

Har vitamin D-supplementering gynnsam effekt på total-, HDL- eller LDL-kolesterol hos vuxna med typ 2- diabetes?

En systematisk översiktsartikel

Sofie Bolwede och Fredrik Skärberg

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Frode Slinde
Examinator: Anna Winkvist
2016-05-26

Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Sammanfattning

Titel:	Har vitamin D-supplementering gynnsam effekt på total-, HDL- eller LDL-kolesterol hos vuxna med typ 2 diabetes?
Författare:	Sofie Bolwede och Fredrik Skärberg
Handledare:	Frode Slinde
Examinator:	Anna Winkvist
Linje:	Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete:	Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum:	2016-05-26

Bakgrund: Diabetes mellitus är en av de största folksjukdomarna och är starkt associerat med ökad risk för hjärt-kärlsjukdomar. Ett flertal observationsstudier, prospektiva meta-analyser och interventionsstudier har granskat länken mellan vitamin D-brist och risken till att utveckla hjärt-kärlsjukdomar och dess riskmarkörer. I dagens läge finns det teorier om hur vitamin D skulle kunna påverka serumlipider, både direkt och indirekt genom serum-PTH och/eller kalciumbalansen.

Syfte: Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att sammanställa evidensen om vitamin D-supplementerings effekt på utvalda serumlipider hos vuxna med typ 2 diabetes.

Sökväg: Litteratursökningen gjordes i PubMed och Scopus med synonymer och MeSH-termer för sökorden kolesterol, vitamin D-supplementering och diabetes där artiklarna först bedömdes på titelnivå och därefter på abstractnivå. Efter litteratursökningen gjordes även så kallad snowballing där två till artiklar inkluderades.

Urvalskriterier: Inklusionskriterierna på studiedesignen var RCT-studier gjorda på människor skrivna på engelska och svenska. Studiepopulationer som inkluderades var vuxna kvinnor och män ≥ 18 år diagnostiserade med typ 2 diabetes. Interventionen fick endast vara vitamin D-supplementering via oral tablett. Studier som inkluderade viktnedgång exkluderades.

Datinsamling och analys: För kvalitetsgranskningen användes "SBUs kvalitetsgranskningsmall för randomiserade studier". Evidensgraderingen gjordes med hjälp av Göteborgs universitets "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE".

Resultat: Endast en av sex artiklar visade en signifikant minskning av totalkolesterol med vitamin D-supplementering. De resterande fem studierna visade ingen signifikant effekt på totalkolesterol, HDL eller LDL.

Slutsats: Denna systematiska översiktsartikel visar måttlig evidens(+++) för att det inte finns någon gynnsam effekt av vitamin D-supplementering på total-, HDL- eller LDL-kolesterol hos vuxna med typ 2 diabetes.

Nyckelord: kolesterol, HDL, LDL, blodlipider, serumlipider, vitamin D, calcitriol, cholecalciferol, vitamin D3, kostsupplement, diabetes

Abstract

Title: Does vitamin D supplementation have a favorable effect on total cholesterol, HDL cholesterol or LDL cholesterol in adults with type 2 diabetes?
Author: Sofie Bolwede and Fredrik Skärberg
Supervisor: Frode Slinde
Examiner: Anna Winkvist
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 hp
Date: May 26, 2016

Background: Diabetes mellitus is one of the greatest public health diseases and is strongly associated with increased risk of cardiovascular diseases. A number of observational studies, prospective meta-analysis and interventional studies have examined the link between vitamin D deficiency and the risk of developing cardiovascular diseases and its risk markers. Nowadays there are theories of how vitamin D could affect serum lipid levels, both directly and indirectly through its effect on serum PTH and/or the calcium balance.

Objective: The aim of this systematic review was to compile the evidence of the effect of vitamin D supplementations on serum lipids in adults with type 2 diabetes.

Search strategy: The literature search was done in PubMed and Scopus with synonyms and MeSH-terms for search words for cholesterol, vitamin D supplementation and diabetes where the articles were assessed by their title and their abstract. All the references of the included articles were checked, using so called snowballing, and two more articles were included.

Selection criteria: The inclusion criterion on study design was RCT made on humans written in English or Swedish. Study populations which were included were those that included males or females ≥ 18 years diagnosed with type 2 diabetes. The intervention had to be vitamin D supplementation via oral tablet. Studies that included weight loss were excluded.

Data collection and analysis: "SBU's kvalitetsgranskning för randomiserade studier" was used for the quality examination. "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE" by the University of Gothenburg was used for the evidence examination.

Main results: Only one of the six articles showed a significant reduction in total cholesterol with vitamin D supplementation. The remaining five articles did not show any significant effect on total cholesterol, HDL or LDL.

Conclusions: This systematic review shows moderate evidence(+++) for that there is no favorable effects of vitamin D supplementation on total cholesterol, HDL or LDL in adults with type 2 diabetes.

Keywords: cholesterol, HDL, LDL, blood lipids, serum lipids, vitamin D, calcitriol, cholecalciferol, vitamin D3, dietary supplement, diabetes

Förkortningar

CVD	Cardiovascular disease (hjärt-kärlsjukdom)
DM	Diabetes mellitus
EFSA	European food safety authority
HDL	High-density lipoprotein
IU(IE)	International unit (internationell enhet)
ITT	Intention to treat
LDL	Low-density lipoprotein
MeSH	Medical subject headings
NNR	Nordiska näringsrekommendationerna
RCT	Randomized controlled trial
PTH	Paratyreoideahormon
WHO	World health organization

Ordlista

Dyslipidemi = Blodfetsrubbnig.

Medelhavskosten = Kosten associeras med ett ökat intag av frukt, baljväxter, grönsaker och rikligt intag av fisk. Rött kött äts sällan och kosten är rik på enkelomättade fetter från nötter och olivolja. Alkohol konsumeras ofta dagligen men i små mängder. Jämfört med den traditionella kosten från NNR innehåller medelhavskosten bland annat mindre socker, bröd, flingor, rotfrukter och ris.

Snowballing = När man söker igenom referenslistor till de studier som inkluderats, även kallad snöbollsmetod på svenska.

Innehållsförteckning

INTRODUKTION	6
BAKGRUND	6
HJÄRTKÄRLSJUKDOM OCH RISKFAKTORER.....	6
BLODFETTER SOM RISKFAKTOR OCH GRÄNSVÄRDEN.....	6
VITAMIN D OCH DESS FUNKTION I KROPPEN.....	7
NORDISKA NÄRINGSREKOMMENDATIONERNA OCH VITAMIN D.....	7
VITAMIN D-SUPPLEMENT.....	8
PROBLEMFÖRMULERING.....	8
SYFTE.....	8
FRÅGESTÄLLNING.....	8
METOD	8
INKLUSIONS- OCH EXKLUSIONSKRITERIER.....	8
DATAINSAMLINGSMETODER.....	8
DATABEARBETNING.....	10
GRANSKNING AV RELEVANS OCH KVALITET.....	10
RESULTAT	10
ENSKILDA STUDIERS RESULTAT OCH KVALITET.....	12
EVIDENSGRADERING.....	17
DISKUSSION	18
METODDISKUSSION.....	18
EFFEKT PÅ TOTAL-, HDL- OCH LDL-KOLESTEROL.....	18
STUDIEDESIGN.....	19
DOSFRÅGA.....	20
VITAMIN D-STATUS.....	20
FRAMTIDA FORSKNING OM VITAMIN D-SUPPLEMENTERING	
EFFEKT PÅ SERUMLIPIDER.....	21
HÅLLBAR UTVECKLING.....	21
SLUTSATS.....	21
REFERENSER	22
BILAGOR	25
BILAGA 1.....	25

Introduktion

Diabetes mellitus(DM) är en av de största folksjukdomarna och det har uppskattats att 415 miljoner människor världen över har sjukdomen (1). I Sverige år 2014 var prevalensen av DM 4-5 %, varav 85-90 % hade typ 2 (2). Enligt nationella diabetesregistrets årsrapport från 2014 fanns det 368 577 personer med DM registrerade i Sverige (3).

DM är starkt associerat med ökad risk för hjärt-kärlsjukdomar(CVD) (4). Till följd av sjukdomen påverkas en rad funktioner i kroppen och det finns teorier om att personer med DM typ 2 har en förändrad lipidmetabolism vilket leder till ökad risk för dyslipidemi. Den förändrade lipidmetabolismen kategoriseras med en ökad syntetisering av low-density lipoprotein(LDL) och med minskade nivåer av high-density lipoprotein(HDL), och resulterar i att den totala kolesterolhalten i blodet ökar (5)(6).

Ett flertal observationsstudier, prospektiva meta-analyser och interventionsstudier har granskat länken mellan vitamin D-brist och risken till att utveckla CVD och dess riskmarkörer. Resultaten från dessa studier visar på heterogenitet och det krävs mer forskning och studier inom området för att kartlägga vilka effekter vitamin D-nivåerna i kroppen har på riskmarkörer till CVD (7)(8).

Bakgrund

Hjärt-kärlsjukdom och riskfaktorer

WHO uppskattade att 17.5 miljoner människor dog i CVD år 2012, vilket står för 31 % av den totala dödligheten världen över (9) vilket gör CVD till den främsta dödsorsaken globalt. Även i Sverige är CVD den vanligaste dödsorsaken bland män och kvinnor. Dödsorsak relaterat till CVD var år 2014 35 % för män och 37 % för kvinnor (10).

Det är många sjukdomar som inkluderas i begreppet CVD. Vad alla dessa sjukdomar har gemensamt är att de drabbar hjärtat eller blodkärlen. De sjukdomar som innefattas i CVD är hypertoni, hjärtsvikt, ischemisk hjärtsjukdom, cerebrovaskulära sjukdomar, perifera artärsjukdomar, blodfettssrubbingar och hjärtrytmrubbningar (2).

Ökad risk för CVD har kunnat påvisas på en rad olika faktorer som bland annat hög ålder, ärftlighet, manligt kön, blodfettssrubbingar, fetma, hypertoni, DM, fysisk inaktivitet, metabola syndromet, rökning, dåliga kostvanor och sömnapné (11). För en person med ökad risk för CVD samverkar ofta många av dessa riskfaktorer och det har visats att ju fler riskfaktorer personen har desto ökad risk till hjärtinfarkt (12). Även om riskfaktorerna till CVD är många så är de flesta påverkbara genom goda levnadsvanor. När det kommer till kosten har starkast evidens för gynnsam effekt visats för medelhavskost i kombination med högt intag av grönsaker och nötter. Det finns också måttligt stark evidens för att betakaroten, alkohol, frukt, vitamin C och E, kostfiber, fisk, fullkorn och marina fettsyror har en gynnsam effekt (13).

Blodfetter som riskfaktor och gränsvärden

De mått man använder för att tolka en persons lipidstatus är främst totalkolesterol, men också HDL, LDL och triglycerider är viktiga mått för att ställa en diagnos (2). Triglycerider agerar som en energikälla i kroppen. Nivåer av triglycerider varierar i kroppen i stor utsträckning dag till dag beroende på vad man äter. Detta på grund av att stor del av fett i maten utgörs av triglycerider. LDL har som funktion att transportera kolesterol från levern ut till kroppens vävnader medans HDL transporterar kolesterol till levern. LDL ökar risken för

åderförfettning av den orsaken att det lätt fäster på insidan av blodkärlen. En annan benämning för LDL brukar vara "det onda kolesterolet". HDL minskar risken för åderförfettning eftersom att det transporterar överflödigt kolesterol från kroppens vävnader till levern där det bryts ner (14). För riskvärdering av blodfetter används ofta kvoten mellan det onda och goda kolesterolet. Kvoten kan visas som LDL/HDL, totalkolesterol/HDL eller ApoB/ApoA1 (2). Det har gjorts många studier på blodfettets påverkan i kroppen och effekt på diverse sjukdomar. I Inheart-studien där de tolkade olika riskfaktorer till CVD identifierades blodfettetsrubbningsgrad som den största riskfaktorn till att utveckla CVD (12).

Läkemedelsverket har satt ett generellt gränsvärde för totalkolesterol till <5,0 mmol/l och för LDL till 3,0 mmol/l. Vid mycket hög risk för CVD bör det totala kolesterolvärdet vara <4,5 mmol/l och för LDL <2,5 mmol/l. De lägre värdena kallas för målvärden som man siktar på att nå genom behandling. För HDL är ett bra värde >1,0 mmol/l för män och >1,3 mmol/l för kvinnor före menopaus, då det kvinnliga könshormonet östrogen bidrar till ett högre HDL-värde. Triglycerider är också en riskfaktor och där är målet att ha ett värde <1,7 mmol/l (2).

Vitamin D och dess funktion i kroppen

Vitamin D är en grupp av fettlösliga prohormoner som har många grundläggande funktioner i kroppen. Det har en viktig roll i bland annat benmetabolismen och reglering av kalcium- och fosfatbalansen. Tillsammans med PTH(paratyreoideahormon) är vitamin D de viktigaste hormonerna i regleringen av kalciumhomeostas hos människan. De hjälper till att hålla kalcium på en konstant nivå genom att reglera tillströmning och utflöde av kalcium i tarmen, benen och njurarna (14).

Vitamin D som människor främst får i sig genom solexponering syntetiseras från 7-dehydrokolesterol i huden och är den största källan till vitamin D. Solexponering som källa till vitamin D-intag står för ungefär 80% av det totala intaget. Det går också att få i sig vitamin D via kosten i något mindre mängder. Efter att vitamin D har syntetiserats i huden eller intagits via födan transporteras det till levern via ett speciellt transportprotein (VDBP) där det hydroxyleras till dess inaktiva form 25-hydroxy-vitamin D (25(OH)D). Denna hydroxylerade form cirkulerar i blodet och används till att klassificera vitamin D-status (15)(16)(17). En serumkoncentration på ≥ 50 nmol/l 25(OH)D används av Nordiska näringsrekommendationerna(NNR) som en indikation på att den är tillräcklig. En koncentration på 30-50 nmol/l anses vara en indikation på otillräcklig status, och en koncentration på <30 nmol/l anses indikera bristfällig status (14).

I dagens läge finns det teorier om hur vitamin D skulle kunna påverka serumlipider, både direkt och indirekt genom serum-PTH och/eller kalciumbalansen, men de verkliga mekanismerna bakom effekten av vitamin D på metabol hälsa och serumlipider är ännu oupptäckta (18).

Nordiska näringsrekommendationerna och vitamin D

Rekommenderat intag av vitamin D höjdes i NNR 2012 vilket beror på att man har fått bättre kunskap om behovet. Samma mått för att klassificera vitamin D-status används som i NNR 2004 men ett flertal interventionsstudier med olika doser av vitamin D har visat att ett intag på 10 µg/d krävs för att bibehålla en serumkoncentration på 50 nmol/l för befolkningen i Norden under vintern. Därav gjordes en sammanvägning av NNR och rekommendationerna höjdes för att möta dessa behov. Rekommenderat dagligt intag av vitamin D för barn och vuxna ligger på 10 mikrogram. Även barn under 2 år rekommenderas ett intag på 10 mikrogram. Vuxna

över 75 år rekommenderas inta 20 mikrogram. Det är även andra faktorer som man måste ta hänsyn till. För exempelvis vuxna med lite solexponering rekommenderas ett högre vitamin D-intag. För att nå upp till referensvärdena rekommenderar NNR 2012 att man bör äta fisk 2-3 gånger per vecka samt att välja vitamin D-berikade mejeriprodukter (14).

Vitamin D-supplement

På marknaden idag finns det en rad olika möjligheter till att hitta vitaminsupplement. De vitamin D-supplement som finns varierar i innehåll, men de flesta ligger i spannet mellan 400-5000 IE(internationell enhet), vilket motsvarar 10 µg - 125 µg per tablett. Dessa supplement är tänkta att tas dygnsvis. På internet går det också att beställa hem supplement upp mot 50 000 IE, med hänvisningar att ta en gång per vecka/månad.

Problemformulering

Till följd av DM påverkas en rad funktioner i kroppen och det finns teorier om att personer med DM har en förändrad lipidmetabolism vilket leder till ökad risk för dyslipidemi. DM är starkt associerat med ökad risk för CVD där dyslipidemi är en av riskfaktorerna. Det finns teorier om att vitamin D skulle kunna påverka serumlipider, både direkt och indirekt genom serum-PTH och/eller kalciumbalansen. I dagens läge saknas det en sammanställning av evidensen som finns om vitamin D-supplementerings effekt på serumlipider hos vuxna med DM typ 2.

Syfte

Syftet med denna systematiska översiktsartikel är att sammanställa evidensen om vitamin D-supplementerings effekt på utvalda serumlipider hos vuxna med DM typ 2.

Frågeställning

Har vitamin D-supplementering gynnsam effekt på total-, HDL- eller LDL-kolesterol hos vuxna med DM typ 2?

Metod

Denna artikel är en systematisk översiktsartikel vilket innebär att allt vetenskapligt underlag som finns just nu vägs samman för att kunna besvara frågeställningen.

Inklusions- och exklusionskriterier

Inklusionskriterierna på studiedesignen var RCT-studier gjorda på människor skrivna på engelska och svenska. Studiepopulationer som inkluderades var vuxna kvinnor och män ≥ 18 år diagnostiserade med DM typ 2. Interventionen fick endast vara vitamin D-supplementering via oral tablett. Studier som inkluderade viktnedgång exkluderades.

Datansamlingsmetoder

Litteratursökningarna gjordes i PubMed och Scopus i olika sökomgångar enligt Tabell 1. De första sökningarna gjordes relativt snäva för att sedan göras bredare för att kontrollera att inga studier hade missats. Sökorden som användes var olika synonymer och varianter för kolesterol, vitamin D, kostsupplement och DM, se Tabell 1. Avgränsningarna som användes i PubMed var RCT-studier, humanstudier med engelska eller svenska som språk. Avgränsningarna som användes i Scopus var article, humans, engelska och svenska som språk.

Tabell 1. Beskrivning av litteratursökning

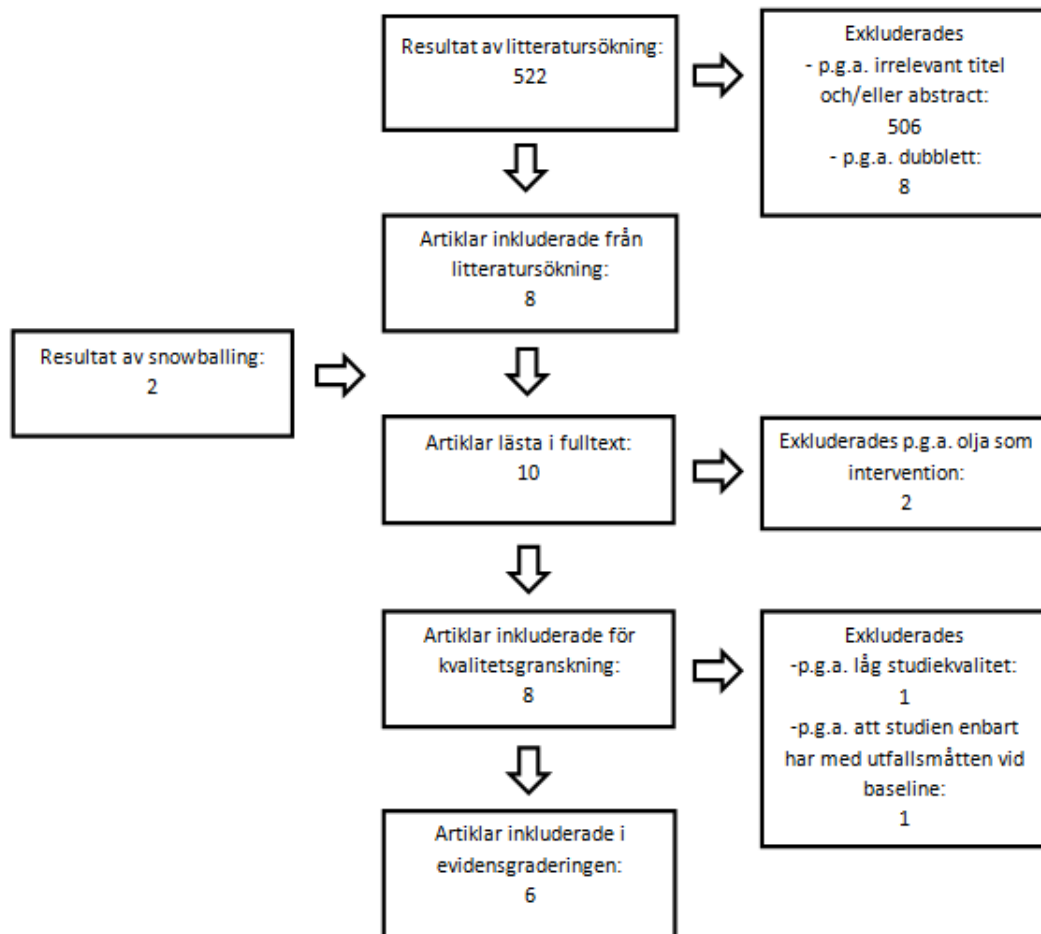
Sökning	Databas	Datum	Avgränsningar	Sökord, fri sökning	Antal träffar	Antal utvalda artiklar *	Referenser till utvalda artiklar utan dubletter
1	PubMed	160315	RCT, humans, engelska, svenska	HDL or LDL or cholesterol or Triglycerides or "blood lipids" or "serum lipids" AND vitamin D or calcitriol or cholecalciferol or D3 AND dietary supplement AND diabetes*	12	1(0)	(19)
2	Scopus	160315	Article, humans, engelska, svenska	HDL or LDL or cholesterol or Triglycerides or "blood lipids" or "serum lipids" AND vitamin D or calcitriol or cholecalciferol or D3 AND dietary supplements AND diabetes*	30	2(1)	(20)
3	PubMed	160316	RCT, humans, engelska, svenska	vitamin d or cholecalciferol or calcitriol or D3 AND dietary supplements AND diabetes* or Diabetes Mellitus, Type 2	73	6(2)	(21) (22) (23) (24)
4	Scopus	160317	Article, humans, engelska, svenska	vitamin d or cholecalciferol or calcitriol or D3 AND dietary supplements AND diabetes* or Diabetes Mellitus, Type 2	72	5(5)	---
5	Scopus	160318	Diabetes mellitus, humans, engelska, svenska	vitamin d or cholecalciferol or calcitriol or D3 AND diabetes* or Diabetes Mellitus, Type 2	335	2(0)	(25) (26)

*Dubletter redovisas inom parantes.

Till sist söktes även referenslistorna igenom av de studierna som skulle granskas i fulltext, så kallad snowballing. Resultatet av snowballing var att ytterligare två studier inkluderades (27)(28).

Databearbetning

Titelgranskning gjordes på samtliga artiklar. På de artiklar med relevant titel lästes även abstract igenom för att se vilka artiklar som kunde inkluderas. Tio artiklar granskades i fulltext där två exkluderades (26)(27) då interventionen var vitamin D-supplementering via olja.



Figur 1. Flödesschema över datainsamling och databearbetning

Granskning av relevans och kvalitet

Efter datainsamlingen granskades åtta RCT-studiers kvalitet. Granskningen gjordes med hjälp av “SBU:s kvalitetsgranskningsmall för randomiserade studier” (29). Studierna granskades av två oberoende granskare för att sedan diskuteras tillsammans för att enas om studiernas kvalitet. Varje studie fick ett sammanfattande omdöme för risken till systematiska fel vilka klassificerades som låg, medelhög eller hög risk för fel. En av studierna exkluderades (22) p.g.a. låg studiekvalitet då bortfallet var >30%. Evidensgraderingen gjordes med hjälp av Göteborgs universitets “Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE”, se Bilaga 1. Evidensgraderingen granskades genom diskussion utifrån risk för bias, överensstämmelse, överförbarhet, precision och publikationsbias.

Resultat

Resultatet i denna systematiska översiktsartikel bygger på sex RCT-studier som presenteras nedan i både text och tabeller. Även Breslavsky et al. (22) och Krul-Poel et al. (24) beskrivs i text och tabeller nedan, men de exkluderades i ett senare skede.

Tabell 2. Beskrivning av studier

Författare, år, land	Studiedesign	Studiepopulation	Intervention	Totalt kolesterol	HDL	LDL	Studiekvalitet
Jorde et al. (20) 2009, Norge.	RCT. Sex månaders interventionslängd.	Kvinnor och män, 21 – 75 år, diabetesduration minst 1 år, behandlade med metformin och långtidsinsulin. n = 36	(I) 40000 IU vit D/v. (K) Placebo.	(I) Δ 0,0 ± 0,6 mmol/l (K) Δ 0,1 ± 0,4 mmol/l p = 0,81 ¹	(I) Δ -0,1 ± 0,2 mmol/l (K) Δ -0,1 ± 0,2 mmol/l p = 0,13 ¹	(I) Δ -0,1 ± 0,4 mmol/l (K) Δ 0,0 ± 0,3 mmol/l p = 0,63 ¹	Medelhög-låg
Breslavsky et al. (22) 2013, Israel.	RCT. Tolv månaders interventionslängd.	Kvinnor och män, behandlade med insulin och/eller orala glukossänkande läkemedel. n = 47	(I) 1000 IU vit D/d. (K) Placebo.	(I) 4,4 ± 1,3 mmol/l (K) 4,1 ± 0,7 mmol/l p = 0,511 ²	(I) 1,2 ± 0,3 mmol/l (K) 1,1 ± 0,3 mmol/l p = 0,457 ²	(I) 2,5 ± 1,1 mmol/l (K) 2,2 ± 0,6 mmol/l p = 0,386 ²	Låg
Yiu et al. (28) 2013, Kina.	RCT. Tolv veckors interventionslängd.	Kvinnor och män, serum 25(OH)D < 30 ng/mL. n = 100	(I) 5000 IU vit D/d. (K) Placebo.	(I) 4,21 - 4,14 mmol/l (K) 4,46 - 4,43 mmol/l p = 0,46 ⁴	(I) 1,23 - 1,21 mmol/l (K) 1,33 - 1,32 p = 0,43 ⁴	(I) 2,45 - 2,34 mmol/l (K) 2,51 - 2,48 mmol/l p = 0,37 ⁴	Hög
Eftakharie et al. (25) 2014, Iran.	RCT. Tolv veckors interventionslängd.	Kvinnor och män, 30-75 år, hyperlipidemi, oralt hypoglykemi- och hypolipidemi - behandlade. n = 70	(I) 20 IU vit D/d. (K) Placebo.	(I) 3,9 ± 1,0 mmol/l (K) 4,1 ± 1,1 mmol/l p = 0,36 ¹	(I) 1,0 ± 0,3 mmol/l (K) 0,9 ± 0,2 mmol/l p = 0,30 ¹	(I) 2,3 ± 0,7 mmol/l (K) 2,5 ± 0,9 mmol/l p = 0,31 ¹	Medelhög
Kampmann et al. (23) 2014, Danmark.	RCT. Tolv veckors interventionslängd.	Kvinnor och män, ≥ 18 år, serum 25OHD < 50 nmol/l. n = 16	(I) 11200 IU vit D/d under tio veckor, 5600 IU vit D/d under två veckor. (K) Placebo.	(I) Δ 0,01 ± 0,1 mmol/l (K) Δ 0,1 ± 0,2 mmol/l p = 0,71 ¹	(I) Δ -0,05 ± ,01 mmol/l (K) Δ -0,005 ± 0,05 mmol/l p = 0,78 ¹	(I) Δ 0,00 ± 0,1 mmol/l (K) Δ 0,23 ± 0,1 mmol/l p = 0,28 ¹	Medelhög-hög
Tabesh et al. (19) 2014, Iran.	RCT. Åtta veckors interventionslängd.	Kvinnor och män, >30 år, vitamin D insufficianta, icke-rökare, ej insulinbehandlade. n = 118	(I) 50000 IU vit D/v + Ca placebo. (K) Vit D placebo + Ca placebo.	(I) Δ -0,25 ± 0,18 mmol/l (K) Δ 0,18 ± 0,12 mmol/l p = 0,001 ¹	(I) Δ 0,05 ± 0,05 mmol/l (K) Δ -0,07 ± 0,05 mmol/l p = 0,03 ¹	(I) Δ -0,18 ± 0,10 mmol/l (K) Δ 0,05 ± 0,12 mmol/l p = 0,04 ¹	Medelhög-hög
Krul-Poel et al. (24) 2015, Nederländerna.	RCT. Sex månaders interventionslängd.	Kvinnor och män, ≥ 18 år, behandlade med livsstilsråd, metformin eller sulfonyleurea - preparat. n = 300	(I) 50000 IU vit D/m. (K) Placebo.	Redovisades ej.	Redovisades ej.	Redovisades ej.	Medelhög-hög
Sadiya et al. (21) 2015, Förenade Arabemiraterna.	RCT. Sex månaders interventionslängd.	Kvinnor och män, 30-60 år, BMI ≥ 30, serum 25(OH) D < 50 nmol/l. n = 87	(I) 6000 IU vit D/d under fas 1, 3000 IU vit D/d under fas 2. (K) Placebo.	(I) 4,3 ± 1,0 mmol/l (K) 4,3 ± 1,3 mmol/l p > 0,05 ³	(I) 1,1 ± 0,2 mmol/l (K) 1,1 ± 0,2 mmol/l p > 0,05 ³	(I) 2,6 ± 0,9 mmol/l (K) 2,5 ± 1,0 mmol/l p > 0,05 ³	Hög

¹ P värde beräknat på jämförelse av deltavärde mellan interventions- och kontrollgruppen.

² P värde beräknat på jämförelse mellan interventions- och kontrollgruppens slutvärde.

³ P värde beräknat på jämförelse av baseline mot slutvärdet.

⁴ P värde beräknat mellan grupperna med ANCOVA.

Breslavsky et al. (22) exkluderades då studiekvaliteten bedömdes låg p.g.a. stort bortfall i både interventions- och kontrollgruppen. Krul-Poel et al. (24) exkluderades då de enbart presenterade total, HDL- och LDL-kolesterol i baseline och inte i slutvärdena efter interventionen. Efter försök till mailkontakt med författarna exkluderas artikeln.

Enskilda studiers resultat och kvalitet

Sammanfattning av studierna redovisas i tabell 2.

Jorde et al, 2009 (20). Supplementation with cholecalciferol does not improve glycaemic control in diabetic subjects with normal serum 25-dehydroxyvitamin D levels.

Syftet med studien var att ta reda på om vitamin D-supplementering kan förbättra glykemisk kontroll hos personer med DM typ 2.

I studien inkluderades personer som haft DM typ 2 i minst ett år, som var behandlade med insulin och metmorfin, HbA1c 7,0–9,5% över de senaste tre månaderna och i åldern mellan 21-75 år. Deltagarna skulle ha normala vitamin D-nivåer i blodet och fick inte ha någon historia av hjärtinfarkt, stroke, njursten eller sarkoidos.

Studiepopulationen bestod av 32 deltagare varav 18 män och 14 kvinnor. Deltagarna randomiserades in i två grupper. Interventionsgruppen avsågs att inta två tabletter med 20 000 IU vitamin D per vecka och kontrollgruppen två stycken identiska tabletter utan vitamin D per vecka. Interventionen varade i sex månader och nya tabletter gavs ut efter tre månader.

Studien fann ingen signifikant skillnad mellan grupperna i avseende på total kolesterol, HDL eller LDL.

Styrkor i studien var en välgjord RCT med ett väldefinierat primärt utfallsmått. Båda grupperna var likartade vid baseline och följsamheten var hög bland båda grupperna, 98% och 97%. Den största faktorn till att studiekvaliteten blev medelhög-låg var det stora bortfallet vilket var 22%, samt det faktum att det inte var balanserat mellan grupperna.

Randomiseringsprocessen samt om alla var blindade dokumenterades inte vilket drar ner studiekvaliteten. Powerberäkningen var baserad på 70 deltagare och i studien fick de bara ihop 36 deltagare. Beräkningen var dock baserat på det primära utfallsmåttet HbA1c. Författarna angav inga bindningar eller jäv. Studien fick stöd i sin finansiering genom ett bidrag från den norska diabetesföreningen. Studiekvaliteten bedömdes vara medelhög-låg.

Breslavsky et al, 2013 (22). Effect of high doses of vitamin D on arterial properties, adiponectin, leptin and glucosehomeostasis in type 2 diabetic patients.

Syftet med studien var att studera effekten av daglig vitamin D-supplementering på arteriella egenskaper, glukohomeostas, adiponektin och leptin.

Studiepopulationen bestod av 47 deltagare, män (n=22) och kvinnor (n=25) med diagnostiserad DM typ 2. Medelåldern i interventionsgruppen var $66,8 \pm 9,2$ år och medelåldern i kontrollgruppen var $65,8 \pm 9,7$ år vid baseline. Deltagarna rekryterades från E. Wolfson Medical Center där de behandlades för hypertoni. Exklusionskriterierna var bland annat historia av endokrina sjukdomar eller hyperthyroidism och andra sjukdomar som kan påverka upptaget, kirurgi senaste sex månaderna och kreatinnivåer över 2.5 mg/dl.

Studiedesignen var en dubbelblindad RCT. Interventionsgruppen fick inta en tablett med vitamin D dagligen, varje tablett innehöll 1000 IU vitamin D. Kontrollgruppen fick matchande placebo. Studien varade i tolv månader varvid blodprov lämnades vid baseline och efter avslutad intervention.

Studien visade inte någon signifikant förändring i avseende på total-, HDL- eller LDL-kolesterol mellan intervention- och kontrollgruppen. Över 30% av studiedeltagarna (n=17) föll bort under studiens gång. Den största orsaken till detta var brist på uppföljning.

Som nämnts ovan var bortfallet i denna studie mycket stort. Över 30% föll bort under studiens gång och bortfallet var inte balanserat mellan grupperna. Dokumentation om randomiseringsmetod saknades. Styrkor i studien var ett väl definierat primärt och sekundärt utfallsmått och att båda grupperna var lika vid baseline. På grund av det stora bortfallet får studien en låg studiekvalitet. Ingen av författarna uppger någon intressekonflikt. Studiekvaliteten bedömdes vara låg.

Yiu et al, 2013 (28). Randomized controlled trial of vitamin D supplement on endothelial function in patients with type 2 diabetes.

Syftet med studien var att utreda effekten av vitamin D-supplementering på endotelialfunktion hos patienter med DM typ 2.

Studiepopulationen bestod av 100 vuxna kvinnor(n = 50) och män(n = 50) med DM typ 2 som hade en otillräcklig vitamin D-status definierad av serum 25(OH)D koncentrationer <75nmol/l. Medelåldern i interventionsgruppen var $65,8 \pm 7,3$ år och medelåldern i kontrollgruppen var $64,9 \pm 8,9$ år vid baseline. Exklusionskriterierna var bland annat HbA1c $\geq 11\%$, graviditet eller ammande, nyligen akut myokardialinfarkt, leversvikt och cancer.

Studiedesignen var en RCT. Interventionsgruppen fick 5000 IU vitamin D/dag i tolv veckor. Kontrollgruppen fick matchande placebo.

Alla studiedeltagarna hade stabil behandling av orala glukossänkande agenter och/eller insulin och hölls på stabil hjärt-kärlmedicinering. Även kostvanorna skulle hållas oförändrade under de senaste tre månaderna innan rekryteringen. All medicinering hölls oförändrad under hela studien. Deltagarna fick råd om att behålla sina kostvanor och livsstil genom hela interventionsperioden. Det var ingen signifikant skillnad gällande hyperkolesterolemi, lipidnivåer eller lipidsänkande medicinering vid baseline.

Denna studie visade ingen signifikant effekt på total-, HDL- eller LDL-kolesterol av vitamin D-supplementering.

Styrkor med denna studie var att de tydligt beskrivit hur randomiseringen utfördes och vilka begränsningar som de använt, grupperna var sammansatta på ett likartat sätt, behandlarna och studiedeltagarna var blindade, bortfallet var tillfredsställande lågt och var balanserat mellan grupperna. Svagheter i studien var bristande dokumentation om följsamhet, orsakerna till bortfall och biverkningar/komplikationer. Ingen av författarna uppger någon intressekonflikt. Studiens finansiering stöddes av CRCG(the Committee of Reserch and Conference Grants), the Sun Chieh Yeh Heart Foundation och Vita Green Health Products Co. Studiekvaliteten bedömdes vara hög.

Eftekhari et al, 2014 (25). The effect of calcitriol on lipid profile and oxidative stress in hyperlipidemic patients with type 2 diabetes mellitus.

Syftet med studien var att ta reda på vilka effekter vitamin D-supplementering har på blodfetter och oxidativ stress hos personer med DM typ 2.

Studiepopulationen bestod av 70 deltagare varav 35 kvinnor och 35 män. Deltagarna var i åldern 30-75 år och hade alla någon form av hyperlipidemi. De som behandlade sin DM med insulin och de som tog någon form av kalcium- eller vitamin D-supplementering exkluderades ur studien. Studiedeltagare med en historia av sjukdomar som påverkar vitamin D-status och malabsorption exkluderades.

Studiedesignen var en dubbelblindad RCT. Deltagarna randomiserades till interventions- eller kontrollgruppen genom en balanserad blockrandomisering. Interventionsgruppen fick inta två tabletter med vitamin D dagligen, varje tablett innehöll 10 IU vitamin D. Kontrollgruppen fick identiska tabletter utan vitamin D. Interventionen varade i tolv veckor varvid blodprov lämnades vid baseline, efter sex veckor och vid studiens slut. Vid baseline var det ingen signifikant skillnad mellan kontroll- och interventionsgruppen.

Studien visade på att vitamin D-supplementering hade gynnsamma effekter på blodfetter och oxidativ stress gentemot kontrollgruppen. Dock var inget av resultaten signifikant. Även kontrollgruppen fick gynnsam effekt på blodfetter och oxidativ stress.

Styrkor i denna studie var att den var dubbelblindad, grupperna var sammansatt på ett likartat sätt, studiedeltagarna har behandlats lika bortsett från interventionen och att det inte var något bortfall. Svagheter i studien var bristande dokumentation om randomiseringmetod, följsamhet och biverkningar/komplikationer. Författarna uppger inga intressekonflikter. Studien finansierades av the Grant Number 88-4617 av Shiraz University of Medical Sciences. Studiekvaliten bedömdes vara medelhög.

Kampmann et al, 2014 (23). Effects of 12 weeks high dose vitamin D3 treatment on insulin sensitivity, beta cell function, and metabolic markers in patients with type 2 diabetes and vitamin D insufficiency - a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.

Syftet med studien var att studera effekten av vitamin D-supplementering på insulinsensitivitet, betacellsfunktion och metabola markörer hos patienter med DM typ 2 och vitamin D insufficiens.

Studiepopulationen bestod av 16 vuxna, danska kvinnor (n = 8) och män (n = 8). Exempel på exklusionskriterier var serum 25(OH)D nivå ≥ 50 nmol/l, historia av koronarinfarkter, malabsorption och graviditet eller ammande. Interventionen var indelad i två faser där den första fasen pågick i två veckor och den andra fasen pågick i tio veckor.

Studiedesignen var en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind studie. En begränsad blockrandomiseringsprocedur användes. Varken datainsamlarna eller laboratoriepersonalen visste vilken intervention patienterna fick. Interventionsgruppen fick 11200 IU vitamin D/dag under första fasen följt av 5600 IU vitamin D/dag under andra fasen. Kontrollgruppen fick matchande placebo.

Studiedeltagarna råddes till att bibehålla sina levnadsvanor och att inte ändra sin dosering av blodtryckssänkande läkemedel, insulin och/eller metformin under studieperioden.

I denna studie visades ingen signifikant skillnad på total-, HDL- eller LDL-kolesterol mellan interventions och kontrollgruppen.

En välgjord RCT med en lämplig randomiseringsmetod, studiedesign och väl definierade utfallsmått. Svagheter med studien är bristfällig dokumentation om följsamhet i grupperna och att de inte mätte komplikationer. Grupperna var lika vid baseline på de mesta men inte gällande HbA1c. Författarna uppger att de inte hade några intressekonflikter. Studien stöddes av finansiering från the FOOD Study Group/Ministry of Food, Agriculture and Fisheries and Ministry of Family and Consumer Affairs, Denmark. Studiekvaliten bedömdes vara medelhög-hög.

Tabesh et al, 2014 (19). Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on metabolic profiles in vitamin D insufficient people with type 2 diabetes: a randomised controlled clinical trial.

Syftet med studien var att ta reda på vilka effekter vitamin D- och kalciumsupplementering har på den metabola profilen hos vitamin D-insufficianta personer med DM typ 2.

I studien inkluderades personer med diagnostiserad DM typ 2 enligt WHO:s riktlinjer, ålder över 30 år och med nedsatta vitamin D-nivåer (<75 nmol/l). Deltagare som exkluderades ur studien var de som rökte, hade en historia av cancer, leversjukdom, njursjukdom, sköldkörtelsjukdom eller en viktnedgång över fyra kg de senaste tre månaderna. Även de som hade någon allergi eller tog någon form av vitamin D- eller kalciumsupplementering exkluderades.

Totalt inkluderades 118 deltagare i studien. Dessa randomiserades till en av de fyra grupperna: Grupp 1: 50 000 IU vitamin D/v + kalciumplacebo, Grupp 2: 1 000 mg kalcium/dag + vitamin D-placebo, Grupp 3: 50 000 IU vitamin D/v + 1 000 mg kalcium/dag, Grupp 4: vitamin D-placebo + kalciumplacebo.

Interventionsperioden varade i åtta veckor där alla deltagare lämnade blodprov vid baseline och efter åtta veckor. Deltagarna fick också göra en kostregistrering och en aktivitetsregistrering under tre dagar. Detta för att se till att deltagarnas kost och aktivitetsvanor förblev konsekventa under interventionsperioden.

Totalkolesterol i vitamin D-gruppen minskade signifikant gentemot de andra grupperna enligt text, men det saknas en asterisk i Table 4 för att påvisa signifikans. Varken HDL- eller LDL-kolesterol visade en signifikant minskning av vitamin D-supplementering.

Styrkor i studien var en bra studiedesign med bra följsamhet där deltagarna behandlades på samma sätt bortsett från interventionen. Studien använde sig av ITT-design vilket var lämpligt. Bortfallet var lågt och utfallet mättes vid optimala tidpunkter. Några svagheter i studien var bristfällig dokumentation om orsak till bortfall och randomiseringsmetod. Redovisning av resultatet var svårtolkat då texten säger annat än vad tabellerna redovisar. Författarna nekade till att det fanns någon intressekonflikt. Studien blev finansierad av the Clinical Reserch Council, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. Studiekvaliten bedömdes vara medelhög-hög.

Krul-Poel et al, 2015 (24). Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes (SUNNY TRIAL): a randomized placebo-controlled trial.

Syftet med studien var att utvärdera effekten av vitamin D-supplementering på glykemisk kontroll hos patienter med DM typ 2.

Studiepopulationen bestod av 275 vuxna kvinnor(n = 91) och män(n = 184) med livsstilsbehandlad diabetes eller medicinbehandlad med metformin eller sulfonylurea(SU) derivat. HbA1c var tvunget att vara stabilt på ≤ 64 mmol/mol de senaste tre månaderna utan nyligen ändringar i hypoglykemiagenter.

Studiedesignen var en RCT, utförd med hjälp av blockrandomisering. Deltagarna och forskningsteamet var blindade tills slutet av studien. Interventionsgruppen fick 50 000 IU vitamin D/månad i sex månader. Kontrollgruppen fick matchande placebo. Studiedeltagarna fick inte ta vitamin D-supplementering på eget bevåg under studien. Det var inte tillåtet att ändra sin medicinering av hypoglykemiagenter eller statiner under studien.

Studien visade ingen signifikant effekt av vitamin D-supplementering på metabol profil. Studien mätte enbart TC/HDL-ratio och inte total-, HDL- eller LDL-kolesterol som slutvärde.

Styrkor i denna studie var ett stort antal deltagare, lågt bortfall, bra studiedesign, ITT och där deltagarna har exponerats lika till skillnad från interventionen. Svagheter i studien var bristande dokumentation om följsamhet, komplikationer och randomiseringsmetod. Författarna hade inte rapporterat någon intressekonflikt. Studien var inte externt finansierad. Studiekvaliten bedömdes vara medelhög-hög.

Sadiya et al, 2015 (21). Vitamin D supplementation in obese type 2 diabetes subjects in Ajman, UAE: a randomized controlled double-blinded clinical trial.

Syftet med studien var att studera effekten av vitamin D-supplementering på metabol kontroll hos en obes population med DM typ 2 från Förenta Arabemiraten.

Studiepopulationen bestod av 87 vuxna, obesa kvinnor(n = 71) och män(n = 16) som hade nedsatt vitamin D-status. Studiedesignen var en RCT där studiedeltagarna randomiserades till två grupper, interventionsgruppen (n=45) och kontrollgruppen (n=42). Strata användes till randomiseringen med hänsyn till ålder, kön och BMI. Studiedeltagarna och forskningsteamet förblev blindade för vilken behandling deltagarna fick tills den sista analysen var färdig. Interventionen var indelad i två faser vilka var tre månader var. I första fasen fick interventionsgruppen 6000 IU vitamin D/dag följt av 3000 IU vitamin D/dag i andra fasen. Kontrollgruppen fick matchande placebo.

Deltagarna råddes till att bibehålla deras vanliga medicinering och kost och att undvika att inta kalcium- och vitamin D-supplement på eget bevåg under studieperioden. Det hade inte rapporterats något bortfall i slutet av fas ett men tre från varje grupp föll bort under fas två.

I denna studie visades ingen signifikant skillnad på total-, HDL- eller LDL-kolesterol med supplementering av vitamin D.

En välgjord RCT där de dokumenterat studiedesignen, randomiseringsmetoden och resultatet på ett överskådligt sätt. Bortfallet var lågt och det var balanserat mellan grupperna. Utfallet var definierat på ett lämpligt sätt och alla inblandade i tolkning av resultatet var blindade. Svagheter med studien var en något bristfällig följsamhet bland deltagarna (85%). Författarna

uppgav ingen intressekonflikt. Studiens finansiering stöddes genom bidrag från Rashid Center for Diabetes and Research and Global Health Partner. Studiekvaliten bedömdes vara hög.

Evidensgradering

Evidensgraderingen gjordes med hjälp av Göteborgs universitets "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE", se bilaga 1. Sammanvägningen resulterade i måttlig(+++) evidensstyrkan för total-, HDL- och LDL-kolesterol. Resultatet av sammanvägningen redovisas i tabell 3.

Tabell 3. Evidensstyrka

	Effektmått		
	Totalkolesterol	HDL	LDL
Antal studier:	6 (n=429)	6 (n=429)	6 (n=429)
Risk för bias:	Vissa begränsningar (?) ¹	Vissa begränsningar (?) ¹	Vissa begränsningar (?) ¹
Överensstämmelse:	Viss heterogenitet (?) ²	Viss heterogenitet (?) ²	Viss heterogenitet (?) ²
Överförbarhet:	Ingen osäkerhet (0)	Ingen osäkerhet (0)	Ingen osäkerhet (0)
Precision:	Vissa problem med precision (?) ³	Vissa problem med precision (?) ³	Vissa problem med precision (?) ³
Publikationsbias:	Inga problem (0)	Inga problem (0)	Inga problem (0)
Nedgradering ett steg av sammanlagda smärre brister (?):	Ja (-1)	Ja (-1)	Ja (-1)
Evidensstyrka:	+++ Måttlig	+++Måttlig	+++Måttlig

¹ Vissa begränsningar då flera artiklar hade låg följsamhet eller så var det oklart då de ej presenterade följsamheten (21)(23)(25)(28). Tre artiklar redovisade ej om de hade analyserat orsak till bortfall (19)(20)(28). I tre artiklar (19)(20)(28) var det osäkert om de systematiskt mätt biverkningar/komplikationer. Jorde et al. hade ett stort bortfall (20).

² Det finns viss heterogenitet bland studierna då studiedeltagarna fick olika doser vitamin D som intervention, de hade olika diabetesmedicinering, olika BMI och olika lipidstatus vid baseline (19)(20)(21)(23)(25)(28). Enbart Tabash et al. fick ett signifikant resultat (19).

³ Vissa problem med precision då vissa studier hade små grupper och att POWER inte var beräknat på lipidstatus. Tre av artiklarna beskriver inte vad de har beräknat POWER på (23)(25)(28). Enbart Tabash et al. fick ett signifikant resultat (19).

Diskussion

Resultatet bygger på sex RCT-studier vilka pekar mot att det finns måttlig evidens(+++) till att vitamin D-supplementering inte har någon gynnsam effekt på total kolesterol, HDL-kolesterol eller LDL-kolesterol hos vuxna med DM typ 2. Tabesh et al. visade en signifikant minskning av total kolesterol i text men det saknas en asterisk i tabell för att påvisa signifikans (19). Eftekhari et al. visade på att vitamin D-supplementering hade gynnsamma effekter på blodfetter, men även kontrollgruppen fick förbättrad blodfetsprofil i denna studie, därav inget signifikant resultat (25). De resterande studierna visade inget signifikant resultat.

Metoddiskussion

Styrkor i denna systematiska översiktsartikel är att granskningen gjordes med hjälp av tillförlitliga kvalitetsgranskningsmetoder, både GRADE från Göteborgs Universitet och SBUs granskningsmall. Det har varit en fördel att vara två som har skrivit artikeln då det under arbetets gång kommit upp många frågor och val att ta hänsyn till. Då vissa studier inte redovisade sitt resultat i förhållande till frågeställningen har försök till kontakt tagits med dessa forskare. Trots försök till kontakt har det inte resulterat i några svar. Svagheter kan i stor utsträckning bero på att detta är vår första systematiska översiktsartikel och att vi saknar rutin om hur vi på bästa sätt ska gå till väga för att uppnå bästa resultat.

Vi anser att det var ett bra val att göra de första sökningarna mer specifika för att senare göra bredare sökningar. På detta sätt fångades troligtvis all relevant litteratur upp. Två databaser (PubMed och Scopus) användes för litteratursökning, vilket kan tolkas som ett litet antal då det finns fler databaser att söka på. Det är en möjlighet att någon relevant studie enbart finns publicerad i en annan databas som exempelvis Cochrane. När det kommer till sökorden användes många olika synonymer och relevanta Mesh-termer. Trots att vi inte är fullt förkovrade i databaserna och alla olika sökord upplever vi att det inte finnas någon begränsning i sökresultatet.

De mer bredare sökningarna gav ett stort antal artiklar att gå igenom vilket ledde till att många studier exkluderades genom titelgranskning. Även om risken är liten till att någon artikel exkluderades på dåliga grunder föreligger det alltid en liten risk. Referenslistan för varje inkluderad artikel granskades vilket genererade i två nya studier som inte fanns med vid sökningarna. Möjligen saknade dessa artiklar relevanta Mesh-termer eller så fångade litteratursökningen inte upp dem. Det var därför bra att tiden togs till att granska varje artikels referenslista.

Effekt på total-, HDL- och LDL-kolesterol

Tabesh et al. visade en signifikant minskning av total kolesterol i vitamin D-gruppen gentemot de andra grupperna enligt text, men det saknas en asterisk i Table 4 för att påvisa signifikans för denna minskning. Studien hade medelhög-hög studiekvalitet (19). Försök har tagits för att få kontakt med författarna via mail men de har inte svarat. De resterande fem artiklarna visade ingen signifikant effekt på total-, HDL- eller LDL-kolesterol.

Även om Tabesh et al. fick en signifikant reduktion av total kolesterol (19) kan det diskuteras om hur tungt detta resultat väger i det vetenskapliga underlaget. Minskningen av total kolesterol i interventionsgruppen var 0,25 mmol/l, vilket om man jämför med baselinemedelvärdet på 3,6 mmol/l är en minskning med 7 %. En stor faktor till det signifikanta resultatet är att kontrollgruppen fick en ökning med 0,18 mmol/l av total kolesterol. Författarna diskuterar inte anledningen till att kontrollgruppen fick en ökning

av total kolesterol men denna ökning har en stor påverkan till det signifikanta resultatet därför att minskningen av total kolesterol i interventionsgruppen var såpass liten.

En annan viktig faktor att diskutera är att Tabesh et al. inte fick något signifikant resultat på reduktionen av LDL-kolesterolet, vilket är den serumlipiden som man vill ska minska (2). Minskningen av total kolesterol känns ändå såpass liten i Tabesh et al. att det signifikanta resultatet inte väger så tungt i sammanvägningen med de resterande sex studierna som inte uppvisade något signifikant resultat.

Eftekhari et al. visade att vitamin D-supplementering hade gynnsam effekt på blodfetter, dock var detta ej signifikant. Även kontrollgruppen fick gynnsamma effekter i denna artikel, vilket författarna diskuterar kan bero på "regression to the mean", placeboeffekten eller beteendeändringar i placebogruppen (25).

I en meta-analys från 2012 av Wang et al. indikerades att vitamin D-supplementering kunde höja LDL-kolesterol, men verkade inte signifikant påverka total- eller HDL-kolesterol. Artikeln hade inte diabetes som ett inklusionskriterie. Deras slutsats var att fler studier behövs göras med stora studiepopulationer som har hyperlipidemi (30).

En av orsakerna till att enbart en av studierna såg en signifikant skillnad kan vara att studiedeltagarnas kolesterolvärden redan var välreglerade. Studiedeltagarnas baselinemedelvärde på total kolesterol låg mellan 3,6 till 5,2 mmol/l vilket i de flesta fall är lägre än läkemedelsverket generellt satta gränsvärde för total kolesterol vilket är <5,0 mmol/l (2). Studiedeltagarnas kolesterolvärden är också lägre än medelvärdet hos den svenska befolkningen i norr. MONICA-undersökningen som gjordes i norra Sverige mellan år 1986-2007 visade på att kolesterolhalten år 2004 var 5,8 mmol/l hos män mellan 25-64 år och 5,5 mmol/l hos kvinnor i samma ålderskategori (31).

En annan faktor var att förhållandevis många av studiedeltagarna var statinbehandlade. Statinbehandling är en bevisad behandlingsmetod för att sänka kolesterolhalten. Sänkningen av total kolesterol beror främst på en reduktion av LDL. HDL nivåerna stiger vanligtvis med 5-10% i och med behandlingen (2). I en meta-analys av Delahoy P.J et al. gjord för att värdera relationen mellan reduktion av LDL med hjälp av statiner och risken till att insjukna i CVD fann man en positiv relation mellan minskning i LDL och insjuknande CVD (32). Studierna tog sina deltagare från öppenvårdskliniker i det land studien genomfördes. Personer med DM typ 2 är i de flesta fall registrerade på någon öppenvårdsklinik där screening och blodprov tas regelbundet. Socialstyrelsen anser att personer med DM typ 2 som är under 75 år med förhöjda blodfetter (total kolesterol >4.5 mmol/l, LDL >2.5) ska behandlas (33). Det kan vara en anledning till att kolesterolvärdena var välreglerade vid baseline då dessa personer redan fått behandling av läkare genom statinbehandling eller andra behandlingsmetoder.

Studiedesign

Alla studier hade studiepopulationer som inkluderade både vuxna män och kvinnor. Samtliga studier förutom Sadiya et al. (21) hade jämn fördelning mellan män och kvinnor vid baseline. Studierna gjorde ingen skillnad på män och kvinnor i intervention eller analys av resultat. Studierna är genomförda i två världsdelar i länderna Norge, Danmark, Iran, Nederländerna, Israel, Kina och Förenade Arabemiraterna och har därför ett brett underlag ur ett globalt perspektiv. Hur olika regioner i världen klassificerar vitamin D-status är något att ta hänsyn till och det belyses nedan i diskussionen.

Interventionsperioderna varierade stort mellan studierna. Tabesh et al. hade den kortaste interventionsperioden vilken varade i åtta veckor medan Jorde et al. och Sadiya et al. hade en sex månaders interventionsperiod. Resterande studier hade en interventionsperiod på tolv veckor. Hur snabbt kolesterol, LDL och HDL förändras i kroppen är inte helt kartlagt. Vid behandling av blodfetterubbnings genom livsstilsförändringar som kostvanor och motion rekommenderas uppföljning och nytt blodprov efter tre månader (34). Endast Tabesh et al. hade en kortare interventionsperiod än de riktlinjer som rekommenderas. Trots detta redovisar Tabesh et al. det enda signifikanta resultatet (i text, ej tabell).

Det var endast Eftekhari et al. som hade serumlipider som primärt utfallsmått (25). Resterande studiers syfte var att studera metabol kontroll, metabol profil, endotelialfunktion, insulinkänslighet, insulinsekretion och inflammationsmarkörer. Då studierna har utformat sina studiedesigner snarlika och att studiedeltagarna har haft lika värden i baseline i både intervention och kontrollgrupp verkar det inte som att denna aspekt har inverkat på resultatet. Något som även är värt att nämna är att Eftekhari et al. inte fick något signifikant resultat.

Dosfråga

NNR 2012 har satt en UL(upperintakelevel) till 100 µg/dag för vuxna och ungdomar ner till elva år vilket anses säkert. Ett stort intag av vitamin D är toxiskt och kan leda till hyperkalcemi, nefrokalcinos och njursvikt. 100 µg/dag motsvarar 4000 IU/dag (14).

Enligt Jorde et al. verkar vitamin D generellt vara säkert att supplementera. I deras studie randomiserades mer än 1600 studiedeltagare till en dos mellan 3000 - 6000 IU vitamin D/dag i sex månader till ett år och har inte dokumenterat någon allvarlig bieffekt (18). Enligt Sadiya et al. var deras supplementeringsdos på 6000 IU/dag en säker dos för att höja 25(OH)D, men säger även att dosen antagligen var för låg för att optimera alla vitamin D-beroende faktorer (21).

Just nu pågår en debatt om hur stora doser och hur ofta vitamin D-supplement ska tas för bästa effekt. Enligt Holick et al. bör barn över åtta år och vuxna inte överstiga 4000 IU/dag utan medicinsk övervakning, men högre doser kan behövas för att behandla en vitamin D-brist. Vitamin D-förgiftning är en händelse som sällan förekommer och är då ofta orsakad av oavsiktlig eller avsiktlig intag av överdriven mängd vitamin D. Vitamin D-supplementering bör inte ses som ett problem, förutom i vissa specifika grupper som kan vara mer känsliga för supplementering exv. patienter med sarkoidos, tuberkulos, kronisk svampinfektion eller vissa patienter med lymfom (35).

Vitamin D-status

De sex artiklarna som inkluderades i denna översiktartikel har använt sig av olika inklusionskriterier för vitamin D-status hos sina studiedeltagare. Det finns de som enbart har använt sig av deltagare med bristfällig vitamin D-status, där olika artiklar har använt sig av baselinevärde på <50 nmol/l (21)(23) eller <75 nmol/l (19)(28) 25(OH)D. Jorde et al. inkluderade enbart studiedeltagare med normal vitamin D-status utan att specificera var de drog gränsen för normala nivåer (20). Eftekhari et al. beskriver inget inklusionskriterie för vitamin D-status (25). P.g.a. att studierna har använt sig av olika inklusionskriterier finns det en bredd i vitamin D-status hos studiedeltagarna. Baselinemedelvärde för 25(OH)D varierade mellan 28 nmol/l - 60,6 nmol/l i artiklarna (19)(20)(21)(23)(25)(28) vilket gör att det finns studiedeltagare som enligt NNR har en bristfällig status, otillräcklig status och även de som har en tillräcklig status (14). Då alla statuskategorier fanns med i studiepopulationen kan

denna översiktsartikel uttala sig om vitamin D-supplementering hos vuxna med DM typ 2 oberoende vitamin D-status.

Framtida forskning om vitamin D-supplementerings effekt på serumlipider

Jorde et al. diskuterar i sin artikel att vitamin D-supplementering förmodligen har störst effekt på glukosmetabolism hos de med bristfällig vitamin D-status (20). Denna teori skulle även kunna gälla för serumlipider, och det skulle vara intressant att enbart titta på en population med bristfällig vitamin D-status. Wang et al. tog upp att det behövs göras fler studier med stora studiepopulationer som har hyperlipidemi (30), vilket verkar väldigt relevant. Studier som har inkluderats i denna översiktartikel hade studiepopulationer med kolesterolvärden som redan var välreglerade vilket kan ha påverkat studieresultaten. Framtida studier som inkluderar stora studiepopulationer med bristfällig vitamin D-status och som har hyperlipidemi kan vara ett nästa steg att ta för att se om det finns en signifikant gynnsam effekt av vitamin D-supplementering på serumlipider hos vuxna med DM typ 2.

Det finns även teorier om att kalcium har effekt på serumlipider. En av teorierna bakom forskningen på kalciums effekt på serumlipider är att ett högt intag av kalcium kan inhibera absorptionen av fettsyror i maten genom att forma odigerbara kalcium-lipidkomplex som utsöndras via avföringen (36). Tabesh et al. visade att kalcium + vitamin D-supplementering hade en signifikant effekt på att minska LDL- och total-/HDL-kolesterol nivåerna i serum. I studien gav även vitamin D + kalciumsupplementering en signifikant förbättring av HDL-kolesterol (19). Major et al. visade en signifikant större minskning av total kolesterol/LDL, LDL/HDL och LDL i den kombinerad kalcium + vitamin D-interventionsgruppen jämfört med placebo hos överviktiga eller obesa kvinnor vid viktneidgång (37). Medan andra studier inte har hittat en signifikant effekt av kalcium + vitamin D (38). Vitamin D + kalciumsupplementering är värt att forska vidare inom för att se om en kombinerad supplementering har en signifikant gynnsam effekt på serumlipider hos vuxna med DM typ 2.

Hållbar utveckling

Vitamin D-supplement kommer främst från fiskolja från feta fiskar som exempelvis lax eller lanolin i fårsinn (14). I hänsyn till hållbar utveckling är dessa supplement inte vegetariska utan kommer från animaliska produkter. Fiskebeståndet för lax och andra feta fiskar som tonfisk är överutnyttjade i världen och bör inte påfrestas ännu mer (39). Då denna systematiska översiktsartikel visar på att vitamin D-supplementering med hänsyn till blodfetsprofil hos vuxna med DM typ 2 inte har någon inverkan så rekommenderas inte vitamin D-supplementering.

Slutsats

Denna systematiska översiktsartikel visar måttlig evidens(+++) för att det inte finns någon gynnsam effekt av vitamin D-supplementering på total-, HDL- eller LDL-kolesterol hos vuxna med DM typ 2.

Referenser

1. International Diabetes federation. Diabetic atlas seventh edition 2015. (citerad 23;e mars 2016). Hämtad från: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. Läke-medelsboken. 2014. Uppsala: Läke-medelsverket; 2013. (citerad 23;e mars 2016). Hämtad från: <http://lakemedelsboken.se/>
3. Nationella Diabetesregistret (NDR) årsrapport 2014. (citerad 23;e mars 2016). Hämtad från: https://www.ndr.nu/pdfs/Arsrapport_NDR_2014.pdf
4. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998. 339:229-234
5. Tilly-Kiesi M, Syväne M, Kuusi T, Lahdenperä S, Taskinen MR. Abnormalities of low density lipoproteins in normolipidemic type 2 diabetic and nondiabetic patients with coronary artery disease. *J Lipid Res* 1992. 33:333-342.
6. Stewart MW, Laker MF, Dyer RG, Game F, Mitcheson J, Winocour PH, Alberti KG. Lipoprotein compositional abnormalities and insulin resistance in type 2 diabetic patients with mild hyperlipidemia. *ArteriosclerThromb* 1993. 13:1046-1052.
7. Grandi N.C., Breitling L.P., Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev. Med.* 2010;51:228–233. doi: 10.1016/j.ypmed.2010.06.013.
8. Wang L., Song Y., Manson J.E., Pilz S., März W., Michaëlsson K., Lundqvist A., Jassal S.K., Barrett-Connor E., Zhang C., et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective studies. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.*2012;5:819–829. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967604.
9. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Uppdateradjan 2016, citerad 27;e mars 2016) Hämtad från: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
10. Socialstyrelsen. Dödsorsaker 2014 [uppdaterad 2015-08-18, citerad 27;e mars 2016]. Hämtad från: <https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19909/2015-8-1.pdf>.
11. Marcia Nelms KPS, Karen Lacey. Nutrition Therapy and Patofysiologi 2nd edition. Cengage Learning; 2011.
12. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanans F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9438):937-52.
13. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Internal Med* 2009; 169(7):659-66)

14. Nordic Council of Ministers. Nordic Nutrition Recommendations 2012 Integrating nutrition and physical activity. 2012 [citerad 30;e mars]
Hämtad från: <http://norden.diva-portal.org/smash/get/diva2:704251/FULLTEXT01.pdf>
15. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:266–281. doi: 10.1056/NEJMra070553.
16. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L., van Etten E., Verstuyf A., Luderer H.F., Lieben L., Mathieu C., Demay M. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr. Rev.* 2008;29:726–776. doi: 10.1210/er.2008-0004.
17. Wacker M., Holick M.F. Vitamin D—Effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013;5:111–148. doi: 10.3390/nu5010111.
18. Jorde R, Grimes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res* 2011;50:303-312
19. Tabesh M, Azadbakht L, Faghihimani E, Tabesh M, Esmailzadeh A. Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on metabolic profiles in vitamin D insufficient people with type 2 diabetes: a randomised controlled clinical trial. *Diabetologia.* 2014;57:2038-2047
20. Jorde R. och Figenschau Y. Supplementation with cholecalciferol does not improve glycaemic control in diabetic subjects with normal serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Eur J Nutr* 2009;48: 349-354
21. Sadiya A., Ahmed S., Carlsson M., Tesfa Y., George M., Ali S., et al. Vitamin D supplementation in obese type 2 diabetes subjects in Ajman, UAE: a randomized controlled double-blinded clinical trial. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(6):707-11
22. Breslavsky A., Frand J., Matas Z., Boaz M., Barnea Z., Shargorodsky M. Effect of high doses of vitamin D on arterial properties, adiponectin, leptin and glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Clin Nutr* 2013; 32: 970-975
23. Kampmann U, Mosekilde L, Juhl C, Moller N, Christensen B, Rejnmark L, et al. Effects of 12 weeks high dose vitamin D3 treatment on insulin sensitivity, beta cell function, and metabolic markers in patients with type 2 diabetes and vitamin D insufficiency - a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Metabolism.* 2014;63(9):1115–1124
24. Krul-Poel Y.H., Westra S., ten Boekel E., ter Wee M.M., van Schoor N.M., van Wijland H., Stam F., Lips P.T., Simsek S. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes (SUNNY Trial): A randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2015;38:1420–1426
25. Eftekhari MH, Akbarzadeh M, Dabbaghmanesh MH, Hassanzadeh J. The effect of calcitriol on lipid profile and oxidative stress in hyperlipidemic patients with type 2 diabetes mellitus. *ARYA Atheroscler.* 2014;10:82–88
26. Cavalcante R, Maia J, Mesquita P, Henriquer R, Griz L, Bandeira MP, Bandeira F. The effects of intermittent vitamin D3 supplementation on muscle strength and metabolic parameters in postmenopausal women with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015 Aug;6(4):149-54.

27. Witham MD, Dove FJ, Dryburgh M, Sugden JA, Morris AD, Struthers A. The effect of different doses of vitamin D(3) on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2010, 53 (10): 2112-2119
28. Yiu YF, Yiu KH, Siu CW, et al. Randomized controlled trial of vitamin D supplement on endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2013;227(1):140–146
29. SBU. Granskningsmallar [Internet]: SBU; [citerad april 2016]. Hämtad från: http://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall_randomiserade_studier.pdf
30. Wang H, Xia N, Yang Y, Peng DQ. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis* 2012; 11:11-42.
31. Folkhälsorapport 2009. Stockholm: Socialstyrelsen; 2009.[citerad april 2016] Hämtad från: <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2009/2009-126-71>
32. Delahoy P.J., Magliano D.J., Webb K., Grobler M., Liew D. The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: An updated meta-analysis. *Clin. Ther.* 2009;31:236–244. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.02.017.
33. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för diabetesvård – stöd för styrning och ledning 2015 [citerad 5;e maj 2016]. Hämtad från: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19689/2015-2-3.pdf>
34. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. National Cholesterol Education Program Guidelines 2001 [citerad 5;emaj 2016] Hämtad från: <http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/atglance.pdf>
35. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J ClinEndocrinolMetab* 2011; 96:1911–1930
36. Denke MA, Fox MM, Schulte MC. Short-term dietary calcium fortification increases fecal saturated fat content and reduces serum lipids in men. *J Nutr* 1993;123:1047–1053
37. Major GC, Alarie F, Dore J, Phouttama S, Tremblay A. Supplementation with calcium, vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J ClinNutr* 2007;85:54–59
38. Rajpathak SN, Xue X, Wassertheil-Smoller S, Horn LV, Robinson JG, Liu S et al. Effect of 5 y of calcium plus vitamin D supplementation on change in circulating lipids: results from the Women’s Health Initiative. *Am J ClinNutr* 2010;91:894–899
39. Food and Agriculture Organization of the United Nations Rome, 2011 "Review of the State of World Marine Fisheries Resources" ISBN 978-92-5-107023-9 ISSN 2070-7010 [citerad 10;e maj 2016] Hämtad från: <http://www.fao.org/docrep/015/i2389e/i2389e.pdf>

Bilagor

Bilaga 1.

Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE

RCT-studier utgår från +++++, observationsstudier utgår från ++. Därefter evalueras graderingen utifrån risk för bias, överensstämmelse, överförbarhet, oprecisa data, och risk för publikationsbias. Sammanvägning av RCT-studier kan som maximalt få +++++.

Sjukdom/tillstånd:	
Intervention/åtgärd:	
Effektmått:	
Ingående studier: RCT <input type="checkbox"/> (++++) Observationsstudier <input type="checkbox"/> (++) Antal studier: Antal pt:	+ 4 alt. +2
Sänkning av antal + pga följande aspekter (RCT, Observationsstudier)	
A. Risk för bias (Selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias, intressekonfliktbias) <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

¹ Se punkten på slutet "Räcker summan av smärre brister under flera punkter till en nedgradering med ett helt steg?"

<p>B. Överensstämmelse mellan studierna (Estimat av relativa effekten lika storlek och riktning mellan studierna? Överlappande konfidensintervall?)</p> <p><input type="checkbox"/> Inga problem</p> <p><input type="checkbox"/> Viss heterogenitet (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Bekymmersam heterogenitet (<i>minska ett steg</i>)</p> <p>Kommentera brist på överensstämmelse eller grundvalen för nedgradering:</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p>
<p>C. Overförbarhet (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>D. Precision (Få händelser/dödsfall, vida konfidensintervall som infattar möjlig ogynnsam effekt)</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>
<p>E. Publikationsbias (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 (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Klar risk för publikationsbias (<i>minska ett steg</i>)</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p>
<p>Kommentera grundvalen för nedgradering</p>	

Höjning av antal + pga följande aspekter (enbart Observationsstudier)	
<p>F. Effektstorlek Vid stor effekt eller mycket stor effekt kan man uppgradera evidensstyrkan</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>G. Dos-responssamband Vid dos-responssamband mellan exponering och utfall kan man uppgradera evidensstyrkan</p> <p><input type="checkbox"/> Ej relevant</p> <p><input type="checkbox"/> Dos-responssamband uppvisat</p> <p>Kommentera grundvalen för uppgradering</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> +1</p>
<p>H. Hantering av counfounders Om man hanterat confounders mycket bra i studien så att den verkliga effekten inte underskattats pga confounders kan man uppgradera evidensstyrkan</p> <p><input type="checkbox"/> Ej relevant</p> <p><input type="checkbox"/> Confounders väl hanterade</p> <p>Kommentera grundvalen för uppgradering</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</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 för detta effektmått</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>	