

Oralt intag av grönt te och dess effekt på uppkomsten av UV-inducerad hudrodnad, *erythema solare*

- En systematisk litteraturöversikt

**Pernilla Gustafsson
Ernita Antoni Mulliqi**

Examensarbete 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Sofia Klingberg
Examinator: Ingrid Larsson
2013-04-10

Sahlgrenska akademien



Sahlgrenska Akademin
vid Göteborgs universitet
Avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition

Sammanfattning

Titel: Oralt intag av grönt te och dess effekt på uppkomsten av UV-inducerad hudrodnad, *erythema solare* – En systematisk litteraturöversikt

Författare: Ernita Antoni Mulliqi och Pernilla Gustafsson

Handledare: Sofia Klingberg
Examinator: Ingrid Larsson
Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete: Examensarbete, 15 hp
Datum: 2013-04-10

Bakgrund: Vid UV-bestrålning kan en hudrodnad som kliniskt benämns *erythema solare* uppkomma. Tillståndet kan åsamka smärta och obehag och kan på lång sikt leda till negativa effekter såsom hudcancer. Grönt te innehåller katechiner, vilka är ämnen med antiinflammatorisk verkan, som kan tänkas ha positiva effekter på huden. Ett oralt intag av grönt te tros kunna ha en skyddande effekt mot UV-bestrålning då krämer med grönt teextrakt i tidigare forskning har visat sig öka hudens tolerans mot UV-bestrålning.

Syfte: Att undersöka det vetenskapliga underlaget för att fastställa om ett oralt intag av grönt te har en skyddande effekt mot UV-inducerad hudrodnad.

Sökväg: Sökningar efter lämpliga artiklar skedde i de vetenskapliga databaserna PubMed och Scopus och av 213 sökträffar bedömdes fyra artiklar relevanta för vidare granskning.

Urvalskriterier: Inklusionskriterier var humanstudier med en population över 18 år publicerade på engelska eller svenska efter 1990, randomiserade kontrollerade studier, kohortstudier eller fall-kontrollstudier och studier där endast oralt intag av grönt te och erytem undersökts. Exklusionskriterier var population med sjukdomar samt studier där andra effektmått än erytem använts.

Datainsamling och analys: Bedömning av studiekvalitet och evidensgradering enligt GRADE gjordes på tre stycken RCT-studier samt en icke-randomiserad interventionsstudie.

Resultat: Studierna som granskats skiljde sig åt gällande studielängd, mätmetod, mängd katechiner samt om intaget skett via dryck eller kapsel. Tre av de fyra artiklar som granskats kunde påvisa en signifikant positiv effekt på graden erytem vid ett oralt intag av grönt te. Studiekvaliteten på tre av artiklarna bedömdes vara låg och en fick betyget måttlig. Den sammanlagda evidensgraden bedömdes vara mycket låg (+).

Slutsats: Det vetenskapliga underlaget för att ge rekommendationer kring ett oralt intag av grönt te för att erhålla en skyddande effekt på UV-inducerad hudrodnad, *erythema solare* är otillräckligt. Inga rekommendationer kan därför ges.

Abstract

Title: Oral intake of green tea and its effect on the appearance of UV-induced erythema, *erythema solare* – A systematic literature review

Authors: Ernita Antoni Mulliqi and Pernilla Gustafsson

Supervisor: Sofia Klingberg
Examiner: Ingrid Larsson
Programme: Dietetics programme, 180/240 ECTS
Type of paper: Examination paper, 15 hp
Date: April 10, 2013

Background: UV irradiation of the skin can cause erythema, clinically called *erythema solare*. The condition can exert pain as well as discomfort and may in the long term lead to negative effects including skin cancer. Green tea contains catechins which are substances with anti-inflammatory effect that may have positive effects on the skin. The intake of green tea is believed to have a protective effect against UV irradiation, since green tea extracts in lotions in previous studies have shown to increase the skin tolerance level against UV irradiation.

Objective: To examine the scientific basis and determine whether an oral intake of green tea has a protective effect against UV-induced erythema.

Search strategy: Searches in the scientific databases PubMed and Scopus were made to find suitable articles. From the 213 search results found, four articles were assessed as relevant for further examination.

Selection criteria: Inclusion criteria were human studies with a population over 18 years old, published in English or Swedish after the year 1990. The criteria also included randomized controlled trials, cohort or case-control studies and studies in which only an oral intake of green tea and erythema had been investigated. Exclusion criteria were populations with any kind of diseases and also studies using other endpoints than erythema.

Data collection and analysis: Assessments of study quality and grading of evidence according to GRADE was performed on three RCT's and one non-randomized intervention study.

Main results: The studies examined differed in several ways; study duration, measurement methods, amount of catechins and ingestion of green tea through capsules or drinks were the main distinctions observed. Out of the four articles examined, three were able to conclude a significant positive effect on the degree of erythema from an oral intake of green tea. The study quality of three studies was rated "low" and one was rated "moderate". The degree of evidence from these studies was judged to be very low (+).

Conclusion: The scientific evidence to support the statement that an oral intake of green tea may have a protective effect on UV induced erythema, *erythema solare*, is incomplete. Therefore no recommendations can be given.

Förkortningar

MED - Minimal erythema dose

RCT - Randomiserad kontrollerad studie

MeSH - Medical Subject Headings

SBU - Statens beredning för medicinsk utvärdering

GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluations

UV- bestrålning - Ultraviolet bestrålning

ITT – Intention to treat

Ordförklaringar

MeSH – terminologi som används vid indexering och sökning av litteratur inom biomedicin

Innehållsförteckning

Introduktion.....	6
Problemformulering	7
Syfte	7
Frågeställning	7
Metod	7
Inklusions- och exklusionskriterier	7
Datainsamlingsmetod	7
Databearbetning	9
Granskning av relevans och kvalitet	9
Resultat	9
Studiekvalitetsbedömning	12
Evidensgradering.....	13
Diskussion.....	13
Slutsats	16
Referenser	17

Bilagor

Bilaga 1, SBU's granskningsmall för randomiserade studier

Bilaga 2, SBU's granskningsmall för observationsstudier och icke-kontrollerade studier

Bilaga 3, Göteborgs Universitets sammanfattande evidensformulär

Introduktion

De senaste decennierna har intresset för kosten och dess hälsoeffekter ökat markant vilket resulterat i att forskningen inom området expanderat. Det finns flera olika födoämnen som undersökts, däribland te (1).

Efter vatten är te den vanligaste drycken i världen (2). Det finns olika tesorter varav det gröna teet börjat uppmärksammas mer och mer i västvärlden då det tycks kunna ha en positiv effekt på olika sjukdomstillstånd. Antioxidanter, koffein, tanniner samt små mängder vitaminer och mineraler är exempel på ämnen som finns i grönt te (3). Intresset för grönt te beror främst på dess unika innehåll av antioxidanter (2). Innehållet av antioxidanter skiljer sig åt mellan olika livsmedel varav polyfenoler är den grupp av antioxidanter som finns i grönt te (3). Polyfenoler har visat sig kunna ha en skyddande effekt mot UV-bestrålning då de verkar antiinflammatoriskt (4). Majoriteten av de polyfenoler som finns i grönt te kallas katechiner och en kopp grönt te (1,8 dl) innehåller ungefär 22 mg av dessa (5). Det är katechinerna som ger grönt te egenskaper som kan tänkas ha positiva effekter på huden (2).

Huden fungerar som kroppens skydd mot omvärlden och är därför känslig för yttre påfrestning (1). En stor källa till slitage och skador på huden är ultraviolett bestrålning (UV-bestrålning) (2). Det finns tre olika typer av UV-strålar och de delas in efter våglängd; UVA, UVB och UVC. Det är främst när huden utsätts för UVB-bestrålning som en inflammatorisk process i hudens yttre lager kan uppkomma. Denna process yttrar sig som en hudrodnad och är det tydligaste tecknet på att huden utsatts för UV-bestrålning och därmed bränts (4, 6). Hudrodnaden benämns kliniskt för *erythema solare* (6). Utmärkande för erythema solare är att hudrodnad uppstår i det bestrålade området när huden utsatts för tillräckligt hög UV-bestrålning (7). Rodnaden varar i högst 2-3 dagar och är som mest synlig ungefär ett dygn efter bestrålningen (6, 7). Hudfärgen och hudrodnadens intensitet kan mätas på olika vis, exempelvis genom en visuell bedömning utförd av en person eller genom att använda en kromameter, vilket är ett instrument som bland annat mäter färgskillnader (8). För att fastställa den mängd UV-bestrålning som en individ tolerar innan erythema solare uppstår används begreppet MED. MED är en förkortning för *minimal erythema dose* och innebär varje persons individuella tröskelvärde för den mängd UV-bestrålning som orsakar erythema solare (7). Det finns andra typer av erytem som ej orsakas av UV-bestrålning (9). Det är erythema solare som denna artikel syftar till när begreppet erytem nämns.

Det är av intresse att öka toleransen mot UV-bestrålning av flera skäl. Erytem är ett tillstånd som på kort sikt kan åsamka smärta och obehag. På lång sikt kan det ha en negativ effekt på hudens åldrande och även konsekvenser av allvarigare karaktär såsom hudcancer (10, 11). Det har gjorts studier med syftet att undersöka om uppkomsten av erytem kan minskas. Denna forskning har visat att hudens tolerans mot UV-strålning signifikant kan ökas genom oralt intag av antioxidanten betakaroten. En ökad tolerans innebär att det krävs en större mängd UV-bestrålning innan erytem uppstår. Effekterna var dock blygsamma men förstärktes i en annan studie där betakaroten kombinerades med vitamin E (1). Även grönt te har i studier visat sig öka toleransen för UV-bestrålning via applikation på huden i form av kräm (12). Fokus inom forskning kring grönt te har varit att undersöka huruvida teextrakt i krämer kan förebygga uppkomsten av erytem men däremot är kunskapen om effekterna av ett oralt intag av grönt te begränsad (13).

Problemformulering

UV - inducerat erytem kan leda till både kort- och långsiktiga konsekvenser och därför är det av stor vikt att upptäcka nya sätt att förhindra uppkomsten eller förbättra graden av erytem. I dagsläget finns teorier om att grönt te kan ha skyddande egenskaper mot UV-bestrålning. Kunskapen kring ett oralt intag av grönt te och dess eventuella effekter på erytem är dock begränsad och en grundlig genomgång av litteraturen inom området är ej gjord.

Syfte

Att undersöka det vetenskapliga underlaget för att fastställa om ett oralt intag av grönt te har en skyddande effekt mot UV-inducerad hudrodnad.

Frågeställning

Hos friska vuxna, har ett oralt intag av grönt te en skyddande effekt på uppkomsten av UV-inducerad hudrodnad *erythema solare*, jämfört med inget intag av grönt te?

Metod

Inklusions- och exklusionskriterier

De inklusionskriterier som antogs var:

- Humanstudier
- Artiklar skrivna på engelska eller svenska
- Randomiserade kontrollerade studier (RCT), interventions-, kohort- eller fall-kontroll studier
- Population över 18 år
- Studier där oralt intag av grönt te undersökts som dryck eller kapslar
- Studier publicerade från år 1990 och framåt
- Studier där erytem använts som effektmått

De exklusionskriterier som antogs var:

- Population med sjukdomar
- Studier där andra effektmått än erytem använts exempelvis cancer

Datansamlingsmetod

Litteratursökningen initierades under januari 2013 och valda databaser var PubMed och Scopus. Sökningarna skedde på engelska och då syftet var att undersöka grönt te och dess effekter valdes "green tea" som grundsökord. Detta kombinerades sedan ihop med synonyma ämnesord eller andra begrepp som var lämpliga ur olika infallsvinklar inom ämnet. Genom att lägga till "AND" mellan orden i sökningarna blev sökningen mer specificerad till det området som var tänkt att undersökas. Genom att lägga till "OR" blev sökningen samtidigt mer breddad inom det valda området (se tabell 1).

Sökningarna gav likartade resultat och därför användes MeSH termer i ett försök att hitta artiklar som ej kommit med i tidigare sökningar. Detta gav dock ej några nya fynd. Sökningarna som gjordes i Scopus avgränsades inte till studietypen RCT i ett nytt försök att hitta fler relevanta artiklar. Förutom de artiklar som redan valts ut från PubMed resulterade sökningarna i Scopus att tre nya artiklar valdes ut för vidare genomläsning. Dessa sällades dock bort i ett senare skede.

Efter varje sökning valdes intressanta abstracts ut baserat på titel vilken bedömdes lämplig eller ej utefter inklusions- och exklusionskriterierna. De abstracts som ej uppfyllde kriterierna sorterades bort och artiklarna som återstod genomlästes. Av dessa artiklar var det ett antal som bedömdes vara okvalificerade och därför valdes bort.

När sökningarna i databaserna slutat ge resultat och relevanta artiklar valts ut gjordes en sekundärsökning genom att gå igenom referenserna på de valda artiklarna. Detta resulterade dock inte i något användbart material beträffande denna systematiska översiktsartikels syfte.

Tabell 1. Beskrivning av litteratursökningen

Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar (dubletter redovisas inom parantes)	Studier valda till analys
1	PubMed	31-jan	green tea AND skin	humans, RCT	9	3	Henrich, Janjua, Chow
2			green tea AND skin AND intake	humans, RCT	1	(1)	
3			green tea AND skin AND oral	humans, RCT	3	1 (1)	
4			green tea AND skin AND aging	humans, RCT	2	0	
5			green tea AND skin AND aging	humans	24	1 (2)	
6			antioxidant AND skin AND green tea	humans, RCT	6	(2)	
7			green tea AND polyphenols AND skin	humans, RCT	5	(3)	
8			green tea AND photoaging	humans, RCT	2	(1)	
9			green tea OR polyphenols AND skin	humans, RCT	14	(3)	
10			green tea AND vitamin AND skin	humans, RCT	1	0	
11			"skinaging" [Mesh] AND "Diet" [Mesh] AND (humans [Mesh])	humans, RCT	0	0	
12			green tea OR polyphenols AND wrinkles	humans, RCT	3	0	
13	Scopus	31-jan	green tea AND polyphenol AND skin	english, article in article title, abstract, keywords, human	73	2 (3)	
14			green tea AND skin AND intake	english, article in article title, abstract, keywords, human	22	1 (2)	
15			green tea AND erythema AND oral	english, article in article title, abstract, keywords, human	9	(2)	
16			green tea AND wrinkles	english, article in article title, abstract, keywords, human	12	(1)	
17	PubMed	05-feb	green tea AND erythema		26	1 (4)	Rhodes
18			green tea AND elastin	human, RCT	0	0	
19			green tea AND hydration	human, RCT	0	0	
20			green tea OR catechins OR polyphenols AND erythema	human, RCT	6	(3)	
21			green tea OR catechins OR polyphenols AND elastin	human, RCT	1	0	
22			green tea OR catechins OR polyphenols AND wrinkles	human, RCT	3	(2)	
23			green tea OR catechins OR polyphenols AND roughness	human, RCT	3	(1)	
24			green tea OR catechins OR polyphenols AND dryness	human, RCT	0	0	
25			green tea OR polyphenols AND Epigallocatechin Gallate	human, RCT	34	(1)	
26			green tea OR polyphenols OR Epigallocatechin Gallate AND erythema	human, RCT	4	(3)	
27			green tea AND intake AND sunburn	human, RCT	0	0	
28			green tea AND intake AND erythema solare	human, RCT	0	0	
Totalt antal studier:						9	4

Databearbetning

Totalt gjordes 28 stycken sökningar vilket resulterade i sammanlagt 263 träffar efter att avgränsningar gjorts. Flertalet artiklar dök upp mer än en gång och det faktiska antalet sökträffar blev 213 stycken. Trots avgränsningar i databaserna kom sju djurstudier, fjorton review-artiklar och fyra studier på annat språk med vilket gjorde att de valdes bort direkt. Det var 116 stycken artiklar som valdes bort då annat effektmått som exempelvis cancer, ämnesomsättningsrubbnings samt hjärt- och kärlsjukdom använts. Antalet studier som undersökt krämer innehållande teextrakt och ej oralt intag av grönt te var 43 stycken och dessa exkluderades därför. Det var 19 stycken studier som föll bort då kombinationer av flera substanser eller födoämnen undersökts och en artikel valdes bort då den berörde svart te och inte grönt te.

Nio kvalificerade abstracts återstod. Dessa lästes igenom och fem stycken valdes bort då det vid en närmare kontroll framkom att en studie var utförd på djur och en annan studie undersökte applikation av kräm innehållande teextrakt. En tredje studie hade som intention att ta reda på vilken effekt en kombination av oralt intag av grönt te och samtidig applikation av kräm innehållande samma ämne hade. De två sista studierna som valdes bort behandlade ämnet på cellnivå och hade därmed andra effektmått. Detta resulterade i att fyra artiklar nådde upp till de antagna kriterierna.

Granskning av relevans och kvalitet

Av de fyra utvalda artiklarna var tre stycken randomiserade kontrollerade studier och en icke-randomiserad interventionsstudie. Dessa fyra uppfyllde de valda inklusionskriterierna och kvalificerade sig därmed till en djupare granskning.

För att kunna granska artiklarna användes mallar som framtagits av Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Till de randomiserade kontrollerade studierna användes SBU's granskningsmall för randomiserade studier (se bilaga 1) medan SBU's granskningsmall för observationsstudier och icke-kontrollerade studier användes för den icke-randomiserade interventionsstudien (se bilaga 2). Artiklarna bedömdes bland annat efter risken för bias, bortfall, följsamhet och överförbarhet. Varje artikel granskades enskilt och baserat på underlaget gavs därefter omdömet hög, medelhög eller låg studiekvalitet enligt SBU's bedömningskriterier.

Evidensstyrkan för det valda effektmåttet bedömdes enligt "Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluations" (GRADE) med hjälp av Göteborgs Universitets sammanfattande evidensformulär (se bilaga 3). I detta formulär sammanvägdes de fyra artiklarnas enskilda resultat utifrån studiekvalitet, överensstämmelse, överförbarhet samt risk för publikationsbias vilket gjorde att effektmåttets evidensstyrka kunde bestämmas. Möjliga utfall var hög (++++), måttlig (+++), låg (++) och mycket låg (+) evidensstyrka.

Resultat

Fyra studier har granskats och dessa redovisas i tabell 2.

Tabell 2. Beskrivning av studier

Författare	År	Studiedesign	Studiepopulation	Intervention	Studielängd	Erytem	Studiekvalitet
Chow S, Cai Y, Hakim I, Crowell J, Shahi F, Brooks C, Dorr R, Hara Y och Alberts D	2003	Dubbelblindad RCT	n = 40 (40 fullföljde) n kvinnor = 26 n män = 14 ålder > 18 år I - 4 grupper med 8 personer i vardera K - 8 personer	I1 - Intag av 800 mg katechiner i kapsel 1 gång/dag I2 - Intag av 800 mg katechiner i form av Polyphenon E i kapsel 1 gång/dag I3 - 400 mg katechiner i kapsel 2 ggr/dag I4 - 400mg katechiner i form av Polyphenon E i kapsel 2ggr/dag K - Intag av placebokapslar	4 veckor	<i>Förändring av MED efter behandling</i> I1- 1.15 ± 0.11 I2- 1.11 ± 0.14 I3- 1.07 ± 0.08 I4- 1.08 ± 0.09 K- 1.09 ± 0.08	Måttlig
Janjua R, Munoz C, Gorell E, Rehms W, Egbert B, Kern D och Chang AL	2009	Dubbelblindad RCT	n = 56 (34 fullföljde) n kvinnor = 56 ålder 25 - 75 år I - 29 personer K - 27 personer	I - Intag av koncentrerat grönt te, därav 175 mg katechiner i kapsel 2 ggr/dag K - Intag av placebokapsel 2 ggr/dag	2 år	<i>Förändring av erytemgrad beskrivet som poäng utefter skala utdelade av dermatolog vid månad:</i> I 0: 3.41 6: 3.11 (p=0.05) 12: 3.08 (p= 0.02) 24: 2.83 K 0: 3.24 6: 3.00 (p= 0.21) 12: 2.94 (p= 0.16) 24: 2.65	Låg
Heinrich U, Moore C, De Spirt S, Tronnier H och Stahl W	2011	Dubbelblindad RCT	n = 60 (information om bortfall saknas) n kvinnor = 60 ålder 40 - 65 år I - 30 personer K - 30 personer	I - Intag av 1402 mg katechiner via oralt intag av 1 liter grönt te dagligen K - Intag av 1 liter dryck ej innehållande katechiner	12 veckor	<i>Förändring av erytemgrad efter UV-bestrålning beskrivet som Δa vid vecka:</i> I 0: 4.74 ± 1.73 6: 3.98 ± 1.42 -16% (p < 0.05) 12: 3.57 ± 1.18 -25% (p < 0.05) K 0: 4.59 ± 1.87 6: 4.96 ± 2.21 12: 5.01 ± 2.18	Låg
Rhodes L, Darby G, Massey K, Clarke K, Dew T, Farrar M, Bennett S, Watson R, Williamson och Nicolaou A	2012	Icke-randomiserad interventionsstudie	n = 16 (14 fullföljde) n kvinnor = 12 n män = 2 ålder 29 - 59 år	Intag av koncentrerat grönt te, därav 540 mg katechiner i kapsel samt intag av 50 mg vitamin C i kapsel dagligen	12 veckor	<i>Förändring av MED (p = 0,17)</i> Baseline 28 ± 7.7 Efter intervention 32.9 ± 11.0 <i>Grad av erytem vid maximal UV-bestrålnings dos (p= 0.006)</i> Baseline 100.2 ± 21.4 Efter intervention 81.2 ± 23.2	Låg

Chow et al, 2003

I denna amerikanska studie genomgick 40 deltagare en fyra veckors dubbelblindad intervention vars syfte var att bestämma om ett intag av den typ av polyfenoler som finns i grönt te kan ha någon inverkan på UV-inducerat erytem. Deltagarna randomiserades till fyra interventionsgrupper och en kontrollgrupp. I interventionsgrupperna intog deltagarna 800 mg av olika typer av katechiner vardera i form av kapslar och i kontrollgruppen intogs placebokapslar. Genom att UV-bestråla ett område av huden på stussen under en minut, bedömdes därefter MED visuellt 22-24 timmar efter bestrålningen av en blindad bedömare. Detta gjordes vid interventionens början och slut. Genom att jämföra de MED-värden som erhöles vid baslinjen med de som erhöles vid interventionens slut för de olika grupperna räknades en ratio ut. Ration beskrev förändringarna i MED efter fyra veckors behandling hos de olika grupperna. Resultatet i denna studie visade att det inte fanns någon signifikant skillnad mellan grupperna och att interventionen således inte ledde till en ökad tolerans av UV-bestrålning och därmed ingen skillnad i uppkomst av erytem.

Janjua et al, 2009

Syftet med denna två år långa dubbelblindade interventionsstudie gjord i USA var att undersöka vilka långsiktiga effekter ett oralt intag av grönt te kan ha på bland annat erytem. De 56 deltagare som ingick randomiserades till en interventionsgrupp och en kontrollgrupp och alla ombads att undvika solen. Båda grupperna intog två kapslar dagligen, skillnaden var att interventionsgruppens kapslar innehöll koncentrerat grönt te varav 175 mg var katechiner (totalt 350 mg katechiner per dag). Alla deltagares ansikten fotograferades och mängden erytem bedömdes utifrån fotografierna av en blindad dermatolog innan interventionens start och sedan efter 6, 12 och 24 månader. Bedömningen gjordes med hjälp av en sexgradig skala där ingen rodnad (erytem) bedömdes som noll och stark rodnad (erytem) som fem. En jämförelse mellan baslinjevärdena och de värden som tagits under och efter interventionen gjordes med avsikt att bedöma om responsen var stor, moderat, liten, obefintlig eller förvärrats. Hos interventionsgruppen sågs en signifikant minskning av graden erytem efter sex ($p=0.05$) respektive tolv månader ($p=0.02$) jämfört med baslinjen. I placebogruppen hade graden av erytem inte förändrats vid samma tidpunkter ($p=0.21$ respektive $p=0.16$). Efter 24 månader fanns inga signifikanta skillnader jämfört med baslinjen i någon av grupperna.

Heinrich et al, 2011

Denna dubbelblindade interventionsstudie gjord i Tyskland pågick under tolv veckor och hade som syfte att se om ett oralt intag av katechinberikat grönt te kunde ha någon skyddande effekt mot UV-inducerad hudrodnad. Sextio personer ingick i studien varav hälften fick inta en liter grönt te dagligen innehållande 1402 mg katechiner och resterande fick inta en kontrolldryck ej innehållande katechiner. En bit av huden på ryggen UV-bestrålades en gång vid interventionens början, efter sex veckor samt vid interventionens slut. För att se om interventionen haft effekt bedömdes hudfärgen med en kromometer innan och 24 timmar efter UV-bestrålningen. Värdena som framkom var ett mått för erytem och uttrycktes som a-värden. För att kunna utläsa en eventuell förändring av graden erytem som uppstod efter bestrålning jämfördes skillnaderna i hudfärg innan och efter varje bestrålning med varandra, skillnaden uttrycktes som ett Δa -värde. Därefter jämfördes de tre olika Δa -värdena med varandra. En minskning i Δa , det vill säga minskningen av erytem efter bestrålning, indikerade en skyddande effekt. Resultatet visade att Δa efter sex respektive tolv veckor minskade med 16 procent respektive 25 procent jämfört med baslinjevärdena i

interventionsgruppen (båda $p < 0.05$). Detta indikerade ett ökat skydd mot UV-bestrålning. I kontrollgruppen fanns ingen signifikant förändring av de olika Δa -värdena.

Rhodes et al, 2012

I denna icke-randomiserade interventionsstudie gjord i Storbritannien ingick 16 personer varav två personer föll bort under studiens gång. Tio personer valdes slutligen ut för den intervention där erytem undersöktes. Alla deltagare fick inta tre kapslar koncentrerat grönt te innehållande totalt 540 mg katechiner samt 50 mg vitamin C i kapselform per dag. Författarna menade att detta inte skulle påverka resultatet då vitamin C i tidigare forskning fastställts inte ha någon effekt på erytem. Anledningen till att vitaminet intogs var för att stabilisera tarmlumen. Varje deltagares individuella MED bestämdes både vid baslinjen och vid interventionens slut. Detta gjordes genom att deltagarna UV- bestrålades tio gånger på en bit av huden på stussen. Tjugofyra timmar efter bestrålningen gjordes en visuell bedömning av den bestrålade huden för att fastställa MED. Resultatet blev en icke signifikant ökning av MED.

($p < 0.17$). Bland deltagarna kunde en signifikant minskning av erytem ses vid den högsta dosen av UV-bestrålning som gavs ($p = 0.006$). Författarna menar att resultatet pekar på att intag av grönt te kan ha en skyddande effekt på huden vid överexponering för UV-bestrålning.

Studiekvalitetsbedömning

Studien som gjordes av Chow et al. (14) var randomiserad samt hade välbalanserade grupper avseende baslinjevärden vilket gjorde att risken för selektionsbias bedömdes vara låg. Samma bedömning gjordes även av risken för bedömningsbias och bortfallsbias. De flesta kriterier för låg behandlingsbias, såsom blindning och metod för mätning av följsamhet, var tillfredställande. Följsamheten redovisades dock inte och i en studie som denna där ett samband inte hittades är det av stor vikt att det redovisas då följsamhetens nivå kan tänkas ha påverkat resultatet. Risken för bedömningsbias och därför även den totala risken för bias uppskattades vara måttlig. Avseende publikationsbias och överförbarhet fanns inga anmärkningar. Följsamheten som inte redovisats ansågs vara av så stor vikt att studiens totala kvalitet bedömdes vara måttlig.

Den största svagheten i studien gjord av Janjua et al. (5) var dess stora bortfall. Efter sex månader var bortfallet 16 procent vilket resulterade i att interventionsgruppen bestod av 27 personer och kontrollgruppen av 20 personer. Efter ytterligare sex månader var det bortfallet 27 procent. Interventionsgruppen bestod då av 23 personer och kontrollgruppen av 18 personer. Studiens totala bortfall var 37 procent och antalet deltagare var lika stora i vardera grupp så när som på en person. Då studien pågick under två år bedömdes det stora bortfallet inte enbart på det totala avhoppet utan hänsyn togs även till bortfallens storlek under studiens gång. Studien exkluderades därför inte men risken för selektionsbias bedömdes vara hög. Övriga bedömningspunkter var till stor del tillfredställande men det stora bortfallet anses överväga detta och studiens totala kvalitet bedömdes därför vara låg.

Studien gjord av Heinrich et al. (15) var randomiserad och blindning av både deltagare och prövare gjordes vilket ansågs vara positivt. Överförbarheten bedömdes vara stor. Uppgifter angående hur jämnt balanserade interventions- och kontrollgruppen var vid baslinjen saknades. Detta ihop med avsaknaden av information kring bortfall ansågs vara så allvarligt att studiens kvalitet bedömdes vara låg.

Rhodes et al. (16) beskrev bortfallet av de två personer som ej slutförde studien samt följsamheten hos deltagarna väl. Det är dock ej beskrivet varför endast tio stycken av deltagarna genomgick interventionen där erytem undersöktes. Att inte alla deltagare genomgick studien och att orsak till detta inte står angivet gör att en selektiv rapportering inte går att utesluta. Det fanns inte heller någon information om vem som utförde den visuella bedömningen av MED vilket innebar att det kritiska utfallsmåttet ansågs vara känsligt för bedömningsbias. Studiekvaliteten bedömdes slutligen vara låg.

Evidensgradering

De tre RCT studierna ansågs ha mycket allvarliga begränsningar gällande den sammanlagda interna validiteten då bortfallet var mycket stort eller uppgift om det saknades. Studiernas heterogenitet ansågs vara bekymmersam då studierna pågått under olika långa tidsspann och resultaten inte är helt samstämmiga. Den sammanlagda effektstorleken bedömdes som irrelevant och den externa validiteten visade viss osäkerhet men ansågs inte tillräcklig för nedgradering. Det vetenskapliga underlagets styrka bedömdes därmed vara mycket låg (+).

Tabell 3. Evidensstyrka

Erytem	
Antal studier:	3 RCT & 1 Icke-randomiserad interventionsstudie
Studiedesign - intern validitet:	Mycket allvarliga begränsningar
Överensstämmelse:	Viss heterogenitet
Studiepopulation - extern validitet:	Viss osäkerhet
Oprecisa data:	Inga problem
Osäkert underlag:	Vissa problem
Evidensstyrka:	Mycket låg (+)

Diskussion

Fyra artiklar har i denna systematiska översiktsartikel granskats. Tre av dessa har kunnat påvisa en positiv effekt på graden av erytem. Studien gjord av Chow et al. (14) var den enda av de fyra artiklarna som inte kunde påvisa någon effekt. En anledning kan tänkas vara att deltagarna i denna studie ej intog grönt te utan endast katechiner. En orsak till att bara katechiner användes i interventionen kan vara att det är den substans som tros ha en positiv effekt på UV-inducerat erytem. Det kan dock ej uteslutas att det är kombinationen av katechiner och övriga ämnen i grönt te som ger en effekt. Detta kan vara orsaken till att de tre övriga studierna som studerat intag av grönt te och inte endast katechiner kunde visa en positiv effekt. Det är i form av grönt te som katechinerna intas varför det är önskvärt att först fastställa om det gröna teet och hela dess innehåll har en positiv effekt innan de olika beståndsdelarna, som exempelvis koffein, tannin och katechiner, undersöks närmare.

Deltagarna i studien gjord av Rhodes et al. (16) intog förutom kapslar innehållande koncentrerad form av grönt te även kapslar innehållande vitamin C. Författarna hävdar att tillägget inte skulle påverka resultatet och hänvisar till tidigare studier där det fastställts att vitamin C inte har någon effekt på erytem. Trots det kan det ej uteslutas att vitaminet hade en bidragande roll till fynden i studien. Även om det är fastställt att vitamin C inte har någon effekt på erytem kan det ändå vara så att vitaminet har en effekt på katechinerna och på så vis kan ha påverkat genom en kombinationseffekt.

I studierna användes olika mängder grönt te och därmed olika mängd katechiner. I studierna gjorda av Heinrich et al. (15), Chow et al. (14), Rhodes et al (16) och Janjua et al. (5) var dosen 1402 mg, 800 mg, 540 mg respektive 350 mg katechiner. Detta kan vara ytterligare en orsak till de olika resultaten. Det är dock noterbart att den studie som ej kunde visa någon positiv effekt använde ett högt intag av katechiner i interventionen. Studien pågick emellertid endast under fyra veckor. De andra studierna pågick under en längre tid och det kan tänkas att de positiva resultat som redovisas delvis beror på att deltagarna i dessa studier sammanlagt fått i sig en större mängd katechiner. Det kan dock noteras att studien av Janjua et al. (5) som var två år lång endast kunde påvisa en signifikant positiv effekt det första året. Efter interventionens slut fanns det inga signifikanta skillnader jämfört med baslinjen i någon av grupperna. Detta kan tänkas bero på det stora bortfallet som kan ha orsakats av att studien pågick under lång tid. Det hade därför varit önskvärt att en intention to treat (ITT) analys gjorts för att se om en effekt hade kunnat fastställas trots det stora bortfallet.

Mängden katechiner redovisas i studierna utan att relatera till några referensvärden och det kan därför vara svårt att förstå mängden grönt te som detta motsvarar. Studien gjord av Heinrich et al. (15) hade det högsta dagsintaget av katechiner, 1402 mg, vilket motsvarar 64 koppar (1,8 dl/kopp) eller 11,5 liter grönt te per dag. Studien gjord av Janjua et al. (5) hade det lägsta dagsintaget vilket är jämförbart med 16 koppar (1,8 dl/kopp) eller 2,9 liter per dag. Omvandlingen visar att mängden grönt te som behöver intas för att komma upp till den studerade mängden katechiner är stor. På befolkningsnivå skulle det vara orimligt att anta att några av dessa mängder kan konsumeras under ett dygn. Ett stort intag av grönt te kan också tänkas ha negativa effekter. Innehållet av koffein i grönt te kan i stor mängd ge biverkningar i form av magbesvär, oro, huvudvärk och sömnlöshet (17). Vidare kan innehållet av tanniner försämra järnupptaget (3). För att nå upp till de mängder katechiner som studerats utan att få för höga doser av koffein och tanniner, kan grönt te i form av berikat te eller kapsel vara ett alternativ. Om syftet istället är att se om ett intag av grönt te i dryckesform utan berikning kan ha en positiv effekt kan det tänkas vara fördelaktigt att undersöka en mindre mängd katechiner och grönt te.

I studien gjord av Heinrich et al. (15) intog deltagarna berikat grönt te i form av dryck och i övriga studier användes kapsel. Anledningen till att berikning eller kapsel användes kan bero på en önskan om att undersöka en stor mängd katechiner. Dels för att fastställa om en effekt överhuvudtaget finns och även för att öka följsamheten då mängden grönt te som annars skulle krävas skulle vara orimligt stor. Resultaten som framkommer baseras på intag av kapslar eller berikat te och kan därför inte helt säkert tolkas till att dryck har samma effekt och därmed samma överförbarhet.

Grönt te och dess inverkan på erytem har i tre av studierna undersökts på samma vis, det vill säga genom en kontrollerad UV-bestrålning av en bit på huden vid olika tillfällen under interventionens gång. Mängden erytem har sedan utvärderats och en bedömning har gjorts för att fastställa om en ökad tolerans mot UV-bestrålning kan ses. I den fjärde studien gjord av Janjua et al. (5) gjordes kontinuerliga bedömningar av huden i ansiktet för att se om förbättring av erytem skett. Deltagarna hade instruerats att undvika solen men detta följdes inte upp. Skillnader i effekt mellan grupperna kan därför bero på att de utsatts för olika mycket UV-bestrålning. Studien gjord av Janjua et al. (5) skiljer sig även från de övriga studierna då det var hudområden i ansiktet som undersöktes. Stussen och ryggen är kroppsdelar som ofta är klädbetäckta och kan tänkas vara mer skyddade mot UV-bestrålning jämfört med ansiktet. Detta gör att mängden UV-bestrålning som den undersökta huden utsatts för blivit mer kontrollerad och resultaten därmed mer pålitliga i de övriga studierna.

Något som är viktigt att ta i beaktande är hur bedömningarna av huden gjorts. Endast studien gjord av Heinrich et al. (15) använde sig av en kromameter, ett instrument som ger en objektiv mätning. I de resterande studierna gjordes en visuell bedömning av deltagarna vilket ger en mer subjektiv utvärdering som är mindre tillförlitlig.

Det vetenskapliga underlagets styrka bedömdes vara begränsat och evidensgraden därmed som mycket låg (+), vilket beror på att de studier som undersökt frågan är för små, har för stort bortfall och att samtliga studier inte kunde påvisa en signifikant effekt. Studien gjord av Chow et al.(14) var den enda som ej såg en effekt på erytem men även den enda som bedömdes ha en måttlig studiekvalitet. De övriga tre studierna såg positiva effekter på graden erytem men bedömdes alla ha en låg studiekvalitet. Då evidensgraden bedömdes som mycket låg (+) kan i dagsläget inga rekommendationer ges om ett oralt intag av grönt te i syfte att motverka uppkomsten av UV- inducerat erytem.

Denna översiktsartikels begränsningar skulle kunna tänkas vara att författarna som gjort granskningen har expertis inom klinisk nutrition men är oerfarna inom det dermatologiska området. Även erfarenheten gällande evidensgradering är begränsad. Antalet relevanta studier inom det undersökta området är få och underlaget till denna översiktsartikel är därmed tunt. Då tre av studierna kunde se signifikanta effekter är det önskvärt med mer forskning inom ämnet. Studierna som granskats skiljer sig vad gäller studielängd, mätmetod, mängd katechiner samt om intaget skett via dryck eller kapsel. Dessa aspekter bör tas i beaktande vid framtida forskning för att få så lika interventioner som möjligt och därmed mer jämförbara resultat. För att sedan kunna generalisera resultaten till befolkningen bör även mängderna grönt te som undersöks vara realistiska.

Det finns flera skäl till varför det är önskvärt att fortsätta undersöka om ett oralt intag av grönt te ger en skyddande effekt mot UV-bestrålning. Bland annat då följsamheten av applicering och återapplicering av solkrämer är låg vid solning och även eftersom majoriteten av den UV-bestrålning som huden utsätts för sker i vardagen då applikation ofta glöms bort (2). Hade en signifikant effekt av ett oralt intag kunnat påvisas skulle det kunna innebära ett visst skydd mot UV-bestrålning trots att solkräm ej applicerats.

Även ur ett nutritionsperspektiv är det av intresse att se om ett oralt intag har en skyddande effekt på huden vid UV-bestrålning. En applikation av UV-skyddande krämer ger endast en lokal effekt medan ett oralt intag av grönt te, som en del av en varierad kost, även kan ha andra positiva hälsoeffekter då det bidrar med bland annat fluor, tanniner och vitamin C (3). Den varierade kosten kan även tänkas bidra till ett intag av olika typer av antioxidanter som kan påverka toleransen mot UV-bestrålning. Exempelvis har det i forskning framkommit att vitamin E kan förstärka den skyddande effekten som betakaroten har för uppkomst av erytem (1). Intaget av fler antioxidanter kan därför tänkas leda till en ökad effekt till följd av kombinationen. En annan möjlig hypotes kan vara att det istället är en kombination av applicering av UV-skyddande krämer och ett oralt intag av grönt te som ger bäst effekt för att förhindra uppkomsten eller förbättra graden av UV-inducerat erytem.

Fokus bör läggas på att finna fler alternativa skydd mot UV-bestrålning då det på lång sikt kan leda till hudcancer (10, 11). Att ta reda på om ett oralt intag av grönt te har en positiv effekt är därför intressant även ur ett epidemiologiskt perspektiv då te efter vatten är den vanligaste drycken i världen och följsamheten därmed kan tänkas vara god (2).

Slutsats

Få studier inom det valda området fanns tillgängliga och denna systematiska översiktsartikel är därför baserad på ett tunt underlag. Tre av de fyra artiklar som granskats kunde påvisa en signifikant effekt på graden erytem vid ett oralt intag av grönt te. Artiklarnas studiekvalitet var ej tillfredsställande och gjorde att evidensgraden bedömdes vara mycket låg (+). Mängderna grönt te som undersökts var dessutom orimligt stora och saknar klinisk relevans då resultaten inte är generaliserbara på befolkningsnivå. Sammantaget finns det därför ej något vetenskapligt stöd för att ge rekommendationer kring ett oralt intag av grönt te för att erhålla en skyddande effekt på UV-inducerad hudrodnad, *erythema solare*.

Referenser

1. Rona C, Berardesca E. Aging skin and food supplements: the myth and the truth. *Clinics in Dermatology*. 2008 //;26(6):641-7.
2. Oyetakinwhite P, Tribout H, Baron E. Protective mechanisms of green tea polyphenols in skin. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2012 //.
3. Bjerke P, Mauris V, Pe H. *Te : från Sencha till Lapsang*. Stockholm: Natur och kultur; 2008.
4. Afaq F, Katiyar SK. Polyphenols: Skin photoprotection and inhibition of photocarcinogenesis. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2011 //;11(14):1200-15.
5. Janjua R, Munoz C, Gorell E, Rehmus W, Egbert B, Kern D, et al. A two-year, double-blind, randomized placebo-controlled trial of oral green tea polyphenols on the long-term clinical and histologic appearance of photoaging skin. *Dermatologic Surgery*. 2009 //;35(7):1057-65.
6. Lindskog BI, Andrén-Sandberg Å, Frank U, Buckhöj P. *Medicinsk terminologi*. Stockholm: Norstedts Akademiska; 2008.
7. Gawkrödger DJ. *Dermatology : an illustrated colour text*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002.
8. Minolta K. Minolta CL-200 Chroma Meter / Light Meter [cited 2013 - 03 - 21]; Available from: <http://www.tequipment.net/MinoltaCL200.asp>.
9. Buxton PK. *ABC of dermatology*. London: BMJ; 2003.
10. Boldeman C, Einhorn S. *Hud i sol : om malignt melanom - en tumör som kan förebyggas*. Stockholm: LIC; 1991.
11. *Vårdprogram för malignt melanom 1993 : informationsskrift från Sveriges onkologiska centra*. Umeå: Onkologiskt centrum, Regionsjukhuset [distributör]; 1993.
12. Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, Szeimies RM. Skin ageing. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011 //;25(8):873-84.
13. Malhomme de la Roche H, Seagrove S, Mehta A, Divekar P, Campbell S, Curnow A. Using natural dietary sources of antioxidants to protect against ultraviolet and visible radiation-induced DNA damage: An investigation of human green tea ingestion. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2010 //;101(2):169-73.
14. Chow HHS, Cai Y, Hakim IA, Crowell JA, Shahi F, Brooks CA, et al. Pharmacokinetics and safety of green tea polyphenols after multiple-dose administration of epigallocatechin gallate and polyphenon E in healthy individuals. *Clinical Cancer Research*. 2003 //;9(9):3312-9.
15. Heinrich U, Moore CE, De Spirt S, Tronnier H, Stahl W. Green tea polyphenols provide photoprotection, increase microcirculation, and modulate skin properties of women. *Journal of Nutrition*. 2011 //;141(6):1202-8.
16. Rhodes LE, Darby G, Massey KA, Clarke KA, Dew TP, Farrar MD, et al. Oral green tea catechin metabolites are incorporated into human skin and protect against UV radiation-induced cutaneous inflammation in association with reduced production of pro-inflammatory eicosanoid 12-hydroxyeicosatetraenoic acid. *The British journal of nutrition*. 2013 Jan 28:1-10.
17. Livsmedelsverket. *Koffein*. 2012 [updated 2012 cited 2013 - 03 - 21]; Available from: <http://www.slv.se/sv/grupp1/Risker-med-mat/Vaxtgifter/Koffein/>.

Bilaga 1

SBU's granskningsmall för randomiserade studier

Granskningsmall för randomiserade studier

Författare	
År	
Artikelnummer	

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

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

A1. Selektionsbias	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
a) Användes en lämplig randomiseringsmetod?				
b) Om man har använt någon form av begränsning i fördelningsprocessen (ex block, strata, minimisering), är skälen till detta adekvata?				
... c) Var grupperna väl balanserade vid studiens start avseende relevanta baslinjevärden?				
- d) Kan man utesluta att avhopp/exklusion efter randomisering kan snedvrider resultaten med tanke på storlek och fördelning på avhoppet över grupperna?				
Kommentarer:				
A1. Bedömning av risk för selektionsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög				
A2. Behandlingsbias	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
a) Var studiedeltagare blindade?				
b) Var behandlare/prövare blindade?				
c) Är följsamheten acceptabel?				
d) Är metoden för mätning av följsamhet/exponering validerad för den undersökta parametern?				
e) Är metoden för mätning av följsamhet/exponering validerad för den aktuella populationen?				
f) Är utfallet av valideringen acceptabel?				
g) Är resultaten justerade för mätfel i metoden för registrering av exponering?				
h) Har variationer i exponering över tid tagits med i analysen?				
- i) Har deltagarna behandlats/exponerats på samma sätt bortsett från interventionen?				
Kommentarer:				
A2. Bedömning av risk för behandlingsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög				

A3. Bedömningsbias (kritiska utfallsmått)		Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
	a) Är det kritiska utfallsmåttet okänsligt för bedömningsbias?				
...	b) Var den som utvärderade resultaten blindad för vilken intervention som gavs?				
—	c) Är utfallet definierat på ett lämpligt sätt?				
	d) Är utfallet identifierat/diagnosticerat med validerade mätmetoder?				
...	e) Var observatörsöverensstämmelsen acceptabel?				
...	f) Om det fanns obalanser i baslinjevariabler, har de korrigerats för på ett adekvat sätt i den statistiska analysen?				
	g) Var tidpunkten för mätning lämplig?				
—	h) Är valet av mått för rapporterad effekt lämpligt?				
	i) Är den analyserade populationen lämplig för den fråga som är föremål för studien?				
Kommentarer:					
A3. Bedömning av risk för bedömningsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög					

A4. Bortfallsbias		Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
—	a) Är bortfallet tillfredsställande lågt i förhållande till populationens storlek?				
—	b) Är bortfallets storlek balanserad mellan grupperna?				
—	c) Är relevanta baslinjevariabler balanserade mellan avhoppare och icke avhoppare?				
—	d) Är den statistiska hanteringen av bortfallet adekvat (ex PP, ITT)?				
Kommentarer:					
A4. Bedömning av risk för bortfallsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög					

A5. Summering av risk för bias	Låg	Måttlig	Hög
A1) Selektionsbias			
A2) Behandlingsbias			
A3) Bedömningsbias			
A4) Bortfallsbias			
Kommentarer:			
A5. Bedömning av risk för bias:	<input type="checkbox"/> Låg	<input type="checkbox"/> Måttlig	<input type="checkbox"/> Hög

B1. Risk för selektiv rapportering	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
a) Anges vilket/vilka utfallsmått som är primära respektive sekundära?				
b) Har man uppgett att man följt ett i förväg publicerat studieprotokoll?				
— c) Redovisas alla i förväg angivna utfallsmått på ett fullständigt sätt?				
— d) Kan man utesluta rapportering av utfallsmått som inte angivits i förväg?				
— e) Var tidpunkterna för mätning angivna i förväg?				
— f) Mättes biverkningar/komplikationer på ett systematiskt sätt?				
Kommentarer:				
B1. Bedömning av risk för selektiv rapportering:	<input type="checkbox"/> Låg	<input type="checkbox"/> Måttlig	<input type="checkbox"/> Hög	

B2. Intressekonflikter	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
— a) Föreligger, baserat på författarnas angivna bindningar och jäv, låg risk att studiens resultat har påverkats av intressekonflikter?				
— b) Föreligger, baserat på uppgifter om studiens finansiering, låg risk att studien har påverkats av en finansiär med ekonomiskt intresse i resultatet?				
— c) Föreligger låg risk för annan form av intressekonflikt?				
Kommentarer:				
B2. Bedömning av intressekonflikter	<input type="checkbox"/> Låg	<input type="checkbox"/> Måttlig	<input type="checkbox"/> Hög	

B3. Summering av risk för publikationsbias	Låg	Måttlig	Hög
B1) Risk för selektiv rapportering			
B2) Intressekonflikter			
Kommentarer:			
B3. Bedömning av risk för publikationsbias:	<input type="checkbox"/> Låg	<input type="checkbox"/> Måttlig	<input type="checkbox"/> Hög

C. Överförbarhet		Ja	Nej	Delvis	Ej tillämpligt
– a)	Överensstämmer sammanhanget och kontrollvillkoren med den tänkta, svenska vårdssituationen?				
Kommentar:					
– b)	Överensstämmer studiedeltagarna med den tänkta, svenska målpopulationen?				
Kommentar:					
– c)	Kan interventionen och sammanhanget där interventionen ges i studien översättas till hur den ges/skulle ges under svenska förhållanden?				
Kommentar:					
C. Brister i överförbarhet		<input type="checkbox"/> Inga	<input type="checkbox"/> Vissa	<input type="checkbox"/> Stora	
D. Kritiska utfallsmått		Risk för bias	Risk för publiceringsbias	Överförbarhet	
E. Viktiga utfallsmått		Risk för bias	Selektiv rapportering	Överförbarhet	

Bilaga 2

SBU's granskningsmall för observationsstudier och icke-kontrollerade studier

Granskningsmall för observationsstudier och icke-randomiserade kontrollerade studier

Författare	
År	
Artikelnummer	

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

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

A1. Selektionsbias	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
a) Är de observerade grupperna rekryterade på ett likartat sätt?				
b) Var grupperna väl balanserade vid studiens start avseende relevanta baslinjevärden?				
c) Om det fanns obalanser, har de korrigerats för på ett adekvat sätt i den statistiska analysen?				
d) Har författarna tagit hänsyn till eventuella skillnader i socioekonomisk status?				
e) Är den statistiska modellen adekvat?				
Kommentarer:				
A1. Bedömning av risk för selektionsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög				

A2. Behandlingsbias	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
a) Är följsamheten acceptabel?				
b) Är metoden för mätning av följsamhet/exponering validerad för den undersökta parametern?				
c) Är metoden för mätning av följsamhet/exponering validerad för den aktuella populationen?				
d) Är utfallet av valideringen acceptabel?				
e) Är resultaten justerade för mätfel i metoden för registrering av exponering?				
f) Har variationer i exponering över tid tagits med i analysen?				
g) Är risken låg för att deltagarna exponerats för annat än den undersökta exponeringen (kontaminering, självmedicinering m.m.)?				
Kommentarer:				
A2. Bedömning av risk för behandlingsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög				

A3. Bedömningsbias (kritiska utfallsmått)	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
a) Är det kritiska utfallsmåttet okänsligt för bedömningsbias?				
... b) Var den som utvärderade resultaten blindad för studiedeltagarnas exponeringsstatus?				
— c) Är utfallet definierat på lämpligt sätt?				
d) Är utfallet adekvat identifierat/diagnostiserat?				
... e) Var observatörsöverensstämmelsen acceptabel?				
— f) Är valet av mått för rapporterad effekt lämpligt (ex RR vs HR, kontinuerligt vs dikotomt, enskilda mått vs kompositmått)?				
Kommentarer:				

A3. Bedömning av risk för bedömningsbias: Låg Måttlig Hög

A4. Bortfallsbias	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
— a) Är bortfallet (loss to follow-up) tillfredsställande lågt i förhållande till populationens storlek?				
— b) Är bortfallets storlek balanserad mellan grupperna?				
— c) Är relevanta baslinjevariabler balanserade mellan bortfalls- och analysgruppen?				
— d) Är den statistiska hanteringen av bortfallet adekvat?				
Kommentarer:				

A4. Bedömning av risk för bortfallsbias: Låg Måttlig Hög

A5. Summering: risk för bias	Låg	Måttlig	Hög
A1) Selektionsbias			
A2) Behandlingsbias			
A3) Bedömningsbias			
A4) Bortfallsbias			
Kommentarer:			

A5. Bedömning av risk för bias: Låg Måttlig Hög

B. Risk för selektiv rapportering		Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
-	Kan man utesluta selektiv rapportering?				
Kommentarer:					
B. Bedömning av risk för rapporteringsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög					
C. Intressekonflikter		Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
-	a) Föreligger, baserat på författarnas angivna bindningar och jäv, låg risk att studiens resultat har påverkats av intressekonflikter?				
-	b) Föreligger, baserat på uppgifter om studiens finansiering, låg risk att studien har påverkats av en finansiär med ekonomiskt intresse i resultatet?				
-	c) Föreligger låg risk för annan form av intressekonflikt (ex författarna har utvecklat interventionen)?				
Kommentarer:					
C. Bedömning av risk för intressekonflikter <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög					
D. Överförbarhet		Ja	Nej	Delvis	Ej tillämpligt
-	a) Överensstämmer sammanhanget och kontrollvilkoren med den tänkta, svenska vård situationen?				
Kommentar:					
-	b) Överensstämmer studiedeltagarna med den tänkta, svenska målpopulationen?				
Kommentar:					
-	c) Kan interventionen och sammanhanget där interventionen ges i studien översättas till hur den ges/skulle ges under svenska förhållanden?				
Kommentar:					
D. Brister i överförbarhet <input type="checkbox"/> Inga <input type="checkbox"/> Vissa <input type="checkbox"/> Stora					

Bilaga 3

Göteborgs Universitets sammanfattande evidensformulär



GÖTEBORGS
UNIVERSITET

Sahlgrenska akademien
Institutionen för medicin
Avdelningen för klinisk näringslära
Dietistprogrammet, 2012/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, 2012/AW

Kommentera brist på överensstämmelse eller grundvalen för nedgradering:	
<p>Studiepopulation – extern validitet(överförbarhet) Interventionen (effektmåttets 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, 2012/AW

<p>Osäkert 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>	