

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Litteratur

1. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: A systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1345-53.
2. Rubin DT, Lashner BA. Will a 5-ASA a day keep the cancer (and dysplasia) away? *Am J Gastroenterol* 2005;100:1354-6.
3. Moody GA, Jayanthi V, Probert CS et al. Long-term therapy with sulphasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: a retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:1179-83.
4. Pinczowski D, Ekbohm A, Baron J et al. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology* 1994; 107:117-20.
5. Eaden J, Abrams K, Ekbohm A et al. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: A case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:145-53.
6. Rubin DT, Djordjevic A, Huo D, et al. Use of 5-ASA is associated with decreased risk of dysplasia and colon cancer (CRC) in ulcerative colitis [abstract]. *Gastroenterology* 2003;124:A-279.
7. Van Staa TP, Card T, Leufkens HG et al. Prior aminosalicylate use and the development of colorectal cancer in inflammatory bowel disease (IBD): a large British epidemiological study [abstract]. *Am J Gastroenterol* 2003;98:A-55.
8. Terdiman JP, Ullman T, Blumentals DT et al. A case-control study of 5-aminosalicylic acid in the prevention of colitis-related colorectal cancer [abstract]. *Gastroenterology* 2005;128:A-299.
9. Jess T, Loftus EV, Velayos FS et al. Risk factors for cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease [abstract]. *Gastroenterology* 2005;128: A-122.

Har den daglige vitaminpille betydning for den raske befolknings sundhed?

Læge Lars F. Ovesen

Hjerteforeningen, København

Resume

Omkring halvdelen af den danske befolkning indtager hver dag en multivitaminmineralpille (MVM), til trods for at indtaget af vitaminer og mineraler gennem kosten er tilstrækkeligt for stort set alle raske personer. I denne systematiske gennemgang, der omfatter prospektive undersøgelser af betydningen af MVM på sygdomsrisiko eller på andre somatiske eller mentale funktioner er der ikke fundet evidens for, at tilskud af vitaminer og mineraler har sundhedsmæssige gavnlige effekter hos den raske danske befolkning.

Den kombinerede multivitaminmineralpille (MVM) er meget populær blandt danskere. I undersøgelsen Danskernes kostvaner 2000-2002 fandt man således, at 44% af voksne og 64% af børn indtog MVM (Danmarks Fødevareforskning, upublicerede resultater). I den danske jod- og stofskifteundersøgelse (DanThyr) fra 1997 blev der fundet en tilsvarende andel af voksne MVM-brugere [1]. Der findes ingen data for indtaget af MVM blandt danske gravide. Der findes ingen opgørelser over, hvor mange penge danskere i gennemsnit bruger på MVM, men en (lavt sat) skønnet udgift på 0,2 kr. pr. »behandlingsdag« for halvdelen af befolkningen svarer til en samlet årlig udgift på godt 200 mio. kr. I andre undersøgelser har man fundet, at en typisk dansk familie i 2000 brugte 50-100 kr. om måneden på kosttilskud og naturlægemidler (upublicerede data fra Helsebranchens Leverandørforening).

Fødevarestyrelsen og Sundhedsstyrelsen anbefaler MVM til småtspisende personer, f.eks. efter sygdom, til personer, der spiser ensidigt, f.eks. pga. udtalt kræsenhed, og til personer,

som spiser specielle diæter, f.eks. personer på afmagringsdiæt eller vegetarer, samt til kvinder under graviditet og amning. Der er ingen officielle anbefalinger om MVM-tilskud til andre befolkningsgrupper, herunder børn og ældre.

Det vides ikke, hvorfor så mange danskere bruger MVM, men studier fra andre industrialiserede lande tyder på, at indtaget først og fremmest begrundes i ønsket om at kompensere for et utilstrækkeligt indtag gennem kosten, dette til trods for at kostundersøgelser viser, at indtaget af langt de fleste vitaminer og mineraler er tilstrækkeligt til at dække behovet hos næsten alle raske danskere. Andre grunde til at indtage MVM er ønsket om at forbedre sin generelle sundhed og sit generelle velvære og/eller at nedsætte risikoen for sygdom.

Med udgangspunkt i prospektive studier undersøges det i denne artikel, om indtag af MVM kan forventes at have gavnlige virkninger hos personer, som ikke lider af kroniske eller akutte sygdomme eller er på specielle diæter.

Metode

Nærværende gennemgang er begrænset til prospektive undersøgelser (kohorteundersøgelser og klinisk kontrollerede undersøgelser), hvor dagsdosis af indeholdte vitaminer og mineraler er mindre end fem gange (oftest en gang) de anbefalede tilførsler. Det skal dog bemærkes, at der i de fleste kohorteundersøgelser ikke oplyses om næringsstofindhold og -sammensætning i de undersøgte MVM-præparater. Gennemgangen omfatter endvidere kun studier, hvor sammenhængen mellem indtag og effekt er undersøgt hos den raske befolkning, som spiser en gennemsnitskost (gennemsnitskosten er her defineret som den kost, der spises ifølge nationale kostundersøgelser), og eksempelvis ikke hos raske populationer, som spiser specielle diæter, eller syge med nedsat fødeindtag eller specifikke mangeltilstande.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Prospektive undersøgelser af sammenhængen mellem intellektuel funktion og indtag af multivitaminmineralpille. Kontrollerede undersøgelser.

Undersøgelse	Population	Varighed	Antal; køn	Alder	Resultat	Bemærkninger
<i>Benton & Roberts, 1988 [2]</i>	Skoleelever i England	8 mdr.	90; drenge og piger	12-13 år	Signifikant højere nonverbal IQ i gruppen, der fik MVM, end i gruppen, der fik placebo (7 point; Calvert-test) Ingen effekt på verbal IQ (<i>cognitive abilities test</i>)	Randomisering til 3 grupper: ingen behandling, placebo og MVM En relativt stor andel, omkring en fjerdedel, havde lavt indtag af næringsstoffer
<i>Crombie et al, 1990 [3]</i>	Skoleelever i England	7 mdr.	86; drenge og piger	11-13 år	MVM uden effekt på nonverbal IQ (bedømt ved 4 test: Calvert-test, Cattell <i>culture fair</i> -test, Ravens <i>standard progressive matrices</i> og Heim (AH4 del II)-test) Ingen effekt på verbal IQ	En relativt stor andel, omkring en fjerdedel, havde lavt indtag af næringsstoffer
<i>Benton & Buts, 1990 [4]</i>	Skoleelever i Belgien	5 mdr.	127; drenge og piger	13 år	Signifikant højere nonverbal IQ hos drenge med lavt indtag af næringsstoffer, der fik MVM, end hos dem, der fik placebo (9 point; Calvert-test og Differentiele Geschiktheidsbatterij (flamsk-talende) eller Otis-Ottawa d'habilité mentale test (fransk-talende)). Ingen effekt hos pigerne	En relativt stor andel, omkring en tredjedel, havde lavt indtag af næringsstoffer
<i>Nelson et al, 1990 [5]</i>	Skoleelever i England	4 uger	227; drenge og piger	7-12 år	MVM uden effekt på nonverbal IQ (bedømt ved 2 test: Heim og WISC-R) Ingen effekt på verbal IQ	Få børn med insufficient indtag af næringsstoffer
<i>Benton & Cook, 1991 [6]</i>	Skoleelever i England	6 og 8 uger afhængigt af skole	47; drenge og piger	6 år	Signifikant højere global IQ, overvejende nonverbale dele af testen, sammenlignet med placebo (8,25 point; British Ability Scale)	Signifikant bedre koncentration ved opgaveløsning og hos pigerne signifikant hurtigere reaktionstid ved indtag af MVM end ved placebo Sammenhæng mellem indtag af sukker og forskel i IQ
<i>Schoenthaler et al, 1991 [7]</i>	Skoleelever fra middel- og lavindkomst-familier i USA	3 mdr.	615; drenge og piger	12-13 år og 15-16 år	Signifikant højere nonverbal IQ sammenlignet med placebo (3,7 point; WISC-R) Effekten kun til stede ved dosis på 100% af anbefalede tilførsler Ingen effekt på verbal IQ	Randomisering til 4 grupper: 1) 50%; 2) 100%; 3) 200% af anbefalet indtag og 4) placebo
<i>Schoenthaler et al, 1991 [8]</i>	Ungdoms-kriminelle anbragt på psykiatrisk behandlings-hjem i USA	3 mdr.	26; drenge og piger	13-16 år	Signifikant højere nonverbal IQ sammenlignet med placebo (6 point; WISC-R) Ingen forskel på verbal IQ	Især unge, som øgede deres indhold i blodet af en række mikro-næringsstoffer, øgede deres intelligens Hjernens aktivitet målt med elektroencefalografi normaliseredes ved indtag af MVM
<i>Southon et al, 1994 [9]</i>	Skoleelever i England	4 mdr.	54; drenge og piger	13-14 år	Ingen effekt på nonverbal IQ (WISC-R) Ingen effekt på verbal IQ	
<i>Schoenthaler et al, 2000 [10]</i>	Skoleelever fra middelindkomst-familier i USA	3 mdr.	245; drenge og piger	6-12 år	Signifikant højere nonverbal IQ (2,5 point; WISC-R)	Daglig dosis: halvdelen af anbefalede tilførsler

MVM = Multivitaminmineralpille.

PubMed er anvendt som søgedatabase. Søgeordene var: *prospective, multivitamins, vitamins, minerals and supplements*. Databasesøgningen blev komplementeret med søgning i Cochrane-databasen og med mulige relevante studier fra referencelisten i de refererede artikler og i oversigtsartikler. Denne proces er fortsat indtil ingen nye referencer dukkede op. Litteratursøgningen er afsluttet med udgangen af 2004.

Børn og unge

Hos børn og unge har den videnskabelige interesse især været fokuseret på betydningen af et dagligt tilskud af MVM for at styrke de intellektuelle funktioner. Det er velkendt, at mangel på flere mikronæringsstoffer, f.eks. B-vitaminer, jern, jod og zink, er ledsaget af nedsat kognitiv udvikling hos børn, men i Danmark er så svær mangel meget sjælden.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 2. Prospektive undersøgelser af sammenhængen mellem senilt katarakt og indtag af multivitaminmineralpille.

Undersøgelse	Population	Varighed	Antal; køn	Alder	Resultat	Bemærkninger
<i>Kohorteundersøgelser</i>						
<i>Seddon et al, 1994 [19]</i>	Læger i USA	5 år	17.744; mænd	40-84 år	Nedsat risiko (RR: 0,73; 95% KI: 0,54-0,99; p = 0,04) for forekomst af katarakt i gruppen, der tog MVM	Randomiseret interventionskohorte Risikoen særlig nedsat blandt tidligere og nuværende rygere, som indtog MVM Grænsesignifikant sammenhæng med varighed af indtag af MVM
<i>Leske et al, 1998 [20]</i>	Øjenklinikbaseret population i USA	4,8 år	744; mænd og kvinder	> 40 år	Nedsat risiko (RR: 0,69; 95% KI: 0,48-0,99) for forekomst af fremadskridende uklarhed i linsekerne	Grænsesignifikant sammenhæng med varighed af indtag af MVM
<i>Chasan-Taber et al, 1999 [21]</i>	Sygeplejersker i USA	12 år	73.956; kvinder	30-55 år	Ingen sammenhæng mellem operation for katarakt og tidligere brug (inden indgang i undersøgelsen) eller varighed af indtag af MVM før og under opfølgning	Spurgt hvert andet år om indtag af MVM i opfølgningsperioden
<i>Mares-Perlman et al, 2000 [22]</i>	Indbyggere i et lokalområde i USA	5 år	1.709; mænd og kvinder	43-86 år	Nedsat risiko (RR: 0,4; 95% KI: 0,3-0,7; p = 0,002) for forekomst af katarakt ved indtag af MVM i mere end 10 år. Ingen sammenhæng ved kortere tids brug	Nedsat risiko hos langtidsbrugere af MVM ved lokalisation i kerne og bark, men ikke ved lokalisation subkapsulært
<i>Kontrollerede undersøgelser</i>						
<i>Sperduto et al, 1993 [23]</i>	Personer med øsofagusdysplasi i landdistrikt i Kina	6 år	2.141; mænd og kvinder	40-69 år	MVM uden effekt på forekomsten af katarakt	Population med stor hyppighed af kronisk mangel på adskillige mikronæringsstoffer Signifikant effekt af MVM på kernekatarakt i den ældre aldersgruppe (60-69 år)

MVM = Multivitaminmineralpille; RR = relativ risiko; KI = konfidensinterval.

Publicerede prospektive undersøgelser er opført i **Tabel 1**. I en kontrolleret undersøgelse fra 1988 kunne man påvise højere nonverbal intelligensscore (IQ) hos britiske skolebørn i alderen 12-13 år efter otte måneders tilskud af MVM (som også indeholdt flavonoider, kolin, inositol og paraaminobenzosyre) end hos en gruppe, der fik placebo, og en gruppe, der hverken fik MVM eller placebo, mens der ikke fandtes nogen effekt på den verbale intelligens [2]. Undersøgelsen blev kritiseret, bl.a. fordi der kun var benyttet en enkelt test til vurdering af intelligens (Calverts IQ-test), randomiseringen var mangelfuld (sikrede ikke samme gennemsnitlige IQ i de tre grupper ved indgangen i studiet), metoden til vurdering af indtag var utilstrækkelig, kosttilskuddets sammensætning dækkede ikke børnenes behov for vigtige essentielle næringsstoffer, bl.a. jern og jod, og endelig fordi blindings effektivitet ikke var undersøgt. I et efterfølgende studie, hvor man tog højde for flere af disse kritikpunkter, og som omfattede en tilsvarende alderspopulation (børn i alderen 11-13 år fra Skotland) kunne der ikke påvises signifikante forskelle i IQ [3].

Siden er der publiceret yderligere syv placebokontrollerede studier. Disse studier har varieret med hensyn til varighed af interventionen, de anvendte IQ-test og de indeholdte vitaminer og mineraler i de brugte tilskud. I to af studierne var der ingen effekt på nonverbal IQ [5, 9], mens der i de øvrige

fem (gennemført af to forskningsgrupper) blev fundet signifikant højere nonverbal IQ efter tilskud [4, 6-8, 10]. Kvaliteten af studierne er ofte mangelfuld, bl.a. er ernæringsstatus og blindings effektivitet sjældent vurderet. Der er ikke i nogen undersøgelser fundet effekt på verbal IQ.

I en amerikansk undersøgelse fandt man, at MVM (svarende til halvdelen af anbefalet indtag) i fire måneder til skolelever i 6-12-årsalderen medførte en halvering af disciplinære irettesættelser sammenlignet med irettesættelser af børn i kontrolgruppen.

Gravide

Betydningen af tilskud af MVM for graviditetsforløb er kun undersøgt i relativt få prospektive studier.

Betydningen af MVM taget perikonceptionelt for risikoen for neuralrørsdefekt hos fosteret er undersøgt i en kohorteundersøgelse og tre kontrollerede undersøgelser. Undersøgelserne har været genstand for en Cochrane-gennemgang, hvori man ikke fandt evidens for, at MVM nedsætter risikoen for neuralrørsdefekt, eller at MVM i forbindelse med (højdosis) folsyretilskud er mere effektiv end folsyre alene [11]. Gennemgangen gav heller ikke sikre videnskabelige holdepunkter for, at tilskud af MVM (eller folsyre) havde betydning for risikoen for andre medfødte misdannelser.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 3. Prospektive undersøgelser af sammenhængen mellem kardiovaskulær sygdom og indtag af multivitaminmineralpille.

Undersøgelse	Population	Varighed	Antal; køn	Alder	Resultat	Bemærkninger
<i>Kohorteundersøgelser</i>						
<i>Rimm et al, 1993 [24]</i>	Sundhedsarbejdere i USA	5 år	39.910; mænd	40-75 år	Nedsat risiko (RR: 0,75; 95% KI: 0,60-0,94) for forekomst af koronar hjertesygdom ved indtag af MVM i mere end 10 år	Ingen sammenhæng med indtag af MVM i mindre end 10 år
<i>Stampfer et al, 1993 [25]</i>	Sygeplejersker i USA	8 år	87.245; kvinder	34-59 år	Ingen sammenhæng mellem forekomst af koronar hjertesygdom og indtag af MVM	Spurgt hvert andet år om indtag af MVM i opfølgingsperioden
<i>Losonczy et al, 1996 [26]</i>	Hjemmeboende ældre i USA	9 år	11.178; mænd og kvinder	≥65 år	Ingen sammenhæng mellem dødelighed af koronar hjertesygdom og indtag af MVM	
<i>Watkins et al, 2000 [27]</i>	Voksne i USA	7 år	1.063.023; mænd og kvinder	≥18 år	Ingen sammenhæng mellem dødelighed af koronar hjertesygdom eller apopleksi og indtag af eller varighed af indtag af MVM	
<i>Muntwyler et al, 2002 [28]</i>	Læger i USA	5,5 år	83.639; mænd	40-84 år	Ingen sammenhæng mellem dødelighed af koronar hjertesygdom eller kardiovaskulær sygdom og indtag af MVM	
<i>Kontrollerede undersøgelser</i>						
<i>Mark et al, 1996 [29]</i>	Personer med øsofagusdysplasi i landdistrikt i Kina	6 år	3.318; mænd og kvinder	40-69 år	Gænsesignifikant mindre dødelighed af apopleksi i gruppen, der indtog MVM, signifikant hos mænd (RR: 0,42; 95% KI: 0,19-0,93), men ikke hos kvinder	Forhøjet systolisk og diastolisk blodtryk (RR: 0,43; 95% KI: 0,28-0,65) mindre hyppig hos mænd, der indtog MVM, men ikke hos kvinder Population med stor hyppighed af kronisk mangel på adskillige mikronæringsstoffer
<i>Hercberg et al, 2004 [30]</i>	Indbyggere i Frankrig	7,5 år	12.741; mænd og kvinder	35-60 år	MVM uden effekt på forekomsten af iskæmisk hjertesygdom	

MVM = Multivitaminmineralpille; RR = relativ risiko; KI = konfidensinterval.

Man har i en kontrolleret undersøgelse og to kohorteundersøgelser studeret sammenhængen mellem MVM-tilskud før og under graviditeten og risikoen for præmatur fødsel. Mens man i den kontrollerede undersøgelse [12] og den ene kohorteundersøgelse [13] ikke fandt signifikante risikoforskelle, fandt man i den anden kohorteundersøgelse en halvering af risikoen hos socialt og økonomisk dårligt stillede kvinder, som indtog MVM, sammenlignet med risikoen hos kvinder, som ikke indtog tilskud [14].

I to mindre prospektive undersøgelser er der fundet signifikant lavere hyppigheder af kvalme og opkastninger hos gravide, der indtog MVM.

Det er usikkert, om MVM (med eller uden folsyre) kan øge forekomsten af flerfoldsgraviditeter. I et stort ungarsk studie kunne der påvises en signifikant højere forekomst af tvillingegraviditeter i gruppen, der fik MVM, end i gruppen, der fik placebo (3,97% vs. 2,94%) [15]. I denne undersøgelse blev der også fundet en let øget forekomst af føtal død i gruppen, der fik MVM, hvilket blev forklaret ved den øgede forekomst af tvillingegraviditeter og en øget fertilitet i interventionsgruppen. Resultaterne fra større populationsstudier er delte, idet man i en kohorteundersøgelse [16] og en case-kontrol-undersøgelse [17] ikke har fundet øget forekomst af tvillingegraviditet, mens der i en anden case-kontrol-undersøgelse kunne påvises en højere forekomst af tvillingegraviditet blandt kvinder, der havde brugt MVM (og folsyre) perikonceptionelt [18].

Andre befolkningsgrupper

Andre befolkningsgrupper

Senilt katarakt

Øjets linse udsættes hele livet for fotooxidative skader, som menes at resultere i udfældning af linsens proteiner og uklarhed af linsen. Det er derfor især indholdet af antioxidative mikronæringsstoffer i MVM, der har været tillagt en eventuel beskyttende virkning over for senilt katarakt.

Publicerede prospektive studier er beskrevet i **Tabel 2**. Kataraktverificering er enten baseret på standardiserede klassificeringskriterier [20, 22, 23] eller på kirurgisk ekstraktion [19, 21]. I den bedst gennemførte og største kohorteundersøgelse [21] fandt man ingen sammenhæng, mens man i de tre øvrige undersøgelser [19, 20, 22] fandt en mindre risiko for kataraktudvikling hos gruppen, der brugte MVM. I en kontrolleret kinesisk undersøgelse havde MVM alene effekt på forekomsten af kernekatarakt i en ældre aldersgruppe [23], men resultaterne kan næppe overføres til danske forhold, da

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 4. Prospektive undersøgelser af sammenhængen mellem cancer og indtag af multivitaminmineralpille.

Undersøgelse	Population	Varighed	Antal; køn	Alder	Resultat	Bemærkninger
<i>Kohorteundersøgelser</i>						
Zheng <i>et al</i> , 1995 [31]	Voksne med kørekort i USA	7 år	34.691; kvinder	55-69 år	Ingen sammenhæng mellem forekomst af øvre gastrointestinal cancer og indtag af MVM	
Losonczy <i>et al</i> , 1996 [26]	Hjemmeboende ældre i USA	9 år	11.178; mænd og kvinder	≥ 65 år	Ingen sammenhæng mellem dødelighed af cancer og indtag af MVM	
Watkins <i>et al</i> , 2000 [27]	Voksne i USA	7 år	1.063.023; mænd og kvinder	≥ 18 år	Ingen sammenhæng mellem dødelighed af cancer og indtag eller varighed af indtag af MVM	Grænsesignifikant større risiko for cancer hos cigaretrygere, som indtog MVM
Zhang <i>et al</i> , 2001 [32]	Voksne i USA	14 år	899.876; mænd og kvinder	≥ 18 år	Ingen sammenhæng mellem dødelighed af non-Hodgkin-lymfom og indtag eller varighed af indtag af MVM	
Zhang <i>et al</i> , 2001 [33]	Sygeplejersker i USA	16 år	88.410; kvinder	34-59 år	Ingen sammenhæng mellem forekomst af non-Hodgkin-lymfom og indtag eller varighed af indtag af MVM i den poolede analyse	Signifikant øget risiko for non-Hodgkin-lymfom hos kvinder, som rapporterede om indtag af MVM i mere end 10 år
	Sundhedsarbejdere i USA	10 år	47.336; mænd	40-75 år		
Fuchs <i>et al</i> , 2002 [34]	Sygeplejersker i USA	16 år	88.758; kvinder	30-55 år	Nedsat risiko for forekomst af coloncancer (RR: 0,48; 95% KI 0,28-0,83) ved indtag af MVM blandt kvinder med familiær forekomst af coloncancer. Invers sammenhæng mellem varighed af indtag og risiko	Ingen sammenhæng for coloncancer blandt kvinder uden familiær forekomst Spurgt hvert andet år om indtag af MVM i opfølgingsperioden
Jacobs <i>et al</i> , 2002 [35]	Voksne i USA	16 år	925.035; mænd og kvinder	≥ 18 år	Ingen sammenhæng mellem dødelighed af cancer i mavesæk og indtag eller varighed af indtag af MVM	
<i>Kontrollerede undersøgelser</i>						
Li <i>et al</i> , 1993 [36]	Personer med øsofagusdysplasi i landdistrikt i Kina	6 år	3.318; mænd og kvinder	40-69 år	MVM uden effekt på forekomst eller dødeligheden af cancer i spiserør eller mavesæk	Population med stor hyppighed af kronisk mangel på adskillige mikronæringsstoffer
Hercberg <i>et al</i> , 2004 [30]	Indbyggere i Frankrig	7,5 år	12.741; mænd og kvinder	35-60 år	Nedsat risiko for total kræft hos mænd (RR: 0,69; 95% KI: 0,53-0,91; p = 0,08)	Mænd havde lavere koncentration af antioxidanter i blodet, specielt betakaroten, end kvinder ved start af undersøgelsen

MVM = Multivitaminmineralpille.

næsten alle i populationen havde mangel på de fleste mikronæringsstoffer.

Kardiovaskulær sygdom

I forebyggelse af kardiovaskulær sygdom har man især lagt vægt på MVM's indhold af antioxidanter (først og fremmest vitamin E og vitamin C), som menes at kunne forhindre dannelsen af oxideret aterogent lavdensitetslipoprotein, og indholdet af folsyre samt andre B-vitaminer (vitamin B₆ og vitamin B₁₂) på grund af disse vitaminers rolle i omsætningen af homocystein.

Der er publiceret fem kohorteundersøgelser og to kontrollerede undersøgelser, hvori der er oplysninger om risiko for kardiovaskulær sygdom (Tabel 3). Kun i en kohorteundersøgelse [24] er der fundet mindre risiko for koronar hjertesygdom hos personer, der indtog MVM, end hos ikkebrugere, men alene i en undergruppe, der oplyste om langtidsbrug

ved indgangen i undersøgelsen. I de øvrige fire kohorteundersøgelser er der ikke fundet mindre risiko for koronar hjertesygdom eller cerebrovaskulær sygdom hos MVM-brugere end hos ikkebrugere [25-28]. I den ene placebokontrollerede undersøgelse blev der fundet mindre dødelighed af cerebrovaskulær sygdom hos mænd, der var allokeret til MVM [29]. Denne population er imidlertid, som nævnt ovenfor, karakteriseret ved stor hyppighed af kronisk mangel på adskillige mikronæringsstoffer.

Cancer

Som for katarakt og kardiovaskulær sygdom har det især været indholdet af antioxidative næringsstoffer i MVM, der har været tillagt betydning for en eventuel beskyttelse mod kræft ved at nedsætte risikoen for oxidativ skade af DNA. Andre vitaminer end de antioxidative, f.eks. vitamin A, der regulerer celledifferentiering, eller folat, der er nødvendig for metyle-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 5. Prospektive undersøgelser af sammenhængen mellem infektioner og indtag af multivitaminmineralpille. Kontrollerede undersøgelser.

Undersøgelse	Population	Varighed	Antal; køn	Alder	Resultat	Bemærkninger
Chandra, 1992 [37]	Raske hjemmeboende ældre i Canada	1 år	96; mænd og kvinder	> 65 år	Signifikant færre totale infektionsdage og antibiotikabehandlingsdage ved indtag af MVM end ved placebo (henholdsvis 23 vs. 48 dage og 18 vs. 32 dage)	Signifikant øgning af blodets indhold af T-lymfocytter, <i>natural killer</i> -celler og interleukin-2, samt øget lymfocytrespons over for mitogen og antistofrespons over for influenzavaccine i gruppen, der fik MVM
Chavance et al, 1993 [38]	Raske hjemmeboende ældre i Frankrig	4 mdr.	218; mænd og kvinder	> 60 år	Ingen effekt på hyppighed af infektioner	
Graat et al, 2002 [39]	Raske hjemmeboende ældre i Holland	15 mdr.	652; mænd og kvinder	≥60 år	Ingen effekt på forekomsten eller sværhedsgraden af luftvejsinfektioner	
Barringer et al, 2003 [40]	Hjemmeboende i USA	1 år	130; mænd og kvinder	≥45 år	Signifikant færre havde 1 eller flere infektioner eller måtte blive hjemme fra arbejde ved indtag af MVM end ved indtag af placebo (henholdsvis 43% vs. 73% og 21% vs. 57%)	Forskellen fandtes især hos personer med diabetes, som også havde større hyppighed af insufficient fødeindtag Ingen forskel i livskvalitetsscore Blindingen ikke effektiv

MVM = Multivitaminmineralpille.

ring, syntese og reparation af DNA, har også været inde i ledet.

Blandt ti prospektive undersøgelser (Tabel 4), omfattende fem kohorter og to kontrollerede undersøgelser, er der kun i en undersøgelse fundet nedsat totalrisiko for cancer [30], og i en undersøgelse er der fundet nedsat risiko for coloncancer hos kvinder med familiær forekomst af denne cancertype ved indtag af MVM [34]. I en kohorteundersøgelse er der fundet øget risiko for non-Hodgkin lymfom ved indtag af MVM gennem flere år [33], mens man i en anden stor kohorteundersøgelse ikke kunne påvise denne sammenhæng [32].

Infektioner

Flere essentielle mikronæringsstoffer er nødvendige for en normal immunfunktion. Hos personer med nedsat indtag og/eller øget behov for næringsstoffer kan tilskud af MVM forbedre den immunologiske funktion, specielt den celleme-

dierede immunitet (*natural killer* (NK)-celle-aktivitet, negativ hudreaktion over for »kendte« antigenener og nedsat cytokinproduktion).

Med alderen svækkes den immunologiske reaktion uafhængigt af fødeindtag, og man har i flere kontrollerede undersøgelser vist, at daglig (i mindst seks måneder) indtag af MVM kan bedre både den humorale og den cellemedierede immunitet. Det har derfor været oplagt at undersøge, om et tilskud kan nedsætte den øgede risiko for infektioner hos ældre.

Der er publiceret fire kontrollerede undersøgelser, hvor effekten på infektionsrisiko af MVM er undersøgt over for placebo (Tabel 5). Tre undersøgelser har kun omfattet ældre [37-39], mens man i et studie har undersøgt en bredere alderspopulation [40]. I to af studierne blev der fundet signifikant gavnlige effekt af MVM på infektionsrisiko [37, 40], mens der i to studier ikke blev påvist gavnlige effekt [38, 39]. I to af undersøgelseerne blev infektionsdiagnosen bekræftet serologisk eller mikrobiologisk [37, 39]. To undersøgelser vurderede blindingens effektivitet [39, 40], og i den ene af disse undersøgelser kendte deltagerne til deres behandling. I de undersøgte populationer varierede hyppigheden af nedsat næringsstofstatus, fra < 5% til 20-25%, mens man kun i et studie undersøgte, om behandlingseffektiviteten var anderledes i gruppen med mangel end i gruppen uden mangel [40].

Øvrige sygdomme eller tilstande

I amerikanske kohorteundersøgelser er der ikke fundet sammenhæng mellem rapportering om brug af MVM og risiko for diabetes mellitus type 2 og Parkinsons sygdom. I et kontrolleret studie, som inkluderede 80 raske mænd i alderen 18-

Godt halvdelen af den danske befolkning indtager daglig en multivitaminmineralpille (MVM) til trods for et tilstrækkeligt indtag af næringsstoffer gennem kosten.

Der er god evidens for, at MVM ikke nedsætter risikoen for katarakt, kardiovaskulær sygdom og cancer eller risikoen for neuralrørsdefekt.

Der er utilstrækkelig evidens for, at MVM har gavnlige virkninger på infektionsrisiko (hos ældre) eller på intelligens (hos børn).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

42 år blev det påvist, at en måneds behandling med MVM sammenlignet med placebo medførte færre angstsymptomer og mindre selvopfattet stress og en tendens til mindre træthed og bedre koncentration. Endelig fandt man i en engelsk kontrolleret undersøgelse af voksne indsatte i fængsler, at tilskud af MVM (som desuden indeholdt essentielle fedtsyrer) nedsatte hyppigheden af disciplinære forseelser, især de grovere forseelser, f.eks. vold.

Bivirkninger

I et kontrolleret studie kunne man påvise signifikant større forekomst af allergiske sygdomme, specielt atopisk dermatitis, hos børn 11 måneder efter fødslen, hvis mødrene var randomiseret til MVM, en forskel, der ikke kunne konstateres, da børnene blev undersøgt som toårige og seksårige. I øvrigt er der ikke beskrevet bivirkninger ved indtag af MVM.

Konklusion

Hos børn og unge har effekten af MVM på IQ givet divergerende resultater, idet man i nogle undersøgelser har fundet højere IQ efter indtag af MVM, mens man i andre undersøgelser ikke har fundet effekt af MVM. En væsentlig begrænsning i tolkningen af resultaterne er desuden fraværet af en overbevisende fysiologisk forklaring på, hvorfor MVM skulle øge IQ hos børn og unge. Som følge af de divergerende resultater og mangelen på plausible biologiske mekanismer er antagelsen af, at MVM-tilskud øger den intellektuelle udvikling hos børn og unge, fortsat usikker.

Der er kun få prospektive undersøgelser af betydningen af MVM-indtaget før og under graviditet for graviditetsforløb og fosterudvikling. Bedst undersøgt er effekten af MVM på risikoen for neuralrørsdefekter hos fosteret. I en Cochrane-gennemgang baseret på tre kontrollerede studier fandt man ikke evidens for, at perikonceptionelt tilskud af MVM alene eller i forbindelse med (højdos) folsyretilskud nedsatte risikoen for neuralrørsdefekt eller for andre medfødte misdannelser. Der er utilstrækkelig evidens for gavnlig effekt af MVM på andre graviditetskomplikationer.

Resultater fra flere større kohorteundersøgelser viser manglende evidens for, at indtag af MVM nedsætter risikoen for senilt katarakt, kardiovaskulær sygdom og cancer hos raske personer på en vesteuropæisk kost.

Kontrollerede undersøgelser af effekten af MVM på infektionsrisiko har givet divergerende resultater, hvorfor flere velførte undersøgelser er påkrævet, før en sikker konklusion kan drages.

Det skal understreges, at de refererede undersøgelser inkluderer populationer med andre spisevaner og livsstilsforhold i øvrigt end danskere, hvorfor det er usikkert, om de fundne resultater kan generaliseres til den raske danske population.

Der er ikke beskrevet sikre bivirkninger ved brug af MVM, og det er uafklaret, om brug af MVM hos fertile kvinder øger forekomsten af flerfoldsgraviditet.

Der er således ikke evidens for at en supplerings af kosten med MVM har gavnlig effekt hos den raske danske befolkning. Det kunne være en sundhedsmæssig bedre strategi at anvende de penge, der bruges på at købe MVM, til forbedring af familiernes generelle kostvaner, f.eks. i form af øget indtag af frugt og grønt.

Korrespondance: Lars F. Ovesen, Hjerteforeningen, Hauser Plads 10, DK-1127 København K. E-mail: lovesen@hjerteforeningen.dk

Antaget: 31. august 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Knudsen VK, Rasmussen LB, Haraldsdottir J et al. Use of dietary supplements in Denmark as associated with health and former smoking. *Publ Health Nutr* 2002;5:463-8.
2. Benton D, Roberts G. Effect of vitamin and mineral supplementation on intelligence of a sample of schoolchildren. *Lancet* 1988;i:140-3.
3. Crombie IK, Todman J, McNeill G et al. Effect of vitamin and mineral supplementation on verbal and non-verbal reasoning of schoolchildren. *Lancet* 1990;335:744-7.
4. Benton D, Buts J-P. Vitamin/mineral supplementation and intelligence. *Lancet* 1990;335:1158-60.
5. Nelson M, Naismith DJ, Burley V et al. Nutrient intakes, vitamin-mineral supplementation, and intelligence in British schoolchildren. *Br J Nutr* 1990;64:13-22.
6. Benton D, Cook R. Vitamin and mineral supplements improve the intelligence scores and concentration of six-year-old children. *Person Individ Diff* 1991;12:1151-8.
7. Schoenthaler SJ, Amos SP, Eysenck HJ et al. Controlled trial of vitamin-mineral supplementation: effects on intelligence and performance. *Person Individ Diff* 1991;12:351-62.
8. Schoenthaler SJ, Amos SP, Doraz WE et al. Controlled trial of vitamin-mineral supplementation on intelligence and brain function. *Person Individ Diff* 1991;12:343-50.
9. Southon S, Wright AJA, Finglas PM et al. Dietary intake and micronutrient status of adolescents: effect of vitamin and trace element supplementation on indices of status and performance in tests of verbal and non-verbal intelligence. *Br J Nutr* 1994;71:897-918.
10. Schoenthaler SJ, Bier ID, Young K et al. The effect of vitamin-mineral supplementation in the intelligence of American schoolchildren: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Altern Compl Med* 2000;6:19-29.
11. Lumley J, Watson L, Watson M et al. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects (Cochrane review). *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Chichester, UK: John Wiley & Sons.
12. Czeizel AE, Dudas I, Metniki J. Pregnancy outcomes in a randomised controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation. *Arch Gynecol Obstet* 1994;255:131-9.
13. Vahratian A, Siega-Riz AM, Savitz DA et al. Multivitamin use and the risk of preterm birth. *Am J Epidemiol* 2004;160:886-92.
14. Scholl TO, Hediger ML, Bendich A et al. Use of multivitamin/mineral prenatal supplements: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Epidemiol* 1997;146:134-41.
15. Czeizel AE. Periconceptional folic acid containing multivitamin supplementation. *Eur J Obstet Gynecol* 1998;78:151-61.
16. Ericson A, Källen B, Åberg A. Use of multivitamins and folic acid in early pregnancy and multiple births in Sweden. *Twin Res* 2001;4:63-6.
17. Werler MM, Cragan JD, Wasserman CR et al. Multivitamin supplementation and multiple births. *Am J Med Gen* 1997;71:93-6.
18. Czeizel AE, Vargha P. Periconceptional folic acid/multivitamin supplementation and twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:790-4.
19. Seddon JM, Christen WG, Manson JE et al. The use of vitamin supplements and the risk of cataract among US male physicians. *Am J Epidemiol* 1994;139:788-92.
20. Leske MC, Chylack LT, He Q et al. Antioxidant vitamins and nuclear opacities. *The Longitudinal Study of Cataract*. *Ophthalmol* 1998;105:831-6.
21. Chasan-Taber L, Willett WC, Seddon JM et al. A prospective study of vitamin supplement intake and cataract extraction among U.S. women. *Epidemiol* 1999;10:679-84.
22. Mares-Perlman JA, Lyle BJ, Klein R et al. Vitamin supplement use and incident cataracts in a population-based study. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1556-63.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

23. Sperduto RD, Hu T-S, Milton RC et al. The Linxian cataract studies. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1246-53.
24. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993;328:1450-6.
25. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1993;328:1444-9.
26. Losonczy KG, Harris TB, Havlik RJ. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons: the Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly. *Am J Clin Nutr* 1996;64:190-6.
27. Watkins ML, Erickson JD, Thun MJ et al. Multivitamin use and mortality in a large prospective study. *Am J Epidemiol* 2000;152:149-62.
28. Muntwyler J, Hennekens CH, Manson JE et al. Vitamin supplement use in a low-risk population of US male physicians and subsequent cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2002;162:1472-6.
29. Mark SD, Wang W, Fraumeni JF et al. Lowered risks of hypertension and cerebrovascular disease after vitamin/mineral supplementation. *Am J Epidemiol* 1996;143:658-64.
30. Hercberg S, Galan P, Preziosi P et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004;164:2335-42.
31. Zheng W, Sellers TA, Doyle TJ et al. Retinol, antioxidant vitamins, and cancers of the upper digestive tract in a prospective cohort study of postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1995;142:955-60.
32. Zhang SM, Calle EE, Petrelli JM et al. Vitamin supplement use and fatal non-Hodgkin's lymphoma among US men and women. *Am J Epidemiol* 2001;153:1064-70.
33. Zhang SM, Giovannucci EL, Hunter DJ et al. Vitamin supplement use and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among women and men. *Am J Epidemiol* 2001;153:1056-63.
34. Fuchs CS, Willett WC, Colditz GA et al. The influence of folate and multivitamin use on the familial risk of colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:227-34.
35. Jacobs EJ, Connell CJ, McCullough ML et al. Vitamin C, vitamin E, and multivitamin supplement use and stomach cancer mortality in the Cancer Prevention Study II cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:25-41.
36. Li J-Y, Taylor PR, Li B et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: multiple vitamin/mineral supplementation, cancer incidence, and disease-specific mortality among adults with esophageal dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1492-8.
37. Chandra RK. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. *Lancet* 1992;340:1124-7.
38. Chavance M, Herbeth B, Lemoine A et al. Does multivitamin supplementation prevent infections in healthy elderly subjects? *Internat J Vit Nutr Res* 1993;63:11-6.
39. Graat JM, Schouten EG, Kok FJ. Effect of daily vitamin E and multivitamin-mineral supplementation on acute respiratory tract infections in elderly persons. *JAMA* 2002;288:715-21.
40. Barringer TA, Kirk JK, Santaniello AC et al. Effect of a multivitamin and mineral supplement on infection and quality of life. *Ann Intern Med* 2003;138:365-71.

Kolera

Reservelæge Signe H. Westring Worm & professor Peter Skinhøj

H:S Rigshospitalet, Epidemiklinikken

Kolera er en af verdens ældste og mest frygtede infektions-sygdomme. Den har i århundreder hærget i Indien og Sydøstasien. Herfra har den spredt sig ud over Afrika, Europa og Amerika i pandemier, hvoraf den anden (1829-1850) og tredje (1852-1860) også nåede Danmark. Den syvende pandemi, forårsaget af *Vibrio cholerae* 01 biotype El Tor, begyndte i Indonesien i 1961, nåede Afrika i 1970 og Latinamerika i 1990, og den pågår stadig parallelt med fremkomsten i Sydøstasien af serotype 0139 fra 1992.

Ifølge WHO blev der i 2004 rapporteret om 101.383 personer, der var ramt af kolera, heraf døde 2.345. Hårdest ramt var Afrika med 94% af de registrerede tilfælde. Endemiske områder i 2004 var især Cameroun, Congo, Liberia, Mozambique, Tanzania, Zambia og Indien. I foråret 2005 var der et udbrud i Senegal med over 2.000 smittede [1].

I sidste halvdel af det 20. århundrede blev kolera på trods af kort inkubationstid atter en risiko herhjemme pga. hurtige flyrejser mellem Afrika, Fjernøsten og Danmark. Det første tilfælde efter formentlig 125 års fravær blev registreret i 1990 [2].

Indtil 2005 er der rapporteret om i alt 13 personer, der var blevet smittet i udlandet. Seks af disse 13 har været indlagt på Epidemiklinikken, Rigshospitalet. De øvrige syv tilfælde er rapporteret i perioden 1990-1998 [2].

På baggrund af tsunamikatastrofen i Sydøstasien og mange menneskeskabte humanitære katastrofer med nedbrud af infrastruktur og forurening af rent drikkevand er der en forøget risiko for, at kolera igen kan antage epidemiske højder. Derfor gøres der her status over kolerainfektionens karakteristika og de tilfælde, der har været behandlet på Rigshospitalet, præsenteres.

Epidemiologi

V. cholerae spredes gennem forurenede vand og fødevarer.

V. cholerae findes i vandmiljøet, som formentlig udgør bakteriens naturlige reservoir. Skaldyr filtrerer store mængder vand og opkoncentrerer bakterien, ligesom det er tilfældet med Hepatitis A-virus. Svær kolera hos raske frivillige kan forårsages af en høj dosis af bakterier ($>10^6$), mens en lavere dosis (10^5) er tilstrækkelig hos patienter, der tager antacida, eller hvis mavesyreproduktion er reduceret (pga. gastritis eller gastrektomi) [3]. Patienter med blodtype O får oftere svær kolera end patienter med øvrige blodtyper, hvilket har haft betydning under epidemien i Sydamerika i 1990'erne og hos befolkningen nær Ganges [4].