

Kan selen skydda mot utvecklingen av diabetes mellitus typ 2?

En systematisk översiktsartikel

Mirja Augustsson och Ena Huseinovic

Examensarbete 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Hilde Brekke
Examinator: Anna Winkvist
2011-04-13

Sahlgrenska akademien



Sammanfattning

Titel: Selen och diabetes – kan selen skydda mot utvecklingen av diabetes mellitus typ 2?
Författare: Mirja Augustsson och Ena Huseinovic
Handledare: Hilde Brekke
Examinator: Anna Winkvist
Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete: Examensarbete, 15 hp
Datum: 2011-04-13

Bakgrund: I dag har 220 miljoner människor diabetes världen över och 90 % av dessa har typ 2 diabetes. Sjukdomen föregås alltid av en insulinresistens och eftersom den har en koppling till oxidativ stress är en teori att spårämnet selen kan spela en viktig roll. Det är känt att selen har antioxidativa effekter i kroppen och tidigare djurstudier har visat att selen skulle kunna härma insulinets effekter samt öka insulinkänsligheten.

Syfte: Att ta reda på om selen kan skydda mot utvecklingen av typ 2 diabetes. De frågeställningar som användes var om selensupplementering, selenintag via kosten eller selenstatus i blod kan påverka risken att utveckla typ 2 diabetes hos friska individer.

Sökväg: Databasinsamlingen genomfördes i den medicinska databasen PubMed med sökorden ”selenium AND diabetes mellitus type 2”. Andra sökord som kombinerades var diabetes, blood glucose, hyperglycemia, serum selenium och selenium supplementation.

Urvalskriterier: De inklusionskriterier som antogs var RCT eller longitudinella epidemiologiska studier, studier som haft insjuknande i typ 2 diabetes som effektmått, populationer friska från typ 2 diabetes vid baseline och studier som undersökt kostintag av selen, selensupplementering eller selenstatus i blod. De exklusionskriterier som antogs var reviews, tvärsnitts- och fallkontrollstudier, andra typer av diabetes än typ 2, studier som undersökt selen ihop med andra antioxidanter och andra bifaktorer, studier som endast undersökt samband mellan selen och blodglukosnivåer, haft otillräcklig uppföljning eller varit skrivna på andra språk än engelska och svenska.

Databasinsamling och analys: Totalt tre studier valdes ut för analys, en RCT och två kohortstudier. Dessa granskades enligt granskningsmall för respektive studiedesign hämtade från SBU och Avdelningen för klinisk näringslära vid Göteborgs Universitet. Detta resulterade i ett bevisvärde för varje studie. Effektmåttets evidensstyrka bestämdes enligt GRADEs sammanfattande evidensformulär.

Resultat: Studien som undersökte effekten av selensupplementering jämfört med placebo visade ett ökat insjuknande i typ 2 diabetes i interventionsgruppen. Studien som undersökt selenintag via kosten visade att de med högt selenintag vid baseline hade ett ökat insjuknande i typ 2 diabetes efter 16 år. Den tredje studien undersökte selenstatus i blod och fann att lågt selenvärde var en riskfaktor för att insjukna i typ 2 diabetes. Evidensstyrkan för effektmåttet i de tre studier som analyserats bedömdes vara mycket låg (+).

Slutsats: I dagsläget finns det otillräckligt med underlag för att säga att selen skyddar mot utvecklingen av typ 2 diabetes.

Abstract

Titel: Selenium and diabetes – can selenium protect against the development of diabetes mellitus type 2?
Author: Mirja Augustsson and Ena Huseinovic
Supervisor: Hilde Brekke
Examiner: Anna Winkvist
Programme: Dietician study programme, 180/240 ECTS
Type of paper: Examination paper, 15 hp
Date: 2011-04-13

Background: Today 220 million people suffer from diabetes and 90% of these are diagnosed with type 2 diabetes. The disease is always preceded by insulin resistance and because it has a link to oxidative stress, there is a theory that selenium can play an important role. It is known that selenium has antioxidative effects in the body and previous studies have shown that selenium may mimic the effect of insulin and increase insulin sensitivity.

Objective: To determine if selenium can protect against the development of type 2 diabetes mellitus. The issues were to determine whether selenium supplementation, dietary selenium intake or plasma selenium concentration could affect the incidence of type 2 diabetes in healthy subjects.

Search strategy: The collection of data was performed in the National Library of Medicine, PubMed. The keywords that were used at start were “selenium AND diabetes mellitus type2”. Other keywords that were combined were diabetes, blood glucose, hyperglycemia, serum selenium and selenium supplementation.

Selection criteria: The inclusion criteria were RCT or longitudinal epidemiological studies, studies with the onset of type 2 diabetes as an endpoint, subjects who did not have type 2 diabetes at baseline and studies that examined dietary selenium intake, selenium supplementation or plasma selenium concentrations. The exclusion criteria were reviews, cross sectional studies, case control studies, other types of diabetes than type 2, studies that have examined selenium together with other antioxidants and factors, studies that only examined the relationship between selenium and blood glucose levels, studies that had inadequate follow-up or were written in other languages than English and Swedish.

Data collection and analysis: Three studies were selected for the final analysis, one RCT and two cohort studies. These three were examined under review templates taken from SBU and the Department of Clinical Nutrition, Gothenburg University. This resulted in a probative value for each study. The strength of evidence for the chosen endpoint was determined according to GRADE evidence summary form.

Main results: The study which examined the effect of selenium supplementation compared with placebo showed an increased incidence of type 2 diabetes in the intervention group. The study which examined dietary selenium intake showed that subjects with the highest selenium intake at baseline had an increased incidence of type 2 diabetes after 16 years of follow-up. The third study which examined plasma selenium concentrations found that low plasma selenium concentration was a risk factor of developing type 2 diabetes. The strength of evidence for the chosen endpoint, for all the three studies, was set to very low (+).

Conclusions: In the current situation there is insufficient evidence to say that selenium protects against the development of diabetes mellitus type 2.

Förkortningar

IGT	Impaired Glucose Tolerance
RCT	Randomized Controlled Trial
WHO	World Health Organization
DM2	Diabetes Mellitus typ 2
mmol	Millimol
L	Liter
FFQ	Food Frequency Questionnaire
p	Probability
RR	Relativ Risk
OR	Odds Ratio
HR	Hazard Ratio
CI	Konfidensintervall
n	Populationsstorlek/mängd
I	Interventiongrupp
K	Kontrollgrupp
SD	Standardavvikelse
BMI	Body Mass Index
E	Exponeringsgrupp
GLUT-4	Glucose transporter type 4

Innehållsförteckning

1. Introduktion.....	2
1.1 Bakgrund.....	2
1.2 Problemformulering	4
2. Metod	5
2.1 Sökteknik.....	5
2.2 Inklusions- och exklusionskriterier	5
2.3 Datainsamlingsmetod	6
2.4 Databearbetning	6
2.5 Kvalitetsgranskning och analys.....	7
2.6 Gradering enligt GRADE.....	7
3. Resultat	8
3.1 Artiklarnas resultat	8
3.2 Kvalitetsgranskningens resultat.....	10
3.3 GRADE	10
4. Diskussion.....	11
4.1 De ingående studiernas begränsningar	11
4.2 Översiktens begränsningar	13
4.3 Slutsatser	14
Referenslista.....	15

Bilagor

1. SBU granskningsmall RCT
2. Gransknings- och dataextraktionsmall för kohortstudier
3. Kriterier för bevisvärde
4. Sammanfattande evidensformulär

1. Introduktion

1.1 Bakgrund

Diabetes är en kronisk sjukdom som uppstår när bukspottkörteln inte kan producera tillräckligt med insulin eller när kroppen inte kan använda det insulin som produceras på ett effektivt sätt (1). Det finns två huvudsakliga typer av diabetes, typ 1 och typ 2. Vid typ 1 diabetes har bukspottkörteln slutat att producera insulin eller producerar alldeles för lite än vad som krävs för överlevnad. Vid typ 2 diabetes svarar kroppen sämre på det insulin som produceras (2). I denna översiktsartikel är det diabetes typ 2 som granskas. Den egentliga orsaken till varför diabetes typ 2 uppstår är okänd men den föregås alltid av insulinresistens. Insulinresistens kan i sin tur uppkomma av flera olika anledningar, bland annat om diabetes typ 2 förekommer i familjen, övervikt, kronisk stress, brist på fysisk aktivitet (2) eller oxidativ stress som skadar betacellerna (3, 6, 7).

Insulin är ett hormon som bland annat reglerar blodsockret i kroppen. När inte tillräckligt med insulin produceras eller när insulinet är ineffektivt kan inte glukos tas upp av cellerna i kroppen, vilket leder till ökade glukosnivåer i blodet som inte bara kan leda till diabetes typ 2 utan också skada blodkärl och nerver i kroppen (2). En ökad glukoskoncentration från 2 mmol/L till 10 mmol/L har hos råttor setts ge en fördubblad produktion av fria radikaler (3). Vid insulinresistens föreligger, förutom höga nivåer av glukos, även höga nivåer av insulin i kroppen. Mekanismen bakom detta kan bero på att det samtidigt cirkulerar höga nivåer av fria fettsyror som hämmar GLUT-4 inne i cellen att komma ut till cellytan (3). GLUT-4 är ett transportprotein som krävs för att glukos ska tas upp i cellen, GLUT-4 aktiveras i normala fall när insulin binder till sin receptor. När inte GLUT-4 kommer ut till cellytan hämmas insulinets signalering och detta leder till att ingen glukos tas upp och att glukosnivåerna i blodet stiger. Betacellerna i bukspottkörteln känner av glukosstegringen och producerar därmed mer insulin, så att glukos teoretiskt sett ska kunna tas upp, vilket ger höga insulinnivåer (4). För att diagnosen diabetes typ 2 ska kunna ställas ska personen i fråga, enligt WHO, ha en blodglukoskoncentration i plasma på mer än 7,0 mmol/L i fastande tillstånd eller mer än 11,1 mmol/L två timmar efter glukosbelastning. Nedsatt glukostolerans, IGT, föreligger vid blodglukoskoncentration i plasma på mindre än 7,0 mmol/L i fasta och vid 7,8–11,1 mmol/L två timmar efter glukosbelastning (5).

I dag har 220 miljoner människor diabetes världen över och 90 % av dessa har diabetes typ 2 (1). Därför är forskningen om hur sjukdomen ska kunna förebyggas mycket viktig och många olika teorier kring detta finns. Eftersom sjukdomen har en koppling till oxidativ stress är en teori att selen kan spela en viktig roll då spårämnet har antioxidativa effekter i kroppen (6, 7).

Selen är ett essentiellt spårämne och förekommer i alla vävnader i kroppen och har biologiska funktioner då det ingår i så kallade selenoproteiner exempelvis glutationsperoxidase (8, 9). Glutationsperoxidase verkar tillsammans med andra enzymer och underlättar omvandlingen av väteperoxid till vatten och alkohol i mitokondrien och skyddar på så sätt vävnader i kroppen mot oxidativa skador orsakade av fria radikaler, där ibland väteperoxid (6-10). En djurstudie gjord av Fridlyand et al. visar att fria radikaler, under oxidativ stress, kan öka insulinresistensen och påverka betacellsfunktionen (11). En annan studie visar att ett starkt positivt samband föreligger mellan glutationsperoxidaseaktiviteten och insulinresistens hos gravida icke-diabetiker (12).

Ett intag på 30-40 mikrogram selen per dag är nödvändigt för att glutationsperoxidase ska kunna upprätthålla optimal aktivitet i serum. Ett högre intag på 120 mikrogram per dag ger

maximal effekt även i övriga vävnader. Däremot är det oklart om ett sådant högt intag krävs för optimal hälsa (8). I Sverige och övriga Norden ligger rekommendationerna för selen på 40 mikrogram per dag för kvinnor och 50 mikrogram per dag för män (8, 9). Detta kan jämföras med de rekommenderade intagen för övriga Europa och USA som ligger på 55 mikrogram per dag både för kvinnor och för män (6, 8, 10).

Mängden selen i livsmedel varierar mycket mellan olika typer av livsmedel och mellan samma livsmedel men från olika länder. Selenhalten i de svenska jordarna är låg vilket gör att vegetabilier odlade i Sverige är selenfattiga. Vegetabilier odlade i norra USA har istället högt innehåll av selen. Det spelar alltså stor roll var grödan är odlad samt var, hur och på vad djuren är uppfödda (6-10). Livsmedel som är rika på selen är fisk, skaldjur, vilt och inälvsmat. De största källorna till selen i svensk kost är kött, fisk, mjölk, ägg och ost (7-9). Av mängden selen i kosten upptas ca 70-90% och den upptagna mängden påverkas inte av de befintliga selennivåerna i kroppen (9).

Sveriges befolkning ligger lägst i intag av selen bland de nordiska länderna och får i genomsnitt i sig 40 mikrogram per dag medan befolkningen i Finland och Island får i sig uppemot 90 mikrogram (8, 9). I USA ligger intagen mellan 80-150 mikrogram per dag (6, 10). Ett för högt intag av selen är ovanligt men kan förekomma i områden där selenhalten i jorden är hög (9). Höga blodnivåer av selen, runt 100 mikrogram per deciliter, kan leda till selenosis. Effekter av selenosis är nagel- och hårförändringar, problem från mag-tarmområdet, metallsmak i munnen, vitlöksdoft från svett och utandningsluft, trötthet samt skador på nerver och lever (8-10). Grundat på dessa toxiska effekter av selenosis finns det en övre gräns för selenintag. I Norden är den gränsen satt till 300 mikrogram per dag medan den i USA ligger på 400 mikrogram per dag (6, 8-10). Långvarigt högt selenintag, över rekommendationerna, har hos möss visat att selen kan verka som pro-oxidant och skada organ i kroppen (13).

Selen förekommer i flera olika former, både i animaliska och vegetabiliska produkter (6, 8, 9). Oorganiska former som selenit och selenat är vanligare i kosttillskott och supplementering. Dessa oorganiska former är sämre på att höja serum-selennivåerna men kan fortfarande påverka aktiviteten hos glutationsperoxidase effektivt (8). Tidigare studier har visat att selen både kan ha positiva och negativa effekter i kroppen. Positiva effekter har bland annat påvisats i djurstudier av Sheng och Stapelton. Dessa forskare har sett att selensupplementering skulle kunna ha positiva effekter på glukosomsättningen, där selen tros antingen kunna härma insulinets effekter eller öka insulinkänsligheten i kroppen (13-15). Även på människor har positiva effekter setts då patienter som redan har diabetes studerats och resultatet blev då att supplementering med selen kan förebygga vaskulära komplikationer (16). Forskning har också visat att diabetespatienter kan ha lägre nivåer, ibland även brist, på selen jämfört med friska personer (17-19). Negativa effekter har bland annat setts i ett antal studier gjorda på råttor som visat att selenit och selenat kan öka insulinresistensen och inducera en katabol reaktion i muskeln. Detta kan i sin tur leda till glykogenutarmning och ge ökad förekomst av glykolys (13, 20, 21). Två tvärsnittsstudier av Laclaustra samt Bley visar att höga selenkoncentrationer i blodet på människor var associerade med högre prevalens av diabetes och högre fasteblodsocker (22, 23). Samtidigt fann Algotar i sin randomiserade kontrollerade prövning inte något samband mellan selensupplementering och ändrade glukosnivåer i blodet (24). Algotar undersökte dock inte insjuknandet i typ 2 diabetes.

1.2 Problemformulering

Typ 2 diabetes är en utbredd folksjukdom över hela världen och det finns vissa teorier om att det skulle finnas en koppling till oxidativ stress. Sjukdomen kräver stora resurser inom vården och forskningen kring dess etiologi och prevention är omfattande (25). En teori som förekommit är att antioxidanter skulle kunna förhindra insjuknandet av typ 2 diabetes. Det är här selen kommer in i bilden då spårämnet har antioxidativa effekter i kroppen (8, 9). Frågan är om selen, i egenskap av antioxidant, skulle kunna påverka utvecklingen av typ 2 diabetes och i vilken utsträckning i så fall. På senare tid har en del nya studier publicerats inom området och det saknas idag en sammanställning av "best available evidence" som tar med de nytilkomna studierna. Hur bra är dessa nya studier? Vad visar denna nya forskning? Och kan denna forskning överföras till klinisk relevanta åtgärder inom vården?

1.3 Syfte

Syftet med denna översiktsartikel är att sammanställa de studier som finns inom området och på så sätt ta reda på om selen kan skydda mot utvecklingen av typ 2 diabetes.

1.4 Frågeställningar

- Påverkar selensupplementering risken att utveckla typ 2 diabetes hos friska individer?
- Finns det ett samband mellan selenstatus och risken att utveckla typ 2 diabetes hos friska individer?
- Finns det ett samband mellan kostintag av selen och risken att utveckla typ 2 diabetes hos friska individer?

2. Metod

Arbetet med denna forskningsöversikt inleddes med en litteratursökning via flera sökmotorer som redovisas nedan. Processen fortsatte med en bedömning av bästa tillgängliga evidens samt en granskning av de framtagna originalartiklarna för att slutligen försöka besvara de, på förhand bestämda, frågeställningarna.

2.1 Sökteknik

Datinsamlingen till denna forskningsöversikt pågick mellan 17/2 och 2/3 2011 och inleddes med en sökning på "selenium" och "diabetes". Sökningen genomfördes i den medicinska databasen PubMed genom att kombinera dessa två sökord med den boeliska sökoperatorm AND. Avgränsningarna "Humans" och "RCT" adderades till dessa tre sökord vilket resulterade i 13 träffar. För att hitta mer medicinskt korrekta sökord gjordes en översättning i Svensk MeSH där orden "diabetes mellitus type 2" och "selenium" kom upp. Även här användes sökoperatorm AND för att kombinera sökorden och inledningsvis användes avgränsningarna "Humans" och "RCT" i PubMed. Denna sökning resulterade i nio träffar. Därefter togs "RCT" bort som avgränsning och en ny sökning gjordes på samma sökord som tidigare vilket resulterade i 39 träffar.

Nya sökord hittades vid genomläsning av abstrakt i relevanta artiklar och nya studier hittades genom en manuell genomsökning i referenslistor, så kallade sekundärsökningar. Olika kombinationer av följande sökord användes under resterande sökningar i PubMed: Selenium, hyperglycemia, blood glucose, diabetes, serum selenium och selenium supplementation. Samma sökord användes även i sökmotorerna Scopus och Cochrane, dock utan nya artikelfynd av värde för de aktuella frågeställningarna.

Även en sökning på Google gjordes med sökorden "selen diabetes" vilket resulterade i ytterligare en studie som hittades i referenslistan i en populärvetenskaplig artikel. För mer detaljerad information om valda sökord och antal träffar, se tabell 1.

2.2 Inklusions- och exklusionskriterier

De inklusionskriterier som antogs var:

- Randomiserade kontrollerade prövningar eller longitudinella epidemiologiska studier
- Studier som haft insjuknande i typ 2 diabetes som effektmått
- Populationer friska från typ 2 diabetes vid baseline
- Studier som undersökt kostintag av selen, selensupplementering eller selenstatus i blod

De exklusionskriterier som antogs var:

- Reviews
- Tvärsnittsstudier
- Fall-kontrollstudier
- Studier gjorda på andra typer av diabetes mellitus än just typ 2
- Studier som undersökt selen ihop med andra antioxidanter och därmed inte kan uttala sig specifikt om selens effekt
- Studier på selen i samband med andra bifaktorer t.ex. vegankost, zinktillskott
- Studier som endast undersökt sambandet mellan selen och blodglukosnivåer

- Studier med otillräcklig uppföljning
- Studier skrivna på andra språk än engelska eller svenska i fulltext

2.3 Datainsamlingsmetod

Hur datainsamlingsmetoden gått till väga redovisas i tabell 1.

Tabell 1 - översikt av litteratursökningen

Databas	Datum	Sökord	Avgränsning	Antal träffar	Antal utvalda artiklar	Studier till analys
PubMed	17/2	Selenium AND diabetes	- Humans - RCT	13	2	1
PubMed	17/2	Selenium AND diabetes	- Humans - Review	62	2	
PubMed	24/2	Selenium AND Diabetes Mellitus, type 2	- Humans	39	2	1
PubMed	24/2	Selenium AND Diabetes Mellitus, type 2	- Humans - RCT	9	1	
PubMed	2/3	Selenium AND blood glucose AND diabetes	- Humans - RCT	8	1	
Google	22/2	Selen diabetes		336 000	*	1
Sekundär-sökning		Akbaraly			1	
Totalt antal studier					9	3

*<http://www.livestrong.com/article/285133-selenium-supplementation-diabetes/>

2.4 Databearbetning

De primära avgränsningarna som användes i litteratursökningen var "Humans" och "RCT"-studier. Då "RCT" togs bort som avgränsning dök det upp fler studier av värde men med varierande studiekvalité. Då dessa studier, med endast "Humans" som begränsning, skulle bedömas adderades ytterligare ett antal kriterier för att studien skulle bli vald.

Första urvalet av artiklar gjordes genom en bedömning av titel och abstrakt för att kontrollera att studien berörde det önskade ämnet och överensstämde med denna översikts frågeställningar. Detta arbete resulterade i nio artiklar. Därefter bedömdes studiernas originalartiklar utefter ett antal inklusions- och exklusionskriterier som arbetats fram för att hitta bästa möjliga evidens. Under detta arbete exkluderades totalt sex studier, dessa var studier som berörde ämnet och syftet men som inte höll tillräckligt hög kvalitet eller relevans för att tas med i analysen. Slutligen återstod alltså tre studier som uppfyllde inklusionskriterierna och som därmed kvalificerades för att ingå i analysen.

2.5 Kvalitetsgranskning och analys

Bland de tre studier som valts ut för analys fanns en RCT och två kohortstudier. Då studierna skulle granskas valdes granskningsmall efter respektive studiedesign. Granskningsmallen för RCT-studien hämtades från Statens beredning för medicinskt underlag, SBU, medan granskningsmallar för kohortstudierna försågs av Avdelningen för klinisk näringslära vid Göteborgs Universitet, se bilaga 1 och 2. Med hjälp av mallarna bedömdes bland annat vald studiepopulation, studiedesign, kontrollgrupp, blindning, bortfall, effektmått, resultat, power, relevans samt studiens translationella värde. Därefter bedömdes studiernas interna och externa validitet. Studierna granskades först enskilt enligt mallarna följt av en diskussion mellan uppsatsförfattarna för att slutligen komma fram till ett bevisvärde för varje enskild studie. De kriterier som behövde uppfyllas för respektive bevisvärde redovisas i bilaga 3. Vad de olika studierna kommit fram till och deras bevisvärde redovisas i resultatet.

2.6 Gradering enligt GRADE

Då effektmåttets evidensstyrka skulle bestämmas användes GRADEs sammanfattande evidensformulär, se bilaga 4. Med hjälp av detta formulär gjordes bland annat bedömningar på; intern- och externvaliditet, överensstämmelse mellan studierna, precisionen i data, osäkerhet i underlaget och effektstorlek. Effektmåttets styrka kan anta följande mått:

- *Hög* (++++)
- *Måttlig* (+++)
- *Låg* (++)
- *Mycket låg* (+)

3. Resultat

3.1 Artiklarnas resultat

Samtliga tre studier som togs med i den slutliga analysen undersökte insjuknande i typ 2 diabetes prospektivt, även om en av studierna som togs med hade IGT, nedsatt glukostolerans, som effektmått tillsammans med insjuknandet i typ 2 diabetes. Resultaten från de olika studierna redovisas i tabell 2.

Resultatet från RCT-studien visade att de deltagare i östra USA som fått selen-supplementering med 200 mikrogram per dag under 7,7 år hade en högre kumulativ risk att utveckla typ 2 diabetes jämfört med de som fick placebo. Insjuknandet i diabetes mättes enligt självrapportering, sjukhusjournaler och läkemedelslistor. Avsaknaden av fördelaktiga effekter av selen-supplementering kvarstod även efter justering för ålder, kön, rökning och BMI. Författarna hittade även ett dos-responssamband som visade en statistisk signifikant ökad risk för typ 2 diabetes mellan de med lägst och de med högst plasma-selennivåer vid baseline. Samtliga personer i studien följdes upp men den självrapporterade följsamheten till behandlingen redovisas vara 79,3%. (26)

Resultatet från den prospektiva kohortstudien från Italien visade att de kvinnorna med högst selenintag vid baseline hade en ökad risk att insjukna i typ 2 diabetes efter 16 år jämför med de med lägst selenintag. Insjuknandet i diabetes diagnostiserades enligt självrapportering, sjukhusjournaler och läkemedelslistor. De kvinnor som utvecklade typ 2 diabetes under studiens gång var vid baseline i genomsnitt äldre, hade högre vikt, var lägre utbildade, konsumerade mer animaliskt protein, drack mindre alkohol och hade kommit in i klimakteriet i större utsträckning än de kvinnor som inte insjuknade i typ 2 diabetes. Även efter justering för dessa variabler kvarstod en signifikant ökad risk för kvinnor med högt selenintag vid baseline ($p < 0,005$). Författarna hittade även ett dos-responssamband mellan selenintag och risk för typ 2 diabetes, där en ökad risk för att insjukna i typ 2 diabetes sågs för varje 10 mikrogram selen per dag som kvinnorna fick i sig. Studien hade ett bortfall på 20,9%. (27)

Resultatet från den sista studien, den prospektiva kohortstudien från Frankrike, undersökte utvecklingen av dysglykemi hos en äldre population. Blodglukoskoncentrationen mättes för att ställa diagnos och författarna valde att definiera dysglykemi som förekomst av IGT eller diabetes typ 2 enligt WHO:s definitioner. Författarna undersökte sambandet mellan plasma-selennivåer vid baseline och utvecklingen av dysglykemi. Under den nioåriga uppföljning utvecklade 98 personer IGT och 29 personer typ 2 diabetes av de 1162 som kom med i studien vid baseline. Hos män såg författarna att ju lägre selennivåer de hade vid baseline, desto större var förekomsten av dysglykemi. Innan justering för olika variabler visade detta samband en signifikant skillnad men efter justeringar för bl.a. ålder, utbildning, rökning, alkohol, BMI, blodtryck, blodfetter och historia av hjärtkärlsjukdom så försvann den signifikanta skillnaden och blev istället "marginell signifikant". Detta hade författarna valt att definiera som $0,05 > p < 0,10$. Hos kvinnor sågs inget samband mellan insjuknande i typ 2 diabetes och plasma-selennivåer. Bortfallet i denna studie redovisas till 45,4% varav 19,2% av detta bortfall förklaras av dödsfall. (28)

Tabell 2 – Beskrivning av artiklarnas resultat

Författare	Land År	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention	Insjuknande i DM2 RR (CI)	Övrigt	Bevisvärde
Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF et al.	USA 2007	Sekundär analys av RCT Dubbelblind	n=1202 I: 63,4 år (m) 74 % män K: 63,0 år (m) 75 % män	200 µg selen tillskott/dag eller placebo under en genomsnittlig uppföljning på 7,7 år (SD 2,7)	I: 4,8 % K: 3,2 % RR: 1,50* (0,98–2,30) HR: 1,55** (1,03–2,33) <i>p</i> = 0,03	Dos-respons samband mellan serumselen och insjuknande i DM2 RR = 2.40* (1.14–5.39) HR = 2.70** (1.30–5.61) <i>p</i> = 0,008	Medelhögt
Stranges S, Sieri S, Vinceti M, Grioni S, Guallar E, Laclaustra M, Muti P, Berrino F, Krogh V	Italien 2010	Prospektiv sekundär kohort	n=7182 kvinnor E: 46,9 år (m) Selenintag: 75,1 µg/d K: 47,3 år (m) Selenintag: 41,7 µg/d	Mätning vid baseline av selenintag via kosten hos kvinnor med hjälp av FFQ. Uppföljning efter i genomsnitt 16 år	E: 1,1 % K: 0,45 % OR: 2,39 (1,32- 4,32) <i>p</i> = 0,005	Dos-respons samband mellan selenintag och insjuknande i DM2 OR: 1,29 (1,10–1,52)	Medelhögt
Akbaraly T. N, Arnaud J, Rayman M. P, Hininger-Favier I, Roussel A. M, Berr C, Fontbonne A	Frankrike 2010	Prospektiv longitudinell sekundär kohortstudie	n=1162 59-71 år E: 1.32 µmol/L K: 0,9 µmol/L	Förhållandet mellan skillnader i plasma selenkoncentrationen vid baseline och utveckling av dysglykemi (IGT+DM2) undersöktes under 9 år	2,5 % Totalt: 127 nya fall av dysglykemi DM2: 29 nya fall 29/1162 = 2,5 %	Insjuknande i dysglykemi = 10,9 % Risken för dysglykemi hos män, E jämfört med K: HR: 0,5 (0,24–1,04)	Lågt
GRADE					Mycket låg (+)		

I = Interventionsgrupp
HR = Hazard Ratio
m = medelvärde

E = Exponeringsgrupp
OR = Odds Ratio
FFQ = Food Frequency Questionnaire

RR = Relativ Risk
n = Populationsstorlek

DM2 = Diabetes Mellitus typ 2
IGT = Impaired Glucose Tolerance
* Innan justering

SD = Standardavvikelse
p = Sannolikhet
** Efter justering

K = Kontrollgrupp
CI = Konfidensintervall

3.2 Kvalitetsgranskningens resultat

Stranges RCT-studie bedömdes enligt granskningsmallen hålla ett medelhögt bevisvärde. Även om studien är en RCT finns negativa aspekter så som dålig följsamhet samt att studien är en sekundäranalys. Författarna i studien har även använt sig av självrapporterat insjuknande i typ 2 diabetes vilket bedöms sänka bevisvärdet. Till studiens fördel finns faktorer som att den är en blindad RCT med placebo och att den saknar bortfall. (26)

Stranges kohortstudie bedömdes även den hålla ett medelhögt bevisvärde enligt granskningsmallen. Brister i denna studie bedömdes bland annat vara ett stort bortfall, att studien är en sekundär analys och att författarna dessutom inte valt att redovisa validiteten hos FFQ:n. Studiens positiva aspekter är att uppföljningen är mycket lång, 16 år, och att bortfallet på 20,9% då bedöms som överkomligt. Författarna har dessutom justerat för en rad viktiga confounders. (27)

Akbaralys kohortstudie bedömdes ha lågt bevisvärde baserat på ett flertal brister enligt granskningsmallen. Studiens bortfall var mycket stort, 45 %, vilket anses vara oacceptabelt stort. Författarna redovisar dessutom inte vad en stor del av bortfallet beror på. Ytterligare svagheter i studien är att resultatet inte redovisas på ett klart och tydligt sätt samt att författarna har valt att själva ange resultatet i form av en ”marginell signifikans”. (28)

3.3 GRADE

Avslutningsvis bedömdes även översiktens effektmått enligt GRADE-kriterierna där resultatet blev att evidensstyrkan för det valda effektmåttet är mycket låg (+), se tabell 2. Detta baseras bland annat på bristande intern validitet, heterogenitet i materialet, viss osäkerhet i den externa validiteten och en del problem med precisionen i data. Detta betyder att skattningen av effekten är mycket osäker och att den därmed inte kan påvisa om selen skulle förhindra insjuknande i typ 2 diabetes.

4. Diskussion

4.1 De ingående studiernas begränsningar

Diskussionen inleds med att belysa det faktum att resultaten från de tre studier som analyserats pekar åt olika håll. I studien från Akbaraly et al, som undersökte plasmaselennivåer i blod och utvecklingen av dysglykemi, blev resultatet att låg selenstatus vid baseline var en riskfaktor för att utveckla dysglykemi (28). Stranges båda studier visar istället att höga selenintag, antingen via kost eller via supplementering, ökar risken för att insjukna i typ 2 diabetes (26, 27). Dessutom visar båda Stranges studier ett dos-responssamband. Det finns studier som styrker bägge uppfattningarna, men som inte inkluderats i översikten eftersom de inte uppfyllt våra inklusions- och exklusionskriterier. Till att börja med kan det konstateras att det endast är djurstudier som styrker de fynd som Akbaraly gjorde i sin studie. Två tvärsnittsstudier från Laclaustra och Bleys med kollegor styrker det dos-responssamband som Stranges hittat, nämligen att höga selenivåer skulle vara en riskfaktor. Båda författarna såg att höga selenkoncentrationer var associerade med högre prevalens av diabetes och högre fasteblodsocker (22, 23). Ett flertal andra studier har inte visat på några effekter alls av selen på utvecklingen av typ 2 diabetes. Ett exempel är Algotar med kollegor som undersökte selensupplementering med 200 mikrogram per dag, 800 mikrogram per dag eller placebo och deras effekt på glukosnivåerna i blodet (24). Ett annat exempel är Lippman som i sin RCT inte heller hittade någon signifikant ökad risk för att insjukna i typ 2 diabetes. Författarna i den studien undersökte supplementering med 200 mikrogram selen per dag under en uppföljningsperiod på sju till tolv år (29). Det bör tilläggas att det primära effektmåttet i studien inte var att undersöka insjuknande i typ 2 diabetes samt att studien tvingades avbrytas i förtid (29). Dessa resultat styrks även av Czernichow som undersökte om en daglig kapsel bl.a. innehållande 100 mikrogram selen skulle ha någon påverkan på fasteplasmaglukos (27). Inte heller Czernichow fann någon signifikant skillnad i fasteplasmaglukos efter 7,5 år (30). Det finns alltså tre studier som inte visar på något samband, fyra studier som tyder på ökad risk att insjukna i diabetes typ 2 och en studie som tyder på minskat insjuknande. Ett material där resultaten saknar överensstämmelse och heterogeniteten är påtaglig.

En annan företeelse som måste belysas är de svagheter som finns i mätmetoderna som använts, både vid mätning av insjuknande i diabetes typ 2 och av selenintag via kosten. Endast i Akbaralys studie(28) mättes fasteblodsocker för att ställa diagnoserna enligt WHO's kriterier. I Stranges studier valde författarna att diagnostisera sjukdomen via självrapportering och läkemedelslistor (26, 27). Detta kan ha bidragit till underdiagnostisering av diabetessjukdomen, risken finns att flera av deltagarna hade diabetes utan att veta om det, då de inte uppsökt läkare för att mäta sitt blodsocker. I Stranges kohortstudie, där selenintaget via maten mätts med hjälp av FFQ, uppstår frågor kring validiteten hos detta instrument. Det kan mycket väl ha varit så att de personer som svarade på dessa frågor inte gav helt ärliga svar då mat alltid är ett känsligt ämne. Alternativet till FFQ skulle vara att deltagarna fick göra en aktuell matdagbok istället för att försöka minnas vad de ätit. Dessa fel skulle dock kvarstå även vid användning av matdagbok. Även om de angivna matintagen stämmer, går det då med säkerhet att lita på att seleninnehållet i maten stämmer överens med vad de egentligen fick i sig? Som granskare av studien måste det litas på att uträkningarna som gjorts är de bästa som finns att tillgå i nuläget, men visar de det verkliga intaget?

Ytterligare en svaghet i det vetenskapliga underlaget är att många av de studier som finns på området gjorts som sekundära analyser, där det primära syftet med studierna alltså inte har varit att mäta sambandet mellan selen och insjuknande i typ 2 diabetes. Det gör att frågan hur

trovärdiga dessa resultat är dyker upp. Hade urvalet sett annorlunda ut om studierna från början varit avsedda att undersöka just selens effekt på insjuknande i typ 2 diabetes? Hade studierna haft längre uppföljningstid, större urval och bättre mätmetoder om de varit designade för att på bästa möjliga sätt kunna påvisa en effekt om det verkligen finns någon, alltså undvika typ II-fel? Eftersom det inte funnits tillräckligt många studier av bra kvalitet som haft den här översiktens frågeställning som primärt effektmått, har studier gjorda som sekundära analyser tvingats ingå. Även bland dessa sekundära analyser har underlaget varit tunt, t.ex. hittades bara en stor RCT som stämde med inklusions- och exklusionskriterierna och som därmed kunde tas med i evidensbedömningen (27). Nästa begränsning blir då att två observationsstudier har ingått i analysen.

Vid observationsstudier finns det många påverkningsvariabler att ta hänsyn till innan forskarna kan säga att resultaten med säkerhet baserat sig på det de önskat studera. I den här översikten, med två kohortstudier som undersökt insjuknandet i typ 2 diabetes, är det viktigt att ta hänsyn till faktorer som ålder, utbildning, rökning, alkohol, BMI, blodtryck och lipidstatus (4) men även saker som användning av "otillåten" selensupplementering under studiegången, arv för typ 2 diabetes, fysisk aktivitet och viktförändringar. I kohortstudien från Akbaraly försvann t.ex. signifikansen i resultatet efter att de justerat för livsstilsfaktorer, hjärt-kärlsjukdomar, BMI, hypertoni och blodfetter och blev då istället bara marginellt signifikant (28). Att författarna själva bestämmer en marginell signifikans ses som ett minus. Det betyder att det inte fanns någon etablerad signifikant skillnad mellan grupperna utan att det kanske bara är ett sätt för författarna att få redovisa ett positivt resultat.

En annan sak som är värd att lyftas fram är risken för toxiciteten vid höga selenintag. Vid höga selenintag ökar aktiviteten hos glutationsperoxidase, för att optimera aktiviteten krävs ett intag runt 30-40 mikrogram selen per dag (8). Vad som är ett stort frågetecken fortfarande är vad selen har för effekt i vår kropp vid högre intag. Är det negativt eller positivt? Även de rättstudier som försökt svara på denna fråga ger olika resultat, ett antal studier visar att selen i supplementering kan ha pro-diabetisk effekt genom att selen ökar insulinresistensen (20, 21). Andra studier visar istället att supplementering med selen snarare har en anti-diabetisk effekt då selen i kroppen hämmar insulin och påverkar glukosmetabolismen positivt (14, 15). De människostudier som gjorts av bland annat Lippman och Stranges (26, 29) undersökte selentillskott på 200 mikrogram och uppmärksammade ett ökat insjuknande i typ 2 diabetes, även om studien från Lippman inte visade en signifikant ökning. Studien från Lippman avbröts i förtid och en av anledningarna till detta var att ett ökat insjuknande uppmärksammades och att selens effekter vid supplementering under lång tid är outforskat. Stranges RCT-studie gjordes på en befolkning som hade ett genomsnittligt intag på 90 mikrogram selen per dag (26) och tillskotten på 200 mikrogram utöver detta gör att dessa deltagare kommer upp i gränsen för vad som anses toxiskt i Norden, 300 mikrogram. Kanske kan detta vara en anledning till att studiens resultat blev att ett för högt selenintag snarare ger diabetes än skyddar? Vad vi vet från litteraturen är att selen har ett snävt terapeutiskt fönster och det kan vara värt att diskutera skillnaderna mellan de olika övre gränserna. Kan det vara så att USA har en för hög övre gräns med tanke på Stranges resultat? Det är dessutom känt att selenhalterna i jorden i USA är betydligt högre än i Europa och även mellan länderna i Europa skiljer sig selenhalterna åt (6, 8-10). När då jämförelser mellan olika studier görs i ett försök att komma fram till en gemensam slutsats kan studiens ursprungsland vara en viktig faktor att ta hänsyn till.

4.2 Översiktens begränsningar

Svagheter i den här översikten har också varit att två av studierna är gjorda av samma författare. Båda Stranges studier visar på samma resultat, att höga selenintag ger ökad risk att insjukna i diabetes typ 2. Däremot är studierna gjorda i olika geografiska områden, med olika studiedesign och med olika exponering. RCT-studien gjordes först och hade som syfte att undersöka om selensupplementering kan skydda mot diabetes typ 2. Därför anses det inte som rimligt att författarna medvetet skulle vilja påverka resultaten i motsatt riktning utan misstänker istället att den ursprungliga RCT-studien väckt ett intresse hos författaren som resulterat i ytterligare en studie. Vidare finns en annan svaghet i översikten då flera olika frågeställningar använts som är svåra att besvara med endast ett svar. Eftersom ämnet visade sig ha så tunt vetenskapligt underlag beslutades det att lämna den ursprungliga frågeställningen, om selensupplementering kan skydda mot utvecklingen av typ 2 diabetes, till att vidga den genom att även studera selenstatus och selenintag via kosten. Detta beslut gjorde det lättare att hitta fler relevanta och välgjorda studier, samtidigt som det nu blir svårt att dra någon specifik slutsats om selen. För att nu kunna uttala sig om selens effekt får detta ske för var och en av studierna enskilt. Denna svaghet kan antingen läggas på formuleringen av frågeställning eller på det faktum att det inte finns ett tillräckligt stort underlag på just selensupplementering för att resultera i en stor översikt. Studien från Akbaraly et al (28) får stå som ensamt underlag då vi besvarar frågeställningen, finns det ett samband mellan selenstatus och risken att utveckla typ 2 diabetes hos friska individer. Studien har ett flertal brister, bland annat är bortfallet mycket stort. Ett bortfall på 45 %, även om 19 % förklaras av dödsfall, är oacceptabelt stort, dessutom redovisar inte författarna vad det resterande bortfallet beror på. Det gör det svårt att generalisera resultaten till den tänka populationen (32). Detta är också en av anledningarna till att studien fått lågt bevisvärde tillsammans med svagheten att de själva anger resultatet som "marginellt signifikant". Med dessa brister finns det inte tillräckligt med underlag för att kunna besvara frågeställningen.

Kohortstudien från Stranges et al får stå som ensamt underlag för att besvara frågeställningen, finns det ett samband mellan selenintag via kosten och risken att utveckla typ 2 diabetes. Denna studie hade också brister, bland annat var bortfallet 20,9 % och författarna har dessutom inte valt att redovisa validiteten hos FFQ:n. Trots detta får studien ett medelhögt bevisvärde eftersom uppföljningen är mycket lång och ett bortfall på 20,9 % anses då som mer acceptabelt. Författarna i studien har också justerat för många viktiga påverkningsvariabler, så kallade confounders, samt visat på ett dos-responssamband vilket gör att studien inte fått ett lågt bevisvärde. Enligt denna studie hade kvinnor med högt selenintag via kosten ökad risk att insjukna i typ 2 diabetes, men eftersom det saknas ytterligare vetenskapligt underlag som styrker detta så kan inte några slutsatser som besvarar frågan dras.

RCT-studien från Stranges et al får stå som ensamt vetenskapligt underlag då frågeställningen, finns det ett samband mellan selensupplementering och risken att utveckla typ 2 diabetes besvaras. Samtliga personer följdes upp i studien men den självrapporterade följsamheten till interventionen, 79,3%, var desto sämre. Dock finns kanske en förståelse för att följsamheten är dålig, då studien pågick under hela 7,7 år och att deltagarna under denna tid skulle ta selentillskott varje dag. Följsamheten var lika dålig i både selen- och placebogruppen vilket gör risken liten för att den dåliga följsamheten skulle bero på biverkningar av selentillskotten. Anledningen till att studien får medelhögt bevisvärde är kombinationen av dålig följsamhet till behandlingen samt studiens design, då den är en sekundäranalys och har använt självrapporterat insjuknande i typ 2 diabetes. Studien är trots detta en blindad RCT med placebo, saknar bortfall samt visar på ett dos-responssamband

vilket gör att den inte får ett lågt bevisvärde. Enligt denna studie kan alltså selen-supplementering inte skydda mot typ 2 diabetes, tvärtom kan det eventuellt öka risken att insjukna, men eftersom evidensstyrkan är så svag kan inte någon säker slutsats som besvarar frågan dras.

Att besvara den stora frågan, kan selen skydda mot diabetes typ 2, finns det i dagsläget för lite vetenskapligt underlag för att kunna göra. En ny fråga har istället kommit upp, skulle selen kunna öka risken för att insjukna i typ 2 diabetes? Frågan lämnas obesvarad med tillägget att mer forskning krävs, fler stora RCT-studier som undersöker samma mängd isolerad selen-supplementering önskas, med korrekta mätmetoder, med acceptabel uppföljningstid och med noga övervägd selenmängd för att inte riskera att komma upp i toxiska nivåer. Det gäller alltså att vara försiktig med selen-tillskott då risken att komma upp i dessa toxiska nivåer finns, speciellt om populationen som studeras finns i USA och redan har ett högt selenintag via kosten. Risken och vinsten som deltagarna i en studie utsätts för måste vara väl balanserad och etiska aspekter måste beaktas.

4.3 Slutsatser

Syftet med vår översiktsartikel var att ta reda på om selen kan skydda mot utvecklingen av typ 2 diabetes men det finns i dagsläget otillräckligt med underlag för att ge svar på detta. Selen-tillskott kan inte rekommenderas i förebyggande syfte baserat på den RCT som granskats. Selen via kosten tycks inte heller förebygga sjukdomen baserat på den kohortstudie som tas upp här. Slutligen verkar inte heller selenstatus ha någon inverkan på insjuknandet, detta enligt den kohortstudie som undersökt sambandet. Med denna kunskap i ryggen kan det i dagsläget inte sägas att populationen bör öka sitt selenintag i syfte att minska risken för att insjukna i typ 2 diabetes. Detta baserat på den låga evidensstyrkan och det bristande underlaget.

Referenslista

1. who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/.
2. *Clinical Nutrition*. Michael J. Gibney ME, Olle Ljungqvist and Julie Dowsett, editor: Blackwell Science Ltd; 2005.
3. Mueller AS, Mueller K, Wolf NM, Pallauf J. *Selenium and diabetes: an enigma?* Free Radic Res. [Review]. 2009;43(11):1029-59.
4. Peter M. Nilsson AGO, Björn Zethelius. *Metabola syndromet - bakgrund, mekanismer och behandling*. Malmö: Studentlitteratur; 2008.
5. <http://www.who.int/diabetesactiononline/diabetes/basics/en/index4.html>
6. Boosalis MG. *The role of selenium in chronic disease*. Nutr Clin Pract. [Review]. 2008 Apr-May;23(2):152-60.
7. Rayman MP. *The importance of selenium to human health*. The Lancet. 2000;356(9225):233-41.
8. *Nordic Nutrition Recommendations* 2004.
9. Lillemor Abrahamsson AA, Wulf Becker, Gerd Nilsson. *Näringslära för högskolan*: Liber AB; 2006.
10. <http://ods.od.nih.gov/factsheets/selenium>.
11. Fridlyand LE, Philipson LH. *Oxidative reactive species in cell injury: Mechanisms in diabetes mellitus and therapeutic approaches*. Ann N Y Acad Sci. 2005 Dec;1066:136-51.
12. Chen X, Scholl TO, Leskiw MJ, Donaldson MR, Stein TP. *Association of glutathione peroxidase activity with insulin resistance and dietary fat intake during normal pregnancy*. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Dec;88(12):5963-8.
13. Mueller AS, Pallauf J. *Compendium of the antidiabetic effects of supranutritional selenate doses. In vivo and in vitro investigations with type II diabetic db/db mice*. J Nutr Biochem. 2006 Aug;17(8):548-60.
14. Sheng XQ, Huang KX, Xu HB. *New experimental observation on the relationship of selenium and diabetes mellitus*. Biol Trace Elem Res. 2004 Summer;99(1-3):241-53.
15. Stapleton SR. *Selenium: an insulin-mimetic*. Cell Mol Life Sci. 2000 Dec;57(13-14):1874-9.
16. Faure P, Ramon O, Favier A, Halimi S. *Selenium supplementation decreases nuclear factor-kappa B activity in peripheral blood mononuclear cells from type 2 diabetic* Clin Invest. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Jul;34(7):475-81.
17. Rajpathak S, Rimm E, Morris JS, Hu F. *Toenail selenium and cardiovascular disease in men with diabetes*. J Am Coll Nutr. 2005 Aug;24(4):250-6.
18. Kljai K, Runje R. *Selenium and glycogen levels in diabetic patients*. Biol Trace Elem Res. 2001 Dec;83(3):223-9.
19. Navarro-Alarcon M, Lopez GdlSH, Perez-Valero V, Lopez-Martinez C. *Serum and urine selenium concentrations as indicators of body status in patients with diabetes mellitus*. Sci Total Environ. 1999 Mar 22;228(1):79-85.
20. Furnsinn C, Englisch R, Ebner K, Nowotny P, Vogl C, Waldhausl W. *Insulin-like vs. non-insulin-like stimulation of glucose metabolism by vanadium, tungsten, and selenium compounds in rat muscle*. Life Sci. 1996;59(23):1989-2000.
21. Satyanarayana S, Sekhar JR, Kumar KE, Shannika LB, Rajanna B, Rajanna S. *Influence of selenium (antioxidant) on gliclazide induced hypoglycaemia/anti hyperglycaemia in normal/alloxan-induced diabetic rats*. Mol Cell Biochem. 2006 Feb;283(1-2):123-7.

22. Laclaustra M, Navas-Acien A, Stranges S, Ordovas JM, Guallar E. *Serum selenium concentrations and diabetes in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004*. Environ Health Perspect. 2009 Sep;117(9):1409-13.
23. Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. *Serum selenium and diabetes in U.S. adults*. Diabetes Care. 2007 Apr;30(4):829-34.
24. Algotar AM, Stratton MS, Stratton SP, Hsu CH, Ahmann FR. *No effect of selenium supplementation on serum glucose levels in men with prostate cancer*. Am J Med. Aug;123(8):765-8.
25. http://www.lakartidningen.se/old/content_0345/pdf/3600_3604.pdf.
26. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, et al. *Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial*. Ann Intern Med. [Randomized Controlled Trial]. 2007 Aug 21;147(4):217-23.
27. Stranges S, Sieri S, Vinceti M, Grioni S, Guallar E, Laclaustra M, et al. *A prospective study of dietary selenium intake and risk of type 2 diabetes*. BMC Public Health. 2010;10:564.
28. Akbaraly TN, Arnaud J, Rayman MP, Hininger-Favier I, Roussel AM, Berr C, et al. *Plasma selenium and risk of dysglycemia in an elderly French population: results from the prospective Epidemiology of Vascular Ageing Study*. Nutr Metab (Lond). 2010;7:21.
29. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. *Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)*. JAMA. 2009 Jan 7;301(1):39-51.
30. Czernichow S, Couthouis A, Bertrais S, Vergnaud AC, Dauchet L, Galan P, et al. *Antioxidant supplementation does not affect fasting plasma glucose in the Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals (SU.VI.MAX) study in France: association with dietary intake and plasma concentrations*. Am J Clin Nutr. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Aug;84(2):395-9.

Bilaga 1

SBU granskningsmall RCT

Granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning

Anvisningar:

Alternativet "oklart" används när uppgiften inte går att få fram från texten.

Alternativet "ej tillämpligt" väljs när frågan inte är relevant.

Det finns förtydligande kommentarer till vissa delfrågor. Dessa anges med en fotnot.

Studiekvalitet	Ja	Nej	Oklart	Ej tillämpligt
<i>1. Studiepopulation</i>				
a) Framgår det hur många personer som exkluderades före randomiseringen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Är redovisningen av personer som inte randomiserades, trots att de var valbara, adekvat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>2. Tilldelning av åtgärd/ intervention/behandling</i>				
a) Användes en randomiseringsmetod som på ett acceptabelt sätt minimerar risken för manipulation?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Utfördes randomiseringen så att fördelningen blev oförutsägbar och slumpmässig? ¹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Påbörjade samtliga deltagare, som randomiserades, behandlingen? ²	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>3. Gruppernas jämförbarhet</i>				
a) Var grupperna vid baseline rimligt lika avseende egenskaper som kan påverka resultatet (t ex ålder, kön, sjukdoms svårighetsgrad)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>4. Blindning (maskering) ³</i>				
Blindades följande på tillfredsställande sätt:				
a) Patienter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Prövare/behandlare	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Utvärderare av resultat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>5. Bortfall (antalet randomiserade deltagare som inte har följts upp enligt studieprotokollet) ⁴</i>				
a) Går det att följa deltagarnas väg genom studien t ex i ett flödesschema?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Är storleken på bortfallet efter randomisering acceptabelt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Är orsakerna till bortfallet acceptabla?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Ja	Nej	Oklart	Ej tillämpligt
<i>6. Följsambhet (compliance, adherence, concordance) ⁵</i>				
a) Framgår det i vilken utsträckning deltagarna fullföljde behandlingen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var andelen som fullföljde behandlingen acceptabel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>7. Rapportering av effektmått</i>				
a) Var det primära effektmåttet definierat i förväg <u>och</u> adekvat rapporterat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var de sekundära effektmåtten definierade i förväg <u>och</u> adekvat rapporterade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Baserades slutsatserna på enbart i förväg definierade effektmått och subgruppsanalyser? ⁶	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Har utfallen av samtliga viktiga effektmått redovisats på ett adekvat sätt? ⁷	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Rapporteras biverkningar/komplikationer på ett tillfredsställande sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>8. Resultat och precision</i>				
a) Redovisas resultaten på ett adekvat sätt? ⁸	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Har resultaten beräknats med lämplig analysmetod? ⁹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Var den minsta kliniskt relevanta effekten definierad på förhand?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Är den valda minsta kliniskt relevanta effekten av rimlig storlek?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Har man använt acceptabla metoder för att mäta effekterna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Mättes observatörsöverensstämelsen på ett acceptabelt sätt? ¹⁰	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Är de överväganden och beräkningar som ligger till grund för antal deltagare acceptabla (power-analys)? ¹¹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>9. Bindningar och jäv</i>				
a) Anges eventuella bindningar och jäv? (conflicts of interest)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Bedömer du att studiens resultat inte påverkats av intressekonflikter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Total bedömning av studiekvalitet:	<input type="checkbox"/> Hög	<input type="checkbox"/> Medelhög	<input type="checkbox"/> Låg	

Kommentarer till granskningsmallen för RCT

1. Risk för att randomiseringen blir förutsägbar för provare eller deltagare kan t ex finnas vid block-randomisering. Blockrandomisering används bl a i multicenterstudier för att motverka slumpmässiga snedfördelningar mellan olika centra eller länder.

2. Här bedöms risken för att resultaten har påverkats av att deltagare selektivt exkluderats från studien efter randomiseringen, men innan behandlingen har påbörjats. Antalet deltagare som har lämnat studien bör sättas i relation till studiens storlek. Om antalet är jämnt fördelade mellan grupperna och skälen är angivna och godtagbara, så bedöms risken att resultaten kan ha påverkats som liten. Om mer än 5 procent av de randomiserade patienterna fallit bort eller om orsakerna inte är angivna eller godtagbara så bedöms risken som stor.

3. Det är önskvärt att både patienter och provare är blindade i en studie. Ibland kan det av praktiska skäl vara svårt eller omöjligt att dölja för provare och/eller patient vilken behandling som ges. Däremot är det oftast möjligt att den som utvärderar effekten är blindad.

De alternativ som finns är följande:

- Öppen prövning: ingen är blindad
- Enkelblind: a) deltagarna är blindade; b) provare och/eller resultatutvärderare är blindade
- Dubbelblind: a) deltagarna och provare och/eller resultatutvärderare är blindade; b) deltagarna och provare och/eller resultatutvärderare är blindade samt det framgår av beskrivningen att all resultatbearbetning utfördes innan prövningskoden bröts

Det finns flera exempel på studier där blindningen inte har lyckats pga karakteristiska effekter eller biverkningar av aktiv behandling, exempelvis muntorrhet vid behandling med neuroleptika och underlivsblödningar vid behandling med östrogen. I vissa fall är det möjligt att ge biverkningsmotverkande medel som tillägg till aktiv behandling för att minska risken för att blindningen äventyras. Andra faktorer som kan försvåra blindningen är bristande likhet mellan tabletter, inhalationspreparat etc avseende utseende eller smak. En stor "placeboeffekt" i kontrollgruppen kan tala för en lyckad blindning. I vissa studier låter man studiedeltagarna gissa om de fått aktiv behandling eller kontroll.

4. Det bortfall som bedöms här avser bortfall efter randomisering. Det kan dock finnas tillfällen då även ett större bortfall sannolikt är slumpmässigt. Nedanstående exempel bör därför ses som riktvärden.

- Litet (<10%)
- Måttligt (10–19%)
- Stort (20–29%)
- Mycket stort ($\geq 30\%$). Undersökningen bedöms ofta sakna informationsvärde vilket kan innebära att studien bör exkluderas.

Bortfallet varierar mellan olika tidpunkter i en studie och kan variera mellan olika effektmått. Bortfallet är ofta större ju längre tid som har gått. Därmed kan behandlingsresultaten från de sista besöken vara av tveksam validitet, medan resultaten från de första besöken kan vara giltiga.

5. Kontroll av följsamheten är särskilt viktig då man inte ser en signifikant effektskillnad mellan grupperna. En bristande följsamhet kan minska såväl interventionens effekter som bieffekter. Om interventionen har en signifikant effekt är kontroll av följsamheten ofta av mindre betydelse.

Undantag är om det var sämre följsamhet i gruppen som fick referensbehandling. Det senare är tänkbart i en placebokontrollerad studie om blindningen varit otillräcklig, alternativt om en referensbehandling har mycket högre frekvens av biverkningar.

Ett riktmärke för vad som anses vara acceptabel följsamhet är att mer än 80 procent av deltagarna ska ha mottagit mer än 80 procent av behandlingen.

6. Det är inte ovanligt att studier med negativa resultat inkluderar förklarande efteranalyser (explanatory- eller post hoc-analyser) för att t ex finna vissa subgrupper inom den studerade patientgruppen som kan ha nytta av behandlingen. Dessa analyser kan fylla en viktig hypotesgenererande funktion, men är naturligtvis behäftade med stor osäkerhet. Slutsatserna i en studie får därför aldrig baseras på sådana analyser.

7. Även om redovisade effektmått är rimliga, definierade i förväg och adekvat rapporterade kan det finnas andra viktiga effektmått som utelämnats. Oftast gäller det effektmått för att bedöma risker som också bedöms under fotnot 8.

8. De vanligaste mått som används för dikotoma variabler är riskkvot (risk ratio, RR), oddskvot (odds ratio, OR), absolut riskreduktion/riskskillnad (risk difference) och number needed to treat (NNT). För kontinuerliga variabler används vanligen absolut skillnad i medelvärde (difference in means, mean difference). Alla måtten ska redovisas med lämpligt spridningsmått, företrädesvis ett 95% konfidensintervall.

9. Resultaten kan analyseras enligt intention-to-treat (ITT) och/eller per protokoll (PP). En ITT-analys innebär att alla personer som randomiserats följs upp inom sin behandlingsarm oavsett om de fått tilldelad behandling eller inte och är oftast den metod som bör användas. Om resultaten är beräknade på annat sätt än med ITT finns det risk för att behandlingseffekten blir överskattad. ITT-analysen kan kompletteras med en känslighetsanalys enligt "worst case scenario" där sämsta tänkbara utfall tillskrivs saknade patienter i den grupp som uppvisar bäst effekt och bästa tänkbara utfall tillskrivs saknade patienter i den grupp som uppvisar sämst effekt. Ibland är det önskvärt att även en PP-analys redovisas, vilket innebär att bara de som följt hela studieprotokollet ingår i analysen. Vid bortfall i studier där man använder kontinuerliga variabler eller skalor använder man ibland en beräkningsmetod där det senast uppmätta resultatet antas gälla även för senare tidpunkter då data saknas (last observation carried forward, LOCF).

10. Vid utfallsregistrering i en behandlingsstudie kan observatörsvariationen vara en svaghet. Ett exempel är om flera observatörer ska utvärdera röntgenbilder eller cytologiska prov. Då ska observatörsöverensstämmelse mellan alla, eller ett större antal av observatörerna, vara rapporterat. Detta kan ske i form av Kappa-överensstämmelse eller "Intra-class correlation coefficient" (ICC), beroende på vilken skala som använts.

11. Powerberäkningar används för att beräkna studiers statistiska styrka, dvs för att räkna ut hur stor en studie bör vara för att med rimlig sannolikhet kunna påvisa en behandlingseffekt. Det är viktigt att författarna redovisar hur de kommit fram till vald studiestorlek och att beräkningen skett före studiestart. Annars kan det inte uteslutas att författarna successivt adderat deltagare till studien tills statistisk signifikans har uppnåtts.

Bilaga 2

Gransknings- och dataextraktionsmall för kohortstudier



GÖTEBORGS
UNIVERSITET

Sahlgrenska akademien
Institutionen för medicin
Avdelningen för klinisk näringslära
Dietistprogrammet, 2011/AW

Gransknings- och dataextraktionsmall för kohortstudier -
för värdering av interventionsmetoders effekt och säkerhet och underlag för
evidensgradering

Författare:

Publiceringsår:

Vilken var interventionen eller expositionen?

.....
.....
.....

Vilka viktiga eller kritiska effektmått redovisas?

.....
.....
.....

Beskriv studiedesignen

.....
.....
.....

Beskriv studiepopulationen

.....
.....
.....

Vilka är huvudresultaten?

.....
.....
.....

Intern validitet

Rekryterades kohorten på ett acceptabelt sätt? (Finns selektionsbias? Är kohorten representativ för en definerad population? Är det något speciellt med kohorten? Inkluderades alla som borde ha inkluderats?) Ja Kan ej värderas Nej



**GÖTEBORGS
UNIVERSITET**

Sahlgrenska akademien
Institutionen för medicin
Avdelningen för klinisk näringslära
Dietistprogrammet, 2011/AW

Vilka grupper jämförs? (Finns en klar definition av och rational för val av kontrollgrupp? Är det en jämförelse mellan intervention och en alternativ intervention eller mot ingen intervention alls? I den allmänna befolkningen eller i ett begränsat urval?)

.....

.....

Är det en kliniskt relevant kontrollgrupp? Ja Kan ej värderas Nej

Vilka potentiella selektionsbias finns? (Finns betydelsefulla skillnader i gruppernas egenskaper såsom ålder, förekomst av sjukdomar, sociala faktorer mm som skulle kunna tänkas påverka resultatet? Detta kallas selektionsbias.)

.....

.....

Mättes interventionen/exponeringen adekvat? (Finns risk för mät- eller klassifikationsbias? Användes objektiva eller subjektiva metoder? Var metoderna validerade? Användes samma metoder på alla deltagare för att gruppera till interventions- respektive kontrollgrupp?)

Ja Kan ej värderas Nej

.....

.....

Mättes utfallet i de kritiska eller viktiga effektmåten på ett adekvat sätt? (se ovan)

Ja Kan ej värderas Nej

.....

.....

Har författarna identifierat alla viktiga *confounders*? (*Confounders* är variabler/karakteristika som påverkar utfallet i effektmåten och vars distribution över grupperna samtidigt skiljer sig åt)

Ja Kan ej värderas Nej

Lista viktiga möjliga *confounders* som ej har studerats:

.....

.....

Finns det information om hur förekomsten av *confounders* skiljer sig åt mellan grupperna? (Tips – kolla Table 1 eller Baseline characteristics)

Ja Kan ej värderas Nej



**GÖTEBORGS
UNIVERSITET**

Sahlgrenska akademien
Institutionen för medicin
Avdelningen för klinisk näringslära
Dietistprogrammet, 2011/AW

Vilken metod har använts för värdera förekomsten av en sådan skillnad?

Signifikansprövning Standardiserade skillnader Propensity scores

Är signifikanta skillnader även kliniskt relevanta? Ja Nej

Beskrivs de analytiska strategierna avseende confounders klart? Ja Nej

Har confounders beaktats i den statistiska analysen?

Nej Ja; genom antingen regression, eller genom stratifierad analys

Är resultaten konsistenta med olika analyser? Endast en metod Ja Nej

Tabellering av resultat och precision

Effektmått	Totalt antal patienter	Intervention % eller medelvärde	Kontroll % eller medelvärde	Absolut effekt (Riskdifferens eller skillnad i medelvärden)	Relativ effekt (RR/OR)	Mått på precision (konfidensintervall, p-värde)

Är resultaten trovärdiga?

(Är de biologiskt trovärdiga? Föreligger en rimlig tidsrelation? Är sambandet starkt (mycket höga/låga RR)? Dos-responssamband? Konsistens inom subgrupper i studien? Stämmer resultaten med fynd från andra slags forskning som RCT eller mekanistisk forskning?)

.....
.....
.....

Sammanfattande värdering

Bilaga 3

Kriterier för bevisvärde

Bevisvärde	Kriterier
Högt bevisvärde	Tillräckligt stor studie, lämplig studietyp, väl genomförd och analyserad. Kan vara en stor RCT när det gäller utvärdering av en behandlingsform. Uppfyller på förhand uppställda kriterier
Medelhögt bevisvärde	Kan vara stora studier med kontroller från andra geografiska områden, matchade grupper eller liknande. Uppfyller delvis på förhand uppställda kriterier.
Lågt bevisvärde	Ska inte ligga som enda grund för slutsatser t.ex. studier med selekterade kontroller (retrospektiva jämförelser), stora bortfall eller andra osäkerheter. Uppfyller dåligt på förhand uppställda kriterier

Bilaga 4

Sammanfattande evidensformulär



GÖTEBORGS
UNIVERSITET

Sahlgrenska akademien
Institutionen för medicin
Avdelningen för klinisk näringslära
Dietistprogrammet, 2011/AW

Sammanfattande Evidensformulär Effektmått:

RCT utgår från +++++, kohortstudier utgår från ++. Sänk eller höj därefter graderingen utifrån studiekvalitet, överensstämmelse, överförbarhet, oprecisa data, risk för publikationsbias och effektstorlek.

Tillstånd:	
Åtgärd:	
Effektmått:	
Ingående studier: RCT <input type="checkbox"/> (++++) Kohortstudier <input type="checkbox"/> (++) Alla eller några av studierna sammanfattade i en systematisk översikt <input type="checkbox"/> Antal studier: Antal pt:	+ 4 alt. +2
Studiedesign - Intern validitet (Randomiseringsförfarande, blindning, uppföljning, bortfall, intention-to-treat, vid kohortstudier – hantering av confounders) <input type="checkbox"/> Inga begränsningar <input type="checkbox"/> Vissa begränsningar (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>) <input type="checkbox"/> Allvarliga begränsningar (<i>minska ett steg</i>) <input type="checkbox"/> Mycket allvarliga begränsningar (<i>minska två steg</i>) Kommentera begränsningar eller grundvalen för nedgradering:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1 <input type="checkbox"/> -2
Överensstämmelse (Estimat av relativa effekten lika storlek och riktning mellan studierna? Överlappande konfidensintervall?) <input type="checkbox"/> Inga problem <input type="checkbox"/> Viss heterogenitet (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>) <input type="checkbox"/> Bekymmersam heterogenitet (<i>minska ett steg</i>)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1



GÖTEBORGS
UNIVERSITET

Sahlgrenska akademien
Institutionen för medicin
Avdelningen för klinisk näringslära
Dietistprogrammet, 2011/AW

Kommentera brist på överensstämmelse eller grundvalen för nedgradering:	
Studiepopulation – extern validitet(överförbarhet) Interventionen (effektmåttets relevans, relevans av jämförelsemetod, sjukvårdsmiljö, adekvat uppföljningstid)	
<input type="checkbox"/> Ingen osäkerhet	<input type="checkbox"/> 0
<input type="checkbox"/> Viss osäkerhet (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)	<input type="checkbox"/> ?
<input type="checkbox"/> Osäkerhet (<i>minska ett steg</i>)	<input type="checkbox"/> -1
<input type="checkbox"/> Påtaglig osäkerhet (<i>minska två steg</i>)	<input type="checkbox"/> -2
Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:	
Oprecisa data (Få händelser, vida konfidensintervall som infattar möjlig ogynnsam effekt) - kohort	
<input type="checkbox"/> Inga problem	<input type="checkbox"/> 0
<input type="checkbox"/> Vissa problem med precision (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)	<input type="checkbox"/> ?
<input type="checkbox"/> Oprecisa data (<i>minska ett steg</i>)	<input type="checkbox"/> -1
Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:	



**GÖTEBORGS
UNIVERSITET**

Sahlgrenska akademien
Institutionen för medicin
Avdelningen för klinisk näringslära
Dietistprogrammet, 2011/AW

Ösäkert underlag (Få och små studier från samma forskargrupp eller företag som alla visar samma sak) <input type="checkbox"/> Inga problem <input type="checkbox"/> Vissa problem (men inte nog för nedgradering ¹) <input type="checkbox"/> Klar risk för publikationsbias (<i>minska ett steg</i>) Kommentera grundvalen för nedgradering	 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1
Effektstorlek Vid stor effekt eller mycket stor effekt kan man uppgradera evidensstyrkan (Kohort) <input type="checkbox"/> Ej relevant <input type="checkbox"/> Stor effekt (RR<0,5 eller >2) (öka ett steg) <input type="checkbox"/> Mycket stor effekt (RR<0,2 eller >5) (öka två steg) Kommentera grundvalen för uppgradering	 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> +1 <input type="checkbox"/> +2
Kommentera andra viktiga aspekter som ska beaktas vid kategorisering av evidensstyrka/bedömning av vetenskapligt underlag, t.ex. stark dos-respons, allt-eller-inget-effekter, confounders som maskerar del av effekt kan uppgradera evidensstyrkan. (kohort)	<input type="checkbox"/> +1
Räcker summan av smärre brister under flera punkter till en nedgradering med ett helt steg? (beräkna antal ? i ovanstående frågor) <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej	 <input type="checkbox"/> -1 <input type="checkbox"/> 0
Evidensstyrka <input type="checkbox"/> Hög (++++) <input type="checkbox"/> Måttlig (+++) <input type="checkbox"/> Låg (++) <input type="checkbox"/> Mycket låg (+) (= saknas vetenskapligt underlag)	