

Selen och incidens av typ 2-diabetes

- en systematisk översiktsartikel

Emma Dalman och Ulrika Eriksson

Examensarbete 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Frode Slinde
Examinator: Anna Winkvist
2011-05-24

Sahlgrenska akademien



Sammanfattning

Titel:	Selen och incidens av typ 2-diabetes – en systematisk översiktsartikel
Författare:	Emma Dalman, Ulrika Eriksson
Handledare:	Frode Slinde
Examinator:	Anna Winkvist
Linje:	Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete:	Examensarbete, 15 hp
Datum:	2011-05-24

Bakgrund: Typ 2-diabetes är en sjukdom som kan ge kärlskador, stroke och för tidig död. Oxidativ stress tros spela en viktig roll i utveckling av insulinresistens och diabetes. Selen är ett naturligt förekommande mineral som är involverat i att skydda mot oxidativ stress. Det har bedömts att selen skulle vara fördelaktigt i prevention av sjukdomen, dock har situationen ändrats då studier funnit positiva samband mellan höga nivåer och incidens av sjukdomen.

Syfte: Att granska de studier som isolerat undersöker selens påverkan på incidens av typ 2-diabetes.

Sökväg: Databaserna PubMed och Scopus användes i litteratursökningen. Sökord som användes var "Diabetes mellitus type 2" [MeSH] AND "Selenium" [MeSH], "Blood glucose" [MeSH] AND "Selenium" [MeSH], "Diabetes mellitus type 2" AND "Selenium" AND "Incidence", "Diabetes mellitus type 2" OR "Non-insulin dependent" "diabetes mellitus" + selenium, och "Blood glucose" OR dysglycemia + selenium.

Urvalskriterier: Inkluderades gjordes humanstudier på svenska/engelska av RCT- eller kohortdesign med syfte att undersöka sambandet mellan selen och incidens av typ 2-diabetes. Exkluderades gjordes studier vars syfte var att undersöka selens roll vid redan diagnostiserad diabetes. Artiklar med gravida, djur eller barn samt in vitro-design uteslöts. Av de artiklar som erhöles i Scopus där MeSH-termer var angivna, uteslöts de som ej inkluderade "selenium" och "Diabetes mellitus type 2".

Datainsamling och analys: Artiklar samlades in enligt ovanstående kriterier och kvalitetsgranskades med hjälp av SBU:s 'Granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning' samt 'Gransknings- och dataextraktionsmall för kohortstudier' från Göteborgs Universitet.

Resultat: Tre studier ligger till grund för denna systematiska översiktsartikel; en RCT och två kohortstudier. RCT-studien och en av kohortstudierna fann ett positivt samband mellan ett högt selenintag och incidens av typ 2-diabetes. Den tredje studien kom fram till en omvänd slutsats, men kan ändå inte helt sägas tala emot de andra två, med avseende på vilka mängder av selen som undersökts.

Slutsats: Det föreligger måttlig evidens för att selen påverkar incidens av typ 2-diabetes. Konsumtion av selen över rekommenderat intag förmodas medföra en ökad risk för att insjukna i typ 2-diabetes, med ett sannolikt positivt dos-responssamband. Vidare tros en selenstatus i området 1.32-1.44 µmol/L innebära lägst incidens av typ 2-diabetes, däremot ses selenstatus kring 0.90 µmol/L samt 2.40 µmol/L betyda ökad risk för insjuknande. Mer forskning behövs för att säkert fastställa optimala mängder av selen med hänsyn till incidens av typ 2-diabetes, i och med att studiernas olika design begränsar slutsatsförmågan kring detta.

Abstract

Title: Selenium and incidence of type 2 diabetes – a systematic overview

Author: Emma Dalman, Ulrika Eriksson

Supervisor: Frode Slinde

Examiner: Anna Winkvist

Programme: Dietician study programme, 180/240 ECTS

Type of paper: Examination paper, 15 hp

Date: May 24, 2011

Background: Type 2 diabetes is a disease which causes vascular damage, stroke and premature death. Oxidative stress may play a role in the development of insulin resistance and diabetes. Selenium is a mineral involved in the protection against oxidative stress, and has been thought to be favorable in the prevention of the disease. However, this has changed since trials observed positive correlations between high selenium levels and incidence of type 2 diabetes.

Objective: To examine the studies that investigate selenium's effect on the incidence of type 2 diabetes.

Search strategy: Searches have been done in PubMed and Scopus. Keywords used were: "Diabetes mellitus type 2" [MeSH] AND "Selenium" [MeSH], "Blood glucose" [MeSH] AND "Selenium" [MeSH], "Diabetes mellitus type 2" AND "Selenium" AND "Incidence", "Diabetes mellitus type 2" OR "Non-insulin dependent" "diabetes mellitus" + selenium, and "Blood glucose" OR dysglycemia + selenium.

Selection criteria: Included studies were human studies in English/Swedish with RCT or cohort design with the aim to investigate the correlation between selenium and incidence of type 2 diabetes. Excluded studies were studies whose aim was to investigate the role of selenium in patients with existing diabetes. Studies regarding pregnant women, animals or children and with in vitro design were also excluded. Of the studies found in Scopus where MeSH terms were available, the ones who did not include relevant terms were excluded.

Data collection and analysis: Studies were collected according to the aforementioned criteria. They were analyzed with 'Granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning' made by SBU or with 'Gransknings- och dataextraktionsmall för kohortstudier' from the University of Gothenburg.

Main results: Three studies were selected for this systematic overview. One of these was an RCT and two were cohort studies. The RCT and one of the cohort studies showed a positive correlation between a high selenium intake and incidence of type 2 diabetes. The third article came to an inverse conclusion, however it cannot be said to completely contradict the results from the other two studies, regarding the amounts of selenium investigated.

Conclusions: There is moderate evidence that selenium affects incidence of type 2 diabetes. Consumption of selenium above recommended intake is assumed to result in an increased risk to develop type 2 diabetes, with a positive exposure-response gradient. Plasma selenium around 1.32-1.44 µmol/L is suggested to implicate the lowest incidence of type 2 diabetes, and levels around 0.90 µmol/L and 2.40 µmol/L to increase the risk of the disease. More research is needed to determine optimal amounts of selenium considering type 2 diabetes.

Innehållsförteckning

Förkortningar.....	5
Inledning.....	6
Problemformulering.....	7
Frågeställning.....	7
Metod.....	8
Inklusions- och exklusionskriterier.....	8
Databearbetning.....	9
Kvalitetsgranskning och analys.....	9
Resultat.....	10
Evidenssummering.....	13
Diskussion.....	13
Slutsats.....	17
Referenser.....	18

Bilaga 1, *SBU:s 'Granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning'*

Bilaga 2, *'Gransknings- och dataextraktionsmall för kohortstudier'* från Göteborgs Universitet

Bilaga 3, *'Sammanfattande evidensformulär'* från Göteborgs Universitet

Förkortningar

BMI: Body Mass Index

CI: Konfidensintervall

DM2: Diabetes Mellitus Typ 2

Eng: Engelska

EVA: The Epidemiology of Vascular Ageing Study

FBG: Fasting Blood Glucose

FFQ: Food Frequency Questionnaire

GRADE: The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group

GSH-Px: Glutationperoxidas

HDL: High Density Lipoprotein

HR: Hazard Ratio

I: Interventionsgrupp

IFG: Impaired Fasting Glucose

K: Kontrollgrupp

LI: Lower Intake Level

LDL: Low Density Lipoprotein

MeSH: Medical Subject Headings

N: Numbers/Antal

NPC: The Nutritional Prevention of Cancer Trial

OR: Odds Ratio

"OR": Sökningsfunktion i Scopus

ORDET: The HORMones and Diet in the ETiology of Breast Cancer Study

RCT: Randomized Controlled Trial

SBU: Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering

SELECT: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial

Sv: Svenska

T: Tertil

TG: Triglycerider

UL: Upper Intake Level

USA: United States of America

WHO: World Health Organization

Introduktion

Typ 2-diabetes är en metabol sjukdom som är starkt associerad med övervikt och fetma. Globalt sett är 170 miljoner individer drabbade av diabetes, varav 80-90% är diagnostiserade med typ 2. Vidare uppskattas ett mörkertal av personer med typ 2-diabetes på ungefär en miljon. Sjukdomen kan ge komplikationer som kärlskador, stroke och för tidig död [1]. Typ 2-diabetes är mer successiv till sin karaktär än typ 1, och under dess utveckling kan man även se ett stadium benämnt prediabetes. Detta innebär ett högre fastebloodsocker än normalt, men som ändå inte är tillräckligt högt för att ge diagnosen diabetes. Tillståndet prediabetes kan även kallas Impaired Fasting Glucose (IFG) vilket ingår i termen dysglykemi [2,3]. Dysglykemi innefattar både IFG och diabetes. Definitionen av IFG är ett fastebloodsocker (FBG) mellan 6.1-7.0 mmol/L och diabetes definieras som FBG över 7.0 mmol/L [1].

Även om fetma och bristande fysisk aktivitet är de största orsakerna till typ 2-diabetes, kan andra faktorer också vara betydande [4]. Oxidativ stress innebär en obalans mellan produktionen av fria radikaler och antioxidativt försvar [5]. Detta tros spela en viktig roll i utvecklingen av insulinresistens och diabetes samt även i uppkomsten av sekundära komplikationer [6,7]. En teori om hur oxidativ stress påverkar insjuknandet är att det kan inaktivera signalvägar mellan insulinreceptorer och glukotransportsystem, vilket på sikt leder till insulinresistens. Vidare bidrar oxidativ stress till vävnadsskador och celledöd, även i pankreas [8].

Selen är ett naturligt förekommande mineral som är essentiellt för människan, dock är dess fysiologiska funktion ej helt klarlagd [9,10]. Viktiga källor till selen i kosten inkluderar fisk och skaldjur, ägg, inälvsmat, samt även grönsaker och spannmålsprodukter från selenrika jordar. Sådan jordmån kan hittas i exempelvis Nordamerika och Finland. Rekommenderat intag enligt 'Nordic Nutrition Recommendations 2004' är 40-50 µg/dag. Lower Intake Level (LI) har bestämts till 20 µg/dag och i nuläget finns inga rekommendationer kring Upper Intake Level (UL) i Norden [11]. Selenstatus kan mätas på flertalet olika vis; Serum-selen, plasmaselen, selen i urin eller tånaglar är några exempel [12-16]. Ett annat sätt, som egentligen inte kan benämnas selenstatus, är att mäta selenintag via kosten [17].

Detta mineral är involverat i flera biologiska mekanismer, inklusive att det skyddar mot oxidativ stress genom att generera aktivitet av glutathionperoxidase (GSH-Px) [4,18,19]. GSH-Px, vari selen är en viktig komponent, är ett antioxidativt enzym som skyddar celler mot angrepp från fria radikaler och lipidperoxidation [20-22]. En hypotes har därmed varit att höga nivåer av selen i kroppen, på grund av sina antioxidativa egenskaper, skulle kunna skydda mot uppkomst av typ 2-diabetes [6,9].

Motstridiga fynd har dock uppkommit på senare tid. 'The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial' (SELECT) fick avbrytas då det inte förekom någon skyddande effekt gällande prostatacancer, samt att en ökad risk för vissa övriga tillstånd framkom, däribland typ 2-diabetes bland de som enbart fick selensupplement [17,23]. I andra studier har forskarna också funnit samband mellan ett högt serum-selen och prevalens av typ 2-diabetes [12,13].

Hur dessa fynd om samband mellan högt serum-selen och prevalens av diabetes hänger samman med hypotesen om mineralets gynnsamma antioxidativa effekt har diskuterats. Steinbrenner et al, 2011, har gjort försök att kartlägga selens fysiologiska roll i människans kolhydratmetabolism och resonerar att ökat plasmaselen kan vara både en konsekvens av, och en orsak till typ 2-diabetes [14].

Dock spekulerar Rajpathak et al, 2005, i att ett motsatt förhållande kan föreligga - att låga selennivåer kan vara en följd av typ 2-diabetes samt även orsak till sjukdomen. I deras studie hade män med diabetes lägre selennivåer i tånaglar än friska kontroller. Dessa resultat skulle istället kunna föreslå att högre selennivåer är fördelaktigt för prevention av diabetes [16]. Att låga selennivåer är associerat med ökad prevalens av diabetes finner även andra författare [15,24]. Vidare har det observerats att det inte skulle föreligga någon skillnad i selennivåer mellan personer med typ 2-diabetes och kontroller [25].

Mueller et al, 2009, sammanfattar sakläget: Tidigare har det bedömts att supplementering med antioxidanter skulle vara fördelaktigt i behandling och prevention av typ 2-diabetes. Dock har situationen ändrats nyligen, då stora tvärsnitt- och interventionsstudier funnit ett positivt samband mellan höga selenivåer och incidens av sjukdomen. Nuvarande data om selens roll vid diabetes är inkonsekventa och en paradox verkar föreligga kring sambandet mellan selen och diabetes, och framtida utforskningar borde även överväga stadiet av sjukdomen [6].

Uttrycken ”höga” och ”låga” selenivåer kan inge oklarheter i denna översiktsartikel. Begreppen innebär jämförelse med motsvarande lägre respektive högre nivåer i aktuell studie, och mängderna skiljer sig åt från studie till studie.

Problemformulering

Sammantaget visar forskningen att sambandet mellan selen och typ 2-diabetes är ett komplext område. På grund av de vitt spridda resultaten kan det diskuteras huruvida selens roll i sjukdomsbilden skiljer sig åt vid olika skeden av sjukdomen, inklusive hur selen påverkar friska människor i detta avseende. Exempelvis kanske det inte går att dra slutsatsen att ett lågt serum-selen vid typ 2-diabetes indikerar att tidigare låga nivåer bidragit till insjuknandet, likaså gällande höga nivåer.

Syftet med denna översiktsartikel är således att granska de studier som isolerat undersökt selens påverkan på incidens av typ 2-diabetes.

Frågeställning

Påverkar selen incidens av typ 2-diabetes, och i så fall; har det en skyddande effekt eller utgör det en ökad risk?

Metod

I denna systematiska översiktsartikel användes databaserna PubMed och Scopus för litteratursökningen. *Tabell 1* visar hur sökningen gick till, *Databearbetning* beskriver sökningen utförligare.

I sökning 1 och 2 användes MeSH-termer i PubMed för att begränsa urvalet och ge en mer exakt sökning. Sökning 3 var avsedd att inte begränsas till MeSH-termer, samt att inkludera sökordet "incidence".

Sökning 4, 5 och 6 gjordes i Scopus med samma sökord som i PubMed, dock med anpassning till Scopus' sökfunktioner. I Scopus fanns inte alternativet att söka i MeSH-termer, däremot kunde det utläsas från studierna vilka MeSH-termer som ingick. Istället för MeSH användes applikationen "keywords" i sökning 4 och 5. Vidare gjordes dessa sökningar genom funktionen "OR" för att sedan kombineras med en ny sökning. Detta skrivs exempelvis som i sökning 4; Första steget var "Diabetes mellitus type 2" OR "Non-insulin dependent" "diabetes mellitus". Detta generade 98,078 träffar. Nästa steg i sökningen var enbart "selenium" vilket gav 43,484 träffar. Genom att sedan kombinera dessa två sökningar i "view search history" kom resultatet att bli 162 träffar, varav 63 reviews. Genom att gå tillväga på detta sätt effektiviserades och begränsades sökningen. Motivering för sökningsmetod i sökning 6 imiterar sökning 3.

Tabell 1. *Datainsamlingsmetod*

Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Avgränsning	Antal träffar	Utvalda artiklar *
1	PubMed	2011-02-25	"Diabetes mellitus type 2" [MeSH] AND "Selenium" [MeSH]	Humans, Eng/Sv	24	2st Stranges et al, 2010, Stranges et al, 2007
2			"Blood glucose" [MeSH] AND "Selenium" [MeSH]	Humans, Eng/Sv	28	(1st) Stranges et al, 2007
3			"Diabetes mellitus type 2" AND "Selenium" AND "Incidence"	Humans, Eng/Sv	13	(2st) Stranges et al, 2010, Stranges et al, 2007
4	Scopus	2011-02-25	"Diabetes mellitus type 2" OR "Non-insulin dependent" "diabetes mellitus" + selenium (Keywords) **		162	1st, (1st) Akbaraly et al, 2010, Stranges et al, 2007
5			"Blood glucose" OR dysglycemia + selenium (Keywords) **		139	(1st) Stranges et al, 2007
6			"Diabetes mellitus type 2" AND selenium AND incidence		7	(1st) Stranges et al, 2007

* Siffror inom parentes anger dubletter.

** + innebär kombinerad sökning i "view search history".

Inklusions- och exklusionskriterier

Inkluderades gjordes humanstudier med RCT- samt kohortdesign där författarna hade som syfte att undersöka sambandet mellan selen och incidens av typ 2-diabetes.

Artiklar av in vitro-typ, djurstudier, studier som berörde gravida eller barn, samt artiklar som var på annat språk än engelska/svenska exkluderades. Bland de artiklar som erhöles i Scopus-sökningarna, där MeSH-termer var angivna, utslöts de som ej inkluderade "selenium" och "Diabetes mellitus type 2". Vidare påträffades många artiklar som behandlar och mäter selenstatus hos personer som redan diagnostiserats med diabetes och jämför dessa med friska,

men de artiklarna uteslöts eftersom frågan kring selens påverkan på incidens av diabetes ej diskuteras. Deras syfte var istället att undersöka selens roll vid behandling och/eller risk för komplikationer.

Databearbetning

Sökning 1 gav 24 träffar, varav fyra benämndes vara reviews. Tio artiklar behandlade ämnet selen och typ 2-diabetes men tog inte upp frågan om påverkan på incidens. Totalt sex stycken träffar visade sig vara reviews, och sex studier fokuserade inte på ämnet selen och diabetes. Dessa var alltså inte relevanta. Två artiklar uppfyllde kriterierna och valdes ut för vidare granskning.

Sökning 2 gav 28 träffar varav fyra var reviews. 15 artiklar fokuserade inte alls på ämnet varvid dessa uteslöts, likaså de fyra som ej var originalartiklar. Tre artiklar behandlade förhållandet mellan selen och typ-2 diabetes men fokuserade ej på incidens. Två studier behandlade gravida, en barn, en var av in vitro-typ, samt en var ej åtkomlig. En relevant artikel, som även hittades i sökning 1 kom fram i denna sökning.

I sökning 3 erhöles 13 träffar, varav två var reviews. Fem fokuserade ej på ämnet, tre artiklar valdes bort på grund av att de inte behandlade incidens av typ 2-diabetes, samt att ytterligare en ej var originalartikel. Inga nya relevanta artiklar uppkom utöver de två som hittats i sökning 1.

I sökning 4 undersöktes de 66 träffar som angavs vara originalartiklar. 20 artiklar tog inte upp incidens, endast komplikationer och behandling, varvid dessa uteslöts. Fjorton stycken fokuserade inte alls på ämnet, nio hade inte selen och/eller typ 2-diabetes med som MeSH-termer, sju var djurstudier, fem var på andra språk än svenska/engelska, fyra visade sig inte vara originalartiklar, två var av in vitro-typ, två behandlade typ 1-diabetes samt att en var beställningsvara. I sökningen hittades två studier som var relevanta, varav en ej framkommit tidigare.

Sökning 5 genererade 139 träffar, varav 17 var reviews. En genomgång av de 115 som uppgavs vara artiklar gav följande; 65 var djurstudier, 30 fokuserade inte på ämnet, fem behandlade inte incidens, tre var typ 1-diabetes, tre fokuserade på gravida, tre var på annat språk än svenska/engelska, två var av in vitro-typ, en hade inte med ”selenium” eller ”diabetes mellitus type 2” i MeSH, en var beställningsvara, samt ytterligare en visade sig inte vara originalartikel. En artikel erhöles vilken var av relevans för ytterligare granskning och denna hade redan framkommit i sökning 1.

Sökning 6 genererade sju träffar, varav fyra var reviews samt att två inte fokuserade på ämnet. En relevant artikel hittades, men denna sågs redan i sökning 1.

Totalt har alltså tre artiklar valts ut för vidare granskning, en RCT och två kohortstudier. RCT-studien benämns vidare Stranges et al, 2007 [26], och kohortstudierna Akbaraly et al, 2010 [27], respektive Stranges et al, 2010 [17].

Kvalitetsgranskning och analys

För att kvalitetsgranska Stranges et al, 2007 [26], användes *SBU:s 'Granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning', Bilaga 1*. För Akbaraly et al, 2010 [27], och Stranges et al, 2010 [17], användes *'Gransknings- och dataextraktionsmall för kohortstudier'* från Göteborgs Universitet, *Bilaga 2*.

Med hjälp av *'Granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning'* granskades studien bland annat på basis av population, bortfall och redovisning av randomisering. Studien kunde då värderas ha hög, medelhög eller låg studiekvalitet.

'Gransknings- och dataextraktionsmall för kohortstudier' innebär en mer subjektiv bedömning av studierna, men ändå på liknande grunder som SBU:s mall. Granskningsmallen för kohortstudier leder även den fram till antingen hög, medelhög eller låg studiekvalitet.

Tabell 2. Sammanfattning av det vetenskapliga underlaget.

Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Intervention/ utformning	Definition av effektmått	Värden	Incidens av DM2
Stranges et al, 2007	RCT	Totalt 1202 personer som hade carcinom i hud I: 600 Medelålder: 63,4 (10,2) Män/Kvinnor: 74/26% K: 602 Medelålder: 63,0 (9,9) Män/Kvinnor: 75/25% Inget bortfall	I: tablett med 200 µg selen/d i 7.7 (2.8) år K: tablett placebo i 7.7 (2.7) år Deltagarna följdes upp på sina vårdcentraler 2 ggr/år	Patientansvarig läkare bekräftar varje rapporterat fall av typ 2-diabetes	Plasmaselen (ng/mL) Medelvärde baseline: I: 114.4 (22.6) K: 114.0 (21.5) Medelvärde 7.7 år: I: 190, motsv. 2.40 µmol/L K: 114, motsv. 1.44 µmol/L p=?	I: 58 K: 39 p=0.050 HR= 1.55, (95% CI, 1.03-2.33)
Akbaraly et al, 2010	Kohort	Totalt 1162 personer Medelålder: 65 Män/Kvinnor: ca 40/60% Indelade i tertiler utifrån plasmaselen vid baseline Bortfall: 527 innan 9 år (inkluderade i analys)	Plasmaselen vid baseline, µmol/L FBG vid baseline, och efter 2, 4 samt 9 år	Enligt WHO: Dysglykemi: >6.1 mmol/L Ytterligare definierat: IFG: 6.1-7 mmol/L Diabetes: ≥7 mmol/L	Plasmaselen (µmol/L) Median baseline: T1: 0.90 T2: 1.09 T3: 1.32	127 nya fall * Lägre risk för dysglykemi hos män med högre plasmaselen vid baseline T1 vs T3: p=0.05 T3 vs T1: HR=0.48, (95% CI, 0.25-0.92)
Stranges et al, 2010	Kohort	Totalt 7182 friska kvinnor Ålder: 34-70 år Män/Kvinnor: 0/100% Indelade i kvintiler utifrån selenintag vid baseline Bortfall: 1626	Selenintag vid baseline via FFQ Medeluppföljningstid 16 år (telefonintervju)	Uppfylla 3 av följande: 1.Självrapporering av läkar diagnos 2. Självrapporaterat användande av DM-medicin 3. Recept på DM-medicin. 4.Utskrivningsrapport med diagnos av diabetes	Selenintag (µg/d) Medelvärde baseline: I: 41.7 II: 50.2 III: 55.7 IV: 62.0 V: 75.1	I: 32 II: 42 III: 45 IV: 55 V: 79 OR=2.64, (95% CI, 1.73-4.01) mellan högsta och lägsta kvintilen Skillnad mellan kvintilerna p<0.001

* Sjukdomsutvecklingen mäts här som dysglykemi (127 nya fall av dysglykemi, varav 29 DM2).

T1-T3: Tertiler 1-3
I-V: Kvintiler 1-5
I: Interventionsgrupp
K: Kontrollgrupp

FBG: Fasteblodssocker
IFG: Impaired fasting glucose
OR: Odds ratio
HR: Hazard ratio

FFQ: Food Frequency Questionnaire
DM: Diabetes Mellitus
motsv: motsvarande
Siffror inom parentes anger standardavvikelse

CI: Konfidensintervall

Stranges et al, 2007 *Studiekvalitet: Medelhög*

Metod: Av ursprungliga 1312 rekryterade deltagare i 'The Nutritional Prevention of Cancer Trial' (NPC) [28] valdes 1202 ut för denna sekundära analys. Ungefär tre fjärdedelar av populationen var män. De som exkluderades hade antingen inte mätt plasmaselen vid relevant tidpunkt eller så hade de en redan diagnostiserad diabetes, vilket redovisades som självrapportering av diagnos med en efterföljande utvärdering av patientjournal. Interventionsgruppen (I) erhöll 600 personer och kontrollgruppen (K) 602 personer. I fick 200 µg selen/d i tablettform och K fick placebo, därefter jämfördes incidens av typ 2-diabetes mellan grupperna. Signifikansnivå sattes till $p < 0.05$.

Författarna ville även utvärdera sambandet mellan incidens av typ 2-diabetes och plasmaselen jämfört I och K utifrån deltagarnas plasmaselen vid baseline. Deltagarna delades in i grupper efter medianvärde (≤ 113.4 ng/mL och > 113.4 ng/mL) samt i tertiler (≤ 105.2 ng/mL, 105.3 ng/mL - 121.6 ng/mL, och > 121.6 ng/mL).

Deltagarna fick besöka sina vårdcentraler två gånger per år för provtagning och självrapportering av nya sjukdomar och läkemedelsbehandling. Incidens av typ 2-diabetes rapporterades initialt via tre olika källor; 1: självrapportering vid vårdcentralbesök. 2: rapporterad användning av diabetesmedicin. 3: rapport i journal. Efter någon av dessa initiala rapporteringar skickades begäran till aktuell läkare för att få ut journal för kontroll. Detta gjordes blindat. 92% av de initiala rapporteringarna stämde överrens med senare granskning av journal.

Resultat: 79.3% av totalpopulationen efter randomisering uppgavs följa interventionen. Detta stöddes av att tydliga skillnader i selenivåer i de olika grupperna kunde urskiljas över tid. Under uppföljningstiden var medelvärdet av plasmaselen 190 ng/mL (2.40 µmol/L) hos I och 114 ng/mL (1.44 µmol/L) hos K. Inga deltagare förlorades för uppföljning vid slutet av den blindade perioden.

Under genomsnittlig uppföljningstid av 7.7 år diagnostiserades 97 nya fall av typ 2-diabetes. Den kumulativa incidensen var högre bland de som fick selen än de i kontrollgruppen (HR=1.55, 95% CI, 1.03-2.33). 58 nya fall sågs i interventionsgruppen och 39 i kontrollgruppen. Skillnaden i incidens kvarstod vid stratifiering av ålder, kön, rökning och BMI.

En dos-responsgradient ($p=0.038$) observerades över tertilerna baserade på baselinevärden. En signifikant ökad risk för typ 2-diabetes kunde observeras hos I i högsta tertilen jämfört med K i samma tertil (HR=2.70, 95% CI, 1.30-5.61). Likaså sågs en signifikant ökad risk i gruppen med plasmaselenivåer högre än medianen vid baseline, I jämfört med K (HR=2.50, 95% CI, 1.32-4.77).

Denna studie visar att det skulle kunna föreligga en ökad risk för sjukdomen vid supplement av selen under lång tid.

Akbaraly et al, 2010 *Studiekvalitet: Låg-Medelhög*

Metod: Av ursprungliga 1389 rekryterade deltagare i 'The Epidemiology of Vascular Ageing Study' (EVA) [29,30] inkluderades 1162 friska män och kvinnor av medelåldern 65 i denna kohortstudie. Deltagare valdes ut som hade normalt FBG (≤ 6.1 mmol/L), som inte använde antidiabetiska läkemedel vid baseline, och där mått på plasmaselen fanns tillgängligt. Deltagarna fick innan studiestart fylla i ett frågeformulär angående livsstilsfaktorer där ingående variabler var; ålder, utbildning, rökning, alkoholkonsumtion, BMI, blodtryck, användning av blodtrycksmediciner, LDL- och HDL-kolesterol, TG, hjärt-kärlsjukdomshistoria samt användning av lipidsänkande läkemedel. Längd, vikt och blodtryck mättes och blodprover togs.

Indelning i tertiler utifrån plasmaselen (medelvärde µmol/L) gjordes; T1: 0.90, T2: 1.09, T3: 1.32. Blodglukos mättes även efter 2, 4 och 9 år, där incidens av dysglykemi och diabetes jämfördes med tertilnivåerna. Signifikant skillnad mellan kön angående incidens av dysglykemi ledde till separata analyser av män och kvinnors värden. Statistisk signifikansnivå sattes till

$p=0.05$, och marginell signifikans till $0.05 > p < 0.10$. Analysen genomfördes på alla deltagare, inklusive de 527 som bortföll under uppföljningstiden.

Resultat: Tertilerna var lika med avseende på ålder, utbildning, alkoholintag, LDL-kolesterol, TG, användning av blodtrycksmediciner, blodtryck och BMI - oavsett kön. Dock fann forskarna att män som var/har varit rökare mer sannolikt fanns i T3, att HDL-kolesterol ökade signifikant över tertiler hos kvinnor och att användare av lipidsänkande läkemedel mer sannolikt hade högre selennivåer, hos både män och kvinnor.

Under den 9-åriga uppföljningen inträffade 127 nya fall av dysglykemi, varav 29 var typ-2 diabetes; 15.8% av männen fick dysglykemi/diabetes och 7.8% av kvinnorna ($p < 0.0001$). Bland män fanns en koppling till selen, att ju lägre selen desto fler fall av dysglykemi vid jämförelse mellan tertilerna; T1 vs T3 ($p=0.05$), T1 vs T2 ($p=0.65$), T2 vs T3 ($p=0.13$). Hos kvinnor fanns inte detta samband - dysglykemi förekom i lika utsträckning oavsett tertil.

Resultat för ojusterad modell visade signifikant lägre risk för dysglykemi hos män i T3 jämfört med T1 (HR=0.48, 95% CI, 0.25-0.92), men inte för kvinnor. Skillnaderna för män kvarstod marginellt (HR=0.50, 95% CI, 0.24-1.04) då justeringar gjorts för tidigare nämnda livsstilsfaktorer.

Denna studie föreslår en skyddande effekt av hög selenstatus på incidens av dysglykemi hos män. Ingen signifikant effekt kunde ses hos kvinnor.

Stranges et al, 2010 *Studie kvalitet: Medelhög-Hög*

Metod: Av 10,786 kvinnor som var deltagare i 'The Hormones and Diet in the Etiology of Breast Cancer Study' (ORDET) [31] valdes 7,182 ut för denna studie. Exkluderades gjordes de som inte fyllt i formulär angående livsstil (N=96), var diagnostiserade med typ 2-diabetes vid baseline (N=203), de som inte utfört FFQ för selenintag (N=1552), de som hade ofullständiga antropometriska data (N=54), de som hade ett väldigt stort eller litet energiintag i förhållande till BMR (N=73), de som inte lyckades återkontaktas (N=1290) samt de som avled under uppföljningstiden (N=336).

FFQ för selenintag genomfördes vid baseline. Deltagarna fick även fylla i ett formulär med andra livsstilsfrågor; bland annat reproduktionshistoria, alkohol- och rökvanor, medicinsk historia, yrke, utbildning och andra socioekonomiska variabler. Vikt och längd mättes av sjuksköterska utefter ett standardiserat protokoll.

Deltagarna blev indelade i kvintiler utifrån selenintag vid baseline. OR för utveckling av typ 2-diabetes mättes mellan högsta och lägsta kvintilen. Två olika modeller för justering användes; Modell 1 justerade för ålder, utbildning och klimakteriestatus. Modell 2 justerade ytterligare för BMI, rökning, alkohol, energiintag, kvot av mättat/omättat fett, intag av animala proteiner och kolhydrater samt viktändring från baseline.

Uppföljning skedde år 2006-2007 genom telefonintervju med frågor om bland annat vikt, klimakteriestatus, sjukdomar och andra faktorer. 79.1% av patientpopulationen följdes upp. Personerna fick då svara på om de erhållit diagnos av typ 2-diabetes eller om de använder några mediciner för detta. Utöver dessa frågor kontrollerades incidens av typ 2-diabetes genom regionala databaser.

Resultat: Efter 16 år utvecklade 253 kvinnor typ 2-diabetes. OR=2.64 (95% CI, 1.73-4.01) mellan högsta och lägsta kvintilen, med en ökad risk över kvartilerna ($p < 0.001$), vid justering utifrån Modell 1. OR ändrades inte markant efter justering utifrån Modell 2. OR var även associerat med en ökning av 1.29 för varje 10 µg ökning av selenintag per dag, detta för både Modell 1 och 2.

Denna studie visar ett samband mellan högt selenintag och en potentiell risk för utveckling av typ 2-diabetes.

Evidenssummering

För att selen påverkar effektmåttet incidens av typ 2-diabetes ger de utvalda studierna i denna översiktsartikel evidensgraden måttlig, baserat på Göteborgs Universitets 'Sammanfattande evidensformulär' utifrån GRADE, Bilaga 3.

På grund av att Stranges et al, 2007 [26], är av RCT-design utgick graderingen från hög evidens. Vad som ytterligare gett evidensen styrka är att man i både Akbaraly et al, 2010 [27], och Stranges et al, 2010 [17], observerat stor effekt i form av HR<0.5 respektive OR>2. Vad som tillför svaghet och då sänker evidensgraden är frågor kring studiernas interna validitet och att överförbarheten är begränsad utifrån studiernas olika populationer. Evidenssummeringen kan utläsas i *Tabell 3*.

Tabell 3. Översikt evidenssummering enligt 'Sammanfattande evidensformulär'.

Faktorer för gradering	Bedömning	Kommentar
Ingående studier	1 RCT, 2 kohort	
Intern validitet	Allvarliga begränsningar	
Överrensstämmelse	Inga problem	<i>skilda slutsatser, men olika nivåer av selen i studierna gör överrensstämmelsen tillräcklig</i>
Extern validitet	Osäkerhet	
Oprecisa data	Vissa problem	<i>Stranges et al, 2010 bedöms ha ett utbrett konfidensintervall</i>
Osäkert underlag	Inga problem	
Effektstorlek	Stor effekt	<i>Akbaraly et al, 2010: HR<0.5 Stranges et al, 2010: OR>2.0</i>
Evidensstyrka	Måttlig (+++)	

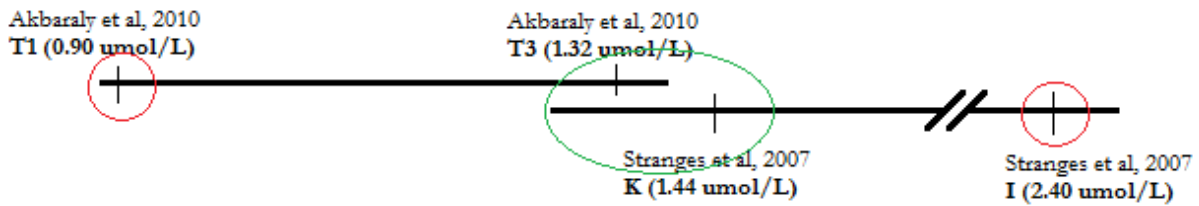
Diskussion

De olika studierna vilka ingår i denna översiktsartikel kommer fram till något varierande slutsatser. Stranges et al, 2007 [26], ser att supplementering av selen kan öka risken för sjukdomen. Stranges et al, 2010 [17], instämmer i denna konklusion genom att ett ökat selenintag via kosten även här ses öka risken för typ 2-diabetes. Akbaraly et al, 2010 [27], å andra sidan kommer fram till slutsatsen att det var i den högsta tertilen som skydd mot dysglykemi och diabetes kunde observeras hos män.

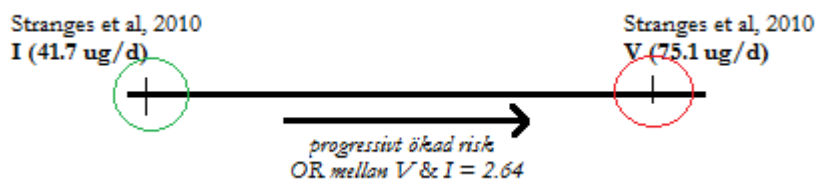
Studierna har flertalet skillnader mellan sig. Det bör tas i beaktande att dessa tre studier pratar om olika mängder selen. Tydligast kan detta urskiljas hos de som mäter plasmaselelen – Akbaraly et al, 2010's [27] höga selenstatus (genomsnitt 1.32 µmol/L i T3) som visade skydd mot uppkomst av dysglykemi/diabetes hos män, kan jämföras med Stranges et al, 2007's [26] medelvärde av selenstatus i kontrollgruppen under uppföljningstiden (se *Figur 1*). Huruvida dessa två studiers slutsatser skulle tala emot varandra är därmed diskutabelt.

Ytterligare en skillnad är att Stranges et al, 2010 [17], mäter selenintag via kosten och inte genom biomarkörer, därav blir resultaten härifrån något svåröverförbara vid jämförelse med de övriga två (se *Figur 2*).

Figur 1. Jämförelse plasmaselen Stranges et al, 2007 (medelhög studiekvalitet), och Akbaraly et al, 2010 (låg-medelhög studiekvalitet). Röd/grön cirkel: högre/lägre incidens av DM2.



Figur 2. Översikt resultat Stranges et al, 2010 (medelhög-hög studiekvalitet), utifrån FFQ vid baseline. Röd/grön cirkel: högre/lägre incidens av DM2. V: Högsta kvintilen, I: lägsta kvintilen



En annan skillnad mellan studierna är att de är utförda på olika platser med olika jordmån, vilket påverkar selenstatusen, likaså att populationerna skiljer sig åt från studie till studie. Stranges et al, 2007 [26], utförs i USA, ett land med mycket selenrika jordar. Dock förklarar författarna att jordarna i östra USA, där studien utfördes, har lägre selenivåer än i övriga landet. Fortfarande kan nämnd studie ändå ha selenrikare jordmån än i Stranges et al, 2010 [17], och Akbaraly, 2010 [27], vilka äger rum i Italien respektive Frankrike [6,32]. Populationen i Stranges et al, 2007 [26], utgörs av män och kvinnor i dryga 60-års åldern med känd cancersjukdom, Akbaraly, 2010 [27], studerar friska män och kvinnor med medelålder 65, och Stranges et al, 2010 [17], har endast med friska kvinnor i åldrarna 34-70 år.

Studierna kan diskuteras ha begränsningar. Stranges et al, 2007 [26], redogör för att en svaghet föreligger då incidens av diabetes ej var det primära effektmåttet i 'The NPC Trial', och att resultatet därmed bör tolkas med viss varsamhet då det har framkommit ur en sekundär analys. Detta till trots att 'The NPC Trial' är den största studie av RCT-design i vilken selen isolerat varit en intervention. Författarna tar även upp att en självrapporterad uppkomst av typ 2-diabetes begränsar studien eftersom det skulle kunna bidra till en underdiagnostik. Däremot uppges att en underdiagnostik ändå inte är särskilt sannolikt då studien i övrigt har en god design samt att självrapportering kontrollerades med journaler. Fullständiga data beträffande confounders såsom familjehistoria av typ 2-diabetes, fettmassa och fysisk aktivitet saknas. Detta uppges dock ej ha någon större inverkan då författarna anser att randomisering och övrig likhet mellan grupperna, bör ha minimerat risken för att nämnda faktorer skulle kunna vara av väsentligt betydelse. Populationen var av relativt hög medelålder och hade en historia av carcinom i hud. Överförbarhet på övrig befolkning kan därför vara begränsad. Slutligen uppger författarna att man inte kan utesluta slumpen i deras fynd då skillnaderna mellan grupperna inte är överväldigande, men att ett tydligt dos-responssamband över tertilerna samtidigt talar emot att resultaten skulle vara en tillfällighet. En annan observation i Stranges et al, 2007 [26], är att det ej framgår hurvida plasmaselen i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen skilde sig åt signifikant under uppföljningstiden. Det föreligger en synlig skillnad, men författarna benämner det endast som "avsevärt högre" respektive "konstant" och kommenterar det inte ytterligare.

Akbaraly et al, 2010 [27], tar upp att 'The EVA Study' inkluderar frivilliga med högre utbildning och högre inkomst än de flesta andra äldre i Frankrike vid den här tiden, men att det är osannolikt att det skulle kunna påverka relationen mellan plasmaselen och dysglykemi. En annan aspekt som diskuteras är att IFG inkluderades som effektmått för att erhålla högre statistisk power, då det annars blev ett för lågt antal fall av insjuknande i typ 2-diabetes. Detta skulle kunna vara en begränsning i studien då det är oklart huruvida blodglukos skulle kunna fluktuera, och att IFG som effektmått i sådana fall har kunnat leda till en överdiagnosik. Den motsatta teorin är att det skulle kunna försvaga studien att inte inkludera IFG då det helt enkelt skulle vara en risk för att missa de deltagare som var på väg mot ett insjuknande. Författarna uppger att de ej haft tillgång till data för intag av selen-supplement, men att det i Frankrike under 90-talet var ytterst få som använde sig av detta. Slutligen finns en begränsning i att bortfallet var stort i denna studie, och att deltagare som förlorades för uppföljning hade lägre selenkoncentrationer vid baseline än övriga. Detta har troligtvis resulterat i en underskattning av dysglykemi och därav gett studien lägre power.

Stranges et al, 2010 [17], talar kring att deras studie kan ha begränsningar i och med att deltagarna fått fylla i en FFQ, något som skulle kunna vara benäget att ge missklassifikation [33,34]. Det skulle däremot kunna vara fördelaktigt jämförande med biomarkörer då selen i plasma eller serum kan påverkas av andra faktorer, till exempel rökning, livsstilsfaktorer, andra näringsämnen som metionin och användandet av läkemedel etcetera [35-37]. I studien saknas data för användandet av selen-supplement, men författarna använder samma argument som Akbaraly et al, 2010 [27], i detta fall. Confounders som ej tagits i beaktande är familjehistoria av typ 2-diabetes eller fysisk aktivitet. Övriga begränsningar i studien är att självrapporterat insjuknande kan ha gett en underskattning av typ 2-diabetes samt att det finns en risk att "hälsosamma frivilliga" varit överrepresenterade i populationen.

Utifrån de olika studierna kan man se gemensamma aspekter på vad som skulle kunna påverka insjuknande i typ 2-diabetes. Nämnade faktorer som fysisk aktivitet och familjär historia av typ 2-diabetes är exempel. Associationen mellan selenintag och sjukdomen skulle även kunna vara drivet av vilka livsmedel som är selenrika. Exempelvis är rött kött, en väldigt stor källa till selen, förknippat med diabetes isolerat [38]. Stranges et al, 2010 [17], justerade för kostvariabler, men varken Stranges et al, 2007 [26], eller Akbaraly et al, 2010 [27], uppger hantera dessa confounders.

Studierna har även flertalet styrkor. Stranges et al, 2007 [26], är randomiserad, kontrollerad och trippelblind, med en stor population som är väl beskriven med ett tydligt flödesschema. Vidare var grupperna lika vid baseline och studien hade ett litet bortfall efter randomisering, med acceptabla orsaker till bortfallet. Resultaten är väl beskrivna, med objektiva metoder för att mäta effektmåttet. Det fanns inga intressekonflikter i denna studie. Tydlig och stor effekt (HR>2) och ett starkt dos-responssamband kunde observeras vid indelning i tertiler och utifrån median.

Akbaraly et al, 2010 [27], innefattar en stor population, med en kliniskt relevant studiegrupp. De har även mätt utfallet adekvat genom FBG (baseline, 2, 4, 9 år), samt beskrivit sina analytiska strategier väl. Resultaten är trovärdiga i jämförelse med andra studier, och de har en relevant tidsrelation. Den främsta styrkan är den stora uppmätta effekten (HR<0.5).

Stranges et al, 2010 [17], har en mycket stor, och kliniskt relevant, population med god intern validitet då alla inkluderades som borde inkluderats. Effektmåttet mättes adekvat och de analytiska studierna beskrivs väl. De främsta styrkorna är den utförliga identifikationen av confounders, inklusive kostfaktorer, och informationen kring hur confounders skiljer sig åt mellan grupperna. Vidare är resultaten biologiskt trovärdiga, konsistenta genom olika analyser, och har en god tidsrelation. En stor effekt (OR>2) observerades, likaså ett tydligt dos-responssamband.

Mekanismerna genom vilka selen skulle kunna skydda mot dysglykemi, och eventuellt påföljande diabetes, är inte klarlagda [19]. I djurstudier har forskarna sett antidiabetiska effekter av selen, dock gäller detta doser som skulle vara toxiska för människan. Vidare har studier på möss sett prodiabetiska effekter då selen givit upphov till en för stor aktivitet av GSH-Px [39-42]. GSH-Px har en övre gräns gällande inkorporerandet av selen, där ytterligare selen inte ökar enzymaktiviteten utan snarare kan ge negativa konsekvenser [20,43]. Den observerade ökade diabetesrisken vid selensupplement till en person med normalt/högt intag via kosten kan vara biologiskt rimlig, då vissa selenföreningar har förmåga att skapa syreraktiva ämnen. Vid oxidativ stress kan syreraktiva ämnen öka insulinresistensen och ha påverkan på betacellerna i pankreas [44,45].

Det är något oklart varför det är skillnad mellan män och kvinnor i Akbaraly et al, 2010 [27], gällande risken för insjuknandet i typ-2 diabetes. Forskarna diskuterar att en orsak kan ligga i att män redan vid baseline har fler kända riskfaktorer för typ-2 diabetes (rökning, större alkoholintag, högre BMI och kolesterol med mera), och/eller att kvinnor har bättre antioxidativ status överlag, med högre vitamin E- och karotenoidkoncentrationer. En tredje förklaring kan vara att män och kvinnor hanterar och reagerar olika på selen i kosten, med avseende på vissa selenoproteiner och -enzymer [46-49].

Vad som kan tänkas påverka utvecklandet av diabetes med utgångspunkt från selen är således invecklat; Är det selenöverflöd som stör insulinsignaleringen och/eller -sekretionen, eller är det totalt motsatt att det är det inflammatoriska tillståndet och den rubbade kolhydratmetabolismen som påverkar selenstatusen? Vad som är orsak och konsekvens är hett debatterat [14,16]. Selen kan även under vissa förhållanden imitera insulin för att göra det hela än mer komplicerat [14,50].

Begränsningarna i denna översiktsartikel handlar framför allt om de inklusions- och exklusionskriterier som sattes upp i början av arbetet. För att begränsa urvalet valdes inte insulinresistens som en ingående variabel, dock har utvecklandet av insulinresistens stor betydelse för sjukdomsförloppet vid typ 2-diabetes [51,52]. Att inkludera insulinresistens skulle onekligen kunnat ge en större bredd på studierna, och en mer omfattande bild av selens påverkan på incidens av typ 2-diabetes.

Vad som också skulle kunna diskuteras vara en brist i underlaget är att Akbaraly et al, 2010 [27], behandlade incidens av dysglykemi (både IFG och diabetes) och analyserade inte siffrorna för de som insjuknade i diabetes enskilt. Att studien inkluderades är både på gott och ont. IFG och diabetes är inte helt likvärdiga fynd, och kan vara svåra att dra slutsatser utifrån. Att inte inkludera studier behandlande dysglykemi skulle emellertid kunna innebära en underskattning av risken för incidens av diabetes, därav togs detta beslut.

Vidare baseras kvalitets- och evidensgranskningen av studierna på subjektivitet - även om en objektiv mall används. Det finns risk att "magkänslan" säger att en studie är bättre än en annan, och denna får då högre poäng. De ingående granskningsmallarna kan diskuteras huruvida de är kompletta eller inte, då fler faktorer än enbart de som tas upp i dessa kan påverka en studies kvalitet.

Bleys et al, 2007, varnar för att även intag av selen som befinner sig under den nuvarande UL enligt 'The Institute of Medicine' (400 µg/d) kan vara toxiska och skadliga för människan [4]. Även 'Scientific Committee on Food' har satt UL högre (300 µg/d) än vad som observerats vara skadligt i Stranges et al, 2007 [11]. Även om de studier som finns tillgängliga idag har tydliga begränsningar kan diskussion och utvärdering kring rekommendationer gällande optimalt intag, LI och UL, vara eftersträvänsvärt.

Ytterligare forskning behövs kring detta ämne. Önskvärt är studier av RCT-design där olika stadier av sjukdomen särskiljs. Justering för kostfaktorer, familjehistoria av typ 2-diabetes och fysisk aktivitet är av vikt för att kunna utesluta dessa confounders. Den etiska aspekten och patientsäkerheten kring RCT-studier i detta ämne är dock diskutabelt. Föreligger en misstänkt

effekt av selen på incidens av typ 2-diabetes kan det anses opassande att utsätta deltagare för denna intervention. Ett flertal studier av kohort- och/eller fall-kontrolldesign av god kvalitet är då istället mer lämpligt. Välkommet är att studiedesignen innebär både genomförande av FFQ och kontroll av biomarkörer, samt att detta görs vid fler tillfällen än baseline.

Vår frågeställning var hur selen påverkar incidens av typ 2-diabetes. Sammantaget, utifrån de olika studierna vilka ingått i översiktsartikelns resultat, är frågan komplicerad att besvara. Studierna har sina nämnda olikheter och begränsningar samt att det är oklart huruvida de kan sammankopplas. Interaktionerna mellan selen och patologin vid typ 2-diabetes är vidare komplext och svårt att dra några klara slutsatser kring. Fynd och samband mellan selen och typ 2-diabetes har ändå påvisats i Stranges et al, 2007 [26], som är en sekundär analys av en omfattande RCT-studie, vilken stöds av kohortstudien Stranges et al, 2010 [17], som även justerat för flertalet kostfaktorer. Akbaraly et al, 2010 [27], talar om ett motsatt samband, men diskussion kring interventionsmängder av selen kan leda fram till att fynden ej behöver vara så motsägelsefulla som först indikerats.

Slutsats

Konsumtion av selen över rekommenderat intag förmodas medföra en ökad risk för att insjukna i typ 2-diabetes, med ett sannolikt positivt dos-respons samband. Vidare tros en selenstatus i området 1.32-1.44 $\mu\text{mol/L}$ innebära lägst incidens av typ 2-diabetes, däremot ses selenstatus kring 0.90 $\mu\text{mol/L}$ samt 2.40 $\mu\text{mol/L}$ betyda ökad risk för insjuknande. Mer forskning behövs för att säkert fastställa optimala mängder av selen med hänsyn till incidens av typ 2-diabetes, i och med att studiernas olika design begränsar slutsatsförmågan kring detta. Det föreligger dock måttlig evidens för att selen påverkar incidens av typ 2-diabetes.

Referenser

- [1] Webster-Gandy J, Madden A & Holdsworth M (red.). Oxford Handbook of Nutrition and Dietetics. New York: Oxford University Press, 2010.
- [2] American Diabetes Association. Diabetes Basics, pre-diabetes (elektronisk) (2011-05-09) Tillgänglig: <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/prevention/pre-diabetes/>. 2011-05-09.
- [3] American Diabetes Association. Diabetes Basics, How to tell if you have prediabetes (Elektronisk) (2011-05-09) Tillgänglig: <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/prevention/pre-diabetes/how-to-tell-if-you-have.html>. 2011-05-09.
- [4] Bleys J, Navas-Acien A & Guallar E. Selenium and Diabetes: More Bad News for Supplements. *Annals of Internal Medicine*. 2007; 147: 271-272.
- [5] Halliwell B. Antioxidant characterization; methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology*. 1995; 49: 1341-1348.
- [6] Mueller A, Mueller K, Wolf N & P J. Selenium and diabetes: an enigma? *Free Radical Research*. 2009; 43(11): 1029-1059.
- [7] Giugliano D, Ceriello A & Paolisso G. Diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease: which role for oxidative stress? *Metabolism*. 1995; 44: 363-368.
- [8] Rösen P, Nawroth P.P, King G, Möller W, Tritschler H.-J & Packer L. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2001; 17: 189-212.
- [9] Marcason W. What Is the Latest Research on the Connection between Selenium and Diabetes? *Journal of the American Dietetic Association*. 2008; 108(1): 188.
- [10] Becker W, Håglin L & Aschan-Åberg K. Mineralämnen. I: Abrahamsson L, Andersson A, Becker w & Nilsson G (red.). *Näringslära för högskolan*. Stockholm: Liber AB, 2006. s. 209-251.
- [11] Nordic Council of Ministers (red.). *Nordic Nutrition Recommendations 2004, 4th edition*. Köpenhamn: Norden, 2004.
- [12] Bleys J, Navas-Acien A & Guallar E. Serum Selenium and Diabetes in U.S. Adults. *Diabetes Care*. 2007; 30(4): 829-834.
- [13] Laclaustra M, Navas-Acien A, Stranges S, Ordovas J & Guallar E. Serum Selenium Concentrations and Diabetes in U.S. Adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. *Environmental Health Perspectives*. 2009; 117(9): 1409-1413.
- [14] Steinbrenner H, Speckman B, Pinto A & Sies H. High selenium intake and increased diabetes risk: experimental evidence for interplay between selenium and carbohydrate metabolism. *Journal of Clinical Biochemical Nutrition*. 2011; 48(1): 40-45.
- [15] Navarro-Alarcón M, López-G de la Serrana H, Pérez-Valero V & López-Martínez C. Serum and urine selenium concentrations as indicators of body status in patients with diabetes mellitus. *The Science of the Total Environment*. 1999; 228(1): 79-85.
- [16] Rajpathak S, Rimm E, Morris S & Hu F. Toenail Selenium and Cardiovascular Disease in Men with Diabetes. *Journal of the American College of Nutrition*. 2005; 24(4): 250-256.
- [17] Stranges S, Sieri S, Vinceti M, Grioni S, Guallar E, Laclaustra M, Muti P, Berrino F & Krogh V. A prospective study of dietary selenium intake and risk of type 2 diabetes. *BioMed Central Public Health*. 2010; 10: 564.
- [18] Papp LV, Lu J, Holmgren A & Khanna KK. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 775-806.
- [19] Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*. 2000; 356: 233-241.
- [20] Burk RF. Selenium, an antioxidant nutrient. *Nutrition in Clinical Care*. 2002; 5: 75-79.
- [21] Cao YZ, Reddy CC & Sordillo LM. Altered eicosanoid biosynthesis in selenium-deficient endothelial cells. *Free Radical Biology and Medicine*. 2000; 28: 381-389.
- [22] Tubman TRJ, Halliday HL & McMaster D. Glutathione peroxidase activity and pH of selenium in the preterm baby during the first 10 weeks of life. *Trace Elements in Man and Animals*. 1991; 7: 7-11-7-12.
- [23] Lippman S, Klein E, Goodman P, Lucia S, Thompson I, Ford L, Parnes H, Minasian L, Gaziano M, Hartline JA, Parsons K, Bearden J, Crawford D, Goodman G, Claudio J, Winquist E, Cook E, Karp D, Walther P, Lieber M, Kristal A, Darke A, Arnold K, Ganz P, Santella R, Albanes D, Taylor P, Probstfield J, Jagpal T, Crowley J, Meyskens F, Baker L & Coltman C. Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers - The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Journal of the American Medical Association*. 2009; 301(1): 39-51.
- [24] Kljai K & Runje R. Selenium and Glycogen Levels in Diabetic Patients. *Biological Trace Element Research*. 2001; 83: 223-229.
- [25] Hughes K, Choo M, Kuperan P, Ong CN & Aw TC. Cardiovascular risk factors in non-insulin-dependent diabetics compared to non-diabetic controls: a population-based survey among Asians in Singapore. *Atherosclerosis*. 1998; 136: 25-31.
- [26] Stranges S, Marshall J, Natarajan R, Donahue E, Trevisan M, Combs G, Cappuccio F, Ceriello A & Reid M. Effects of Long-Term Selenium Supplementation on the Incidence of Type 2 Diabetes. *Annals of Internal Medicine*. 2007; 147: 217-223.
- [27] Akbaraly T, Arnaud J., Rayman M, Hininger-Favier I, Roussel AM, Berr C & Fontbonne A. Plasma selenium and risk of dysglycemia in an elderly French population: results from the prospective Epidemiology of Vascular Ageing Study. *Nutrition and Metabolism*. 2010; 7: 21
- [28] Clark L, Combs G, Turnbull B, Slate E, Chalker D, Chow J, Davis L, Glover R, Graham G, Gross E, Krongrad A, Lesher J, Park K, Sanders B, Smith C & Taylor R. Effects of Selenium Supplementation for Cancer Prevention in Patients With Carcinoma of the Skin: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Medical Association*. 1996; 276(24): 1957-1963.

- [29] Berr C, Coudray C, Bonithon-Kopp C, Roussel AM, Mainard F & Alperovitch A. Demographic and cardiovascular risk factors in relation to antioxidant status: The EVA Study. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 1998; 68: 26-35.
- [30] Berr C, Richard MJ, Roussel AM & Bonithon-Kopp C. Systemic oxidative stress and cognitive performance in the population-based EVA study. *Etude du Vieillissement Arteriel. Free Radical Biology and Medicine*. 1998; 24: 1202-1208.
- [31] Sieri S, Pala V, Brighenti F, Pellegrini N, Muti P, Micheli A, Evangelista A, Grioni S, Contiero P, Berrino F & Krogh V. Dietary glycemic index, glycemic load, and the risk of breast cancer in an Italian prospective cohort study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2007; 86: 1160-1166.
- [32] Rayman MP. Food-chain selenium and human health: emphasis on intake. *British Journal of Nutrition*. 2008; 100: 254-268.
- [33] Hunter DJ, Morris JS, Chute CG, Kushner E, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE & Willett WC. Predictors of selenium concentration in human toenails. *American Journal of Epidemiology*. 1990; 132: 114-122.
- [34] Satia JA, King IB, Morris JS, Stratton K & White E. Toenail and plasma levels as biomarkers of selenium exposure. *Annals of Epidemiology*. 2006; 16: 53-58.
- [35] Burk RF, Norsothy BK, Hill KE, Motley AK & Byrne DW. Effects of chemical form of selenium on plasma biomarkers in a high-dose human supplementation trial. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2006; 15: 804-810.
- [36] Jossa F, Trevisan M, Krogh V, Farinaro E, Giumetti D, Fusco G, Galasso R, Panico S, Frascatore S, Mellone C & Mancini M. Serum selenium and coronary heart disease risk factors in southern Italian men. *Atherosclerosis*. 1991; 87: 129-134.
- [37] Lloyd B, Lloyd RS & Clayton BE. Effect of smoking, alcohol and other factors on the selenium status of a healthy population. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1983; 37: 213-217.
- [38] Song Y, Manson JE, Buring JE & Liu S. A prospective study of red meat consumption and type 2 diabetes in middle-aged and elderly women: the women's health study. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2108-2115.
- [39] McClung JP, Roneker CA, Mu W, Lisk DJ, Langlais P, Liu F & Lei XG. Development of insulin resistance and obesity in mice overexpressing cellular glutathione peroxidase. *The Proceedings of the National Academy of Sciences Online (USA)*. 2004; 101: 8852-8857.
- [40] Mueller AS, Bosse AC, Most E, Klomann SD, Schneider S & Pallauf J. Regulation of the insulin antagonistic protein tyrosine phosphatase 1B by dietary Se studied in growing rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2009; 20: 235-247.
- [41] Mueller AS, Klomann SD, Wolf NM, Schneider S, Schmidt R, Spielmann J, Stangl G, Eder K & Pallauf J. Redox regulation of protein tyrosine phosphatase 1B by manipulation of dietary selenium affects the triglyceride concentration in rat liver. *Journal of Nutrition*. 2008; 138: 2328-2336.
- [42] Wang XD, Vatamaniuk MZ, Wang SK, Roneker CA, Simmons RA & Lei XG. Molecular mechanisms for hyperinsulinaemia induced by overproduction of selenium-dependent glutathione peroxidase-1 in mice. *Diabetologia*. 2008; 51: 1515-1524.
- [43] Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. A Report of the Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee of the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Washington DC: National Academy Pr; 2000.
- [44] Drake EN. Cancer chemoprevention: selenium as a prooxidant, not an antioxidant. *Medical Hypothesis*. 2006; 67: 318-322.
- [45] Fridlyand LE & Philipson LH. Oxidative reactive species in cell injury: mechanisms in diabetes mellitus and therapeutic approaches. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005; 1066: 136-151.
- [46] Coudray C, Roussel AM, Mainard F, Arnaud J & Favier A. Lipid peroxidation level and antioxidant micronutrient status in a pre-aging population; correlation with chronic disease prevention in a French epidemiological study. *Journal of the American College of Nutrition*. 1997; 16: 584-591.
- [47] Schomburg L. Selene, the goddess of the moon: does she shine on men only? *European Heart Journal*. 2007; 28: 2043-2044.
- [48] Meplan C, Crosley LK, Nicol F, Beckett GJ, Howie AF, Hill KE, Horgan G, Mathers JC, Arthur JR & Hesketh JE. Genetic polymorphisms in the human selenoprotein P gene determine the response of selenoprotein markers to selenium supplementation in a gender-specific manner (the SELGEN study). *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*. 2007; 21: 3063-3074.
- [49] Meplan C, Crosley LK, Nicole F, Horgan GW, Mathers JC, Arthur JR & Hesketh JE. Functional effects of a common single-nucleotide polymorphism (GPX4c718t) in the glutathione peroxidase 4 gene: interaction with sex. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008; 87: 1019-1027.
- [50] Duffield-Lillico AJ, Reid ME, Turnbull BW, Combs GF, Slate EH & Fischbach LA et al. Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomization clinical trial: a summary report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2002; 11: 630-639.
- [51] Nilsson P & Zethelius B. Metabola syndromets ingående komponenter och definitioner. I: Nilsson P, Olsson A & Zethelius B (red.). *Metabola syndromet - bakgrund, mekanismer och behandling*. Malmö: Studentlitteratur, 2006. s. 25-42.
- [52] Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-1607.

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? ¹	<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. Följsambet (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-analysis)? 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 blockrandomisering. 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 exkluderas 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 skalen 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 tablett, 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 galler 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 utslutas 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

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 definierad 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



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



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 (minska ett steg)</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>	