på i hvilken grad en melkefri diett kan påvirke høydevekst. Det er ønskelig å undersøke hvorvidt reintroduksjon av melk kan føre til innhentingsvekst, og eventuelt i hvilken grad og ut fra hvilke kriterier dette er mulig.

Følgende begreper vil bli brukt i studien:

*Høydevekst:* Vekst defineres som økning i størrelse hos en organisme, en celle eller et organ. Høydevekst er dermed økning i høyde (Lie, 2021).

*Melkeallergi:* Allergisk reaksjon mot et eller flere av proteinene i kumelk. Skilles fra eksempelvis laktoseintoleranse som innebærer nedsatt evne til å fordøye laktose. Dette skillet er relevant for den aktuelle problemstillingen, da barn med laktoseintoleranse kan innta laktosefri melk, mens barn med melkeallergi ikke kan innta melk i det hele tatt (Opplysningskontoret for meieriprodukter, u.å.-b).

*Småbarn:* Brukes av helsedirektoratet om barn fra 1-6 år (Helsedirektoratet, 2022), men vil i studien defineres som barn mellom 2-6 år da dette er et mye brukt aldersspenn i den aktuelle litteraturen. I denne sammenhengen har jeg brukt aldersspennet småbarn som skille fra nyfødte og spedbarn som er i annen vekstfase (Nichols, 2022).

*Høyinntektsland:* Land hvor de samlede inntektene er høye sammenlignet med folketallet, definert som land hvor bruttonasjonalinntekt pr innbygger er minst 12696 amerikanske dollar (Tjernshaugen, 2021). Brukes i studien som skille fra mellominntektsland og lavinntektsland, for å minimere ytre påvirkende faktorer i tolkningen av resultater.

*Z-verdi:* Et mål på hvor mange standardavvik (SD) under eller over medianen en verdi ligger. Z-verdier regnes ut fra en eksisterende verdi som for eksempel høyden til et individuelt barn sammenliknet med en referansepopulasjon, og brukes for å angi hvor langt fra medianen den aktuelle verdien er (Glen, u.å.).

*Wasting:* Definerer lav vekt-for-alder hos barn. Ofte grunnet nylig og alvorlig vekttap, men kan også vedvare over lang tid. Finner vanligvis sted når en person ikke har fått mat med adekvat kvalitet og kvantitet og/eller har vært ofte eller langvarig syk. (World Health Organization, u.å.).

*Stunting:* Definert som hemmet vekst og utvikling hos barn som opplever feilernæring, gjentakende infeksjoner og utilstrekkelig psykososial stimulering. Barn defineres som stunted hvis deres høyde-for-alder er mer enn to standardavvik under vekststandarden (World Health Organization, u.å.).

*IgE:* Forkortelse for Immunoglobulin E, en immunoglobulinklasse som i særlig grad har noe å si ved straksallergiske reaksjoner, også kalt Type 1-reaksjoner. Når kroppen blir utsatt for et allergen, eksempelvis et protein fra melk, binder proteinet seg til et IgE-molekyl og sender signaler som frigjør betennelsesfremkallende stoffer som histamin og prostaglandin, og allergisymptomer blir utløst (Løvik, 2022).

*Antropometriske mål:* Antropometri er læren om måling av menneskekroppen, og antropometriske mål skjer etter internasjonalt fastsatte, standardiserte metoder. Aktuelle antropometriske mål som brukes i relevant litteratur er eksempelvis vekt, høyde og BMI (Holck, 2022).

## 2. Teori

I denne delen vil jeg starte med å identifisere relevante temaer som melk og matallergi inkludert anbefalinger om kosthold. Videre vil jeg avklare normale vekstmønstre hos småbarn, for deretter å se på hvilken rolle ulike næringsstoffer har på vekst og dermed melks rolle i vekstutvikling. Deretter vil jeg redegjøre for ernæringskonsekvenser sett i forbindelse med matallergier, og definere innhentingsvekst som fenomen for å danne grunnlag for å besvare den aktuelle problemstillingen.

### 2.1 Kumelkallergi

Matallergi er en overfølsomhetsreaksjon utløst av immunologiske mekanismer etter eksponering for en matvare. All mat som inneholder protein kan potensielt gi allergiske reaksjoner, men hos barn er melk, egg, peanøtt, nøtter, hvete, fisk og soya de matvarene som oftest gir allergi (Savage & Johns, 2015). Den vanligste formen for matallergi er IgE-mediert, det vil si at en kan påvise IgE antistoffer i blodet mot den aktuelle matvaren (RAAO, 2021). Ikke-IgE-mediert matallergi forekommer også, dette er allergier som er cellemedierte og hvor immunologisk sensibiliserte lymfocytter spiller en vesentlig rolle (Norsk Legemiddelhåndbok, 2021). Ved IgE-mediert matallergi vil symptomer vanligvis oppstå i løpet av få minutter til to timer etter eksponering, mens ikke-IgE-medierte reaksjoner ofte oppstår senere. De aktuelle symptomene varierer fra milde, men ubehagelige, som kløe og magesmerter, til alvorlige og potensielt livstruende, nemlig anafylaktiske reaksjoner som kan medføre respirasjonsvansker og tap av bevissthet (Vetander et al., 2012).

#### 2.1.1 Forekomst

I den vestlige verden har forekomsten av matallergi vært stigende de siste tiårene. Man regner med at ca. 5% av barn har allergi mot en eller flere matvarer, men tallene varierer avhengig av geografi og metode brukt for å bestemme forekomst. I studier som anvender egenrapportert allergi finner man generelt høyere forekomst enn i studier med objektive kriterier for allergi (Nwaru et al., 2014). Ifølge Savage er melk

den mest vanlige matallergien hos barn med prevalens på opp til 2,5 % når både IgE og ikke-IgEmedierte reaksjoner inkluderes. Melkeallergi oppstår typisk innen første leveår (Savage & Johns, 2015), og prevalensen angitt inkluderer dermed også barn under to år. Det er dog vanskelig å estimere endringer i prevalensen av matallergi over tid, ettersom studier som sammenliknes behøver liknende metodologi og populasjon (Sicherer, 2011). En studie gjort blant treåringer i Danmark viser blant annet en prevalens av kumelkallergi på 0,6% (Osterballe et al., 2005).

### 2.1.2 Diagnose

Det å diagnostisere melkeallergi kan være utfordrende, da det finnes mange forskjellige symptomer som også kan skyldes andre årsaker. Bekreftelse av spesifikk IgE for kumelk fra blodprøver eller prikktesting kan være nyttig, men vil ikke fange opp ikke-IgE-mediert melkeallergi. Barn med primært gastrointestinale symptomer vil dermed sannsynligvis ikke bli oppdaget ved slike tester (Koletzko et al., 2012). For å diagnostisere barn med kumelkallergi er derfor gullstandard en dobbelblind, placebo-kontrollert matprovokasjonstest. Åpen matprovokasjonstest er noe mindre streng, men likevel godt validert, spesielt hos små barn, og kan dermed også brukes (Flom & Sicherer, 2019).

### 2.1.3 Toleranseutvikling

Av barn med allergi mot basismatvarene melk, egg, hvete og soya utvikler flertallet etter hvert en toleranse for matvaren, mens hos en minoritet vedvarer allergien også inn i voksenlivet (Savage & Johns, 2015). Når denne toleranseutviklingen finner sted er vanskelig å forutsi sikkert da det er stor variasjon blant studier. Data fra en stor populasjonsbasert kohortstudie i Israel viste at 57% av barn med melkeallergi ble kvitt deres melkeallergi innen fire-femårs alder, og majoriteten av disse ble kvitt allergien innen toårsalder (Elizur et al., 2012). Type allergi vil sannsynligvis også ha en betydning for toleranseutvikling. I en finsk studie fant man at innen femårsalder hadde alle barna med ikke-IgE-mediert allergi, samt 74% av barna med IgE-mediert allergi utviklet toleranse (Saarinen et al., 2005). Andre kliniske studier, som mulig inkluderte barn med høyere risiko for allergiske sykdommer, viste noe dårligere

prognoser. I en prospektiv studie fra Europa hadde bare 43% av barna vokst av seg allergien før 10 års alder (Santos et al., 2010).

#### 2.1.4 Anbefalinger og innhold

Kostholdsanbefalinger over hele verden inkluderer et jevnlig inntak av melk og melkeprodukter, og er definert med aldersspesifikke anbefalinger (Sinai et al., 2019). I Norge anbefaler helsemyndighetene å la magre meieriprodukter være en del av det daglige kostholdet (Helsedirektoratet, 2016). Disse anbefalingene stammer fra de anerkjente fordelene av melk og melkeprodukter som komponenter av næringsrik og balansert diett som støtter vekst og utvikling (Sinai et al., 2019). Kumelk inneholder 2,5-6,7 prosent fett, og dette fettet flyter opp som fløte grunnet mindre egenvekt enn selve melken. Melkesukkeret (laktosen) gir melken dens søtlige smak, og i vanlig melk er det omtrent 4,7% melkesukker. Det finnes i gjennomsnitt 3,5% protein i melk, og dette er proteiner med meget høy biologisk verdi. Vitamininnholdet i melk påvirkes noe av foring og behandling, men består som regel av alle kjente vitaminer, dog kun ubetydelige mengder av vitamin A og C (Svihus, 2022) og er den viktigste kilden vi har til vitamin B2 (riboflavin). Det inneholder også mineraler, og for både barn og voksne er melkeprodukter hovedkilden til kalsium og jod i det norske kostholdet (RAAO, 2021). I tillegg bidrar melk med andre viktige næringsstoffer som magnesium, kalium, fosfor, niacin og sink (NNR, 2014).

#### 2.2 Vekst hos prepubertale barn

Normal vekst er progresjonen i høyde, vekt og hodeomkrets som er kompatible med etablerte standarder for en gitt populasjon (Nichols, 2022). Progresjonen av vekst er tolket innen konteksten av det genetiske potensialet for et spesifikt barn. Normal vekst er en refleksjon på helhetlig helse og ernæringsstatus. Å forstå de normale mønstrene av vekst gjør det mulig å tidlig oppdage patologiske avvik (for eksempel dårlig vektøkning eller kortvoksthet grunnet sykdom eller annen tilstand), og kan forhindre unødvendig behandling av barn med akseptable og normale variasjoner i vekst (Nichols, 2022).

Det finnes flere forskjellige vekstkurver som benyttes for å overvåke vekst hos barn, og forskjellige land har gjerne egne kurver basert på nasjonens data på vekst. WHO utviklet i 2006 standardiserte vekstkurver basert på populasjoner fra seks forskjellige land (Brasil, Ghana, India, Norge, Oman og USA). Populasjonen ble valgt for å reflektere en standard for barn som lever under optimale miljømessige forhold. WHO-vekstkurvene er standarder som beskriver hvordan friske barn skal vokse under optimale forhold, og er ment til å kunne brukes av alle barn, uavhengig av etnisitet, sosioøkonomisk status og type matinntak (World Health Organization, 2006). Allikevel er de ikke nødvendigvis passende for alle populasjoner. I Norge anbefales bruk av vekstkurver basert på vekststudien i Bergen, og disse kurvene ligger noe over WHO's standardkurver (Julusson et al., 2009)

De fleste friske barn vokser på en forutsigbar måte, og følger et typisk mønster av progresjon i vekt, lengde og hodeomkrets. Normal vekst hos mennesker er pulserende; perioder med rask vekst er atskilt av perioder med ingen målbar vekst. Vekst er også sesongbasert, da veksthastighet øker i vår- og sommermåned (Gelande et al., 1994; Thalange et al., 1996).

Veksthastighet er endringen i vekt og høyde over tid, og er en mer sensitiv indeks på vekst enn vekst målt på et enkelt måletidspunkt. Nåværende vekst-verdier bør sammenliknes med tidligere vekst-verdier, om mulig, for å bestemme veksthastighetsintervallet. Høydeveksthastighet er dermed endringen i høyde over tid, og gjennomsnittlig høydeveksthastighet for aktuelle grupper er som følger:

- 24 til 36 mnd alder: 8 cm pr år
- 36 til 48 mnd alder: 7 cm pr år
- 4 til 10 år: 5 til 6 cm pr år. (Nichols, 2022)

For å vurdere om et barn har lidd av veksthemming kan en metode være å sammenlikne faktisk voksen høyde med forventet høyde (Nichols, 2022). Forventet voksen høyde kan forutsies ved å projisere barnets nåværende vekstverdi til verdien ved 18 til 20 år, eller ved å kalkulere midparental høyde. Projisert høyde til et barn eldre enn to år bestemmes ved å fremskrive barnets vekst langs den nåværende linjen i vekstskjemaet til nivået på linjen for 18-20 år, mens midparental høyde kan kalkuleres og vil være et estimat for et barns potensielle høyde som voksen, justert for kjønn. For kvinner trekkes 13 cm fra fars høyde og sammenliknes med mors

høyde. For menn tillegges 13 cm til mors høyde og sammenliknes med fars høyde. For både kvinner og menn representeres 8,5 cm på hver side av den kalkulerte verdien 3-percentilen og 97-percentilen for forventet voksen høyde (Tanner et al., 1970). Den projiserte høyden kan sammenliknes med kalkulert midparental høyde for å bestemme om barnets vekst er tilsvarende dets genetiske potensial. (Nichols, 2022).

### 2.3 Næringsstoffers rolle i vekst

For å vurdere hva slags betydning næringsstoffer har for barn er det hensiktsmessig å klassifisere dem. Golden (2009) har delt inn næringsstoffer som type 1 eller type 2 ut fra kroppens respons til mangel på det aktuelle stoffet. Type 1 næringsstoffer (for eksempel kalsium, vitamin A, B og jern) trengs for spesielle biokjemiske funksjoner i kroppen. Ved mangel på disse vil kliniske tegn utvikles, og barnet vil bli mottakelig for stress og infeksjoner, men det vil ikke nødvendigvis føre til veksthemming. Type 2 næringsstoffer (for eksempel proteiner, natrium, kalium, magnesium, fosfor og sink) er byggeklosser for vev og er essensielle for vekst hos barn (Golden, 2009). Ved å sammenlikne disse typene næringsstoffer med innholdet i melk ser vi at melk inneholder begge typer, men kanskje spesielt mange type 2 næringsstoffer som jo er viktige for vekst.

#### 2.3.1 Kalsium

Kalsium er et type 1 næringsstoff da det trengs for å bygge et sterkt skjelett, men det har også en viktig rolle i vekst hos barn ved å sikre normal beindannelse (Opplysningskontoret for meieriprodukter, 2020). Spesielt i ungdomsalder vil kalsiumbehovet være høyt, men også hos mindre barn spille kalsium en viktig rolle i vekst. Ved mangel på kalsium i kosten vil kroppen prioritere andre oppgaver enn å bygge opp skjelettet, noe som i tillegg til å hemme vekst på sikt kan føre til beinskjørhet. De norske anbefalingene for daglig inntak av kalsium anbefaler barn mellom 1-5 år å innta 600 mg kalsium hver dag (NNR, 2014)

Melk er hovedkilden til kalsium i det norske kostholdet, og utgjør blant annet 80% av kalsiuminntaket til norske toåringer (Astrup et al., 2020). I melk finnes kalsium bundet

til kaseiner eller som frie salter i løsnings. Vanlig melk inneholder 120-140 mg kalsium pr 100 g melk, mens for eksempel gulost kan ha nesten 1000 mg kalsium pr 100 g ost, dette fordi gulost er laget av de type melkeproteiner kalsium er bundet til (kaseiner) (Opplysningskontoret for meieriprodukter, u.å.-a).

### 2.3.2 Proteiner

Av type 2 næringsstoffer vet vi at proteiner har en spesielt viktig rolle når det gjelder vekst hos barn (Borchenius, 2013). Proteiner er nødvendige for oppbygning av nye celler, både under vekst og til vedlikehold av kroppen (Helsedirektoratet, 2016). Aminosyrer, byggsteinene i proteiner, må tilføres gjennom maten. Ved inntak av proteinholdig mat vil proteinene brytes ned til aminosyrer, som igjen kan bygges til nødvendige proteiner. Kroppen har på denne måten evne til å selv bygge de fleste aminosyrer som kroppens proteiner består av, med unntak av de såkalte ni essensielle aminosyrene. Innholdet av disse aminosyrene i proteinene tilført via mat, og hvordan de matcher kroppens behov er dermed med på å bestemme proteinets kvalitet (Kierulf & Svihus, 2022).

Ifølge Millward (2008) beskriver proteinkvalitet karakteristikker av et protein i forhold til dets evne til å oppnå definerte metabolske handlinger. Det nåværende målet med vurdering av proteinkvalitet er å fastslå proteinets evner til å dekke vedlikeholdsbehov pluss spesielle behov for vekst, graviditet eller amming.

Tradisjonelt har dette blitt diskutert utelukkende i konteksten av et proteins evne til å sørge for spesifikke mønstre av aminosyrer for å tilfredsstille behovene for syntese av protein som målt i vekst av dyr, eller hos mennesker, nitrogenbalanse. Ettersom det å forstå proteiners handlinger ekspanderer forbi proteinets rolle i å opprettholde kroppsproteinmasse, må vår forståelse av konseptet proteinkvalitet utvides for å inkorporere disse nye fremvoksende handlingene vi nå vet at proteinet står for (Millward et al., 2008)

I menneskers kosthold er melk en viktig kilde til høykvalitetsproteiner, og bidrar med omtrent 32 g protein/L. Melkeprodukter bidrar til 39% av proteininntaket hos småbarn og 22% hos voksne (Astrup et al., 2020). Melkeproteiner inkluderer to hovedkomponenter: Myse og kasein. Myse (20% av melkeprotein) er vannløselig og omfatter flere kuleproteiner (globulære proteiner), inkludert beta-laktoglobulin, alpha-



laktalbumin, albumin og andre, og er spesielt rik på forgrenede aminosyrer (leucin, isoleucin, valin og lysin) i tillegg til svovelholdige aminosyrer. Kasein (80% av melkeproteinene) består av en familie av vannløselige fosfoproteiner, og er karakterisert av en høyere andel av histidin, methionin, phenylalanin og prolin. Allikevel er både myse og kasein klassifisert som høykvalitets proteiner og blir ofte gradert som den beste proteinkilden basert på deres innhold av essensielle aminosyrer og «protein digestibility-corrected amino acid score» (PDCAAS). Kasein påvirker også vekst ved å øke kalsiumabsorpsjonen fra tarmene, noe som fører til bedre beinmineralisering (Yackobovitch-Gavan et al., 2017).

### 2.3.3 Mekanismer

Ifølge Yackobovitch-Gavan et al. (2017) kan andre faktorer enn selve proteinkvaliteten også ha betydning for melks påvirkning på vekst. Melkeproteiner, lipider og karbohydrater, inkludert laktose, frie oligosakkarider, og glykoproteiner eller glykokonjugater påvirker tarmfloraen, noe som kan føre til en mer effektiv utnyttelse av mat (Yackobovitch-Gavan et al., 2017). Hvilken påvirkning en diett har på tarmfloraen får nå økt oppmerksomhet, med studier som viser spesifikke effekter på bakterievekst av oligosakkarider som er frigjort fra glykoproteiner i melk eller i myse- og kasein-spaltningen. Aktuell forskning viser at tarmbakterier uttrykker en rekke tidligere ukjente enzymer som sannsynligvis er relatert til differensiell effektivitet av utnyttelse av mat. Mer forskning er nødvendig for å tydeligere identifisere komponentene i melk som er mest effektive i å fremme lineær vekst og for å videre forbedre vår forståelse av mekanismene involvert (Yackobovitch-Gavan et al., 2017).

Det er studert om inntak av melk også kan bidra til høyere nivåer av insulinliknende vekstfaktor 1 (IGF-1). IGF-1 er små proteiner som påvirkes av veksthormoner, og primært virker som stimulatorer på cellevekst i nesten alle vev (Berg, 2022). Det er kjent at produksjonen av IGF-1 reguleres av ernæringsstatus, og i Hoppes (2004) studie fra 2004 ble det studert i hvilken grad inntak av melk stimulerte denne produksjonen og dermed vekst hos to og et halvt år gamle barn. Studien konkluderte med at inntak av melk var positivt assosiert med konsentrasjoner av IGF-1 i blodet og høyde. Dette indikerer dermed at innholdet i melk har stimulerende effekter på IGF-1 og dermed vekst (Hoppe et al., 2004).

## 2.4 Ernæringskonsekvenser

Den eneste etablerte behandlingen av matallergi er å unngå oral eksponering av det man ikke tåler, inkludert all mat som inneholder aktuelle allergener. En slik streng eliminasjonsdiett, gjerne av basismatvarer som også er viktige kilder til energi, protein, essensielle fettsyrer, vitaminer, mineraler og sporstoffer kan dermed bidra til økt risiko for feilernæring hos barn. Da småbarn får store deler av sitt proteininntak fra melkeprodukter er eliminasjon av melkeprotein derfor den dietten som i størst grad øker risikoen for feilernæring og dårlig vekst hos barn (RAAO, 2021)

Ifølge en systematisk gjennomgang av ernæringskonsekvenser hos barn med matallergier kan matallergiske barn ha høyere risiko for veksthemming, lavt inntak av mikronæringsstoffer, i tillegg til andre matvansker (Meyer, 2018). Med hensyn til mangeltilstander er det gjort mange studier på spesielt kalsium og vitamin D, og man har funnet lave serumnivåer av vitamin D ved ulike former for matallergi, og særlig kumelkallergi. Ved kumelkallergi er det også vist lave inntak av kalsium, og til og med redusert beintetthet (Jensen et al., 2004). Hos norske barn med kumelkallergi er det sett mangel på jod og vitamin B12, særlig i tilfeller der ernæringen hovedsakelig er basert på morsmelk og mor spiser melkefritt (Kvammen et al., 2018). Piekkala et al. (2016) gjorde en systematisk gjennomgang som så på nettopp vekst hos barn med melkeallergi, men inkluderte kun tre artikler. Gjennomgangen konkluderer med at melkeallergi er relatert til hemmet vekst hos barn, men at årsakene til denne vekstretardasjonen er uklare (Piekkala et al., 2016). Store systematiske studier fra blant annet Meyer (2018) og Sova et al (2013) konkluderer med at barn med allergier som står på eliminasjonsdietter vokser dårligere enn barn uten eliminasjonsdietter. De påpeker også at det er et stort behov for mer forskning innen vekst og ernæringsstatus hos barn med matallergier. (Meyer, 2018; Sova et al., 2013).

## 2.5 Innhentingsvekst

Det finnes flere typer veksthemmende sykdommer og tilstander, inkludert Cushings syndrom, veksthormondefekt, feilernæring og cøliaki, som alle kan føre til forsinket vekst. Et opphør av disse vekstforstyrrende tilstandene kan føre til overdreven

akselerasjon i lineær vekst (de Wit et al., 2013). I 1963 introduserte forskere begrepet «catch-up growth», eller innhentingsvekst, for å beskrive denne perioden av hurtig lineær vekst hos barn, som fulgte etter en periode av vekstinhibering, og førte mot deres originale vekstpotensial (Prader et al., 1963; Tanner, 1963). Begrepet innhentingsvekst er mest brukt for høyde (de Wit et al., 2013). Innhentingsvekst har blitt definert som «en høydehastighet over de statistiske grensene for normalitet for alder eller modenhet i løpet av en definert tidsperiode, etter en forbigående periode med vekstinhibering; effekt av innhentingsvekst er å ta barnet mot hans/hennes preretardasjonsvekstkurve» (de Wit et al., 2013, p. 415). Alternative definisjoner for innhentingsvekst blir også brukt, for eksempel for barn født lave for gestasjonsalder < -2 SD under referansepopulasjonen, eller en cut-off på en endring på >0,67 SD det første leveåret. Innhentingsvekst brukes også for andre vekstparametere som kroppsvekt, kroppssammensetning og hodeomkrets (de Wit et al., 2013), men i denne oppgaven vil «innhentingsvekst» brukes om høyde.

Høydeveksthastighet er ikke et passende mål for innhentingsvekst, fordi den er svært variabel, mangler presisjon og skildrer innhentingsvekst ufullstendig. I tillegg er den gjennomsnittlige høydehastigheten for alder i stor grad avhengig av høydepercentilen for barnet (Wit & Boersma, 2002). En bedre parameter for å måle innhentingsvekst er høyde SD og dens forandring over tid. Det er ingen bestemte cut-off kriterier for innhentingsvekst, men det er foreslått at en vedvarende økning i «høyde SD» mot «høyde SD før start av vekstretardasjon» vil være tilstrekkelig som definisjon (de Wit et al., 2013).

### 2.5.1 Mekanismer i innhentingsvekst

Det finnes to hovedhypoteser for å forklare innhentingsvekst; den neuroendokrine hypotesen og vekstplatehypotesen. Den neuroendokrine hypotesen ble foreslått av Tanner i 1963 og er basert på det klassiske endokrine konseptet av sentral styring av prosesser. Denne hypotesen sier at en mekanisme – sannsynligvis lokalisert i hypothalamus – kan sammenlikne størrelsen av kroppen med individets forventede størrelse for alderen. Dette ble kalt en «time tally» (tidstelling). Hvis en mismatch blir registrert oppmuntres kroppen til å fortsette å vokse fortere enn normalt. Når mismatchen blir mindre distinkt, vil veksthastigheten avta (Tanner, 1963).

Vekstplatehypotesen er basert på et gammelt konsept foreslått av Osborne og Mendel i 1914 (Osborne & Mendel, 1914), og senere studert av Williams (1981) og Baron et al (1994), som viste at langvarig ernæringsmangel hos rotter ble etterfulgt av vekst i en alder langt utover normal vekstperiode hos arten. Kort forklart foreslår de at innhentingsvekst kommer fra en forsinkelse i normal vekstplate-alderdom (Baron et al., 1994; Williams, 1981)

Ingen av disse to hypotesene gir en fullgod forklaring for mekanismene av innhentingsvekst hos mennesker. Den neuroendokrine hypotesen mangler vitenskapelig bevis, og vekstplate-hypotesen kan kun forklare en spesifikk type innhentingsvekst (de Wit et al., 2013).

## 2.6 Effekten av melk og dets proteiner på høydevekst

Melks tilsynelatende positive sammenheng med høydevekst har tidligere blitt undersøkt i ulike populasjoner. En omfattende korrelasjonsstudie analyserte de viktigste påvirkningsfaktorene for mannlig høyde i 105 land i Europa, Asia, Nord Afrika og Oceania (Grasgruber et al., 2016). Høyden ble sammenliknet med det gjennomsnittlige inntaket av proteiner fra 28 forskjellige kilder og med 7 sosioøkonomiske indikatorer. Den mest signifikante sammenhengen mellom ernæring og lengdevekst var inntak av melkeproteiner, fulgt av totalprotein- og deretter animalsk proteininntak, mens den mest negative sammenhengen i hele utvalget var mellom inntak av risprotein og lengdevekst. Den høyeste korrelasjonen med høyde ble oppnådd ved kombinasjonen av proteiner fra melkeprodukter, egg, svin og storfekjøtt, og poteter. Forfatterne identifiserte 3 hovedtyper av dietter basert på hovedkilden for protein. Den første, en ris-protein-basert diett var karakterisert av et veldig lavt protein og energiinntak, er vanlig i tropisk Asia og er assosiert med en veldig kort vekst. Den andre typen diett er en hvete-basert diett med høyt innhold av plante-protein innhold, og karakteriseres med et relativt høyt totalt protein- og energiinntak. Denne dietten er typisk i muslimske land i Nord-Afrika og den nære Østen, og er assosiert med en relativt lav høyde. Den tredje dietten er en animalsk proteinbasert diett og består hovedsakelig av melkeproteiner. Dietten er typisk i nord- og Sentral-Europa og er assosiert med de høyeste gjennomsnittsvekstene i verden (Grasgruber et al., 2016). Et viktig poeng med disse dataene er at de viser en

forskjell på 10 cm mellom nasjoner som baserer seg på plante versus animalske proteiner, til tross for sammenliknbare inntak av totalprotein og energi. Dette indikerer at plantebaserte dietter ikke gir optimale stimuli for fysisk vekst, til og med når protein og energiinntak er tilstrekkelige (Yackobovitch-Gavan et al., 2017).

En meta-analyse av 12 studier som så på barn i alderen 3-13 år i Europa, USA, Kina, Nord-Vietnam, Kenya, Indonesia og India fant en positiv effekt av melkeprodukter på lineær vekst, med en effektstørrelse på 0,4 cm/år pr daglig porsjon med 245 ml av melk. I tillegg indikerte analysen at melk i seg selv muligens har en større effekt på vekst enn andre melkeprodukter. Lavere høyde-for-alder ved baseline og det å være tenåring økte effekten av inntak av melk (de Beer, 2012). En av hovedbegrensningene til denne studien er at de fleste av studiene hadde en kortvarig oppfølging, typisk for de fleste kliniske studier. Dette begrenser kunnskapen om den kumulative effekten inntak av melkeprodukter kan ha på voksen høyde (Yackobovitch-Gavan et al., 2017). En prospektiv kohortstudie av pre-menarkale jenter over 9 år i USA viste at jenter som drakk mer enn 750 ml melk pr dag (3 glass pr dag) hadde en netto økning fra 10 års alder til voksen høyde på 2,3 cm mer enn jenter som drakk mindre enn 250 ml melk pr dag (Berkey et al., 2009).

### 2.6.1 Erstatninger for melk

For barn med melkeallergi har erstatningsprodukter en viktig rolle når det kommer til vekst og utvikling. Internasjonale retningslinjer anbefaler at melkeallergiske barn får hypoallergen morsmelkerstatning/tilskuddsernæring fram til to års alder (Fiocchi et al., 2022), men i Norge er det tradisjon for å anbefale slike melkeerstatninger frem til tre års alder og gjerne også lengre. I Norge er slike melkeerstatninger enten basert på hydrolysert (spaltet) melkeprotein eller frie aminosyrer (RAAO, 2021). Det finnes en rekke plantebaserte drikker av blant annet soya, ris, havre, mandel og kokos, som i varierende grad kan brukes som erstatning for melk da noen er mindre ernæringsmessig egnede for barn i vekst (Koletzko et al., 2012). For større barn er kalsiumberiket havredrikk eller soyadrikk velegnede erstatninger (RAAO, 2021), mens risdrikk er lite verdifullt ernæringsmessig og bør ikke brukes til barn under seks år på grunn av innhold av uorganisk arsen (Mattilsynet, 2013).

I hvilken grad erstatningsprodukter dekker ernæringsbehovet til barn i vekst avhenger av type produkt, og om de bidrar med riktige næringsstoffer (Koletzko et al., 2012). Både eksperimentelle og observasjonelle studier har likevel vist at kumelk-produkter påvirker lineær vekst positivt, noe som støtter korrelasjonsstudiene i antakelsen av at konsum av melkeprodukter bidrar til økt høyde. Likevel er det ikke klart hvilke mekanismer av melk og dens innhold som stimulerer vekst. Potensielle kandidater er bioaktive peptider, som finnes i både myse og kasein, insulin-like growth factor og forskjellige mineraler, inkludert kalsium og sink (Yackobovitch-Gavan et al., 2017).

### 2.6.2 Melks rolle i behandling av feilernærte barn

For å utforske hvordan melkeprotein kan bidra i behandlingen av feilernærte barn er det gjort flere RCTer. I en dobbeltblind RCT var tilfriskningen av barn 6-59 mnd. med akutt feilernæring som hadde fått 25% melkebasert tilleggsmat større enn hos de som fikk iso-kalori iso-protein basert tilleggsmat som inneholdt 10% melk supplert med soyamel. Gruppen som fikk 25% melkebasert mat hadde også høyere vekt, og større høydevekst (Oakley et al., 2010). En annen dobbeltblind RCT konkluderte med at feilernærte småbarn som fikk mysebasert supplement i større grad viste ernæringsmessig bedring enn småbarn som fikk soya-basert supplement, selv om myse-supplementet inneholdt 33% mindre totalprotein og gav omtrent 8% mindre energi (Stobaugh et al., 2016). Denne viktige studien presenterte det første spesifikke beviset på fordelene av myseproteiner i behandling av moderat akutt feilernæring. I tidligere studier som rapporterte positive korrelasjoner mellom inntaket av melkeprotein og forbedrede utfall hos feilernærte barn, var det uklart om disse resultatene var overførbare til proteinkvaliteten eller den totale mengden proteiner inntatt (Ghosh, 2016; Oakley et al., 2010).

Disse dataene foreslår at melkeproteiner kan ha en viktig rolle i rehabiliteringen fra feilernæring og i innhentingsvekst. Allikevel trenger man flere studier for å bestemme den beste sammensetningen (kvalitet og kilde) og kvantiteten av proteiner som trengs for å matche de fysiologiske kravene til barn under innhentingsvekst (Yackobovitch-Gavan et al., 2017).

## 3. Metode

### 3.1 Valg av metode

For å svare på den aktuelle problemstillingen har jeg gjort en litteraturstudie. Ved en litteraturstudie gjør forfatteren en systematisk gjennomgang av litteratur rundt en bestemt problemstilling, noe som innebærer kritisk gjennomgang av tidligere forskning og sammenfatning av dem ved diskusjon (Polit & Beck, 2017). På denne måten kan leseren få et innblikk i tidligere forskning som foreligger innen det aktuelle emnet. Datamaterialet fra tidligere forskning vil være studiens hovedmateriale, og vil dermed være studiens informanter (Støren, 2013).

#### 3.1.1 Bakgrunn for studievalg

Det er flere årsaker som ligger til grunn for valget av studietype. Fordelen ved å gjøre en litteraturstudie er at det brukes data som allerede eksisterer, og grunnet tidsaspektet på studien ser jeg på metodevalget som det mest aktuelle. Samtidig har jeg ved en slik litteraturstudie mulighet til å samle større mengder data innenfor et emne, og ut ifra dette besvare mine forskningsspørsmål.

### 3.2 Litteraturstudie

Litteraturstudier oppsummerer den litteraturen som er tilgjengelig på et spesielt emne. De presenterer en analyse av den tilgjengelige litteraturen slik at leseren ikke behøver å oppsøke hver enkelt studierapport som er inkludert i oversikten. Dette er viktig fordi det er en økende mengde litteratur tilgjengelig for alle helse- og sosialarbeidere, som ikke kan forventet å bli lest enkeltvis i sin helhet. Alle som jobber innenfor helse- og sosialfeltet har en profesjonell plikt til å holde seg oppdatert på forskning som gjelder deres egen praksis, og dermed sørge for å ikke drive utdatert praksis. Hvis en helsearbeider kun leser én rapport innenfor et emne, vil han eller hun kunne få et misvisende bilde. Det er også tidsbesparende for helsearbeideren å kunne lese oppsummerte analyser av den tilgjengelige forskningen, og litteraturstudier bidrar derfor som en viktig del i å holde helseomsorgen relevant og oppdatert (Aveyard, 2018).

### 3.2.1 Narrativ litteraturstudie

I denne oppgaven har jeg gjort en narrativ litteraturstudie. I dette ligger det at jeg i praksis har gått systematisk igjennom publikasjoner som finnes innenfor det valgte temaet, sammenfattet relevante funn, kritisk vurdert funnene og deretter funnet de konklusjonene som synes å være gjeldende (Befring, 2007; Støren, 2013).

Litteraturstudier kan bidra positivt til forskningsfeltet og gi en mer variert fremstilling ved å belyse at det ikke kan trekkes ut bestemte svar fra (Baumeister & Leary, 1997). I litteraturstudier foreligger det ingen krav til hvor mange artikler som skal inkluderes, men det avgjøres ut ifra hva som finnes innenfor det valgte emnet, samt hvilke kriterier man setter for de studiene som skal inkluderes (Forsberg & Wengström, 2013).

Ved sammenlikning av studier i en narrativ analyse bør studiene beskrives hver for seg, og deretter sammenstilles ved en beskrivende syntese. Studiene i en narrativ analyse er ofte av ulik kvalitet og størrelse, og målet bør være å beskrive de samlede resultatene, samt retningen og størrelsen på effektestimaterne. Dette gjøres ved å vurdere sammenheng mellom resultatene i og mellom studiene for å dermed kunne angi hvor liknende og resultatene er, og om man kan legge vekt på dem. En slik prosess forutsetter subjektive vurderinger, og klare kriterier for hva som vektlegges er derfor viktig (Hagen, 2018).

### 3.3 Kriterier for inklusjon og eksklusjon

Følgende kriterier er lagt til grunn for litteraturstudien:

#### **Inklusjonskriterier:**

Populasjon: Barn 2-6 år fra høyinntektsland med kumelkallergi, som eliminerer kumelk. Studier gjort i grupper med større aldersspenn, men som inkluderer gruppen barn 2-6 år er inkludert.

Tiltak: Eliminering av melk, reintroduksjon av melk

Utfall: Påvirkninger/begrensninger av høydevekst, innhentingsvekst

Studiedesign: Kohortstudier, kasus-kontroll-studier, tverrsnittstudier, longitudinale studier, prevalensstudier (Jacobsen, 2002)



### **Eksklusjonskriterier:**

Studier som *kun* omtaler multippel matallergi, og ikke spesifiserer kumelk, studier gjort før 2012, systematiske oversiktsartikler og andre studier som ikke er primærstudier. Studier som er skrevet på andre språk enn skandinavisk og engelsk, samt studier hvor de inkluderte ikke har eliminert kumelk siden spedbarnsalder. Studier som hovedsakelig undersøker spedbarn vil også ekskluderes.

### **3.4 Litteratursøk**

Jeg har søkt etter litteratur i følgende databaser: Cochrane Library, Medline, PubMed, Embase, og Cinahl. Søket ble utført mellom desember 2022 og mai 2023 og ga totalt 511 treff, inkludert duplikater. I min fremgangsmåte for litteratursøk med systematisk tilnærming har jeg søkt i feltet «advanced search», og brukt operatørene AND og OR. Fremstillingen av søkene som følger er basert på Størens metode for å rapportere litteratursøk (Støren, 2013).

#### **Database: Cochrane Library**

Søkeord og søkekombinasjoner:

Søkeordene som ble brukt var «milk allergy» og «height». «Milk allergy» gav 1037 treff i «trials» og «height» gav 26675 treff. For å avgrense søkene ble disse søkeordene kombinert, «milk allergy» AND «height», samt begrenset til publikasjoner mellom 2012-2023 noe som resulterte i 45 treff.

#### **Database: Medline (via EBSCOhost)**

Søkeord og søkekombinasjoner:

Søkeordene som ble brukt var «milk allergy», «milk hypersensitivity», «height» og «growth», alle søkt som keyword. «Milk allergy» gav 2023 treff, «milk hypersensitivity» gav 2961 treff, «height» gav 208830 treff og «growth» gav 2238428 treff. Ved å kombinere «milk allergy» og «milk hypersensitivity» med OR, kombinere «height» og «growth» med OR, og deretter kombinere de to kombinasjonene med AND avgrenset søket seg til 266 treff.

For å avgrense søket ytterligere ble søket filtrert til publikasjoner utgitt mellom 2012 og 2023. Antall treff 145.

### **Database: PubMed**

Søkeord og søkekombinasjoner:

Søkeordene som ble brukt var «milk allergy», «milk hypersensitivity», «milk elimination» og «height». Før søket ble gjort ble det applikert filter for å gi resultater fra kun de siste 10 år. «Milk allergy» gav 3,397 treff, «milk hypersensitivity» gav 2357 treff, «milk elimination» gav 1270 treff og «height» gav 111159 treff. Å kombinere «milk allergy» «milk hypersensitivity» og «milk elimination» med OR gav 4356 treff, og denne kombinasjonen samt «height» kombinert med AND gav 53 treff.

I et nytt søk ble det søkt med filter for siste 10 år og søkeordene «milk», «dairy» og «cow's milk» kombinert med OR. Dette gav 93391 treff. Videre gav «height» og «stature» kombinert med OR 117999 treff. «Allergy», «elimination» og «hypersensitivity» kombinert med OR gav 350782 treff. Disse tre søkene kombinert med AND gav et resultat på 68 treff.

Med filter for siste 10 år ble det søkt med søkeordene «catch up growth» og «allergy». «Catch up growth» gav 1485 treff, og «allergy» gav 194220 treff. Kombinert med AND gav søket 24 treff. Ved bruk av «catch up», «milk» og «growth» som søkeord, kombinert med AND gav søket 62 treff.

Det ble deretter søkt med søkeord «reintroduction», «milk» og «growth» kombinert med AND, uten bruk av filter med 10 treff.

### **Database: Embase: Excerpta Medica Database (via Ovid)**

Søkeord og søkekombinasjoner:

Søkeordene som ble brukt var «milk allergy», «milk elimination» og «height», alle søkt som keyword. «Milk allergy» gav 7073 treff, «milk elimination» gav 123 treff og «height» gav 300248 treff. «Milk allergy» og «milk elimination» kombinert med OR, kombinert med «height» med AND gav 148 treff. Filtrert til publikasjonstype «artikkel» og for artikler publisert fra 2012-2023 gav søket 61 treff.

### **Database: Cinahl (via EBSCOhost)**

Søkeord og søkekombinasjoner:

Søkeordene som ble brukt var «milk allergy» og «height», søkt som keyword. «Milk allergy» gav 443 treff og «height» gav 48245 treff. Kombinert med AND og med filter for siste 10 år gav søket 10 treff.

I et nytt søk ble det søkt med søkeord «milk allergy» og «growth». «Growth» gav 175938 treff. Med filter for siste ti år og kombinert med AND gav søket 27 treff.

Videre ble «milk elimination» også brukt som søkeord og gav 16 treff. Ved kombinasjon av de brukte søkeordene slik; «milk elimination» OR «milk allergy» AND «height» OR «growth», samt filter for siste 10 år gav søket 30 treff.

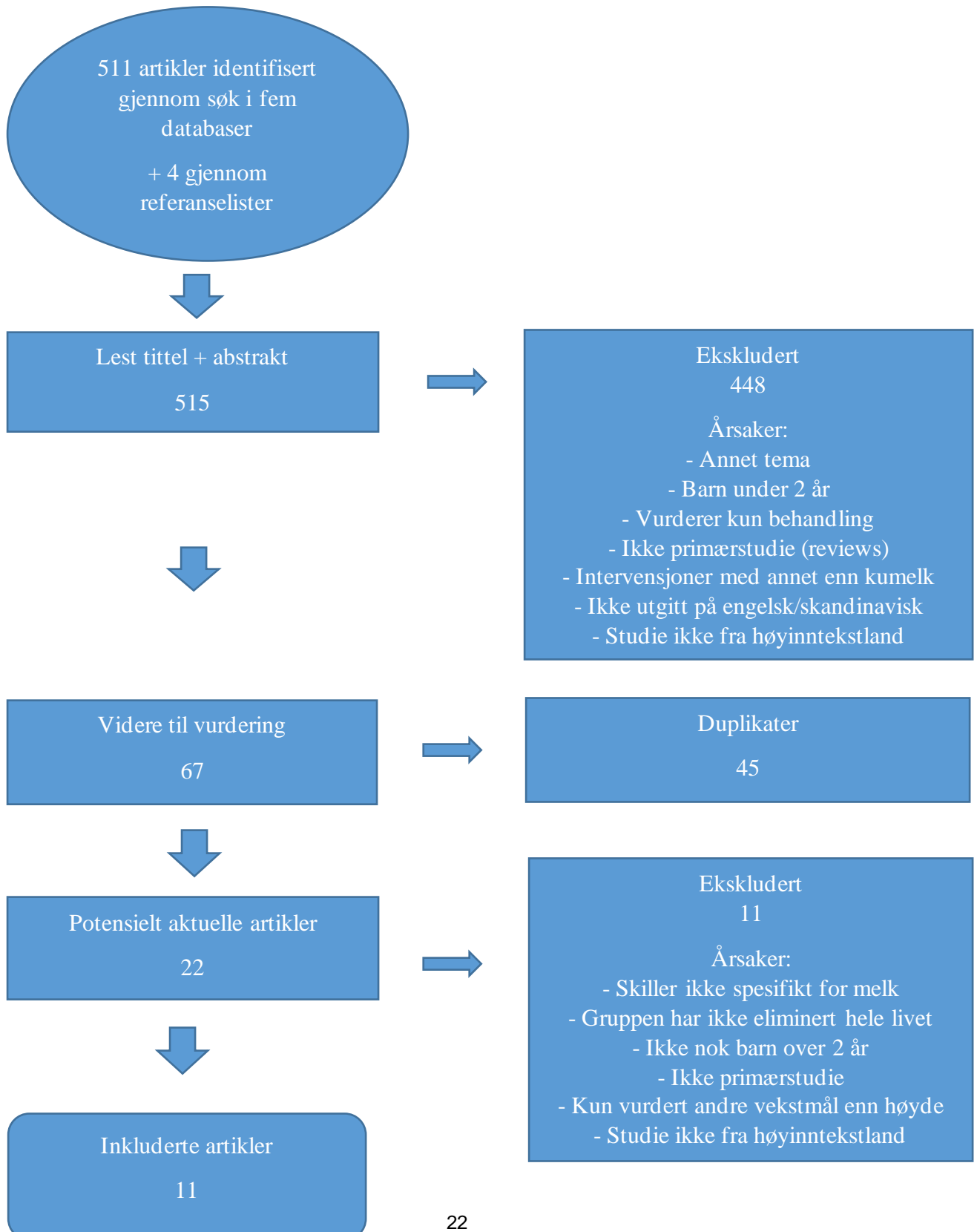
### **3.5 Vurdering av litteratur**

I utvelgelsen av relevante artikler har jeg først og fremst vurdert hvilke artikler som faktisk omhandler forskningsspørsmålet som er stilt, og også har et design som kan belyse det aktuelle spørsmålet. I denne utvelgelsen har de 511 treffene fra litteratursøket hovedsakelig blitt vurdert ut fra tittel og sammendrag. Mange av artiklene som ble ekskludert var utenfor valgt problemstilling, men en del ble også ekskludert da de ikke passet inklusjonskriteriene, eksempelvis studier som ikke var gjort i høyinntektsland eller studier som omhandlet spedbarn. Etter denne gjennomgangen hadde studien 63 potensielt aktuelle artikler, men etter å ha fjernet duplikater gjenstod 18. Når man stadig får de samme treffene i forskjellige databaser, kan det være tid å stoppe søket, og man kan anta at problemstillingen er godt dekket (Aveyard, 2018). Videre ble ytterligere 7 artikler ekskludert da de ved grundigere gjennomgang viste seg å ikke passe med inklusjonskriteriene og dermed ikke var relevante.

I søket har jeg kommet over noen systematiske artikler. Disse har ikke blitt benyttet som primærkilder, men referanselistene har blitt gjennomgått for å vurdere om det der fantes relevante artikler for valgt problemstilling. Jeg har på denne måten funnet fire aktuelle artikler som jeg ikke hadde funnet i litteratursøket. Aktuelle artikler ble skaffet i fulltekst via OsloMets tilganger, og to artikler ble bestilt fra andre biblioteker.

### 3.5.1 Flytskjema

Videre følger et flytskjema, som er en oversikt over arbeidsprosessen i denne studien. Flytskjemaet er et hjelpemiddel for å vise helheten og sammenhengen i de ulike metodiske prosessene av litteraturstudien (Helsebiblioteket, 2019).



### 3.5.2 Metodisk kvalitet

For å vurdere den metodiske kvaliteten på studiene ble de inkluderte artiklene vurdert ved hjelp av sjekklister. Tolkningen av en studie avhenger av både intern og ekstern validitet (gyldighet). Måten en studie er gjennomført på (intern validitet) påvirker hvorvidt den ansees som tillitsfull. Ekstern validitet er avhengig av om de intervensjonene, sammenlikningene, personene og utfallsmålene som er inkludert i studien er tilstrekkelig, og at vi dermed kan ha tillit til at resultatene er overførbare til vår virkelighet (Hagen, 2018).

For å vurdere intern validitet har jeg sett på om forskningsspørsmålet i de aktuelle studiene er besvart på en måte som gjør at resultatene er mest mulig frie for systematiske feilkilder (bias) og dermed pålitelige. Slike systematiske feil kan gi resultater som avviker fra «sannheten» (Hagen, 2018). For å vurdere eventuelle metodiske skjevheter har jeg brukt sjekklister fra CASP (Critical Appraisal Skills Programme, 2018) og JBI (Joanna Briggs Institute, 2020) (se vedlegg). Grunnet variasjonen i studiedesign inkludert var det behov for ulike sjekklister for ulike studiedesign. Aveyard (2018) anbefaler bruk av sjekklister fra CASP, og disse er derfor brukt for kasus-kontroll-studiene og kohortestudiene. Da CASP ikke har egne sjekklister for tverrsnittstudier og prevalensstudier er det for disse studiene brukt sjekklister fra JBI, som anbefalt av Folkehelseinstituttet (Folkehelseinstituttet, 2021). Sjekklisterne setter fokus på viktige kvalitetskriterier som må være oppfylt for at studien kan vurderes til høy, middels eller lav kvalitet. Denne prosessen krever tydelig fokus på valgt problemstilling slik at man unngår å inkludere artikler som ikke svarer på denne (Aveyard, 2018). Ved usikkerhet om studier oppfylte kriteriene ble de diskutert med veileder. Alle de inkluderte studiene er på denne måten grundig vurdert. Vurderingen av artiklene er vist i vedlegget.

Denne studien har 11 inkluderte artikler, hvorav samtlige har blitt vurdert å ha høy nok kvalitet til å bli inkludert. Noen av artiklene har riktignok allikevel lavere kvalitet enn andre. Ifølge Aveyard er ingen forskning perfekt, og nyanser kan gå tapt dersom man velger å kun ha med artikler av topp kvalitet. Det er likevel viktig at kvalitetssjekken av inkluderte artikler er nøye og systematisk (Aveyard, 2018).

### 3.6 Forskningsetiske refleksjoner

En litteraturstudie innhenter ikke direkte helseopplysninger fra forskningsdeltakere, helsepersonell eller andre enkeltindivider, og det vil heller ikke bli behandlet biologisk materiale eller liknende. Det er ingen direkte kontakt med forskningsdeltakere, og forskningsmaterialet som tas i bruk er offentlig tilgjengelig. Denne studien krevde derfor ikke søknad og godkjenning hos Sikt – Kunnskapssektorens tjenesteleverandør (Sikt, u.å.) eller Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, u.å.). Bakgrunnen for denne vurderingen er gjort ut fra helseforskningsloven §2s (Helse- og omsorgsdepartementet, 2021).

## 4. Resultater

I dette kapittelet vil resultatene fra de 11 inkluderte artiklene fra litteratursøket presenteres. De ulike studiene vil presenteres kort hva gjelder inkluderte individer og forskningsmetode, samt resultater, funn og konklusjon.

[Sinai et al. \(2018\)](#) tok for seg unge voksne med kumelkallergi og sammenliknet dem med en ikke-allergisk kontrollgruppe. Gruppen med kumelkallergi (N=87) hadde hatt IgE-mediert allergi mot kumelk siden de var spedbarn og inntok absolutt ingen melkeprodukter. Kontrollgruppen (N=36) hadde ingen restriksjoner for melk i sitt kosthold. Begge gruppene ble målt og veid, det ble regnet ut BMI, og verdiene ble gjort om til z-verdier ifølge internasjonale vekstkurver. Forventet høyde som voksen ble regnet ut basert på midparental høyde-formel, og det ble evaluert næringsinntak og fysisk aktivitet i de to gruppene.

*Studiedesign:* Tversnittstudie

*Resultater:* Kumelkallergi-gruppen og kontrollgruppen var sammenliknbare i vekt og BMI, men pasientene i kumelkallergi-gruppen var 3,8 cm kortere enn kontrollgruppen. Den midparentale høyden var i utgangspunktet sammenliknbar for de to gruppene, men pasientene i allergigruppen nådde en høyde som var signifikant lavere enn den forventede høyden. I kontrast nådde pasientene i kontrollgruppen sin forventede høyde basert på midparental høyde. Det var ingen signifikante forskjeller mellom kaloriinntaket mellom de to gruppene, og begge gruppene inntok tilnærmet de anbefalte mengdene av makro- og mikronæringsstoffer. Gjennomsnittlig proteininntak var signifikant redusert i allergigruppen sammenliknet med kontrollgruppen. Også inntak av kalsium, magnesium, sink, fosfor, riboflavin og vitamin B12 var lavere i allergigruppen enn kontrollgruppen, men allikevel innenfor det anbefalte nivået av næringsstoffer.

*Konklusjon:* Unge voksne som har og har hatt kumelkallergi fra spedbarnsalder er i risiko for å ikke nå sitt høydepotensiale (Sinai et al., 2019).

[Robbins et al. \(2014\)](#) sammenliknet antropometriske mål og næringsinntak av kalsium, vitamin D, totale kalorier, protein og fett mellom barn med allergi og barn

uten allergi. 6189 amerikanske barn i alderen 2 til 17 år var inkludert, og 6,3% av barna hadde en allergi, hvorav 1,1% hadde melkeallergi og dermed eliminerte melk.

*Studiedesign:* Tverrsnittstudie

*Resultater:* Gjennomsnittlig vekt, høyde og BMI-percentiler var signifikant lavere hos barna med melkeallergi, men ikke hos barn med andre typer allergier. Barna med melkeallergi hadde lavere inntak av kalsium, og det var også trender mot lavere inntak av vitamin D og totalt kaloriinntak sammenliknet med barn uten melkeallergi. Likevel, ved justering for næringsinntak av totalt kaloriinntak, proteiner, fett, kalsium og vitamin D, var det fortsatt ikke endring i funnene av redusert vekstmålinger hos barn med melkeallergi.

*Konklusjon:* Barna med melkeallergi hadde signifikant lavere vekt, høyde og BMI enn barn uten allergier, men også lavere enn barn med andre type allergier (Robbins et al., 2014).

[Robbins et al. \(2020\)](#) gjorde en longitudinell studie for å beskrive vekst hos barn med vedvarende matallergi fra tidlig barndom til ungdomstid. De gjorde en retrospektiv diagramgjennomgang for barn med en diagnose med enten vedvarende kumelkallergi eller peanøtt og/eller trenøttallergi (og ingen historie av kumelkallergi). Høyde og vekt ble sammenliknet fra alder 2-4, 5-8 og 9-12 år. 111 barn var i kumelkallergigruppen og 80 var i nøtteallergigruppen.

*Studiedesign:* Longitudinell kohortstudie

*Resultater:* Barna i melkeallergigruppen hadde lavere vekt og høyde, men ikke BMI-for-alder sammenliknet med barna med nøtteallergi. Vedvarende melkeallergi var også assosiert med større nedgang i vekt og BMI fra første måling (2-4år) ved eldre aldre. De fant en trend mot større høydeforskjeller i eldre aldre, men det var ingen økt odds for svært lave høyde- eller vekt-mål som kunne indikere stunting eller wasting i melkeallergigruppen. Studien påpeker at det er uklart om funnene kan bidra til å forutse endelig voksen høyde, men at denne studien bidrar til å vurdere den potensielle effekten vedvarende matallergi har på vekst og utvikling.

*Konklusjon:* Barna med melkeallergi var lavere og veide mindre enn gruppen med nøtteallergi, og disse forskjellene vedvarte til tidlig ungdomstid og videre (Robbins et al., 2020).



[Tuokkola et al. \(2017\)](#) gjorde en case-kontroll studie som sammenliknet barn med kumelkallergi og/eller hvete, bygg og rug (N=296) med en frisk kontrollgruppe (N=265). Barna ble målt for høyde og vekt ved 3, 6 og 12 mnd. alder, og deretter årlig. Verdiene ble målt opp mot finske nasjonale vekststandarder, samt midparental forventet høyde. Foreldrene til barna rapporterte om matinntaket, samt inntaket av vitaminer og mineraler.

*Studiedesign:* Kasus-kontroll kohortstudie

*Resultater:* Standardavviket (SD) for forventet høyde hos barna som eliminerte melk i minst et år var 0,2-0,3 SD lavere enn kontrollgruppen. Forventet høyde i gruppene avvok ikke i utgangspunktet. Diett uten hvete, bygg og rug ble ikke assosiert med redusert vekst, men mulig tendens til lavere vekt-for-høyde. Stunting var sjeldent, men i melkeallergigruppen lå 4,3% mer enn -2 SD under forventet høyde. Til sammenlikning så man dette hos kun 0,7% i kontrollgruppen. Energiinntaket mellom gruppene var sammenliknbart, men proteininntaket var signifikant lavere i melkeallergigruppen enn kontrollgruppen. Proteininntaket i melkeallergigruppen var likevel over anbefalt minimumsnivå, faktisk var proteininntaket i gruppene med matallergier to-tre ganger høyere enn anbefalt minimumsnivå, men veksten var allikevel dårligere enn i kontrollgruppen. Kalsiuminntaket til melkeallergigruppen var derimot kun på 70% av anbefalt nivå.

*Konklusjon:* Barn som eliminerte kumelk hadde større risiko for vekstretardasjon sammenliknet med kontroller. Barna på eliminasjonsdietter inntok nok energi og protein, men hadde lavere inntak av kalsium og vit D og B2 (Tuokkola et al., 2017).

[Ercan & Tel Adigüzel \(2022\)](#) tok for seg ernæringsstatus, vekst og spisevaner hos kaukasiske tyrkiske barn fra 2-6 år som tidligere hadde stått på melkefri diett. I studien ble barn som i alder 0-2 år hadde stått på melkefri diett, men nå hadde reintrodusert melk i minst 3 måneder (N=31), sammenliknet med en kontrollgruppe med friske barn uten noen type tidligere eller nåværende restriktiv diett (N=31). Alle barna i begge gruppene hadde fått vitamin D-supplement frem til 1 års alder. Barn med nåværende matallergi eller andre tilstander som krevde spesielle dietter ble ekskludert. Det ble målt vekt og høyde hos barna, samt BMI, i tillegg til at det ble gjort intervjuer med barnas foreldre angående barnets spisevaner og samlet inn data

om barnas daglige matinntak.

*Studiedesign:* Kasus-kontroll tverrsnittstudie

*Resultater:* Høyde-for-alder var signifikant lavere i gruppen med tidligere melkefri diett enn i kontrollgruppen. Ved korrelasjonsanalyse viste varighet av melkefri diett en moderat negativ korrelasjon med høyde-for-alder. Inntaket av energi, vitamin B1, folat, vitamin C og kalsium var signifikant forskjellig mellom gruppene, og lavere i melkediett-gruppen. Energi- og næringsinntaket i melkediett-gruppen var utilstrekkelig i forhold til de nasjonale anbefalingene i Tyrkia. Studien viste også at barna med tidligere melkediett viste signifikant flere tegn til dårlige spisevaner, og at de selv om de hadde fått melk frigitt fra restriksjoner spiste signifikant mindre melk og melkeprodukter enn kontrollgruppen.

*Konklusjon:* Selv etter reintroduksjon av melk hadde barna med tidligere melkeallergi lavere høyde enn kontrollgruppen. Intervensjoner som dietter hos barn med melkeallergi kan påvirke barnets kostvaner, noe som kan resultere i redusert inntak av makro- og mikronæringsstoffer, samt redusert variasjon i kosten. Som et resultat av dette kan veksten hos disse barna påvirkes negativt (Ercan & Tel Adiguzel, 2022).

[Mukaida et al. \(2010\)](#) ønsket å vurdere hvilken langvarig påvirkning tidligere eliminasjon av mat grunnet allergi hadde på vekst. Studien tok for seg 11473 barn som hadde hatt allergi for enten melk, egg eller hvete siden spedbarnsalder (før 1 års alder). Barna ble delt inn i grupper avhengig av om de fortsatt eliminerte matvarer ved respektive 3 eller 6 års alder, eller om de hadde vokst av seg allergien(e) – enten innen 3 års alder eller mellom 3- og 6 års alder, og det ble anvendt en kontrollgruppe uten tidligere eller nåværende mateliminering. Barna som ble inkludert i studien var nå i skolealder og ble målt for høyde og vekt samt BMI hver fjerde måned. De ble også bedt om å rapportere spisevaner basert på spørreskjema.

*Studiedesign:* Prevalensstudie

*Resultater:* Ved analyse av høyde SD mellom subgruppene og kontrollgruppen så man initialt ingen signifikant forskjell mellom gruppene. Man så derimot at i gruppen som fortsatt hadde matallergi ved 3 års alder, hadde de som unngikk to eller flere matvarer som spedbarn, samt de som eliminerte melk som spedbarn signifikant lavere høyde enn de som kun hadde eliminert én matvare og som ikke eliminerte

kumelk. Studien viste at barna som i varierende grad inntok mindre mengder melk og melkeprodukter grunnet allergi ikke ble like høye som de uten melkeallergi.

*Konklusjon:* Skolebarn som tidligere eller på tiden studien ble gjennomført eliminerte melk hadde risiko for lavere høyde (Mukaida et al., 2010).

Selv om studien er noe mer enn 10 år gammel har jeg valgt å inkludere den i resultatene, da det er en av få studier som ser på tidligere eliminasjon av kumelk og dermed fokuserer på reintroduksjon.

[Yanagida et al. \(2015\)](#) publiserte en studie som vurderte om det å slutte å eliminere melk kan føre til vekst i høyde. 195 barn over 2 år med nåværende eller tidligere melkeallergi ble delt inn i tre grupper; barn med vedvarende melkeallergi som eliminerte melk, barn som tidligere eliminerte melk, men som reintroduserte det innen 1 år fra diagnosetidspunkt, og barn som hadde andre allergier men aldri hadde eliminert melk. Det ble brukt data for høyde ved 1 års alder som ble sammenliknet med nåværende høyde.

*Studiedesign:* Kohortstudie

*Resultater:* Toleranse for melk var den eneste signifikante faktoren relatert til økt høyde. Høydeverdiene var sammenliknbare for de tre gruppene ved diagnosetidspunkt, men det var endringer ved 1 år etter diagnose. I gruppen som fortsatt eliminerte andre matvarer enn melk og i gruppen som fortsatt eliminerte melk var verdiene uendret for alder, mens det i gruppen som reintroduserte melk var en økning i høyde. En økning i høyde fant sted i 47,9% av gruppen med andre allergier, 53,5% av gruppen som fortsatt eliminerte melk, men hele 72,4% av gruppen som hadde reintrodusert melk.

*Konklusjon:* Hos barn med matallergier er det å reintrodusere melk den mest effektive tiltaket for å gi økt høyde (Yanagida et al., 2015).

[Emura et al. \(2020\)](#) ønsket å undersøke om OIT (oral immunterapi) kunne påvirke høyden til pasienter som tidligere hadde fullstendig eliminert kumelk grunnet kumelkallergi. De undersøkte barn i alderen 5-9 år som alle hadde eliminert melk hele livet og delte dem i to grupper. Den ene gruppen eliminerte fortsatt melk

fullstendig (N=20) og den andre gruppen gjennomgikk nå OIT (N=29) og drakk etter hvert i gjennomsnitt 176,7 ml melk hver dag. Pasientene ble observert i 1-2 år og i tillegg til at de ble målt i høyde ble det samlet inn bakgrunnsinfo som fødselsvekt og lengde.

*Studiedesign:* Kasus-kontroll studie

*Resultater:* I gruppen som gjennomgikk OIT og dermed reintroduserte melk i kosten økte barnas høyde signifikant i løpet av observasjonstiden. I kontrast var endringen i høyde hos barna i gruppen som fortsatt eliminerte melk mindre, og ikke signifikant. I tillegg fant man en forskjell i gjennomsnittlig høyde mellom gruppene, der OIT-gruppen var signifikant høyere enn eliminasjonsgruppen.

*Konklusjon:* Ved melkeallergi hos barn bør OIT om mulig brukes som alternativ behandlingsmetode, da studien viser at høydevekst hos barn som har eliminert melk kan økes ved å introdusere OIT for melk (Emura et al., 2020).

[Rowicka et al. \(2017\)](#) undersøkte matinntak og ernæringsstatus hos barn med melkeallergi, og vurderte vekstutvikling og risiko for mangler på næringsstoffer. Studien inkluderte barn i alderen 4-6 år med melkeallergi som stod på melkefri diett (N=48), og sammenliknet barna med en frisk kontrollgruppe (N=30). Barna med melkeallergi skulle ha stått på melkefri diett i minst ett år, og fikk derfor alle oppfølging av både lege og ernæringsfysiolog, og veiledning i bruk av erstatningsprodukter. Barna ble målt i høyde, vekt og BMI, samt at det ble registrert daglig matinntak og tatt blodprøver for å analysere konsentrasjoner av mikronæringsstoffer.

*Studiedesign:* Kasus-kontroll studie

*Resultater:* Studien fant ingen signifikante forskjeller i verken høyde, vekt eller BMI mellom gruppene. Nærings- og energiinntaket blant alle barna var innenfor de polske kostanbefalingene, og verken protein- eller fettinntaket var ulikt blant gruppene. Total energi i dietten til barna med melkeallergi var høyere enn anbefalingene, og signifikant høyere enn verdiene i dietten til kontrollgruppen. Inntaket av både karbohydrater, jern og jod var høyere hos gruppen med melkeallergi, og dietten til barna med allergi var bedre balansert med tanke på vitaminer, sett bort ifra vitamin D, enn kontrollgruppen. Vitamin D mangel var signifikant høyere hos barna med

melkeallergi.

*Konklusjon:* Barn med melkeallergi på melkefri diett har høyere risiko for vitamin D mangel, men man fant ingen forskjell i høyde, vekt eller BMI. Diettene til barna med melkeallergi var bedre balansert enn kontrollgruppen, noe som sannsynligvis skyldes kontinuerlig oppfølging av lege og ernæringsfysiolog (Rowicka et al., 2017).

[Chong et al. \(2018\)](#) undersøkte vekst hos barn med matallergier, og hvilke faktorer som påvirket veksten. Totalt 74 barn mellom 0 og 18 år ble inkludert i studien, hvorav 36% hadde melkeallergi. Studien vurderte i hvilken grad antall allergier, type allergi, type matvare eliminert, type symptomer eller komorbiditeter hadde påvirkning på vekst. Det ble målt antropometri hos barna inkludert vekt og høyde.

*Studiedesign:* Tverrsnittstudie

*Resultater:* Det ble ikke funnet noen assosiasjon mellom type matallergi og vekst, altså heller ingen sammenheng mellom eliminering av melk og lavere vekt eller høyde. Faktorer som var signifikant assosiert med stunting var eksem som komorbiditet, det å ha IgE-mediert allergi eller blandet type matallergi.

*Konklusjon:* Barn med matallergier har en risiko for hemmet vekst, og eksem, IgE-mediert og blandede type allergier er assosiert med dårligere vekst. Melkeallergi er ikke assosiert med redusert vekst (Chong et al., 2018).

[Morency et al. \(2017\)](#) undersøkte sammenhengen mellom inntak av alternativer til kumelk og høyde hos barn. Denne studien tok for seg friske barn (N=5034) fra 2-6 år og vurderte om deres inntak av alternativer til kumelk, slik som soya-, ris- eller mandelmelk hadde påvirkning på deres høydevekst. Studiedeltakerne ble spurt om hvor mange glass (250 ml) med melk eller alternativer til melk barna drakk pr dag, og barna ble målt i høyde og vekt, samt BMI. 92% av barna drakk kumelk daglig, mens 13% drakk alternativer til kumelk.

*Studiedesign:* Tverrsnittsstudie

*Resultater:* I både univariate og multivariate analyser var det en dose-avhengig assosiasjon mellom høyere inntak av alternativer til kumelk og lavere høyde. For barn på 3 år var hvert glass med alternativer til kumelk konsumert hver dag assosiert

med 0,1 lavere høyde-for-alder z-score, eller 0,4 cm lavere høyde pr glass. For 3 år gamle barn var hvert glass med kumelk assosiert med en 0,05 høyere høyde-for-alder z-score eller en 0,2 cm høyere høyde pr glass. Barn på 3 år som inntok 3 glass med alternativer til kumelk pr dag var i gjennomsnitt 1,5 cm lavere enn de barna som drakk 3 glass kumelk pr dag. Når regulert for inntak av kumelk, vedvarte inntak av alternativer til kumelk å være negativt assosiert med høyde.

*Konklusjon:* Inntak av alternativer til kumelk ser ut til å være assosiert med lavere høyde hos barn sammenliknet med kumelk. Videre forskning trengs for å forstå hvilke alternativer til kumelk som er største årsak til denne assosiasjonen, i tillegg til å kunne forstå årsakene til hvorfor denne assosiasjonen tar sted (Morency et al., 2017).

Selv om studien tok for seg friske barn sees den relatertbar til den aktuelle problemstillingen, da svært mange melkeallergiske barn bruker alternativer til kumelk.

## 5. Diskusjon

I dette kapittelet vil resultatene fra de inkluderte artiklene diskuteres i lys av den aktuelle problemstillingen. Diskusjonen vil baseres på det tidligere fremlagte teorigrunnet av annen forskning og litteratur innenfor det aktuelle emnet.

### 5.1 Hvordan påvirkes høydevekst hos småbarn av eliminasjon av melk?

#### 5.1.1 I hvilken grad begrenses høydevekst av eliminasjon av melk?

Ifølge Grasgruber et al. sin nevnte korrelasjonsstudie fra 105 land er inntak av melkeproteiner det mest signifikante ernæringsmessige korrelatet på vekst, og en diett bestående av melkeproteiner er assosiert med høyest gjennomsnittlig høyde i verden (Grasgruber et al., 2016). De Beers meta-analyse konkluderer også med at inntak av melkeprodukter har en positiv effekt på lineær vekst, og oppgir en effektstørrelse på 0,4 cm/år pr daglig porsjon med 245 ml melk (de Beer, 2012). Også Berkey et al. viste at jenter som drakk mer enn 750 ml melk pr dag hadde økning i voksen høyde sammenliknet med jenter som drakk mindre enn 250 ml melk pr dag (Berkey et al., 2009). Med bakgrunn i disse studiene vil det være naturlig å tenke at eliminasjon av melk vil korrelere negativt med høydevekst.

Tidligere studier gjort på vekst hos melkeallergiske barn viser tendenser til nettopp reduksjon i høydevekst (Henriksen et al., 2000; Isolauri et al., 1998; Karlsen et al., 2005), men det er ønskelig å sammenlikne nyere studier for å vurdere mer av omfanget. Sinai et al. (2019) undersøker i sin studie i hvilken grad eliminasjon av kumelk gjennom livet har ført til redusert høyde som voksen, og konkluderer tydelig med at eliminasjon har en signifikant effekt på høydevekst. Studien viser at unge voksne som har eliminert melk hele livet både er signifikant lavere (3,8 cm) enn kontrollgruppen, men også at de ikke når sitt høydepotensiale basert på midparental høyde. Forskjellen på de melkeallergiske pasientenes forventede høyde basert på midparental høyde og deres faktiske høyde som voksen var 3,9 cm (Sinai et al., 2019). Disse resultatene støttes av Robbins et al. (2020), Robbins et al. (2014), Tuokkola et al. (2017) og Mukaida et al. (2010) som alle viser resultater med lavere høyde hos barn som eliminerer melk. Rowicka et al. (2017) fant derimot i sin studie

noe ulike resultater. I studien av melkeallergiske barn i alderen 4-6 år fant forskerne ingen signifikante forskjeller på verken vekt, høyde eller BMI i gruppen sammenliknet med en frisk kontrollgruppe (Rowicka et al., 2017). Resultatene for vekt og BMI samstemmer med Sinai et al. (2019) sin studie som ikke heller fant forskjeller i disse målene, men studiene viser vidt forskjellige resultater når det gjelder høydevekst. Årsakene til de ulike resultatene kan skyldes forskjellen i gruppene av deltakere hvor Sinai et al. vurderer ferdig utvokste unge voksne med melkeallergi, mens Rowicka et al. undersøker barn mellom 4 og 6 år. Det kan dermed tenkes at barna i denne studien ikke enda har blitt påvirket negativt av å ikke innta melk, og at påvirkningen først skjer i senere alder.

Denne teorien stemmer dog ikke med resultatene fra Robbins et al. (2020), som studerte vekst hos melkeallergiske barn ved både 2-4 år, 5-8 år og 9-12 års alder, og fant en negativ effekt på høydevekst allerede i 2-4 års alder. Effekten tenderte også i denne studien mot å være større i eldre aldre, og indikerte dermed at vedvarende melkeallergi over tid hadde større innvirkning på høydevekst. Også Tuokkola et al. viser negative effekter på høydevekst allerede før 5års alder, og indikerer at veksthastigheten påvirkes av melkeeliminering også i tidlig alder (Tuokkola et al., 2017). Ved å se på vekstmønstre til barn i småbarnsalder ser man også at høydeveksthastigheten i aldersgruppen er svært rask og omfattende. Det forventes at barn i småbarnsalder vokser mye i høyde over relativt kort tid, og faren for å falle bort fra egen vekstkurve er dermed stor. Det er usannsynlig at veksten i denne aldersgruppen ikke vil påvirkes av melkeeliminering når man ser en tydelig påvirkning i eldre aldre. Vekstpåvirkningen i eldre aldre kan skyldes avvik fra vekstkurven fra småbarnsalder av som ved tid utvikler seg til det negative (Juliussen et al., 2009)

Det er av interesse å vurdere hvilke andre faktorer som kan ha ført til de forskjellige resultatene i Sinai et al. vs Rowicka et al. sine studier. Resultatene fra Rowicka et al. (2017) viser at barna med melkeallergi har et svært balansert kosthold, men Sinai et al. (2019) beskriver det motsatte. En årsak som virker svært sannsynlig er at barna i Rowicka et al. sin studie alle fikk tett oppfølging av lege og ernæringsfysiolog, og dermed fikk råd om eventuelle nødvendige næringstilskudd og/eller erstatningsprodukter. Av barna i melkeallergigruppen fikk 75% egnede



erstatningsprodukter for melk. Sinai et al. oppgir derimot ikke hva slags oppfølging melkeallergigruppen har fått gjennom barndommen, og vurderer ernæringsstatus basert på en tredagersperiode hvor næringsinntaket er rapportert av pasientene selv. Dersom pasientene i Sinai et al. sin studie ikke har fått oppfølging og/eller tilstrekkelige erstatninger og tilskudd som barn kan man dermed ikke utelukke at dette er årsaken til forskjellen fra pasientene i Rowicka et al. sin studie (Rowicka et al., 2017; Sinai et al., 2019).

### 5.1.2 Har melkeallergi annen påvirkning på vekst enn andre matallergier?

Forekomsten av allergi for både melk, egg, nøtter, soya, hvete og fisk øker, og eliminasjonen av disse matvarene vil i forskjellig grad kunne påvirke ernæringsstatusen til et barn i vekst (Meyer, 2018). Denne påvirkningen vil sannsynligvis variere ut fra type og antall allergier, og det er dermed relevant å vurdere hvilken risiko ulike typer matallergi kan ha for veksthemming. En slik vurdering kan fortelle oss om resultatene fra studiene til Sinai et al. (2019), Robbins et al. (2020), Tuokkola et al. (2017) og Mukaida et al. (2010) som viser nedgang i høydevekst skyldes eliminasjon av melk, eller grunnet matallergi generelt og den kroniske inflammasjonen dette fører med seg. Man kan også spørre seg om melk har større påvirkning på vekst enn andre type matallergier, noe som belyses av Chong et al. (2018). Denne studien fant at ingen spesifikk type matallergi hadde større korrelasjon med redusert høydevekst enn andre. De fant signifikant lavere høyde for alder hos barn med eksem, IgE-mediert allergi eller blandet type matallergi og ikke-IgE-mediert matallergi, men altså ingen signifikant forskjell i høyde-for-alder hos melkeallergikere sammenliknet med andre typer matallergi (Chong et al., 2018). Dette funnet utfordres dog av funnene i studiene til Tuokkola et al (2017) og Robbins et al (2020). Tuokkola et al sammenliknet nettopp eliminasjon av melk med eliminasjon av hvete, bygg eller rug og fant signifikant lavere høyde hos barna som eliminerte melk sammenliknet med gruppen som eliminerte hvete, bygg eller rug og den friske kontrollgruppen. Dette er et interessant resultat, da melk og kornvarer begge er de viktigste proteinkildene for småbarn (Astrup et al., 2020), men eliminasjon av melk allikevel angivelig har en mye større innvirkning på høydevekst enn hvete, bygg og rug. Også Robbins et al. (2020) sammenliknet eliminasjon av

forskjellige matvarer opp mot hverandre og fant lavere vekt og høyde hos barn med melkeallergi sammenliknet med barn med nøtteallergi (Robbins et al., 2020; Tuokkola et al., 2017). Nøtter bidrar dog ikke til like stor andel av protein og energi som melk (Astrup et al., 2020), og resultatet er derfor kanskje ikke like overraskende. Det kan likevel brukes som argument til at den allergiske tilstanden i seg selv ikke nødvendigvis har like stor påvirkning på høydevekst.

Tidligere systematiske gjennomganger har som nevnt også antydnet at eliminasjon av melk er en faktor som sterkt knyttes til redusert høydevekst (Meyer, 2018; Sova et al., 2013), og resultatet fra studien av Chong et al. (2018) er dermed interessant da det viser forskjeller i vekst mellom de inkluderte gruppene, men uten melkeallergi som årsak. Studien er liten, og andelen av de inkluderte med melkeallergi er kun 36%, sammenliknet med eggeallergi på 61%, noe som ikke nødvendigvis speiler populasjonen epidemiologisk sett (Savage & Johns, 2015). Dersom man følger tidligere nevnte konklusjoner om at melk gir stor påvirkning på vekst (Mukaida et al., 2010; Robbins et al., 2020; Sinai et al., 2019; Tuokkola et al., 2017) vil den lave andelen av melkeallergikere i kohorten til Chong et al. (2018) mulig forklare den lave andelen av barn med dårlig vekst totalt. Chong et al., som Rowicka et al. (2017), rekrutterte barn til studien via en allergiklinikk, noe som kan hatt en betydning da det er sannsynlig at barna allerede ble fulgt opp med tanke på ernæringsstatus. Den faktiske forskjellen i vekst hos barn med blandede og IgE-medierte allergier taler dog i dette tilfellet mot argumentet om oppfølging, da en slik oppfølging i så fall ideelt sett burde forhindret forskjeller i vekst i det hele tatt (Chong et al., 2018). Årsaken til ulike resultater hos Chong et al. og Tuokkola et al. (2017) og Robbins et al. (2020) er derfor mer sannsynlig å skyldes det lave antallet melkeallergikere inkludert av Chong et al. (2018).

### 5.1.3 Påvirkes høydevekst hos melkeallergikere av lavere inntak av energi?

Både Sinai et al. (2019), Robbins et al. (2014), Robbins et al. (2020), Tuokkola et al. (2017) og Mukaida et al. (2010) viser alle en hemming i høydevekst hos barn som eliminerer melk, men årsaken til denne veksthemmingen virker å fortsatt være uavklart. I studien av Robbins et al. (2014) på amerikanske barn så man en trend mot lavere kaloriinntak hos barn som eliminerte melk, noe som i så fall vil regnes

som en sannsynlig årsak til redusert vekst. Ved å justere for inntak av totale kalorier viste studien fortsatt en nedgang i vekst, og kaloriinntak ble derfor ikke regnet som årsak til veksthemmingen (Robbins et al., 2014). Robbins et al. (2014) sin studie er også den eneste som fant tendenser til lavere kaloriinntak i melkeallergigruppen. I de ulike studiene er det store forskjeller i inntak av vitaminer og andre mikronæringsstoffer, noe som sannsynligvis skyldes ulikheter i studiegruppene i form av ulike nasjonaliteter, kosthold og vaner. Det som allikevel går igjen i flere av studiene som ser på barn med nåværende melkeallergi er lavere inntak av kalsium enn kontrollgruppen (Robbins et al., 2014; Sinai et al., 2019; Tuokkola et al., 2017). Kalsium er som nevnt en viktig faktor i vekst hos barn, og lave inntak av mineralet kan dermed mulig påvirke høydeveksten negativt (Opplysningskontoret for meieriprodukter, u.å.-a). Noe som taler imot dette er at også Rowicka et al. (2017) fant lavere inntak av kalsium i melkeallergigruppen enn kontrollgruppen, og i deres studie så man ingen reduksjon i høydevekst. Da melk er en hovedkilde til kalsium (Opplysningskontoret for meieriprodukter, 2020) er det ikke overraskende at inntaket av kalsium hos melkeallergikere er lavere enn hos de som inntar melk, men om det nettopp er årsaken til nedsatt vekst er usikkert.

#### 5.1.4 Påvirkes høydevekst hos melkeallergikere av lavere inntak av proteiner?

Inntaket av totalprotein i de ulike studiene varierer noe. Om redusert inntak av proteiner via melk er årsak til dårligere vekst er dermed interessant å diskutere. I studien av Sinai et al. (2019) så man at voksne med vedvarende melkeallergi hadde et lavere inntak av proteiner enn kontrollgruppen. Et kosthold gjennom barne- og ungdomsårene uten melkeprodukter ser dermed ut til å kunne bidra til lavere inntak av proteiner, samt lavere høyde som voksen. Det som er interessant i studien er at tross noe lavere inntak av proteiner enn kontrollgruppen inntok melkeallergigruppen nok proteiner totalt ifølge anbefalingene (Sinai et al., 2019), noe som taler imot hypotesen om at mangel på proteiner fører til lavere høyde. Dette støttes også av Tuokkola et al (2017) som viste til lavere høyde hos melkeallergiske barn, men også så at proteininntaket i gruppen var to til tre ganger høyere enn de anbefalte nivåene (Tuokkola et al., 2017).

Studiene viser at melkeallergikere faktisk inntar store nok mengder proteiner, men hva slags type proteiner som inntas nevnes ikke nødvendigvis. Vi vet at melk er en viktig kilde til høykvalitetsproteiner, og også ofte blir gradert som den beste proteinkilden ifølge ulike kvalitetsscoringer (Yackobovitch-Gavan et al., 2017). Det er derfor antatt at kvaliteten på proteinene som inntas også vil ha ulik påvirkning på høydevekst, og at dette kan vurderes som delvis årsak at melkeallergikere har større risiko for å ikke nå sitt høydepotensiale (Sinai et al., 2019). Dette er en problemstilling Morency et al. (2017) undersøker i sin studie, nemlig i hvilken grad alternativer til kumelk påvirker høydevekst hos barn. Alternativer til kumelk inneholder andre typer proteiner, og mangler IGF-1, og har mulig en annen påvirkning på høydevekst. Morency et al. fant nettopp at inntak av alternativer til kumelk var assosiert med lavere høyde, dette hos ellers friske barn (Morency et al., 2017). De biologiske mekanismene til denne effekten er uklar, men proteinkvaliteten og IGF-1 stimuleringen i kumelk står som svært aktuelle forklaringsmekanismer. Denne hypotesen støttes av tidligere nevnte Hoppe et al. (2004) som viste at barn som inntok mer plantebasert protein (som belgfrukter), som ikke inneholder IGF-1, var noe kortere enn de som inntok animalske proteiner og melk (Hoppe et al., 2004). Den støttes også av Grasgruber et al. (2016) sin nevnte korrelasjonsstudie som viste høydeforskjeller på opptil 10 cm mellom inntak av animalske versus plantebaserte proteiner til tross for inntak av sammenliknbare mengder proteiner totalt (Grasgruber et al., 2016).

Morency et al. (2017) oppgir ikke hvilke alternativer til kumelk som ble brukt blant deres deltakere. Vi vet heller ikke noe om resten av næringsinntaket til barna i studien, og dermed ikke hvor mye proteiner de inntok totalt (Morency et al., 2017). Dermed kan man ikke konkludere med at det er melk som er hovedårsaken til høydeforskjellene. Tidligere nevnte RCTer fra Oakley et al. (2010) og Stobaugh et al. (2016) viste dog at selv med lik eller mindre total mengde proteiner inntatt, bidro tilleggsmat basert på større mengde melkeproteiner til større høydevekst hos feilernærte barn enn tilleggsmat basert hovedsakelig på soya (Oakley et al., 2010; Stobaugh et al., 2016). Dette støtter resultatene til Morency et al. (2017) og bidrar til å styrke hypotesen om at proteinkvaliteten i melk har en bedre effekt på vekst enn proteiner fra andre kilder.

### 5.1.5 Er det kun melk som påvirker veksten?

Eldre studier gjort innen emnet har funnet redusert vekst hos melkeallergikere, men det har også blitt identifisert andre faktorer som kan ha hatt påvirkninger på vekst (Isolauri et al., 1998). Andre atopiske sykdommer, og spesielt atopisk dermatitt har tidligere blitt trukket frem som bidragende faktorer til redusert vekst (Meyer, 2018). Dette bekreftes av Chong et al. (2018), som trekker frem atopisk eksem til å ha signifikant assosiasjon med redusert vekst (Chong et al., 2018). Man kan dermed lure på om det er eliminasjonen av melk i seg selv, eller den generelle atopiske tilstanden (og eventuelt tilleggstilstander) en matallergi medbringer som faktisk har en påvirkning på vekst. Ifølge Robbins (2019) viser det seg at fenotypen av melkeallergi er at allergi mot melk ofte er en av multiple matallergier. I Meyers systematiske gjennomgang trekkes også det å eliminere mer enn tre forskjellige matvarer frem som å ha sannsynlig negativ assosiasjon til vekst (Meyer, 2018). Dette er faktorer som er aktuelle også for denne studien, da mange av de inkluderte pasientene er oppgitt å ha både andre atopiske sykdommer samt flere ulike matallergier. Flere av de inkluderte studiene oppgir konfunderende faktorer som er tatt høyde for, blant annet sammenliknet Sinai et al. pasienter med melkeallergi og astma med de som kun har melkeallergi og ikke astma, samt melkeallergi i tillegg til flere andre matallergier med kun melkeallergi og fant ingen forskjeller i vekst mellom gruppene (Sinai et al., 2019). Heller ikke Tuokkola et al. fant sammenhenger mellom antall forskjellige matallergier og vekst (Tuokkola et al., 2017), og Robbins et al. (2020) oppgir at funnene i studien var upåvirket av andre atopisk tilstander (astma, rhinitt, eksem, EOE) eller bruk av astmamedisiner (Robbins et al., 2020). Den atopiske tilstanden i seg selv nevnes dog som en mulig påvirkning på vekst, da en slik kronisk inflammasjonstilstand kan bidra til blant annet økt metabolsk behov, samt mulig har en påvirkning på næringsopptaket, men disse mekanismene er ikke godt nok studert til å kunne vurderes (Robbins et al., 2014).

### 5.2 Kan reintroduksjon av melk føre til innhentingsvekst?

Da flertallet av barn med melkeallergi utvikler en toleranse for melk, og opptil 74% av disse utvikler toleransen innen de er fem år (Saarinen et al., 2005), er det nyttig å

undersøke om en eventuell reduksjon i høydevekst kan hentes inn igjen ved reintroduksjon av melk. Resultater fra Yanagida et al. viser at innhentingsvekst er mulig, da funnene viste at barn som reintroduserte melk innen 1 år fra diagnosetidspunkt hadde en økning i høyde, mens gruppen som fortsatt eliminerte melk og gruppen som hadde andre allergier ikke hadde den samme økningen (Yanagida et al., 2015). Det interessante med resultatene er at det kun er reintroduksjon av melk som fører til økt høyde, ikke reintroduksjon av egg, peanøtt og hvete. Dette sier oss muligens igjen noe om næringsverdien av melk og dets påvirkning på høydevekst. Rollen melkeprodukter har i det daglige kostholdet sammenliknet med egg og peanøtt vil også ha en betydning for denne konklusjonen (Astrup et al., 2020).

Tross tydelige resultater er studien til Yanagida et al. av relativt liten størrelse, og den undersøkte kun effekten av reintroduksjon ett år etter diagnosetidspunkt (Yanagida et al., 2015). Det er sannsynlig at flere barn går lenger enn ett år uten å innta melk, og det dukker dermed opp flere utfordringer for å kunne trekke brede konklusjoner basert på resultatene. Dersom barna i studien til Yanagida et al. (2015) kun har eliminert melk i ett år er det først og fremst begrenset hvor stor vekstreduksjon som i det hele tatt har funnet sted dette ene året uten melk og det vil dermed være «mindre å ta igjen». I tillegg viser vekstmønstre at småbarn normalt vokser mye i høyde i perioden 2-6 år (Nichols, 2022) og det er rimelig å anta at en tidlig reintroduksjon vil være mer gunstig for høydevekst enn en senere introduksjon. I studien til Mukaida et al. (2010) er nettopp tid og alder en avgjørende faktor for resultatet. Studien så på forskjeller på vekst hos barn som hadde reintrodusert matvarer på forskjellige tidspunkt og fant ingen forskjell i høyde mellom gruppene. De fant også at barna som eliminerte mer enn to matvarer ved tre års alder samt de som hadde eliminert kumelk i spedbarnsalder hadde større risiko for lavere høyde, tilsynelatende uten påvirkning av tidspunkt for reintroduksjon (Mukaida et al., 2010). Studiens grupper var dog delt inn på en måte som gjør at man ikke har mulighet til å tolke når reintroduksjonen fant sted, da det begrenses til «før tre års alder». Man kan dermed ikke nødvendigvis vurdere om reintroduksjon ved for eksempel ett- eller toårsalder vil ha påvirkning på høydevekst, slik studien til Yanagida et al. hevder (Yanagida et al., 2015).

Emura et al. (2020) vurderer også muligheten for innhentingsvekst, men denne studien har en noe annen tilnærming til reintroduksjon. Studien vurderer barn som har gjennomgått OIT for melk, og dermed ikke nødvendigvis har vokst av seg melkeallergien, men allikevel utvikler en viss toleranse og dermed reintroduserer melk i kosten. Resultatene fra studien indikerer at en innhentingsvekst er mulig for tidligere melkeallergikere, da gruppen som gjennomgikk OIT både hadde signifikant større endring i høyde enn kontrollgruppen, og gruppens gjennomsnittshøyde var høyere enn kontrollgruppen etter reintroduksjon (Emura et al., 2020). Det interessante med denne studien er at barna fikk reintrodusert melk i en alder av 5-9 år og allikevel økte høyden signifikant. Om innhentingsveksten var fullstendig og barna nådde sitt høydepotensiale kan man ikke vite, og det var heller ingen frisk kontrollgruppe å sammenlikne med. Man kan dermed ikke bekrefte at barna hentet inn all tapt vekst, men at de hadde noe innhentingsvekst er vist. Studien hevder derfor at veksthemmingen som følge av eliminasjon av melk ikke er irreversibel (Emura et al., 2020).

Resultatene fra Emura et al. (2020) utfordres igjen av Ercan & Tel Adigüzels (2022) studie hvor barn med tidligere melkeallergi selv etter reintroduksjon hadde signifikant lavere høyde for alder. Resultatene i studien viste også at varigheten av diett uten melk korrelerte negativt med høyde (Ercan & Tel Adigüzel, 2022). Dette bekrefter funn fra Mukaida et al. (2010) som også viste slike negative korrelasjoner. Ercan & Tel Adigüzel (2022) fant tilsvarene til andre studier (Robbins et al., 2014; Sinai et al., 2019; Tuokkola et al., 2017) et lavt energi- og næringsinntak også hos tidligere melkeallergiske barn, som her i tillegg var utilstrekkelig i forhold til de nasjonale anbefalingene. At barna selv etter reintroduksjon av melk fortsatt hadde et lavt energi- og næringsinntak er noe overraskende, da andre fremhever mangel på melk i kosten som hovedårsak til lavere næringsinntak. Ercan & Tel Adigüzel studerte dog også matvaner hos gruppene, og fant signifikant flere tegn til dårligere spisevaner hos gruppen med tidligere melkeallergi, samt et signifikant mindre inntak av melkeprodukter tross at det var frigitt i kosten, noe som sannsynligvis forklarer noe av resultatene (Ercan & Tel Adigüzel, 2022). Dårlige spisevaner trekkes frem i flere studier som en av årsakene til redusert næringsinntak hos matallergikere generelt (Meyer, 2018) og kan mulig bidra til å forhindre en potensiell innhentingsvekst.

### 5.2.1 Kan resultatene overføres til Norge?

De inkluderte studiene viser forskning fra ulike deler av verden, men felles for dem alle er at studiene er gjort i høyinntekstland. Denne begrensningen er satt for å begrense bias, da inntaket av mat og energi i disse landene er mer sammenliknbare. Land som ikke er høyinntekstland har mulig andre mønstre når det gjelder matinntak, og kan blant annet være mer utsatt for underernæring generelt (Haugan, 2022). Det kan allikevel diskuteres om resultatene i studien er sammenliknbare med tanke på forskjellene i folkegruppene som er studert, og det dermed kan være ulikheter i både tradisjoner, matvaner, gener og allergibehandling. Da det redegjøres for næringsinntak generelt i de inkluderte gruppene i samtlige studier sees det allikevel sammenliknbart, i og med at mange av studiene også har kontrollgrupper fra samme folkegruppe. Resultatene som viser ulikheter i intervensjonsgruppene og kontrollgruppene kan dermed vurderes som pålitelige. Dessverre er ingen av de inkluderte studiene gjort i Norge eller Skandinavia, mens én inkludert studie er gjort i Norden. Resultatene fra Tuokkola et al. (2017) sees derfor som den som er mest overførbart til Norge og norske barn, men også de andre inkluderte studiene fra høyinntekstland sees relevante og sannsynlig overførbare. Resultatene sees også som svært aktuelle for Norge da Karlsen et al. sin nevnte studie fra 2005 gjort på norske barn viser liknende resultater som flere inkluderte studier, nemlig redusert vekst hos barn med melkeallergi, samt lavere inntak av kalsium og protein (Karlsen et al., 2005).

### 5.2.2 Begrensinger med inkluderte studier

Alle inkluderte studier er vurdert ut fra sjekklister, og er dermed vurdert til å være av god nok kvalitet, og dermed med mindre risiko for bias. Mange av de inkluderte studiene er dog kasus-kontrollstudier, samt har risiko for bias grunnet det retrospektive formatet (Jacobsen, 2002). Mange av de inkluderte studiene baserer seg på datainnsamling via foreldre/foresatte, så selv om de antropometriske målingene er gjort av helsepersonell kan informasjonen om kosthold, eliminasjon av melk og liknende være noe utilfredsstillende. Både Tuokkola et al. (2017), Robbins et al. (2014) og Robbins et al. (2020) inkluderte barn til studiene basert på selvrapporing av matallergi, og informasjon gitt av foreldre/foresatte.



Melkeallergidiagnosen ble aldri bekreftet med provokasjonstest eller liknende, men var kun basert på rapporter om tidligere reaksjoner og eliminasjon av melk (Robbins et al., 2014, 2020; Tuokkola et al., 2017). Man vet dermed ikke nødvendigvis hvor nøye melkeprotein er eliminert. Dette kan mulig bidra til et annet og ikke like valid resultat, da man ved slik datainnsamling risikerer inklusjon av barn som ikke er faktisk melkeallergiske. Hvis noen barn ikke har en reell allergi for melk kan dette føre til bias, da allergisk inflammasjon kanskje kan øke behovet for energi og næringsstoffer og også ha påvirkning på næringsopptaket (Robbins et al., 2020). Dette er som nevnt likevel en effekt man ikke har studert nok til å konkludere med. Robbins et al (2014) argumenterer også for at resultatene likevel er informative da de viser effektene av eliminasjon av melk, som tross alt er hovedspørsmålet (Robbins et al., 2014).

Det var i utgangspunktet ønskelig å inkludere flere kohortstudier, da et slikt studiedesign ville kunne bidra til å vurdere effekter over tid på en måte tverrsnittstudier samt det retrospektive formatet i kasus-kontroll-studier ikke har mulighet til (Jacobsen, 2002). Allikevel bidrar kohortstudiene til Yanagida et al. (2015) og Tuokkola et al (2017) sammen med det longitudinelle formatet til Robbins et al. (2020) til nyttige resultater med tanke på å følge de langvarige effektene av eliminasjon av melk. Mange av de inkluderte studiene er av relativt liten størrelse, noe som igjen begrenser hvor stor vekt de kan tillegges. En enkelt studie kan dermed ikke gi særlig robuste holdepunkter, men når støttet av funn fra andre studier kan de tillegges mer vekt (Jacobsen, 2002). Ved å sammenfatte resultater fra flere studier kan funnene dermed veie noe tyngre.

## 6. Konklusjon

Barn med melkeallergi som eliminerer kumelk fra kosten står i risiko for ulike typer feilernæring, og i denne masteroppgaven har det vært fokus på det som tidligere har blitt ansett som gruppens største utfordring, nemlig redusert høydevekst. For å vurdere hvilken påvirkning eliminering av melk har på barn i vekst har det blitt gjort en litteraturstudie hvor nylig litteratur innen temaet har blitt vurdert og sammenliknet. Resultatene viser en tydelig tendens til at eliminering av melk har en negativ påvirkning på høydevekst. Hele 9 av 11 inkluderte studier viser til resultater der grupper av barn som ikke drikker kumelk har redusert høydevekst i forhold til de som drikker kumelk. Et par av studiene viser andre resultater, men størrelsen på studiene og inklusjonskriteriene kan være årsak til ulikhetene. Det har blitt diskutert om allergi og eliminering av melk har større innvirkning på vekst enn andre type allergier, og tross funn fra én studie som motbeviser denne hypotesen har man sett tendenser til at eliminering av melk gir signifikant redusert høydevekst sammenliknet både med eliminering av hvete, bygg og rug, samt nøtter.

De inkluderte studiene viser noe ulike resultater når det gjelder inntak av energi og makro- og mikronæringsstoffer. Kaloriinntak generelt ser ut til å ikke være årsak til veksthemmingen, da inntak var tilstrekkelig i de aller fleste studiene. Også for inntak av vitaminer og mineraler ser man ulike resultater, men lavere inntak av kalsium går igjen i resultatene i flere studier. Om dette funnet er årsak til tap i høydevekst er diskutabelt, men det trekkes frem i flere studier som en mulig påvirkning til den reduserte veksten. Inntaket av proteiner av høy kvalitet ser derimot ut til å kunne ha en større betydning, noe som stemmer med hva man vet om proteiners rolle i høydevekst. Melks høye innhold av høykvalitetsproteiner, sammen med innholdet av IGF-1, trekkes i flere studier frem som mulig årsak til melks inntak av melks positive påvirkning på høydevekst. Da de inkluderte studiene har forskningsdesign som ikke er egnet til å si noe om årsakssammenhenger kan man ikke si noe sikkert om hvorfor resultatene viser som de viser.

Flertallet av barn med melkeallergi utvikler en toleranse for melk, og det har derfor også blitt vurdert om en reintroduksjon av melk i kosten kan føre til innhentingsvekst. Dette er en problemstilling som ikke er studert i like stor grad, og den forskning som

er gjort på innhentingsvekst for melkeallergikere viser noe ulike resultater. Tre av studiene viste resultater på at reintroduksjon av melk kan føre til innhentingsvekst i ulik grad. En fjerde studie fant derimot ikke samme resultat, men tar opp et viktig fenomen som kan oppstå hos allergikere, nemlig dårlige matvaner. Dette sees på som en svært aktuell årsak til hvorfor innhentingsvekst eventuelt ikke finner sted, nemlig fordi de tidligere allergiske barna ikke inntar like mye melk grunnet andre vaner. Når melk reintroduseres vil sannsynligvis også ha en stor betydning for eventuell innhentingsvekst. Det er sannsynlig å anta at en tidligere reintroduksjon vil ha større effekt enn en senere, men dette er ikke bekreftet, og mer forskning trengs for å kunne konkludere.

De aktuelle studiene har blitt vurdert ved hjelp av sjekklister, og er vurdert til å være av høy nok kvalitet, men det er allikevel begrensninger i studiene. Om det er eliminasjon av melk som er årsaken til de gitte resultatene kan ikke nødvendigvis bekreftes, da faktorer som andre atopiske tilstander, andre matallergier, genetik og kosthold generelt kan ha virket inn på resultatene. De relativt entydige resultatene sees allikevel på som troverdige og kan oppsummeres i at småbarn i høyiinntektsland som eliminerer kumelk ser ut til å få en noe redusert høydevekst. Reintroduksjon kan mulig føre til innhentingsvekst, men dette vil sannsynligvis avhenge av tidspunkt for reintroduksjon og faktisk inntak av større mengder melk.

Resultatene av denne studien viser at barn med kumelkallergi sannsynligvis vil ha et behov for nøye oppfølging av fagpersoner, og på denne måten få hjelp til å overvåke næringsinntak og behov. Resultatene konkluderer også i et behov for videre forskning på problemstillingen, både for å finne faktiske årsaksmekanismer til redusert høydevekst hos gruppen, men også for å vurdere i hvilken grad innhentingsvekst kan forekomme og om reintroduksjon bør skje innen en viss periode for å ha effekt. Videre forskning vil dermed kunne være til hjelp for barn med melkeallergi som i dag er i fare for å ikke nå sitt høydepotensiale.

## 7. Bibliografi

- Astrup, H., Myhre, J. B., Andersen, L. F., & Kristiansen, A. L. (2020). *Småbarnskost 3; Landsomfattende undersøkelse av kostholdet blant 2-åringer i Norge*. Folkehelseinstituttet. <https://www.fhi.no/publ/2020/smabarnskost-3/>
- Aveyard, H. (2018). *Doing a Literature Review in Health and Social Care: A Practical Guide*. Maidenhead: McGraw-Hill Education.
- Baron, J., Klein, K. O., Colli, M. J., Yanovski, J. A., Novosad, J. A., Bacher, J. D., & Cutler, G. B., Jr. (1994). Catch-up growth after glucocorticoid excess: a mechanism intrinsic to the growth plate. *Endocrinology*, 135(4), 1367-1371. <https://doi.org/10.1210/endo.135.4.7925098>
- Baumeister, R. F., & Leary, M. R. (1997). Writing Narrative Literature Reviews. *Review of general psychology*, 1(3), 311-320. <https://doi.org/10.1037/1089-2680.1.3.311>
- Befring, E. (2007). *Forskingsmetode med etikk og statistikk* (2. utg). Samlaget.
- Berg, J. P. (2022). Insulinliknende vekstfaktorer. In *Store Medisinske Leksikon*. [https://sml.snl.no/insulinliknende\\_vekstfaktorer](https://sml.snl.no/insulinliknende_vekstfaktorer)
- Berkey, C. S., Colditz, G. A., Rockett, H. R., Frazier, A. L., & Willett, W. C. (2009). Dairy consumption and female height growth: prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18(6), 1881-1887. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-1163>
- Borchenius, C. (2013). *Kosthold til barn med nedsatt appetitt*. Retrieved 1. mai 2022 from <https://bramat.no/forsiden/faktaark/1125-kosthold-til-barn-med-nedsatt-appetitt-og-darlig-tilvekst>
- Budzulak, J., Majewska, K., & Kędzia, A. (2022). Malnutrition as the cause of growth retardation among children in developed countries. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 29(3), 336-341. <https://doi.org/10.26444/aaem/148010>
- Chong, K. W., Wright, K., Goh, A., Meyer, R., & Rao, R. (2018). Growth of children with food allergies in Singapore. *Asia Pac Allergy*, 8(4), e34. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2018.8.e34>

- Critical Appraisal Skills Programme. (2018). *CASP Cohort Study Checklist* [Sjekkliste]. <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>
- de Beer, H. (2012). Dairy products and physical stature: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Econ Hum Biol*, 10(3), 299-309. <https://doi.org/10.1016/j.ehb.2011.08.003>
- de Wit, C. C., Sas, T. C., Wit, J. M., & Cutfield, W. S. (2013). Patterns of catch-up growth. *J Pediatr*, 162(2), 415-420. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.10.014>
- Elizur, A., Rajuan, N., Goldberg, M. R., Leshno, M., Cohen, A., & Katz, Y. (2012). Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr*, 161(3), 482-487 e481. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.02.028>
- Emura, S., Yanagida, N., Sato, S., Nagakura, K. I., Asaumi, T., Okada, Y., Koike, Y., Ogura, K., Iikura, K., & Ebisawa, M. (2020). Regular intake of cow's milk with oral immunotherapy improves statures of children with milk allergies. *World Allergy Organ J*, 13(3), 100108. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100108>
- Ercan, N., & Tel Adiguzel, K. (2022). Effect of early childhood cow's milk elimination diet on eating behaviours, nutrition and growth status at age 2-6 years. *J Hum Nutr Diet*, 35(2), 300-309. <https://doi.org/10.1111/jhn.12914>
- FAO. (2021). *Minimum dietary diversity for women*. Food and Agriculture Organization of the United Nations. <https://doi.org/https://doi.org/10.4060/cb3434en>
- Fiocchi, A., Bognanni, A., Brozek, J., Ebisawa, M., Schunemann, H., & group, W. D. g. (2022). World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update - I - Plan and definitions. *World Allergy Organ J*, 15(1), 100609. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100609>
- Flom, J. D., & Sicherer, S. H. (2019). Epidemiology of Cow's Milk Allergy. *Nutrients*, 11(5). <https://doi.org/10.3390/nu11051051>
- Folkehelseinstituttet. (2021). Sjekkliste. Retrieved 20. april 2023, from <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kunnskapsbasert-praksis/kunnskapsbasertpraksis.no?q=sjekkliste>

- Forsberg, C., & Wengström, Y. (2013). *Att göra systematiska litteraturstudier : värdering, analys och presentation av omvårdnadsforskning* (3. utg). Natur & kultur.
- Gelander, L., Karlberg, J., & Albertsson-Wikland, K. (1994). Seasonality in lower leg length velocity in prepubertal children. *Acta Paediatr*, 83(12), 1249-1254. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1994.tb13006.x>
- Ghosh, S. (2016). Protein Quality in the First Thousand Days of Life. *Food Nutr Bull*, 37 Suppl 1, S14-21. <https://doi.org/10.1177/0379572116629259>
- Glen, S. (u.å.). *Z-score: Definition, Formula and Calculation*. Retrieved 1. mai from <https://www.statisticshowto.com/probability-and-statistics/z-score/#Whatisazscore>
- Golden, M. H. (2009). Proposed recommended nutrient densities for moderately malnourished children. *Food Nutr Bull*, 30(3 Suppl), S267-342. <https://doi.org/10.1177/15648265090303S302>
- Grasgruber, P., Sebera, M., Hrazdira, E., Cacek, J., & Kalina, T. (2016). Major correlates of male height: A study of 105 countries. *Econ Hum Biol*, 21, 172-195. <https://doi.org/10.1016/j.ehb.2016.01.005>
- Hagen, K. B. (2018). *Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Folkehelseinstituttet. 4. reviderte utg.*
- Haugan, V. (2022). Feilernæring. Retrieved 1. mai 2023, from <https://ndla.no/article/34386>
- Lov om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven), (2021). <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2008-06-20-44?q=medisinsk%20og%20helsefaglig%20forskning>
- Helsebiblioteket. (2019). Flytskjema. Retrieved 4. mai 2023, from <https://www.helsebiblioteket.no/kvalitetsforbedring/metoder-og-verktoy/flytskjema>
- Helsedirektoratet. (2016). Kostrådene og næringsstoffer. Retrieved 20. april, 2023, from <https://www.helsedirektoratet.no/faglige-rad/kostradene-og-naeringsstoffer>
- Helsedirektoratet. (2022). Sikkerhet for små barn (1-6 år). Retrieved 10. mai 2023, from <https://www.helsenorge.no/sykdom/forstehjelp-og-skader/sikkerhet-for-sma-barn/>

- Henriksen, C., Eggesbo, M., Halvorsen, R., & Botten, G. (2000). Nutrient intake among two-year-old children on cows' milk-restricted diets. *Acta Paediatr*, 89(3), 272-278. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10772273>
- Holck, P. (2022). Antropometri. In *Store medisinske leksikon*. <https://sml.snl.no/antropometri>
- Hoppe, C., Udam, T. R., Lauritzen, L., Molgaard, C., Juul, A., & Michaelsen, K. F. (2004). Animal protein intake, serum insulin-like growth factor I, and growth in healthy 2.5-y-old Danish children. *Am J Clin Nutr*, 80(2), 447-452. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.2.447>
- International Dairy Federation. (2021). *The World Dairy Situation 2021*. I. D. Federation. <https://milksa.co.za/sites/default/files/2022-02/The%20World%20Dairy%20Situation%202021-%20Summary%20Report.pdf>
- Isolauri, E., Sutas, Y., Salo, M. K., Isosomppi, R., & Kaila, M. (1998). Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *J Pediatr*, 132(6), 1004-1009. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70399-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70399-3)
- Jacobsen, G. (2002). [Analytical epidemiology--case-control and cohort studies]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 122(27), 2636-2640. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12523196> (Analytisk epidemiologi--pasient-kontroll- og kohortstudier.)
- Jensen, V. B., Jorgensen, I. M., Rasmussen, K. B., Molgaard, C., & Prah, P. (2004). Bone mineral status in children with cow milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 15(6), 562-565. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2004.00191.x>
- Joanna Briggs Institute. (2020). *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*. JBI. <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kunnskapsbasert-praksis/kunnskapsbasertpraksis.no/4.kritisk-vurdering/4.1-sjekkliste>
- Juliusson, P. B., Roelants, M., Eide, G. E., Moster, D., Juul, A., Hauspie, R., Waaler, P. E., & Bjerknes, R. (2009). Vekstkurver for norske barn. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 129(4), 281-286. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.09.32473> (Vekstkurver for norske barn.)
- Karlsen, M. B., Løken, E. B., Mevold, K., Bueso, A. K., & Halvorsen, R. (2005). [Growth and dietary intake among children with previous cow's milk allergy].

- Tidsskr Nor Laegeforen*, 125(22), 3104-3107. (Vekstutvikling og kosthold hos barn som har hatt kumelkallergi.)
- Kierulf, P., & Svihus, B. (2022). Proteiner - ernæring. In *Store medisinske leksikon*. [https://sml.snl.no/proteiner\\_-\\_ern%C3%A6ring](https://sml.snl.no/proteiner_-_ern%C3%A6ring)
- Koletzko, S., Niggemann, B., Arato, A., Dias, J. A., Heuschkel, R., Husby, S., Mearin, M. L., Papadopoulou, A., Ruemmele, F. M., Staiano, A., Schappi, M. G., Vandenplas, Y., European Society of Pediatric Gastroenterology, H., & Nutrition. (2012). Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 55(2), 221-229. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31825c9482>
- Kvammen, J. A., Thomassen, R. A., Eskerud, M. B., Rugtveit, J., & Henriksen, C. (2018). Micronutrient Status and Nutritional Intake in 0- to 2-Year-old Children Consuming a Cows' Milk Exclusion Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 66(5), 831-837. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001942>
- Lie, S. O. (2021). Vekst. In *Store medisinske leksikon*. <https://sml.snl.no/vekst>
- Løvik, M. (2022). IgE. In *Store medisinske leksikon*. <https://sml.snl.no/IgE>
- Mattilsynet. (2013). Åtvarar mot risdrikk og riskaker til barn. Retrieved 1. juni 2023, from [https://www.matportalen.no/matvaregrupper/tema/drikke/aatvarar\\_mot\\_risdrikk\\_og\\_riskaker\\_til\\_barn](https://www.matportalen.no/matvaregrupper/tema/drikke/aatvarar_mot_risdrikk_og_riskaker_til_barn)
- Meyer, R. (2018). Nutritional disorders resulting from food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol*, 29(7), 689-704. <https://doi.org/10.1111/pai.12960>
- Millward, D. J., Layman, D. K., Tome, D., & Schaafsma, G. (2008). Protein quality assessment: impact of expanding understanding of protein and amino acid needs for optimal health. *Am J Clin Nutr*, 87(5), 1576S-1581S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.5.1576S>
- Morency, M. E., Birken, C. S., Lebovic, G., Chen, Y., L'Abbe, M., Lee, G. J., Maguire, J. L., & Collaboration, T. A. K. (2017). Association between noncow milk beverage consumption and childhood height. *Am J Clin Nutr*, 106(2), 597-602. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.156877>
- Mukaida, K., Kusunoki, T., Morimoto, T., Yasumi, T., Nishikomori, R., Heike, T., Fujii, T., & Nakahata, T. (2010). The effect of past food avoidance due to allergic



- symptoms on the growth of children at school age. *Allergol Int*, 59(4), 369-374.  
<https://doi.org/10.2332/allergolint.10-OA-0188>
- Nichols, J. D., Teresa K.; Hoppin, Alison G. (2022). *Normal growth patterns in infants and prepubertal children* <https://www.uptodate.com/contents/normal-growth-patterns-in-infants-and-prepubertal-children>
- NNR. (2014). *Nordic nutrition recommendations 2012 : integrating nutrition and physical activity* (5th ed., Vol. 2014:002). Nordic Council of Ministers.
- Norsk Legemiddelhåndbok. (2021). Matallergi. In *Legemiddelhåndboka*.  
<https://www.legemiddelhandboka.no/T12.8.1/Matallergi>
- Nwaru, B. I., Hickstein, L., Panesar, S. S., Roberts, G., Muraro, A., Sheikh, A., Allergy, E. F., & Anaphylaxis Guidelines, G. (2014). Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 69(8), 992-1007. <https://doi.org/10.1111/all.12423>
- Oakley, E., Reinking, J., Sandige, H., Trehan, I., Kennedy, G., Maleta, K., & Manary, M. (2010). A ready-to-use therapeutic food containing 10% milk is less effective than one with 25% milk in the treatment of severely malnourished children. *J Nutr*, 140(12), 2248-2252. <https://doi.org/10.3945/jn.110.123828>
- Opplysningskontoret for meieriprodukter. (2020). Opptak av kalsium fra melk.  
<https://ndla.no/article/11153>
- Opplysningskontoret for meieriprodukter. (2023). *Statistikk*. Retrieved 1. mai, 2023 from <https://www.melk.no/Statistikk>
- Opplysningskontoret for meieriprodukter. (u.å.-a). *Hvor mye kalsium trenger jeg?* Retrieved 5. mai, 2023 from <https://www.melk.no/Kosthold-og-helse/Kalsium/Hvor-mye-kalsium-trenger-jeg>
- Opplysningskontoret for meieriprodukter. (u.å.-b). *Laktoseintoleranse*. Retrieved 20. mai from [https://www.melk.no/Melkekilden/Helse/Laktoseintoleranse/Hva-er-forskjellen-paa-melkeallergi-og-laktoseintoleranse?gad=1&gclid=CjwKCAjwpayjBhAnEiwA-7ena2Cu82hyc2C68bb86URKTVbTuA4FpqxxUsGJ0Y5X4HkwDoGml2-sFRoCZ88QAvD\\_BwE](https://www.melk.no/Melkekilden/Helse/Laktoseintoleranse/Hva-er-forskjellen-paa-melkeallergi-og-laktoseintoleranse?gad=1&gclid=CjwKCAjwpayjBhAnEiwA-7ena2Cu82hyc2C68bb86URKTVbTuA4FpqxxUsGJ0Y5X4HkwDoGml2-sFRoCZ88QAvD_BwE)
- Osborne, T. B., & Mendel, L. B. (1914). The suppression of growth and the capacity to grow. *Journal of Biological Chemistry*, 18(1), 95-106.  
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)88380-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)88380-6)

- Osterballe, M., Hansen, T. K., Mortz, C. G., Host, A., & Bindslev-Jensen, C. (2005). The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol*, 16(7), 567-573.  
<https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00251.x>
- Pereira, P. C. (2014). Milk nutritional composition and its role in human health. *Nutrition*, 30(6), 619-627. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.10.011>
- Piekkala, A., Kaila, M., Virtanen, S., & Luukkainen, P. (2016). The effect of elimination diet on the growth of a child with milk allergy - a systematic review. *Duodecim*, 132(24), 2335-2341. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29199793>
- Polit, D. F., & Beck, C. T. (2017). *Nursing Research : generating and assessing evidence for nursing practice* (10th ed.). Wolters Kluwer.
- Prader, A., Tanner, J. M., & von, H. G. (1963). Catch-up growth following illness or starvation. An example of developmental canalization in man. *J Pediatr*, 62, 646-659. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(63\)80035-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(63)80035-9)
- Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk. (u.å.). *Om å søke REK*. Retrieved 15. april from [https://rekportalen.no/#hjem/s%C3%B8ke\\_REK](https://rekportalen.no/#hjem/s%C3%B8ke_REK)
- Robbins, K. A., Wood, R. A., & Keet, C. A. (2014). Milk allergy is associated with decreased growth in US children. *J Allergy Clin Immunol*, 134(6), 1466-1468 e1466. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.037>
- Robbins, K. A., Wood, R. A., & Keet, C. A. (2020). Persistent cow's milk allergy is associated with decreased childhood growth: A longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol*, 145(2), 713-716 e714. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.10.028>
- Rowicka, G., Strucinska, M., Riahi, A., & Weker, H. (2017). Diet and Nutritional Status of Children with Cow's Milk Protein Allergy, Treated with a Milk-Free Diet. *International Journal of Allergy Medications*, 3(1).  
<https://doi.org/doi.org/10.23937/2572-3308.1510025>
- RAAO. (2021). *Praktisk veileder i håndtering av matallergi*. Regionalt senter for astma allergi og overfølsomhet.
- Santos, A., Dias, A., & Pinheiro, J. A. (2010). Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 21(8), 1127-1134.  
<https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01040.x>

- Savage, J., & Johns, C. B. (2015). Food allergy: epidemiology and natural history. *Immunol Allergy Clin North Am*, 35(1), 45-59.  
<https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.09.004>
- Sicherer, S. H. (2011). Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 127(3), 594-602. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.044>
- Sikt. (u.å.). *Meldeskjema for personopplysninger i forskning*. Sikt - Kunnskapssektorens tjenesteleverandør. Retrieved 15. april from <https://sikt.no/fylle-ut-meldeskjema-personopplysninger>
- Sinai, T., Goldberg, M. R., Nachshon, L., Amitzur-Levy, R., Yichie, T., Katz, Y., Monsonogo-Ornan, E., & Elizur, A. (2019). Reduced Final Height and Inadequate Nutritional Intake in Cow's Milk-Allergic Young Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 7(2), 509-515. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.11.038>
- Sova, C., Feuling, M. B., Baumler, M., Gleason, L., Tam, J. S., Zafra, H., & Goday, P. S. (2013). Systematic review of nutrient intake and growth in children with multiple IgE-mediated food allergies. *Nutr Clin Pract*, 28(6), 669-675.  
<https://doi.org/10.1177/0884533613505870>
- Stobaugh, H. C., Ryan, K. N., Kennedy, J. A., Grise, J. B., Crocker, A. H., Thakwalakwa, C., Litkowski, P. E., Maleta, K. M., Manary, M. J., & Trehan, I. (2016). Including whey protein and whey permeate in ready-to-use supplementary food improves recovery rates in children with moderate acute malnutrition: a randomized, double-blind clinical trial. *Am J Clin Nutr*, 103(3), 926-933. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.124636>
- Støren, I. (2013). *Bare søk! : praktisk veiledning i å gjennomføre litteraturstudie* (2. utg). Cappelen Damm.
- Svihus, B. (2022). Melk. In. Store Norske Leksikon. <https://snl.no/melk>
- Saarinen, K. M., Pelkonen, A. S., Makela, M. J., & Savilahti, E. (2005). Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol*, 116(4), 869-875.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.06.018>
- Tanner, J. M. (1963). Regulation of Growth in Size in Mammals. *Nature*, 199, 845-850. <https://doi.org/10.1038/199845a0>

- Tanner, J. M., Goldstein, H., & Whitehouse, R. H. (1970). Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child*, 45(244), 755-762. <https://doi.org/10.1136/adc.45.244.755>
- Thalange, N. K., Foster, P. J., Gill, M. S., Price, D. A., & Clayton, P. E. (1996). Model of normal prepubertal growth. *Arch Dis Child*, 75(5), 427-431. <https://doi.org/10.1136/adc.75.5.427>
- Tjernshaugen, A. (2021). Høyinntekstland. In *Store norske leksikon*. <https://snl.no/h%C3%B8yinntekstland>
- Tuokkola, J., Luukkainen, P., Nevalainen, J., Ahonen, S., Toppari, J., Ilonen, J., Veijola, R., Knip, M., Virtanen, S. M., & Kaila, M. (2017). Eliminating cows' milk, but not wheat, barley or rye, increases the risk of growth deceleration and nutritional inadequacies. *Acta Paediatr*, 106(7), 1142-1149. <https://doi.org/10.1111/apa.13846>
- Vetander, M., Helander, D., Flodstrom, C., Ostblom, E., Alfven, T., Ly, D. H., Hedlin, G., Lilja, G., Nilsson, C., & Wickman, M. (2012). Anaphylaxis and reactions to foods in children--a population-based case study of emergency department visits. *Clin Exp Allergy*, 42(4), 568-577. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03954.x>
- Williams, J. P. (1981). Catch-up growth. *J Embryol Exp Morphol*, 65 Suppl, 89-101. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7334313>
- Wit, J. M., & Boersma, B. (2002). Catch-up growth: definition, mechanisms, and models. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 15 Suppl 5, 1229-1241. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12510974>
- World Health Organization. (2006). *The WHO child growth standards*. WHO. Retrieved 20. april, 2023 from <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/length-height-for-age>
- World Health Organization. (u.å.). *Malnutrition*. Retrieved 15. april from [https://www.who.int/health-topics/malnutrition#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/malnutrition#tab=tab_1)
- Yackobovitch-Gavan, M., Phillip, M., & Gat-Yablonski, G. (2017). How Milk and Its Proteins Affect Growth, Bone Health, and Weight. *Horm Res Paediatr*, 88(1), 63-69. <https://doi.org/10.1159/000456662>

Yanagida, N., Minoura, T., & Kitaoka, S. (2015). Does Terminating the Avoidance of Cow's Milk Lead to Growth in Height. *Int Arch Allergy Immunol*, 168(1), 56-60.  
<https://doi.org/10.1159/000441499>

## Vedlegg

### Vedlegg 1: Sjekkliste

# JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR ANALYTICAL CROSS SECTIONAL STUDIES

Reviewer: Rebecca Løkling Date: 25.april.2023

Author: Sinai et al. Year 2018 Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	<b>X</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the study subjects and the setting described in detail?	<b>X</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<b>X</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	<b>X</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were confounding factors identified?	<b>X</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<b>X</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<b>X</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was appropriate statistical analysis used?	<b>X</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal:      Include **X** Exclude       Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

---



---



---

© JBI, 2020. All rights reserved. JBI grants use of these Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to [jbisynthesis@adelaide.edu.au](mailto:jbisynthesis@adelaide.edu.au).

# JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR ANALYTICAL CROSS SECTIONAL STUDIES

Reviewer: Rebecca Løkling Date 25. April 2023

Author Robbins et al. Year 2014 Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the study subjects and the setting described in detail?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were confounding factors identified?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was appropriate statistical analysis used?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include  Exclude  Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

---



---



---



# JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR STUDIES REPORTING PREVALENCE DATA

Reviewer: Rebecca Løkling Date: 25. april 2023

Author: Mukaida et al. Year 2010 Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Was the sample frame appropriate to address the target population?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were study participants sampled in an appropriate way?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the sample size adequate?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were the study subjects and the setting described in detail?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Was the data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were valid methods used for the identification of the condition?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was there appropriate statistical analysis?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was the response rate adequate, and if not, was the low response rate managed appropriately?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal:      Include  Exclude  Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

---



---

# JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR ANALYTICAL CROSS SECTIONAL STUDIES

Reviewer: Rebecca Løkling \_\_\_\_\_ Date: 25. april 2023 \_\_\_\_\_

Author: Morency et al. \_\_\_\_\_ Year 2017 \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	<b>X</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the study subjects and the setting described in detail?	<b>X</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<b>X</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	<b>X</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were confounding factors identified?	<b>X</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<b>X</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<b>X</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was appropriate statistical analysis used?	<b>X</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal:      Include **X** Exclude       Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

---



---



---

# JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR ANALYTICAL CROSS SECTIONAL STUDIES

Reviewer: Rebecca Løkling Date: 25. april 2023

Author: Chong et al. Year 2018 Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	<b>X</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the study subjects and the setting described in detail?	<b>X</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<b>X</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	<b>X</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were confounding factors identified?	<b>X</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>X</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<b>X</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was appropriate statistical analysis used?	<b>X</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal:      Include **X** Exclude       Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

---






---



---

## CASP Checklist: 11 questions to help you make sense of a **Case Control Study**

**How to use this appraisal tool:** Three broad issues need to be considered when appraising a case control study:

-  Are the results of the study valid? (Section A)
-  What are the results? (Section B)
-  Will the results help locally? (Section C)

The 11 questions on the following pages are designed to help you think about these issues systematically. The first three questions are screening questions and can be answered quickly. If the answer to both is “yes”, it is worth proceeding with the remaining questions. There is some degree of overlap between the questions, you are asked to record a “yes”, “no” or “can’t tell” to most of the questions. A number of italicised prompts are given after each question. These are designed to remind you why the question is important. Record your reasons for your answers in the spaces provided.

**About:** These checklists were designed to be used as educational pedagogic tools, as part of a workshop setting, therefore we do not suggest a scoring system. The core CASP checklists (randomised controlled trial & systematic review) were based on JAMA 'Users' guides to the medical literature 1994 (adapted from Guyatt GH, Sackett DL, and Cook DJ), and piloted with health care practitioners.

For each new checklist, a group of experts were assembled to develop and pilot the checklist and the workshop format with which it would be used. Over the years overall adjustments have been made to the format, but a recent survey of checklist users reiterated that the basic format continues to be useful and appropriate.

**Referencing:** we recommend using the Harvard style citation, i.e.: *Critical Appraisal Skills Programme (2018). CASP (insert name of checklist i.e. Case Control Study) Checklist. [online] Available at: URL. Accessed: Date Accessed.*

©CASP this work is licensed under the Creative Commons Attribution – Non-Commercial-Share A like. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/> [www.casp-uk.net](http://www.casp-uk.net)

Paper for appraisal and reference: **Emura et al., 2020**

Section A: Are the results of the trial valid?

1. Did the study address a clearly focused issue?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: An issue can be 'focused' In terms of

- the population studied
- Whether the study tried to detect a beneficial or harmful effect
- the risk factors studied

Comments:

2. Did the authors use an appropriate method to answer their question?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Consider

- Is a case control study an appropriate way of answering the question under the circumstances
- Did it address the study question

Comments:

Is it worth continuing?

3. Were the cases recruited in an acceptable way?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

Comments:

HINT: We are looking for selection bias which might compromise validity of the findings

- are the cases defined precisely
- were the cases representative of a defined population (geographically and/or temporally)
- was there an established reliable system for selecting all the cases
  - are they incident or prevalent
- is there something special about the cases
  - is the time frame of the study relevant to disease/exposure
- was there a sufficient number of cases selected
- was there a power calculation

4. Were the controls selected in an acceptable way?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

Comments:

HINT: We are looking for selection bias which might compromise the generalisability of the findings

- were the controls representative of the defined population (geographically and/or temporally)
- was there something special about the controls
- was the non-response high, could non-respondents be different in any way
  - are they matched, population based or randomly selected
- was there a sufficient number of controls selected

5. Was the exposure accurately measured to minimise bias?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: We are looking for measurement, recall or classification bias

- was the exposure clearly defined and accurately measured
- did the authors use subjective or objective measurements
- do the measures truly reflect what they are supposed to measure (have they been validated)
- were the measurement methods similar in the cases and controls
- did the study incorporate blinding where feasible
- is the temporal relation correct (does the exposure of interest precede the outcome)

Comments:

**Ikke blindet, men sannsynligvis ikke aktuelt**

6. (a) Aside from the experimental intervention, were the groups treated equally?

- HINT: List the ones you think might be important, that the author may have missed
- genetic
  - environmental
  - socio-economic

List: **Ikke oppgitt**

6. (b) Have the authors taken account of the potential confounding factors in the design and/or in their analysis?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>

- HINT: Look for
- restriction in design, and techniques e.g. modelling, stratified-, regression-, or sensitivity analysis to correct, control or adjust for confounding factors

Comments: **Ikke oppgitt**

Section B: What are the results?

7. How large was the treatment effect?

Comments:

HtSD økte signifikant i OIT-gruppen, ikke i kontrollgruppen. HtSD -gjennomsnitt i OIT gruppen var signifikant høyere enn kontrollgruppen

HINT: Consider

- what are the bottom line results
- is the analysis appropriate to the design
- how strong is the association between exposure and outcome (look at the odds ratio)
- are the results adjusted for confounding, and might confounding still explain the association
- has adjustment made a big difference to the OR

8. How precise was the estimate of the treatment effect?

HINT: Consider

- size of the p-value
- size of the confidence intervals
- have the authors considered all the important variables
- how was the effect of subjects refusing to participate evaluated

Comments: Mange pasienter som ikke ble inkludert, liten gruppe, så ikke så presist.



9. Do you believe the results?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT: Consider
- big effect is hard to ignore!
  - Can it be due to chance, bias, or confounding
  - are the design and methods of this study sufficiently flawed to make the results unreliable
  - consider Bradford Hills criteria (e.g. time sequence, does-response gradient, strength, biological plausibility)

Comments:

Section C: Will the results help locally?

10. Can the results be applied to the local population?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT: Consider whether
- the subjects covered in the study could be sufficiently different from your population to cause concern
  - your local setting is likely to differ much from that of the study
  - can you quantify the local benefits and harms

Comments: Svært liten gruppe

11. Do the results of this study fit with other available evidence?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>




- HINT: Consider
- all the available evidence from RCT's Systematic Reviews, Cohort Studies, and Case Control Studies as well, for consistency

Comments: Ja, til en viss grad

**Remember** One observational study rarely provides sufficiently robust evidence to recommend changes to clinical practice or within health policy decision making. However, for certain questions observational studies provide the only evidence. Recommendations from observational studies are always stronger when supported by other evidence.

## CASP Checklist: 11 questions to help you make sense of a **Case Control Study**

**How to use this appraisal tool:** Three broad issues need to be considered when appraising a case control study:

-  Are the results of the study valid? (Section A)
-  What are the results? (Section B)
-  Will the results help locally? (Section C)

The 11 questions on the following pages are designed to help you think about these issues systematically. The first three questions are screening questions and can be answered quickly. If the answer to both is “yes”, it is worth proceeding with the remaining questions. There is some degree of overlap between the questions, you are asked to record a “yes”, “no” or “can’t tell” to most of the questions. A number of italicised prompts are given after each question. These are designed to remind you why the question is important. Record your reasons for your answers in the spaces provided.

**About:** These checklists were designed to be used as educational pedagogic tools, as part of a workshop setting, therefore we do not suggest a scoring system. The core CASP checklists (randomised controlled trial & systematic review) were based on JAMA 'Users' guides to the medical literature 1994 (adapted from Guyatt GH, Sackett DL, and Cook DJ), and piloted with health care practitioners.

For each new checklist, a group of experts were assembled to develop and pilot the checklist and the workshop format with which it would be used. Over the years overall adjustments have been made to the format, but a recent survey of checklist users reiterated that the basic format continues to be useful and appropriate.

**Referencing:** we recommend using the Harvard style citation, i.e.: *Critical Appraisal Skills Programme (2018). CASP (insert name of checklist i.e. Case Control Study) Checklist. [online] Available at: URL. Accessed: Date Accessed.*

©CASP this work is licensed under the Creative Commons Attribution – Non-Commercial-Share A like. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/> [www.casp-uk.net](http://www.casp-uk.net)

Paper for appraisal and reference: **Ercan & Tel Adigüzel, 2022**

Section A: Are the results of the trial valid?

1. Did the study address a clearly focused issue?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: An issue can be 'focused' In terms of

- the population studied
- Whether the study tried to detect a beneficial or harmful effect
- the risk factors studied

Comments:

2. Did the authors use an appropriate method to answer their question?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Consider

- Is a case control study an appropriate way of answering the question under the circumstances
- Did it address the study question

Comments:

Is it worth continuing?

3. Were the cases recruited in an acceptable way?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: We are looking for selection bias which might compromise validity of the findings

- are the cases defined precisely
- were the cases representative of a defined population (geographically and/or temporally)
- was there an established reliable system for selecting all the cases
  - are they incident or prevalent
- is there something special about the cases
  - is the time frame of the study relevant to disease/exposure
- was there a sufficient number of cases selected
- was there a power calculation

Comments:

Liten gruppe

4. Were the controls selected in an acceptable way?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: We are looking for selection bias which might compromise the generalisability of the findings

- were the controls representative of the defined population (geographically and/or temporally)
- was there something special about the controls
- was the non-response high, could non-respondents be different in any way
  - are they matched, population based or randomly selected
- was there a sufficient number of controls selected

Comments:

5. Was the exposure accurately measured to minimise bias?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

Comments:

HINT: We are looking for measurement, recall or classification bias

- was the exposure clearly defined and accurately measured
- did the authors use subjective or objective measurements
- do the measures truly reflect what they are supposed to measure (have they been validated)
- were the measurement methods similar in the cases and controls
- did the study incorporate blinding where feasible
- is the temporal relation correct (does the exposure of interest precede the outcome)

6. (a) Aside from the experimental intervention, were the groups treated equally?

HINT: List the ones you think might be important, that the author may have missed

- genetic
- environmental
- socio-economic

List: **Genetiske forskjeller er tatt høyde for, som sannsynligvis er den mest relevante faktoren. I**

6. (b) Have the authors taken account of the potential confounding factors in the design and/or in their analysis?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

Comments:

- HINT: Look for
- restriction in design, and techniques e.g. modelling, stratified-, regression-, or sensitivity analysis to correct, control or adjust for confounding factors

Section B: What are the results?

7. How large was the treatment effect?

Comments:

HFA signifikant lavere en CME gruppen enn i kontrollgruppen

HINT: Consider

- what are the bottom line results
- is the analysis appropriate to the design
- how strong is the association between exposure and outcome (look at the odds ratio)
- are the results adjusted for confounding, and might confounding still explain the association
- has adjustment made a big difference to the OR

8. How precise was the estimate of the treatment effect?

HINT: Consider

- size of the p-value
- size of the confidence intervals
- have the authors considered all the important variables
- how was the effect of subjects refusing to participate evaluated

Comments:  $p < 0,001$

9. Do you believe the results?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT: Consider
- big effect is hard to ignore!
  - Can it be due to chance, bias, or confounding
  - are the design and methods of this study sufficiently flawed to make the results unreliable
  - consider Bradford Hills criteria (e.g. time sequence, does-response gradient, strength, biological plausibility)

Comments: Kan være flere grunner til resultatet, noe som også påpekes i artikkelen

Section C: Will the results help locally?

10. Can the results be applied to the local population?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT: Consider whether
- the subjects covered in the study could be sufficiently different from your population to cause concern
  - your local setting is likely to differ much from that of the study
  - can you quantify the local benefits and harms

Comments:

11. Do the results of this study fit with other available evidence?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>




- HINT: Consider
- all the available evidence from RCT's Systematic Reviews, Cohort Studies, and Case Control Studies as well, for consistency

Comments:

**Remember** One observational study rarely provides sufficiently robust evidence to recommend changes to clinical practice or within health policy decision making. However, for certain questions observational studies provide the only evidence. Recommendations from observational studies are always stronger when supported by other evidence.

**CASP Checklist:** 12 questions to help you make sense of a **Cohort Study**

**How to use this appraisal tool:** Three broad issues need to be considered when appraising a cohort study:

-  Are the results of the study valid? (Section A)
-  What are the results? (Section B)
-  Will the results help locally? (Section C)

The 12 questions on the following pages are designed to help you think about these issues systematically. The first two questions are screening questions and can be answered quickly. If the answer to both is “yes”, it is worth proceeding with the remaining questions. There is some degree of overlap between the questions, you are asked to record a “yes”, “no” or “can’t tell” to most of the questions. A number of italicised prompts are given after each question. These are designed to remind you why the question is important. Record your reasons for your answers in the spaces provided.

**About:** These checklists were designed to be used as educational pedagogic tools, as part of a workshop setting, therefore we do not suggest a scoring system. The core CASP checklists (randomised controlled trial & systematic review) were based on JAMA 'Users' guides to the medical literature 1994 (adapted from Guyatt GH, Sackett DL, and Cook DJ), and piloted with health care practitioners.

For each new checklist, a group of experts were assembled to develop and pilot the checklist and the workshop format with which it would be used. Over the years overall adjustments have been made to the format, but a recent survey of checklist users reiterated that the basic format continues to be useful and appropriate.

**Referencing:** we recommend using the Harvard style citation, i.e.: *Critical Appraisal Skills Programme (2018). CASP (insert name of checklist i.e. Cohort Study) Checklist. [online] Available at: URL. Accessed: Date Accessed.*

©CASP this work is licensed under the Creative Commons Attribution – Non-Commercial-Share A like. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/> [www.casp-uk.net](http://www.casp-uk.net)



Paper for appraisal and reference:.....

Section A: Are the results of the study valid?

1. Did the study address a clearly focused issue?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: A question can be 'focused' in terms of

- the population studied
- the risk factors studied
- is it clear whether the study tried to detect a beneficial or harmful effect
- the outcomes considered

Comments:

2. Was the cohort recruited in an acceptable way?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Look for selection bias which might compromise the generalisability of the findings:

- was the cohort representative of a defined population
- was there something special about the cohort
- was everybody included who should have been

Comments:

Is it worth continuing?

3. Was the exposure accurately measured to minimise bias?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Look for measurement or classification bias:

- did they use subjective or objective measurements
- do the measurements truly reflect what you want them to (have they been validated)
- were all the subjects classified into exposure groups using the same procedure

Comments:

4. Was the outcome accurately measured to minimise bias?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Look for measurement or classification bias:

- did they use subjective or objective measurements
- do the measurements truly reflect what you want them to (have they been validated)
  - has a reliable system been established for detecting all the cases (for measuring disease occurrence)
    - were the measurement methods similar in the different groups
    - were the subjects and/or the outcome assessor blinded to exposure (does this matter)

Comments:

5. (a) Have the authors identified all important confounding factors?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT:

- list the ones you think might be important, and ones the author missed

Comments:

5. (b) Have they taken account of the confounding factors in the design and/or analysis?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT:

- look for restriction in design, and techniques e.g. modelling, stratified-, regression-, or sensitivity analysis to correct, control or adjust for confounding factors

Comments:

6. (a) Was the follow up of subjects complete enough?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Consider

- the good or bad effects should have had long enough to reveal themselves
- the persons that are lost to follow-up may have different outcomes than those available for assessment
- in an open or dynamic cohort, was there anything special about the outcome of the people leaving, or the exposure of the people entering the cohort

6. (b) Was the follow up of subjects long enough?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

Comments:

Section B: What are the results?

7. What are the results of this study?

HINT: Consider

- what are the bottom line results
- have they reported the rate or the proportion between the exposed/unexposed, the ratio/rate difference
- how strong is the association between exposure and outcome (RR)
- what is the absolute risk reduction (ARR)

Comments: **Barn med melkeallergi hadde lavere vekt og høyde enn de med nøtteallergier. Vedvarende eliminasjon av melk assosiert med større nedgang i vekt og BMI, og det var en trend også til større høydeforskjeller ved eldre alder og vedvarende allergi**

8. How precise are the results?

HINT:

- look for the range of the confidence intervals, if given

Comments: **Presise**

9. Do you believe the results?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT: Consider
- big effect is hard to ignore
  - can it be due to bias, chance or confounding
  - are the design and methods of this study sufficiently flawed to make the results unreliable
  - Bradford Hills criteria (e.g. time sequence, dose-response gradient, biological plausibility, consistency)

Comments:

Section C: Will the results help locally?

10. Can the results be applied to the local population?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT: Consider whether
- a cohort study was the appropriate method to answer this question
  - the subjects covered in this study could be sufficiently different from your population to cause concern
  - your local setting is likely to differ much from that of the study
  - you can quantify the local benefits and harms

Comments:

11. Do the results of this study fit with other available evidence?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

Comments:

12. What are the implications of this study for practice?




Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT: Consider
- one observational study rarely provides sufficiently robust evidence to recommend changes to clinical practice or within health policy decision making
    - for certain questions, observational studies provide the only evidence
    - recommendations from observational studies are always stronger when supported by other evidence

Comments:

## CASP Checklist: 11 questions to help you make sense of a **Case Control Study**

**How to use this appraisal tool:** Three broad issues need to be considered when appraising a case control study:

-  Are the results of the study valid? (Section A)
-  What are the results? (Section B)
-  Will the results help locally? (Section C)

The 11 questions on the following pages are designed to help you think about these issues systematically. The first three questions are screening questions and can be answered quickly. If the answer to both is “yes”, it is worth proceeding with the remaining questions. There is some degree of overlap between the questions, you are asked to record a “yes”, “no” or “can’t tell” to most of the questions. A number of italicised prompts are given after each question. These are designed to remind you why the question is important. Record your reasons for your answers in the spaces provided.

**About:** These checklists were designed to be used as educational pedagogic tools, as part of a workshop setting, therefore we do not suggest a scoring system. The core CASP checklists (randomised controlled trial & systematic review) were based on JAMA 'Users' guides to the medical literature 1994 (adapted from Guyatt GH, Sackett DL, and Cook DJ), and piloted with health care practitioners.

For each new checklist, a group of experts were assembled to develop and pilot the checklist and the workshop format with which it would be used. Over the years overall adjustments have been made to the format, but a recent survey of checklist users reiterated that the basic format continues to be useful and appropriate.

**Referencing:** we recommend using the Harvard style citation, i.e.: *Critical Appraisal Skills Programme (2018). CASP (insert name of checklist i.e. Case Control Study) Checklist. [online] Available at: URL. Accessed: Date Accessed.*

©CASP this work is licensed under the Creative Commons Attribution – Non-Commercial-Share A like. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/> [www.casp-uk.net](http://www.casp-uk.net)

Paper for appraisal and reference: Rowicka et al., 2017

Section A: Are the results of the trial valid?

1. Did the study address a clearly focused issue?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: An issue can be 'focused' In terms of

- the population studied
- Whether the study tried to detect a beneficial or harmful effect
- the risk factors studied

Comments:

2. Did the authors use an appropriate method to answer their question?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Consider

- Is a case control study an appropriate way of answering the question under the circumstances
- Did it address the study question

Comments:



Is it worth continuing?

3. Were the cases recruited in an acceptable way?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

Comments:

HINT: We are looking for selection bias which might compromise validity of the findings

- are the cases defined precisely
- were the cases representative of a defined population (geographically and/or temporally)
- was there an established reliable system for selecting all the cases
  - are they incident or prevalent
- is there something special about the cases
  - is the time frame of the study relevant to disease/exposure
- was there a sufficient number of cases selected
- was there a power calculation

4. Were the controls selected in an acceptable way?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

Comments:

HINT: We are looking for selection bias which might compromise the generalisability of the findings

- were the controls representative of the defined population (geographically and/or temporally)
- was there something special about the controls
- was the non-response high, could non-respondents be different in any way
  - are they matched, population based or randomly selected
- was there a sufficient number of controls selected

5. Was the exposure accurately measured to minimise bias?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

Comments:

HINT: We are looking for measurement, recall or classification bias

- was the exposure clearly defined and accurately measured
- did the authors use subjective or objective measurements
- do the measures truly reflect what they are supposed to measure (have they been validated)
- were the measurement methods similar in the cases and controls
- did the study incorporate blinding where feasible
- is the temporal relation correct (does the exposure of interest precede the outcome)

6. (a) Aside from the experimental intervention, were the groups treated equally?

HINT: List the ones you think might be important, that the author may have missed

- genetic
- environmental
- socio-economic

List: Ikke oppgitt grunnleggende forskjeller på de inkluderte, hva gjelder genetisk, sosio-økonomiske osv.

6. (b) Have the authors taken account of the potential confounding factors in the design and/or in their analysis?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT: Look for
- restriction in design, and techniques e.g. modelling, stratified-, regression-, or sensitivity analysis to correct, control or adjust for confounding factors

Comments: Ikke oppgitt noe regresjonsanalyse for andre faktorer enn de aktuelle, men flere aspekter innen ernæring er vurdert

Section B: What are the results?

7. How large was the treatment effect?

Comments:

Ingen forskjell i høyde, vekt eller BMI mellom melkeallergigruppen og kontrollgruppen, men forskjeller i inntak av mikronæringsstoffer.

HINT: Consider

- what are the bottom line results
- is the analysis appropriate to the design
- how strong is the association between exposure and outcome (look at the odds ratio)
- are the results adjusted for confounding, and might confounding still explain the association
- has adjustment made a big difference to the OR

8. How precise was the estimate of the treatment effect?

HINT: Consider

- size of the p-value
- size of the confidence intervals
- have the authors considered all the important variables
- how was the effect of subjects refusing to participate evaluated

Comments: p <0,05, relativt liten gruppe

9. Do you believe the results?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT: Consider
- big effect is hard to ignore!
  - Can it be due to chance, bias, or confounding
  - are the design and methods of this study sufficiently flawed to make the results unreliable
  - consider Bradford Hills criteria (e.g. time sequence, does-response gradient, strength, biological plausibility)

Comments: **Men ikke oppgitt cofounding factors, og dermed noe tvilsom**

Section C: Will the results help locally?

10. Can the results be applied to the local population?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT: Consider whether
- the subjects covered in the study could be sufficiently different from your population to cause concern
  - your local setting is likely to differ much from that of the study
  - can you quantify the local benefits and harms

Comments:

11. Do the results of this study fit with other available evidence?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input checked="" type="checkbox"/>




- HINT: Consider
- all the available evidence from RCT's Systematic Reviews, Cohort Studies, and Case Control Studies as well, for consistency

Comments: **Ikke nødvendigvis**

**Remember** One observational study rarely provides sufficiently robust evidence to recommend changes to clinical practice or within health policy decision making. However, for certain questions observational studies provide the only evidence. Recommendations from observational studies are always stronger when supported by other evidence.

## CASP Checklist: 11 questions to help you make sense of a **Case Control Study**

**How to use this appraisal tool:** Three broad issues need to be considered when appraising a case control study:

-  Are the results of the study valid? (Section A)
-  What are the results? (Section B)
-  Will the results help locally? (Section C)

The 11 questions on the following pages are designed to help you think about these issues systematically. The first three questions are screening questions and can be answered quickly. If the answer to both is “yes”, it is worth proceeding with the remaining questions. There is some degree of overlap between the questions, you are asked to record a “yes”, “no” or “can’t tell” to most of the questions. A number of italicised prompts are given after each question. These are designed to remind you why the question is important. Record your reasons for your answers in the spaces provided.

**About:** These checklists were designed to be used as educational pedagogic tools, as part of a workshop setting, therefore we do not suggest a scoring system. The core CASP checklists (randomised controlled trial & systematic review) were based on JAMA 'Users' guides to the medical literature 1994 (adapted from Guyatt GH, Sackett DL, and Cook DJ), and piloted with health care practitioners.

For each new checklist, a group of experts were assembled to develop and pilot the checklist and the workshop format with which it would be used. Over the years overall adjustments have been made to the format, but a recent survey of checklist users reiterated that the basic format continues to be useful and appropriate.

**Referencing:** we recommend using the Harvard style citation, i.e.: *Critical Appraisal Skills Programme (2018). CASP (insert name of checklist i.e. Case Control Study) Checklist. [online] Available at: URL. Accessed: Date Accessed.*

©CASP this work is licensed under the Creative Commons Attribution – Non-Commercial-Share A like. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/> [www.casp-uk.net](http://www.casp-uk.net)

Paper for appraisal and reference: Tuokkola et al., 2017

Section A: Are the results of the trial valid?

1. Did the study address a clearly focused issue?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: An issue can be 'focused' In terms of

- the population studied
- Whether the study tried to detect a beneficial or harmful effect
- the risk factors studied

Comments:

2. Did the authors use an appropriate method to answer their question?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Consider

- Is a case control study an appropriate way of answering the question under the circumstances
- Did it address the study question

Comments:

Is it worth continuing?

3. Were the cases recruited in an acceptable way?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

Comments:

HINT: We are looking for selection bias which might compromise validity of the findings

- are the cases defined precisely
- were the cases representative of a defined population (geographically and/or temporally)
- was there an established reliable system for selecting all the cases
  - are they incident or prevalent
- is there something special about the cases
  - is the time frame of the study relevant to disease/exposure
- was there a sufficient number of cases selected
- was there a power calculation

4. Were the controls selected in an acceptable way?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

Comments:

HINT: We are looking for selection bias which might compromise the generalisability of the findings

- were the controls representative of the defined population (geographically and/or temporally)
- was there something special about the controls
- was the non-response high, could non-respondents be different in any way
  - are they matched, population based or randomly selected
- was there a sufficient number of controls selected

5. Was the exposure accurately measured to minimise bias?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: We are looking for measurement, recall or classification bias

- was the exposure clearly defined and accurately measured
- did the authors use subjective or objective measurements
- do the measures truly reflect what they are supposed to measure (have they been validated)
- were the measurement methods similar in the cases and controls
- did the study incorporate blinding where feasible
- is the temporal relation correct (does the exposure of interest precede the outcome)

Comments:

6. (a) Aside from the experimental intervention, were the groups treated equally?

HINT: List the ones you think might be important, that the author may have missed

- genetic
- environmental
- socio-economic

List:

6. (b) Have the authors taken account of the potential confounding factors in the design and/or in their analysis?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT: Look for
- restriction in design, and techniques e.g. modelling, stratified-, regression-, or sensitivity analysis to correct, control or adjust for confounding factors

Comments:



Section B: What are the results?

7. How large was the treatment effect?

Comments:

0,2-0,3 SD lavere forventet høyde hos melkeliminasjonsgruppen enn kontrollgruppen.

HINT: Consider

- what are the bottom line results
- is the analysis appropriate to the design
- how strong is the association between exposure and outcome (look at the odds ratio)
- are the results adjusted for confounding, and might confounding still explain the association
- has adjustment made a big difference to the OR

8. How precise was the estimate of the treatment effect?

HINT: Consider

- size of the p-value
- size of the confidence intervals
- have the authors considered all the important variables
- how was the effect of subjects refusing to participate evaluated

Comments: <0,001

9. Do you believe the results?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT: Consider
- big effect is hard to ignore!
  - Can it be due to chance, bias, or confounding
  - are the design and methods of this study sufficiently flawed to make the results unreliable
  - consider Bradford Hills criteria (e.g. time sequence, does-response gradient, strength, biological plausibility)

Comments:

Section C: Will the results help locally?

10. Can the results be applied to the local population?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT: Consider whether
- the subjects covered in the study could be sufficiently different from your population to cause concern
  - your local setting is likely to differ much from that of the study
  - can you quantify the local benefits and harms

Comments:

11. Do the results of this study fit with other available evidence?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>




- HINT: Consider
- all the available evidence from RCT's Systematic Reviews, Cohort Studies, and Case Control Studies as well, for consistency

Comments:

**Remember** One observational study rarely provides sufficiently robust evidence to recommend changes to clinical practice or within health policy decision making. However, for certain questions observational studies provide the only evidence. Recommendations from observational studies are always stronger when supported by other evidence.

**CASP Checklist:** 12 questions to help you make sense of a **Cohort Study**

**How to use this appraisal tool:** Three broad issues need to be considered when appraising a cohort study:

-  Are the results of the study valid? (Section A)
-  What are the results? (Section B)
-  Will the results help locally? (Section C)

The 12 questions on the following pages are designed to help you think about these issues systematically. The first two questions are screening questions and can be answered quickly. If the answer to both is “yes”, it is worth proceeding with the remaining questions. There is some degree of overlap between the questions, you are asked to record a “yes”, “no” or “can’t tell” to most of the questions. A number of italicised prompts are given after each question. These are designed to remind you why the question is important. Record your reasons for your answers in the spaces provided.

**About:** These checklists were designed to be used as educational pedagogic tools, as part of a workshop setting, therefore we do not suggest a scoring system. The core CASP checklists (randomised controlled trial & systematic review) were based on JAMA 'Users' guides to the medical literature 1994 (adapted from Guyatt GH, Sackett DL, and Cook DJ), and piloted with health care practitioners.

For each new checklist, a group of experts were assembled to develop and pilot the checklist and the workshop format with which it would be used. Over the years overall adjustments have been made to the format, but a recent survey of checklist users reiterated that the basic format continues to be useful and appropriate.

**Referencing:** we recommend using the Harvard style citation, i.e.: *Critical Appraisal Skills Programme (2018). CASP (insert name of checklist i.e. Cohort Study) Checklist. [online] Available at: URL. Accessed: Date Accessed.*

©CASP this work is licensed under the Creative Commons Attribution – Non-Commercial-Share A like. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/> [www.casp-uk.net](http://www.casp-uk.net)

Yanagida et al., 2015

Paper for appraisal and reference:.....

Section A: Are the results of the study valid?

1. Did the study address a clearly focused issue?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: A question can be 'focused' in terms of

- the population studied
- the risk factors studied
- is it clear whether the study tried to detect a beneficial or harmful effect
- the outcomes considered

Comments:

2. Was the cohort recruited in an acceptable way?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Look for selection bias which might compromise the generalisability of the findings:

- was the cohort representative of a defined population
- was there something special about the cohort
- was everybody included who should have been

Comments:

Is it worth continuing?

3. Was the exposure accurately measured to minimise bias?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Look for measurement or classification bias:

- did they use subjective or objective measurements
- do the measurements truly reflect what you want them to (have they been validated)
- were all the subjects classified into exposure groups using the same procedure

Comments:

4. Was the outcome accurately measured to minimise bias?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Look for measurement or classification bias:

- did they use subjective or objective measurements
- do the measurements truly reflect what you want them to (have they been validated)
  - has a reliable system been established for detecting all the cases (for measuring disease occurrence)
    - were the measurement methods similar in the different groups
    - were the subjects and/or the outcome assessor blinded to exposure (does this matter)

Comments: Ikke oppgitt om utfallet ble målt blindet eller ikke, men da utfallsmålet er svært konkret og objektivt sees det ikke som en stor påvirkning av resultatet

5. (a) Have the authors identified all important confounding factors?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input checked="" type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT:

- list the ones you think might be important, and ones the author missed

Comments: Ikke oppgitt i detalj

5. (b) Have they taken account of the confounding factors in the design and/or analysis?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT:

- look for restriction in design, and techniques e.g. modelling, stratified-, regression-, or sensitivity analysis to correct, control or adjust for confounding factors

Comments:

6. (a) Was the follow up of subjects complete enough?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Consider

- the good or bad effects should have had long enough to reveal themselves
- the persons that are lost to follow-up may have different outcomes than those available for assessment
- in an open or dynamic cohort, was there anything special about the outcome of the people leaving, or the exposure of the people entering the cohort

6. (b) Was the follow up of subjects long enough?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

Comments:

Section B: What are the results?

7. What are the results of this study?

HINT: Consider

- what are the bottom line results
- have they reported the rate or the proportion between the exposed/unexposed, the ratio/rate difference
- how strong is the association between exposure and outcome (RR)
- what is the absolute risk reduction (ARR)

Comments: **HtSD var økt signifikant 1 år senere**  
**Den eneste signifikante faktoren relatert til økt HtSD var avsluttet eliminasjon av melk**

8. How precise are the results?

HINT:

- look for the range of the confidence intervals, if given

Comments: **Presise**

9. Do you believe the results?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT: Consider
- big effect is hard to ignore
  - can it be due to bias, chance or confounding
  - are the design and methods of this study sufficiently flawed to make the results unreliable
  - Bradford Hills criteria (e.g. time sequence, dose-response gradient, biological plausibility, consistency)

Comments: **Stor effekt av reintroduksjon av melk, og kun melk.  
Dog ikke oppgitt andre mulige påvirkninger**

Section C: Will the results help locally?

10. Can the results be applied to the local population?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT: Consider whether
- a cohort study was the appropriate method to answer this question
  - the subjects covered in this study could be sufficiently different from your population to cause concern
  - your local setting is likely to differ much from that of the study
  - you can quantify the local benefits and harms

Comments:

11. Do the results of this study fit with other available evidence?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

Comments:



12. What are the implications of this study for practice?

Yes	<input checked="" type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT: Consider
- one observational study rarely provides sufficiently robust evidence to recommend changes to clinical practice or within health policy decision making
    - for certain questions, observational studies provide the only evidence
    - recommendations from observational studies are always stronger when supported by other evidence

Comments: Liten kohort, men tydelige resultater som kan bidra til videre anbefalinger ved støtte fra andre studier.