

KAN ZINKTILLSKOTT FÖRBÄTTRA SPERMAKVALITETEN HOS SUBFERTILA MÄN?

- En systematisk översiktsartikel

Denise Addario och Louise Arvidsson

Examensarbete 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Lena Hulthén
Examinator: Anna Winkvist
2011- 04 - 12

Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

SAMMANFATTNING

Titel: Kan zinktillskott förbättra spermakvaliteten hos subfertila män?
- En systematisk översiktsartikel.
Författare: Denise Addario och Louise Arvidsson
Handledare: Lena Hulthén
Examinator: Anna Winkvist
Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete: Examensarbete, 15 hp
Datum: 2011-04-12

Bakgrund

Tillgänglig data visar att omkring 15 % av alla par i Västvärlden är drabbade av ofrivillig barnlöshet (1) i 27 % av fallen beror det, enligt WHO, på subfertilitet hos mannen (2). Det har påvisats att spermiekoncentration - och motilitet påverkas av variationer i koncentrationen zink i sädesplasma, varför det är av intresse att undersöka eventuella positiva effekter av zinktillskott på viktiga sädesparametrar.

Syfte

Syftet med den systematiska översiktsartikeln är att undersöka om det finns vetenskapligt underlag för att rekommendera zinktillskott som en potentiell behandlingsmetod vid subfertilitet.

Sökväg

Databaserna PubMed, Cochrane och Scopus användes för att hitta vetenskapliga originalartiklar. I Scopus användes även sökfunktionen ”citations”.

Urvalskriterier

Studier som undersökte eventuell effekt av zinktillskott på spermiekoncentration och spermimotoilitet hos män med idiopatisk subfertilitet inkluderades.

Datainsamling och analys

Artiklarna valdes ut efter uppsatta inklusionskriterier och granskades med hjälp av SBU:s ”Granskningsmall för RCT” samt graderades utifrån GRADE-systemet.

Resultat

Tre studier ligger till grund för resultatet. I två av dessa sågs signifikant förbättring av spermimotoilitet hos subfertila män som fick tillskott av zink. Gällande spermiekoncentration observerades signifikant förbättring i endast en av de granskade studierna.

Slutsats

Två studier visar att zinktillskott har positiv effekt på spermimotoilitet hos subfertila män och en studie visar på ökning av spermiekoncentration. Det vetenskapliga underlaget bedöms dock vara måttligt och för att kunna dra säkra slutsatser kring huruvida tillskott av zink kan förbättra spermakvaliteten hos subfertila män behövs ytterligare forskning inom området. Forskning med inriktning mot idiopatisk subfertilitet, där de olika typerna av dessa tillstånd tydligt särskiljs, skulle eventuellt kunna ge tydligare resultat.

ABSTRACT

Title: Can supplements of zinc increase sperm quality in subfertile men?
- A systematic review.

Author: Denise Addario and Louise Arvidsson

Supervisor: Lena Hulthén

Examiner: Anna Winkvist

Programme: Dietician study programme, 180/240 ECTS

Type of paper: Examination paper, 15 hp

Date: April 12, 2011

Background

Available data shows that about 15% of all couples in the Western world are affected by infertility (1) and according to WHO it depends to 27 % on male sub-fertility (2). The concentration of zinc is higher in seminal plasma than in other tissues and there is evidence that zinc has an important role in physiological functions in sperm, therefore it is interesting to study possible positive effects on important semen parameters from the addition of zinc.

Objective

The purpose of this systematic review article is to examine if there is scientific evidence to recommend zinc supplementation as a potential treatment for sub-fertility.

Search strategy

PubMed, Cochrane, Scopus and the search function Scopus “citations” were used to find original articles.

Selection criteria

Studies examining the possible effects of zinc supplementation on sperm motility and sperm concentration in men with idiopathic subfertility were included.

Data collection and analysis

Articles were selected following established inclusion criterias and were reviewed and graded according to “Granskningsmall för RCT” from SBU, and the GRADE-system.

Main results

Three studies form the basis of the results. In two of these studies significant improvement in sperm motility, among subfertile men who received supplements of zinc, were observed. Significant improvement in sperm concentration were observed in one of the studies reviewed.

Conclusions

Since the scientific evidence is judged as moderate, more research is needed to form a conclusion about whether supplements of zinc can increase the sperm quality in subfertile men. However, two studies show that supplements of zinc could improve sperm motility. Further research focusing on idiopathic subfertility, with a clear distinction between the different types of subfertility, could provide better results.

ORDFÖRKLARING

Astenozoospermi	= nedsatt rörlighet hos spermier
Bax	= apoptosfrämjande protein
Bcl-2	= antiapoptotiskt protein
GRADE	= mall för att gradera evidensstyrka i vetenskapligt underlag
hypo-osmotic swelling test	= metod för att mäta befruktningsskapitet hos spermier
idiopatisk	= utan känd orsak
m/ml	= miljoner per milliliter
metalloenzym	= enzym med metalljon(-er) bunden till sig
Oligospermi	= minskat antal spermier
RCT	= randomiserad kontrollerad prövning
ROS	= reaktivt syre
Subfertilitet	= lägre reproduktionskapitet än normalt
WHO	= World Health Organization

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

INTRODUKTION.....	6
SYFTE.....	6
FRÅGESTÄLLNING.....	6
METOD.....	7
INKLUSIONS- OCH EXKLUSIONSKRITERIER.....	7
DATAINSAMLINGSMETOD.....	7
Tabell 1. Resultatgivande sökningar vid systematisk litteratursökning.....	7
DATABEARBETNING.....	8
KVALITETSKRANSKNING OCH ANALYS.....	8
Tabell 2. Granskade studiers bevisvärden.....	8
RESULTAT.....	9
Omu et al. (1998) <i>Treatment of asthenozoospermia with zinc sulphate: andrological, immunological and obstetric outcome</i>	9
Tabell 3.1. Resultat för valda effektmått; subfertila män.....	9
Omu et al. (2008) <i>Indications of the mechanism involved in improved sperm parameters by zinc therapy</i>	9
Tabell 3.2. Resultat för valda effektmått; subfertila män.....	9
Wong et al. (2002) <i>Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial</i>	10
Tabell 3.3. Resultat för valda effektmått; subfertila män.....	10
SAMMANFATTNING AV RESULTAT.....	11
Tabell 4. Sammanställning av resultat.....	11
EVIDENSSUMMERING.....	12
DISKUSSION.....	12
SLUTSATS.....	13
REFERENSER.....	14

BILAGOR

BILAGA 1, Granskningsmall för RCT

BILAGA 2, Sammanfattande evidensformulär

BILAGA 3, Kriterier för bevisvärden

INTRODUKTION

Det finns ett välkänt samband mellan god nutritionstatus och reproduktion, (3) och näringsbrister skulle kunna vara en orsak till reproduktionssvårigheter hos män (4). Det har dock inte gjorts ingående studier i hur manlig subfertilitet påverkas av näringsintaget (4).

Mängden dietärt zink som faktiskt absorberas är beroende av stimulerande och hämmande faktorer¹ i kosten (5). Det rekommenderade dagliga intaget av zink är för män i Norden 9 mg (6), och det genomsnittliga intaget i Sverige är 12 mg (5). Ökad zinktillförsel resulterar i en procentuell minskning av absorptionen, men då den inte är proportionell medför det fortfarande ett högre zinkupptag. Ett högt intag av zink tros inte vara farligt men vid gramdoser har akuta symptom från magtarmkanalen setts. (5) Kroppens zinkreglering styrs av ännu inte helt klarlagda mekanismer (6). Studieresultat föreslår att det vid tillstånd av zinkbrist aktiveras zinksparande mekanismer i det manliga fortplantningssystemet, alltså minskade zinkförluster då bland annat genom en stor sänkning av koncentrationen zink i sädesvätskan eller genom en sänkning i spermavolym utan ändring i spermiekoncentration. (7)

Tillgänglig data visar att omkring 15 % av alla par i Västvärlden är drabbade av ofrivillig barnlöshet (1) varav det i 27% av fallen, enligt WHO, beror på subfertilitet hos mannen (2). Orsaken till manlig subfertilitet kan i 40 - 60 % av fallen förklaras, resterande andel räknas som idiopatisk subfertilitet, det vill säga subfertilitet utan känd orsak (8), (9).

Koncentrationen av zink är högre i sädesplasma än i andra vävnader och bevisen för att zink i sädesvätskan har en viktig roll för spermiers fysiologiska funktioner är omfattande.

En studie av Hunt et al. (1992) visade att experimentellt inducerad zinkbrist (1,4 mg/dag) sänkte både serumtestosteronkoncentrationen och spermavolymen, men påverkade inte koncentrationen zink i sperma, jämfört med vid ett adekvat zinkintag (10,4 mg/dag). (7)

Genom att vara en kofaktor i metallozymer som är involverade i DNA-transkription, uttryck av steroidreceptorer och proteinsyntes är zink essentiellt för spermatogenesisen (10). Det har också en viktig strukturell uppgift genom att stabilisera organiska cellkomponenter och cellmembran (6), däribland cellmembran och kromatin i spermier (11), samt att aktivera cellkärnereceptorer för steroid- och tyreoidhormoner (6).

Flertalet studier har även påvisat antioxidativa egenskaper hos zink, vilket medför att det har en viktig roll i att ta hand om reaktivt syre² (ROS) som kan ha en negativ påverkan på cellulära processer och sänka spermafunktionen bland annat genom oxidation av lipider, protein och DNA. Höga nivåer av ROS i sädesvätskan tros eventuellt också kunna sänka koncentrationen av effektivt sädeszink, den bakomliggande mekanismen är dock ännu inte helt klarlagd. (11)

Spermiekoncentration- och motilitet är parametrar som används för att utvärdera manlig fertilitet. Enligt riktlinjer från WHO räknas en spermiekoncentration lägre än 20×10^6 m/mL (oligozoospermi) och/eller en motilitet lägre än 50% (astenozoospermi) som onormalt. (12)

Det har påvisats att spermiekoncentration och motilitet påverkas av variationer i koncentrationen zink i sädesplasma (13). En tvärsnittstudie gjord på 107 infertila och 103 fertila män visade att alla spermaparametrar utom volym är signifikant lägre vid infertilitet, bland annat sågs en lägre koncentration av zink i sädesplasma ($p < 0.0001$), lägre motilitet ($p < 0.0001$) och lägre spermiekoncentration ($p < 0.0001$) (14). Samtidigt finns det andra studier som påvisar att ingen skillnad föreligger (13). Tillgänglig data kring sambandet mellan zink och spermaparametrar är ofullständig och det råder inte heller någon konsensus kring att sätta nivåer av zink i sädesplasma i relation till spermakvalitet (13). Den befintligt dokumenterade vetenskapen leder till frågan om tillskott av zink kan höja spermakvaliteten hos män med idiopatisk subfertilitet?

¹ Koppar och kadmium är kemiskt besläktade med zink och antas konkurrera med zink vid transport genom tarmväggen.(2)

² Instabila komponenter med kort halveringstid.

Då det inom området inte verkar finnas någon vedertagen definition av idiopatisk ofruksamhet, togs efter litteraturgenomgången beslutet att likställa de två uttrycken ”subfertilitet” och ”infertilitet” med innebörden reducerad fertilitet med ofrivilligt förlängd tid till befruktning (15). Detta uttrycks i denna översiktsartikel som subfertilitet.

SYFTE

Undersöka om det finns vetenskapligt underlag för att rekommendera zinktillskott som en potentiell behandlingsmetod vid manlig idiopatisk subfertilitet.

FRÅGESTÄLLNING

Kan tillskott av zink höja spermakvaliteten hos subfertila män?

METOD

INKLUSIONS- OCH EXKLUSIONSKRITERIER

Följande kriterier sattes upp för inklusion av studier: zinktillskott eller kombinationsbehandling där resultat av enbart zinktillskott kunde utläsas, idiopatisk subfertilitet, män, RCT, klinisk prövning, originalartikel, engelska, kliniskt tillämpbart. Inga exklusionskriterier sattes upp.

DATAINSAMLINGSMETOD

Den systematiska sökningen gjordes i databaserna PubMed, Cochrane och Scopus med hjälp av olika sökord och begränsningar. I Scopus användes även funktionen ”citations”. Resultatgivande sökningar presenteras i tabell 1.

Tabell 1. Resultatgivande sökningar vid systematisk litteratursökning.

Databas	Datum	Sökord	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar	Författare, år
PubMed	2011-02-17	zinc AND infertility	RCT, human, male	9	5	Omu et al. 1998 Ebisch et al. 2005* Omu et al. 2008 Hunt et al. 1992* Wong et al. 2002
Scopus	2011-02-23	zinc therapy AND male infertility	Article, english	29	5	
Pubmed	2011-02-23	zinc therapy AND male infertility	RCT, human, male	8	4	
Scoopus	2011-02-23	zinc administration AND male infertility	Article, english	29	3 (1)	Netter et al. 1981*
Scopus- ” citations”	2011-02-24	Treatment of asthenozoospermia with zinc sulphate: andrological,		23	2	Chia et al. 2000* Dissanayake et al. 2010*

		immunological and obstetric outcome				
Scopus	2011-02-24	zinc AND idiopathic infertility	Article, english	23	2 (1)	Hosseinzadeh et al. 2008*
PubMed	2011-02-24	zinc AND idiopathic infertility	Human, male	10	4	

RCT = randomiserad kontrollerad prövning

() = Helt ny studie

* = Exkluderades vid närmare granskning

DATABEARBETNING

Vid den systematiska litteratursökningen genomlästes först rubrikerna på alla träffar och därefter metoddelen hos de artiklar som föreföll relevanta för frågeställningen. De som föll utanför inklusionskriterierna sällades bort. Återstående nio artiklar lästes noggrant och sorterades, med hänsyn till innehåll och kvalitet, in i grundmaterial till översiktartikeln och bakgrundsmaterial. I bakgrundsmaterialet tittades det på zinknivåerna i sädesvätska och/eller inducerades zinkbrist experimentellt hos olika grupper, men tillskott av zink gavs aldrig.

Artikeln av Netter et al. (1981) (16) uteslöts senare, efter närmare granskning, på grund av låg kvalitet och svårigheter att bedöma och tolka resultat.

KVALITETSKRANSKNING OCH ANALYS

Vid artikelgranskningen användes Granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning från Statens beredning för medicinsk utvärdering, SBU (se Bilaga 1), resultaten redovisas i tabell 2.

Tabell 2. Granskade studiers bevisvärden.

Författare, år	Artikel	Bevisvärde	Kommentar
Omu et al. (1998)(17) Kuwait	<i>Treatment of asthenozoospermia with zinc sulphate: andrological, immunological and obstetric outcome</i>	Medelhögt-högt	Det råder oklarhet kring huruvida blindning genomförts. Uppföljning var sju veckor, dock saknas redovisning av metod för kontroll av compliance.
Omu et al. (2008)(18) Kuwait	<i>Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy</i>	Lågt	Studien bedöms ha vissa brister då redovisning av bortfall samt metod och kriterier i samband med provinsamling saknas. Det råder också oklarhet kring huruvida blindning genomförts eller inte. I resultatdelen jämförs även studiedeltagarnas data med ny data av oklart ursprung.
Wong et al. (2002)(10) Nederländerna	<i>Effects of folic acid and zinc sulphate on male factor subfertility, a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial</i>	Högt bevisvärde	-

RESULTAT

Omu et al. (1998)

Treatment of asthenozoospermia with zinc sulphate: andrological, immunological and obstetric outcome

100 stycken män, med mer än 40 % icke-motila spermier, vars partners inte blivit gravida efter ett år av regelbundna oskyddade samlag, randomiserades in i två grupper som under tre månader fick antingen 250 mg zinksulfat två gånger per dag eller inga tillskott.

Efter tre månaders intervention sågs en signifikant förbättring i spermiekoncentration ($p < 0.02$), motilitet ($p < 0.05$) och spermie-membranintegritet ($p < 0.01$) samt en reduktion av icke-motila spermier hos gruppen som fick zinktillskott jämfört med kontrollgruppen.

Det var även en signifikant reduktion av antispermie-antikroppar, samt färre antal män med cirkulerande antispermie-antikroppar ($p < 0.02$) i gruppen som fick zinktillskott.

En uppföljning tolv månader efter studiens slut visade på elva graviditeter (22,5 %) i tillskottsgruppen, varav en slutade i missfall, och två graviditeter (4,3 %) i kontrollgruppen ($p < 0.04$).

Tabell 3.1. Resultat för valda effektmått; subfertila män

Effektmått	Zinktillskott		Kontrollgrupp (inga tillskott)		Signifikans
	Innan intervention	Efter intervention	Innan intervention	Efter intervention	
Spermiekonc., m/ml	14,4 \pm 8,4	+8,5 %	13,8 \pm 9,1	- 2 %	$p < 0.02$
Motilitet, %	21,8 \pm 12,8	+10 %	22,2 \pm 11,9	+2 %	$p < 0.05$

m/ml = miljoner per milliliter

Omu et al. (2008)

Indications of the mechanism involved in improved sperm parameters by zinc therapy

45 män med astenozoospermi och normal spermiekoncentration (20-250 miljoner/ml) med minst 40 % icke-motila spermier.

Försökspersonerna randomiserades in i fyra grupper:

- Zinksulfat 200mg två ggr per dag, 11 stycken.
- Zinksulfat 200mg + vitamin E 10 mg två ggr per dag, 12 stycken.
- Zinksulfat 200 mg + vitamin E 10 mg + vitamin C två ggr per dag, 14 stycken.
- Icke-behandlade kontroller, 8 stycken.

Studien pågick under tre månader, och förbättring av spermaparametrar sågs redan efter halva tiden och trenden fortsatte fram till studiens slut. Det sågs totalt sett ingen skillnad mellan de grupper som fått behandling med endast zink eller med zink och antioxidant(er), varför resultaten presenteras enbart som zinkbehandling.

I behandlingsgrupperna sågs signifikant skillnad, jämfört med kontrollgruppen, gällande motilitet ($p < 0.001$) och befruktningskapacitet³ ($p < 0.05$). Även en förbättring av spermiekoncentration sågs hos de som fick behandling jämfört med kontrollgruppen, dock inte tillräcklig för signifikans. Dessutom associerades behandling med tillskott av zink med förbättrad total antioxidativ kapacitet ($p < 0.001$), ökade seminala nivåer av Bcl-2 ($p < 0.01$) och sänkt uttryck av

³ Gjort med hypo-osmotic swelling test (11)

Bax ($p < 0.05$), med signifikant sänkt Bax/Bcl-2-ratio⁴ samt lägre andel antispermie-antikroppar ($p < 0.05$).

Tabell 3.2. Resultat för valda effektmått; subfertila män

Effektmått	Zinktillskott		Kontrollgrupp (inga tillskott)		Signifikans
	Innan intervention	Efter intervention	Innan intervention	Efter intervention	
Spermiekonc., m/ml	46±22	48±20	46±16	45±18	NS
Motilitet, %	24±12	49±12	25±15	24±12	$p < 0.001$

m/ml = miljoner per milliliter

Wong et al. (2002)

Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial

108 fertila män, vars partners blivit gravida inom ett år av regelbundna oskyddade samlag, och 103 subfertila män med en spermiekoncentration mellan fem och 20 miljoner spermier per ml, vars partners inte blivit gravida inom ett år, randomiserades till en av fyra behandlingar.

- A. folsyra 5 mg + placebo
- B. zinksulfat 66 mg + placebo
- C. zinksulfat 66 mg + folsyra 5 mg
- D. placebo + placebo

Interventionen pågick under 26 veckor och inleddes efter en tre månaders wash-outperiod.

Efter avslutad intervention sågs inga signifikanta ändringar i varken koncentrationen av zink i serum, röda blodkroppar eller sädesplasma hos gruppen som fick tillskott av enbart zink. Inte heller någon signifikant förbättring i spermaparametrar kunde påvisas.

Hos de subfertila männen sågs, efter justering för placeboeffekten, en signifikant ökning av spermiekoncentrationen hos gruppen som fick både zinksulfat och folsyra ($p < 0.05$) samt en icke-signifikant ökning av det totala antalet normala spermier ($p = 0.07$). Detta innebar att medianen av andelen normala spermier ökade från 80 till 84 % ($p < 0.01$). Efter justeringar för den procentuella ökningen av onormala spermier (4 %) sågs en ökning med 74 % av total normal spermiekoncentration. Ökningen motsvarade inte alltid en spermiekoncentration högre än referensvärde för normal spermiekoncentration.

Gällande de fertila männen sågs, efter justering för placeboeffekten, ingen signifikant ökning av spermiekoncentrationen ($p = 0.49$) eller i det totala antalet normala spermier ($p = 0.27$) efter tillskott av zink och folsyra. Inte heller signifikant skillnad i testosteronkoncentration sågs hos någon av grupperna.

Tabell 3.3. Resultat för valda effektmått; subfertila män

Effektmått	Zinktillskott		Kontrollgrupp (inga tillskott)		Signifikans
	Innan intervention	Efter intervention	Innan intervention	Efter intervention	
Spermiekonc., m/ml	9,0	12,3	6,4	6,3	NS
Motilitet, %	30	35	30	30	NS

m/ml = miljoner per milliliter

⁴ Reduktion av spermieapoptos genom ökning av Bcl-2 och sänkning av Bax.

SAMMANFATTNING AV RESULTAT

Tabell 4. Sammanställning av resultat

Författare, år	Studiedesign	Patient-population	Intervention	Motilitet, %	Spermiekonc. m/ml
Omu et al. (1998) (17)	RCT	100 män med astenozoo-spermi	250 mg zinksulfat två gånger dagligen i tre månader	Zink +10 % Kontroller +2 % p <0.05	Zink +8,5 % Kontroller -2 % p <0.02
Omu et al. (2008) (18)	RCT	45 män med astenozoo-spermi	200 mg zinksulfat två gånger dagligen i tre månader	Zink +25 % * Kontroller -1 % p <0.001	Zink +4 % Kontroller -2 % NS
Wong et al. (2002) (10)	RCT Dubbelblind placebo	108 fertila och 103 subfertila män	66 mg zinksulfat i 26 veckor	Zink +5 % Kontroller ±0 NS	Zink +3,7 % Kontroller -1,6 % NS
GRADE				Måttlig (+++)	Måttlig (+++)

RCT = randomiserad kontrollerad prövning

* = Egen beräkning

I studierna av Omu et al. från 1998 och 2008 där det enbart gavs tillskott av zink sågs signifikant skillnad, jämfört med kontrollgruppen, gällande motilitet ($p < 0.05$ (17), ($p < 0.001$ (18)) och spermimembranintegritet ($p < 0,01$ (17), $p < 0.05$ (18)). Även spermiekoncentrationen förbättrades i studierna men endast signifikant i den från 1998 ($p < 0.02$). I samma studie sågs även en reduktion av icke-motila spermier hos gruppen som fick zinktilskott jämfört med kontrollgruppen. (17)

I studien av Wong et al. (2002) där enbart zinktilskott gavs kunde inga signifikanta förbättringar i spermaparametrar påvisas. Däremot sågs, efter justering för placeboeffekten, en signifikant ökning av spermiekoncentrationen hos subfertila män som fått tillskott av både zink och folsyra ($p < 0.05$).

EVIDENSSUMMERING

Det bedöms, enligt GRADE, finnas måttligt evidens (+++) för att zinktilskott har en positiv effekt på de två valda effektmåtten; spermimotilitet - och koncentration. Detta innebär att zinktilskott kan öka spermimotilitet - och koncentration men att det vetenskapliga underlaget är begränsat.

DISKUSSION

Att det i två av tre granskade studier setts signifikant ökning av spermimotilitet vid tillskott av 400 respektive 500 mg zink, men inte vid tillskott av 66 mg zink, skulle kunna vara en indikation på att effekten av zinktilskott på spermimotilitet är beroende av given dos. Detta stöds av det faktum att ökad zinktillförsel resulterar i ett högre zinkupptag, även om detta är icke-

proportionellt. Förbättrad motilitet till följd av höga doser av zinktillskott är signifikant i de två studier där deltagarna har astenozoospermi (17, 18) men inte i studien där deltagarna har oligospermi samt får en lägre dos (66 mg) zinktillskott (10). En potentiell förklaring till detta skulle kunna vara att motiliteten vid astenozoospermi är nedsatt och att det därmed finns möjlighet till förbättring, vilket kanske inte gäller vid oligospermi där motiliteten från baseline är normal. På dessa grunder dras slutsatsen att tillskott av zink signifikant förbättrar spermimotoilitet och att denna förbättring skulle kunna vara beroende av ett dosrespons samband och/eller att astenozoospermi råder. Dock bör det tas i beaktande att gramdoser av zink kan ge biverkningar från magtarmkanalen. I de granskade studierna observerades inga biverkningar av detta slag, varför frågan kring hur höga doser av zink som kan ges kvarstår.

Gällande spermiekoncentration, hos män med subfertilitet, ses i en studie (17) signifikant ökning vid tillskott av 500 mg zink medan det i övriga två studier (10, 18) inte ses någon signifikant skillnad vid tillskott av 66 respektive 400 mg zink. Deltagarna som fick 500 mg hade enligt WHO:s riktlinjer, lägre spermiekoncentration än normalt. Att signifikans inte sågs i de två andra studierna skulle kunna förklaras av den låga dosen (66 mg) tillfört zink (10) samt den från start normala spermiekoncentrationen (18). Utifrån detta underlag känns det rimligt att dra slutsatsen att zinktillskott har en positiv effekt på spermiekoncentration hos subfertila män med en spermiekoncentration lägre än normalt.

I studien av Wong et al. (2002) (10) studerades även effekten på spermiekoncentration vid tillskott av både zink (66 mg) och folsyra (5 mg), efter justering för placeboeffekten sågs en signifikant ökning hos subfertila män ($p < 0.05$). Ökningen resulterade dock inte alltid i spermiekoncentrationer högre än referensvärdet på 20 miljoner spermier/ml. Studieresultatet stöds av en uppreparande RCT studie av Ebisch et al. (2005) (19) där subfertila män fick samma mängd tillskott av zink och folsyra under lika lång tid, vilket resulterade i en signifikant ökning av spermiekoncentration ($p < 0.006$). De observerade resultaten föreslår att kombinationsbehandling med zink och folsyra kan ha positiv effekt, eventuellt större än vid behandling med enbart zinktillskott, på de kvantitativa aspekterna av spermatogenesis. Detta skulle kunna vara rimligt då folsyra är viktigt vid celldelning och därmed produktion av könsceller (5) och att zink, som tidigare nämnts, har en essentiell roll i spermiebildning samt i prostatavätska (10) men fler studier kring detta krävs.

Tillskott av zink associerades även med ökad antioxidativ kapacitet i sädesvätska, ökad spermieintegritet och sänkt nivå av spermieapoptos, detta genom ökat uttryck av enzymet superoxid-dismutas, antiapoptotiskt Bcl-2, sänkt Bax samt sänkta antal antispermieantikroppar i sädesvätska (18). En tanke är att det hos subfertila män eventuellt finns en ökad oxidativ stress vilket i så fall kan leda till mindre mängd effektivt sädeszink jämfört med hos fertila män, något som skulle kunna likställas med lokal zinkbrist. Om zink ökar den antioxidativa kapaciteten skulle detta då kunna ha en sekundär positiv effekt på spermimotoilitet - och koncentration? Enligt Wong et al. (2002) (10) ses ingen ökning i koncentrationen av zink i sädesplasma vid tillskott av zink, något som skulle kunna stödja teorin om att ökad oxidativ stress innebär ökad omsättning av zink, men även här krävs fler studier för att någon slutsats ska kunna dras.

Faktorer som försvårar den slutliga bedömningen och möjligheten att säkert besvara frågeställningen huruvida tillskott av zink kan höja spermakvaliteten hos subfertila män är att författaren A. Omu förekommer i två (17, 18) av tre studier samt att en av dessa dessutom är ett försök i att upprepa studien av Wong et al. (2002) (10). Ytterligare svagheter är att det i studien av Omu et al. (2008) (18) förekommer data av oklart ursprung som används för jämförelse med studiedeltagarnas data vid baseline men inte i resultatdelen. Samt att data, gällande valda effektmått, i resultatdelen presenteras på ett sådant sätt⁵ att problem uppstår vid tolkning och jämförelse med övriga granskade studier. Detta till trots bedöms måttlig evidens föreligga

⁵ Procentsatser saknas.

eftersom studierna (17, 18) är oberoende av varandra och utförda med olika stickprov, tillskott⁶ och doser. Samt att försöket att upprepa studien av Wong et al. (2002) (10) görs på en helt annan population med andra tillskott⁷.

Ytterligare tankar är att större klarhet kring funktioner och mekanismer gällande zink förmodligen hade kunnat underlätta forskningen kring zink och subfertilitet. Också att göra en inriktning mot idiopatisk subfertilitet, men tydligt skilja mellan de olika typerna av dessa, skulle kunna ge tydligare och mer överensstämmande resultat.

SLUTSATS

Sammanfattningsvis bedöms det finnas måttligt evidens för att tillskott av zink har positiv effekt på både spermimotoilitet - och koncentration. Dessa positiva effekter föreslås vara beroende av given dos och/eller att uttalad astenozoospermi och/eller oligospermi föreligger. För att i framtiden eventuellt kunna rekommendera tillskott av zink som en potentiell behandling vid manlig subfertilitet är det önskvärt att fler studier görs inom området.

⁶ Zink respektive zink(+ antioxidanter).

⁷ Zink (+ folsyra) respektive zink (+ antioxidanter).

REFERENSER

1. Wallace EE. Unexplained infertility. Editor HAZ, editor. Baltimore 1995.
2. World Health Organization, Toward more objectivity in diagnosis and management of male infertility. *International Journal of Andrology* 1987;1–53.
3. Steegers-Theunissen RPM. Maternal nutrition and obstetric outcome. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology* 1995;431–43.
4. A.M. van Pelt DGdR. Retinoic acid is able to reinitiate spermatogenesis in vitamin A-deficient rats and high replicate doses support the full development of spermatogenic cells. *Endocrinology* 1991;128:697–704.
5. L. Abrahamsson AA, W. Becker, G. Nilsson. *Näringslära för högskolan*. Stockholm: Liber AB; 2006.
6. J. Alexander SAA, A. Aro, W. Becker, M. Fogelholm, N. Lyhne, H. M. Meltzer, A. N. Pedersen, J. I. Pedersen, I. Pórsdóttir. *Nordic Nutrition Recommendations* Köpenhamn Nordic Council of Ministers; 2004.
7. Hunt CD, Johnson PE, Herbel J, Mullen LK. Effects of dietary zinc depletion on seminal volume and zinc loss, serum testosterone concentrations, and sperm morphology in young men. *Am J Clin Nutr*. 1992 Jul;56(1):148-57.
8. Kretser DMd. Male infertility. *Lancet*. 1997;349:787–90.
9. J.E. Griffin JDW. Disorders of the testes and the male reproductive tract. J.D. Wilson DWF, H.M. Kronenberg and P.R. Larsen Editors, editor. Philadelphia 1998.
10. Wong WY, Merkus HM, Thomas CM, Menkveld R, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2002 Mar;77(3):491-8.
11. Colagar AH, Marzony ET, Chaichi MJ. Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men. *Nutr Res*. 2009 Feb;29(2):82-8.
12. World Health Organization, *Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction* Cambridge University Press. 1993:43–4.
13. Dissanayake D, Wijesinghe P, Ratnasooriya W, Wimalasena S. Relationship between seminal plasma zinc and semen quality in a subfertile population. *J Hum Reprod Sci*. 2010 Sep;3(3):124-8.
14. Chia SE, Ong CN, Chua LH, Ho LM, Tay SK. Comparison of zinc concentrations in blood and seminal plasma and the various sperm parameters between fertile and infertile men. *J Androl*. 2000 Jan-Feb;21(1):53-7.
15. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod*. 2005 May;20(5):1144-7.
16. Netter A, Hartoma R, Nahoul K. Effect of zinc administration on plasma testosterone, dihydrotestosterone, and sperm count. *Arch Androl*. 1981 Aug;7(1):69-73.
17. Omu AE, Dashti H, Al-Othman S. Treatment of asthenozoospermia with zinc sulphate: andrological, immunological and obstetric outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998 Aug;79(2):179-84.
18. Omu AE, Al-Azemi MK, Kehinde EO, Anim JT, Oriowo MA, Mathew TC. Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy. *Med Princ Pract*. 2008;17(2):108-16.
19. Ebisch IM, Pierik FH, FH DEJ, Thomas CM, Steegers-Theunissen RP. Does folic acid and zinc sulphate intervention affect endocrine parameters and sperm characteristics in men? *Int J Androl*. 2006 Apr;29(2):339-45.

BILAGA 1

Granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning

Sammanfattning av granskningen

Författare, år alternativt SBU:s identifikationsnummer:

Total bedömning av studiekvalitet:

- Hög
- Medelhög
- Låg

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. Följsamhet (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 observatörsöverensstämmelsen 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 prövare 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 prövare är blindade i en studie. Ibland kan det av praktiska skäl vara svårt eller omöjligt att dölja för prövare 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) prövare och/eller resultatutvärderare är blindade
- Dubbelblind: a) deltagarna och prövare och/eller resultatutvärderare är blindade; b) deltagarna och prövare 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 tableter, 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 (≥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



**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

<p>Ösäkert underlag (Få och små studier från samma forskargrupp eller företag som alla visar samma sak)</p> <p><input type="checkbox"/> Inga problem</p> <p><input type="checkbox"/> Vissa problem (men inte nog för nedgradering¹)</p> <p><input type="checkbox"/> Klar risk för publikationsbias (<i>minska ett steg</i>)</p> <p>Kommentera grundvalen för nedgradering</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p>
<p>Effektstorlek Vid stor effekt eller mycket stor effekt kan man uppgradera evidensstyrkan (Kohort)</p> <p><input type="checkbox"/> Ej relevant</p> <p><input type="checkbox"/> Stor effekt (RR<0,5 eller >2) (öka ett steg)</p> <p><input type="checkbox"/> Mycket stor effekt (RR<0,2 eller >5) (öka två steg)</p> <p>Kommentera grundvalen för uppgradering</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> +1</p> <p><input type="checkbox"/> +2</p>
<p>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)</p>	<p><input type="checkbox"/> +1</p>
<p>Räcker summan av smärre brister under flera punkter till en nedgradering med ett helt steg? (beräkna antal ? i ovanstående frågor)</p> <p><input type="checkbox"/> Ja</p> <p><input type="checkbox"/> Nej</p>	<p><input type="checkbox"/> -1</p> <p><input type="checkbox"/> 0</p>
<p>Evidensstyrka</p> <p><input type="checkbox"/> Hög (++++)</p> <p><input type="checkbox"/> Måttlig (+++)</p> <p><input type="checkbox"/> Låg (++)</p> <p><input type="checkbox"/> Mycket låg (+) (= saknas vetenskapligt underlag)</p>	

BILAGA 3

KRITERIER FÖR BEVISVÄRDEN

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