

Antioxidanter og helbred

Professor Leif H. Skibsted, professor Lars O. Dragsted, professor emeritus Jørn Dyerberg, professor Harald S. Hansen, professor Bente Kiens, sundhedschef Lars F. Ovesen & afdelingsleder Anne M. Tjønneland

Motions- og Ernæringsrådet, Søborg,
Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole,
Institut for Fødevarevidenskab, Frederiksberg,
Danmarks Fødevareforskning,
Afdeling for Toksikologi og Risikovurdering, Søborg,
Capio Diagnostik a.s., København,
Danmarks Farmaceutiske Universitet, Institut for Farmakologi og Farmakoterapi, København,
Københavns Universitet, Institut for Idræt,
Center for Muskelforskning, Afdelingen for Human Fysiologi, Hjerteforeningen, København, og
Kræftens Bekæmpelse,
Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, København

Kroppen får sin energi fra forbrænding (oxidation) af kostens fedtstoffer, kulhydrater og proteiner. Under oxidationen overføres elektroner til oxygen. Oxidationsprocesserne sker gradvist, og energien herfra frigives til fysisk aktivitet, til opbygning og fornyelse af væv og organer samt som varme. I disse nøje regulerede oxidationsprocesser indgår aktiverede oxygenformer og frie radikaler som mellemprodukter. Ved ubalance i disse processer, for eksempel i forbindelse med udsættelse for ultraviolet lys, ioniserende stråling eller tobaksrøg, ved for højt energiindtag eller fejlagtig ernæring, ved infektion eller anden sygdom eller ved hård fysisk belastning, kan koncentrationen af frie radikaler og aktiverede oxygenforbindelser lokalt øges og forøve skade på molekyler og strukturer i og uden for cellerne. Kroppen kan håndtere frie radikaler og aktiverede oxygenformer gennem antioxidative beskyttelsesmekanismer, der kan bryde skadelige kædeprocesser. Kædebydende antioxidanter afgiver hydrogenatomer eller

elektroner til frie radikaler. Antioxidative enzymer omdanner aktiverede oxygenformer til mindre reaktive stoffer.

Behovet for beskyttelse mod frie radikaler, som dannes under stofskiftet, har ledt til den besnærende teori, at et højt indtag af antioxidanter i kosten eller som kosttilskud beskytter kroppen mod de sygdomme, som oxidativt stress kan igangsætte. Oxidativt stress er især sat i forbindelse med kræftsygdomme, hjerte- og kredsløbssygdomme, øjensygdomme, aldridsprocesser og forskellige former for demens. Teorien understøttes af en række dyreforsøg, hvor antioxidanttilskud har beskyttet mod eksperimentelt fremkaldte sygdomme. Ligeledes kan arvelige defekter i visse antioxidative enzymer øge risikoen for at få kræft og hjerte-kar-sygdomme, hvilket bidrager til opfattelsen af, at radikaler og aktiverede oxygenforbindelser også hos mennesket kan medvirke til udvikling af kronisk sygdom. En række kosttilskud med antioxidanter har været tillagt sygdomsforebyggende effekt, men forståelsen af antioxidanters rolle i forebyggelse eller behandling af sygdomme er dog mangelfuld. Motions- og Ernæringsrådet har derfor foretaget en gennemgang af det videnskabelige grundlag for anbefalinger af et øget indtag af antioxidanter [1].

Antioxidanter i kosten

Kosten indeholder en række antioxidanter, der fra laboratorieforsøg vides at bremse oxidation af især umættet fedt. Det vandopløselige C-vitamin og det fedtopløselige E-vitamin er effektive antioxidanter i fødevarer. Nogle af kroppens antioxidative enzymer indeholder selen, og selenindtaget betragtes derfor ofte i sammenhæng med de klassiske antioxidanter. For vitaminerne C og E og for selen foreligger der anbefalede daglige indtag (**Tabel 1**). Der markedsføres kosttilskud med enkelt-doser af C- og E-vitamin, der langt overstiger disse anbefalinger.

Andre antioxidanter er specielt tilpasset til beskyttelse af planters cellevægge og fotosynteseapparat mod oxidative skader fra sollys og andre kilder til oxidativt stress. Det er

Tabel 1. Daglig anbefaling, gennemsnitsbehov og gennemsnitsindtag i Danmark af vitaminantioxidanter og selen samt indhold i multivitamin-tablet.

Mikronæringsstof	Anbefalinger (NNR ^a)		Gennemsnitsbehov ^b		Gennemsnitsindtag ^b		Multivitamin-tablet ^c
	kvinder	mænd	kvinder	mænd	kvinder	mænd	
E-vitamin (mg R,R,R- α -tokoferol ^d /dag)	8	10	5	6	6,7	7,6	10 mg/tablet
C-vitamin (mg/dag)	75	75	50	60	101	108	60 mg/tablet
Selen (μ g/dag)	40	50	30	35	33	42	40 μ g/tablet

a) Nordic Nutrition Recommendations 2004. 4th edition. Nord 2004;13. København: Nordisk Ministerråd, 2004.

b) Danskernes kostvaner 2000-2002. Hovedresultater. København: Danmarks Fødevareforskning, 2005.

c) Typisk multivitamin-tablet.

d) R,R,R- α -tokoferol er den naturligt forekommende isomer, syntetisk E-vitamin er en blanding af optiske isomerer med lidt ringere biologisk styrke.

Hovedkonklusioner

Oxidativt stress synes at være involveret i flere former for sygdomsudvikling.

Der er ikke evidens for, at indtag af doser ud over det anbefalede daglige indtag af antioxidative mikronæringsstoffer, herunder C- og E-vitamin samt selen, kan nedsætte risikoen for sygdom.

Der er ikke evidens for, at tilskud af ikkevitaminantioxidanter som polyfenoler og karotenoider kan nedsætte risikoen for sygdom.

På grund af mulige bivirkninger frarådes indtagelse af kosttilskud med store doser af E-vitamin eller betakaroten.

Et højt indtag af frugt og grønt er ledsaget af nedsat risiko for en række sygdomme. Der er ikke evidens for, at den forebyggende effekt har sammenhæng med antioxidantindholdet i frugt og grønt.

tvivlsomt, om disse stoffer fungerer som antioxidanter i den menneskelige organisme. Blandt disse er karotenoider og polyfenoler, der ikke er vitaminer, og som ikke optages særligt godt fra kosten. De udskilles aktivt og øger dannelse af kroppens afgiftningenszymer. Det kan ikke udelukkes, at nogle af disse forbindelser har betydning for sygdomsforebyggelse hos mennesket, fordi de øger kroppens afgiftningskapacitet.

Effekten af antioxidanter er undersøgt i studier med dyr og i undersøgelser af sammenhængen mellem kost og sygdom hos mennesker i både observerende undersøgelser og interventionsundersøgelser.

Dyreforsøg

For C-vitamin mangler der langvarige forsøg med de dyrearter, der ligesom mennesket mangler evnen til at syntetisere vitaminet. For E-vitamin synes dyreforsøg at vise, at vitaminet kan forsinke udvikling af aterosklerose og tumorer. Resultaterne af dyreforsøg har ligeledes tydet på, at E-vitamin kan forsinke demensudvikling. Selen er i dyreforsøg fundet at beskytte mod kræft [2]. For plantefenoler har dyreforsøg vist, at kun meget høje doser har forebyggende virkning over for kroniske sygdomme, og disse resultater kan ikke umiddelbart overføres til mennesker [3]. Karotenoidernes effekt som egentlige antioxidanter er tvivlsom, og betakaroten kan tilsyneladende både have en positiv og en negativ virkning på eksperimentel kræft i dyr.

Humane studier**Epidemiologiske, observerende undersøgelser**

I mange prospektive observerende undersøgelser har man påvist nedsat risiko for at få iskæmisk hjertesygdom og cere-

brovaskulær sygdom ved et højt indtag af frugt og grønt. En kost, der er rig på frugt og grønt, er ledsaget af et gunstigt niveau af risikomarkører for hjerte-kar-sygdomme. Der er dog ikke evidens for, at den positive effekt på blodtryk, på blodets lipidprofil og på sygdomsudvikling skyldes en antioxidativ virkning af frugt og grønt [4].

I observerende undersøgelser har man påvist en mindre risiko for at få en række kræftsygdomme hos personer med et relativt højt indtag af frugt og grønt end hos personer med meget lave indtag [5]. Frugt og grønt er rige på antioxidanter, men det har ikke kunnet påvises, om det er indholdet af antioxidanter eller helt andre mekanismer, som medfører en nedsat risiko for sygdomsudvikling. I enkelte epidemiologiske studier har man fundet et lavere indhold af antioxidanter i blodet ved begyndende demens [6], ligesom der er observeret lavere hyppighed af aldersbetinget maculadegeneration (AMD) hos personer med et højt indtag af antioxidanter fra kosten.

Interventionsundersøgelser

Tilskud af E-vitamin, betakaroten og selen, alene eller i kombination, synes ikke at bedre risikomarkører for hjerte-kar-sygdomme eller at nedsætte risikoen for at få iskæmisk hjertesygdom eller cerebrovaskulær sygdom [7]. Der er heller ikke evidens for, at tilskud af antioxidanter kan nedsætte risikoen for at få andre aterosklerotiske sygdomme.

I interventionsstudier, hvor man har givet tilskud af antioxidanter, enten alene eller i kombination, har man generelt ikke kunnet påvise, at det gav mindre risiko for at få kræftsygdom, end tilskud af placebo gjorde [8]. Nogle interventionsundersøgelser kunne tyde på, at tilskud med selen har en beskyttende virkning hos personer med et lavt udgangsniveau. En række igangværende undersøgelser vil forhåbentlig give svar på spørgsmålet om, hvorvidt selen har en sådan effekt i bestemte grupper af befolkningen.

En kost, der er rig på mineraler og vitaminantioxidanter, synes at beskytte mod AMD. Der er imidlertid ikke på baggrund af de foreliggende interventionsundersøgelser belæg for, at tilskud af antioxidanterne E- og C-vitamin eller betakaroten kan forebygge eller begrænse AMD, katarakt eller glaukom. Man kan dog ikke udelukke, at tilskud af antioxidanter i kombination med zink kan begrænse udviklingen af AMD [9]. Karotenoiderne lutein og zeaxanthin i øjets gule plet stammer fra kosten, og resultater fra interventionsundersøgelser er forenelige med antagelsen om en forebyggende virkning af tilskud af disse karotenoider på AMD, men der mangler større, velgennemførte interventionsstudier.

C-vitamin i høje doser har vist sig at have en let forebyggende effekt mod forkølelse hos personer med hård fysisk belastning under kolde betingelser, men ikke i befolkningen generelt.

Der har været bekymring for, at indtag af store doser af antioxidanter i form af kosttilskud skulle kunne udgøre en

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

helbredsrisiko. Metaanalyser af randomiserede interventionsundersøgelser har vist øget total dødelighed ved tilskud af E-vitamin og betakaroten, og øget dødelighed af hjerte-kar-sygdom og kræft ved tilskud af betakaroten [7, 10]. Blødnings-tiden forlænges efter indtag af store doser E-vitamin, hvilket kan give komplikationer ved operation. E-vitamin synes også ved høje doser at kunne ændre leverens nedbrydning af lægemidler med mulighed for toksiske bivirkninger. C-vitamin har lav akut giftighed og for de befolkningsgrupper, hvor daglige doser under 1 g C-vitamin har været testet over en længere periode, har der ikke været rapporteret om bivirkninger.

Anbefalinger

Mennesket har behov for E- og C-vitamin. Disse behov for vitaminantioxidanter kan dækkes af en varieret kost, der er rig på frugt og grønt. For ingen af de sygdomme, for hvilke dyreforsøg har vist, at antioxidanter virker forebyggende eller helbredende, har man ved interventionsforsøg på mennesker kunnet påvise positive effekter af indtag af høje doser af vitaminantioxidanter eller karotenoider som kosttilskud.

Træner man intenst og har samtidig et lavt energiindtag, kan det være svært at få dækket kroppens behov for vitaminer og mineraler, herunder antioxidanter, men der er ikke belæg for at anbefale kosttilskud med større doser end det anbefalede daglige indtag.

På baggrund af den foreliggende viden, dokumenteret gennem interventionsstudier, kan det ikke anbefales at indtage store doser af vitaminantioxidanterne E og C eller af betakaroten eller andre ikke-vitaminantioxidanter i form af kosttilskud. På grund af mulige bivirkninger frarådes indtagelse af kosttilskud med store doser af E-vitamin eller betakaroten. Epidemiologiske, observerende undersøgelser tyder dog på, at kostkomponenter med et højt indhold af antioxidanter, især frugt og grønt, nedsætter risikoen for at få hjerte-kar-sygdomme, kræft og degenerative øjensygdomme. Fremtidig forskning vil forhåbentlig afklare, om disse positive effekter kan forklares ud fra antioxidative indholdsstoffer.

Korrespondance: *Leif H. Skibsted*, Motions- og Ernæringsrådets sekretariat, DK-2860 Søborg, E-mail: sm@meraadet.dk

Antaget: 3. juli 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

I 1994 publicerede Ernæringsrådet rapporten: *Sandström B, Astrup A, Dyerberg J et al.* Den sundhedsmæssige betydning af antioxidanter i levnedsmidler og som kosttilskud.

Motions- og Ernæringsrådet har på baggrund af nye videnskabelige undersøgelser, herunder interventionsstudier vurderet, om der er videnskabeligt belæg for at øge indtaget af antioxidanter [1].

Litteratur

1. Skibsted LH, Dragsted LO, Dyerberg J et al. Antioxidanter og helbred. Publ. nr. 1. Søborg: Motions- og Ernæringsrådet, 2006.
2. Whanger PD. Selenium and its relationship to cancer: an update dagger. *Br J Nutr* 2004;91:11-28.
3. Dragsted LO, Strube M, Larsen JC. Cancer-protective factors in fruits and vegetables: biochemical and biological background. *Pharmacol Toxicol* 1993;72(suppl 1):116-35.
4. Knekt P, Ritz J, Pereira MA et al. Antioxidant vitamins and coronary heart

disease risk: a pooled analysis of 9 cohorts. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1508-20.

5. WHO. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Fruit and Vegetables. Prevention vol. 8. Lyon: WHO, International Agency for Research on Cancer, 2003: 1-375.
6. Morris MC, Evans DA, Tangney CC et al. Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:508-14.
7. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017-23.
8. Lonn E, Bosch J, Yusuf S et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1338-47.
9. Evans JR. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 2. Art. No.: CD000254. DOI: 10.1002/14651858.CD000254.pub2.
10. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG et al. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004;364:1219-28.