

Vitamin- og mineraltilskudd – nødvendig for god helse?

Sammendrag

Behovet for vitamin- og mineraltilskudd til friske mennesker og ev. terapeutisk potensial av slikt tilskudd ved sykdomsbehandling diskuteres både blant leg og lærd. Uansett standpunkt kreves det dokumentasjon, men dette begrepet benyttes som regel uten å klargjøre hvilke kriterier som ligger til grunn. I denne artikkelen tar vi utgangspunkt i vitamin E for å illustrere at veien som regel er svært lang fra en hypotese fremsettes til den eventuelt kan omsettes til praktiske råd. Lovende celle- og dyrestudier samt epidemiologiske observasjonsstudier er ikke tilstrekkelig – intervensjonsstudier er nødvendig før sikre konklusjoner kan trekkes. Siden høye inntak av vitaminer og mineraler kan gi uønskede helseeffekter, presenteres også arbeidet med å fastsette øvre inntaksverdier i Norden, EU og USA.

I Norge bør kvinner i fertil alder i visse situasjoner ta jern- og folattilskudd, alle bør ta vitamin D-tilskudd (tran) i vinterhalvåret, og det kan være fornuftig og er ufarlig å ta et multivitaminmineraltilskudd «for sikkerhets skyld» for utsatte personer som spiser lite eller ensidig (barn, ungdommer, eldre, syke). Utover dette er det per i dag dårlig dokumentert at kosttilskudd med høye doser vitaminer og mineraler har forebyggende eller terapeutisk potensial. Det største helsepotensialet ser ut til å ligge i et sunt kosthold, ikke i tilskudd.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Helle Margrete Meltzer
helle.margrete.meltzer@fhi.no
Margaretha Haugen
Jan Alexander

Avdeling for næringsmiddel toksikologi
 Divisjon for miljømedisin
 Nasjonalt folkehelseinstitutt
 Postboks 4404 Nydalen
 0403 Oslo

Jan I. Pedersen
 Institutt for medisinske basalfag
 Avdeling for ernæringsvitenskap
 Universitetet i Oslo

Det foregår for tiden en livlig debatt om kosttilskudd. Noen hevder at selv et sunt kosthold inneholder for lite vitaminer og mineraler, og at vi i tillegg kan oppnå ekstra helsegevinst i form av redusert risiko for alvorlige sykdommer, for eksempel hjerte- og karsykdommer, ved å ta store doser enkeltvitaminer. Andre, inkludert Sosial- og helsedirektoratet, hevder at bortsett fra jern og folat til kvinner (spesielle grupper) og vitamin D (tran) til spedbarn og eldre er tilskudd unødvendig i Norge. Hensikten med denne artikkelen er å presentere kravene til dokumentasjon som bør foreligge før man eventuelt anbefaler økt inntak av et vitamin eller mineral. Vi vil også presentere arbeidet med å vurdere risikoen for et for høyt inntak av vitaminer og mineraler både i Norden og internasjonalt. Vi tar utgangspunkt i de siste tiårenes forskning med vitamin E for å illustrere utfordringene som oppstår når kosttilskudd skal vurderes.

Vitamin E og hjerte- og karsykdommer

Fra 1980 og frem til i dag har kunnskapen økt betydelig om hvordan «friradikalprosesser» er involvert i en rekke patologiske tilstander i kroppen. På grunnlag av celle- og dyrestudier er det i dag gode holdepunkter for å hevde at danning av reaktive oksygenforbindelser kan være viktige patogenetiske mekanismer ved sykdommer som involverer betennelse, oksidasjon og mutasjoner og at de dermed kan påvirke utviklingen av f.eks. hjerte- og karsykdommer og kreftsykdommer. I kjølvannet av denne forskningen har interessen økt for kostfaktorer som på ulike måter kan tenkes å motvirke friradikalprosesser, som vitamin C, vitamin E, betakaroten og sporstoffet selen. Vitamin E, som avbryter kjedereaksjoner av peroksidasjon av fettsyrer, blir i markedsføring anbefalt i store doser for bl.a. for å sinke aldringsproses-

sen og for å beskytte mot hjerte- og karsykdommer.

To store epidemiologiske observasjonsstudier fra tidlig i 1990-årene med henholdsvis 87 000 kvinner og 40 000 menn viste at konsum av vitamin E-tilskudd var assosiert med 41 % og 37 % redusert risiko for hjerte- og karsykdommer (1, 2). I begge studiene var det store doser vitamin E-tilskudd som var avgjørende, dvs. tilskudd på 100 mg eller mer per dag, mens vitamin E fra multivitamin-tilskudd eller mat ikke hadde noen signifikant effekt. Observasjonstudiene ble av mange tatt som «bevis» for at hypotesene generert fra celle- og dyrestudier var riktige. Men holder disse funnene?

Observasjonsstudier kan ha en rekke feilkilder som det kan være umulig å kontrollere for. Det er blant annet ikke usannsynlig at mennesker som tar høye doser av vitamin E-tilskudd også på andre måter har en livsstil som gir redusert risiko for hjerte- og karsykdommer. Selv om forskerne prøvde å korrigere for slike faktorer (røyking, alder m.m.), kan ukjente forhold (konfunderende faktorer) ha påvirket resultatet.

Basert på søk i den medisinske databasen PubMed finner vi at det de siste ti årene er blitt publisert resultater fra sju større randomiserte intervensjonsstudier der placebo eller vitamin E er blitt gitt til deltakerne i doser på 50–800 mg/dag, jf. tabell 1 (3–11). En metaanalyse av de fire første av disse studiene viser at den relative risikoen (RR) for hjerteinfarkt, apopleksi eller kardiovaskulær død etter 1–5 år er 0,97 (0,92–1,02), dvs. at

Hovedbudskap

- Vitaminer og mineraler er essensielle næringsstoffer, og både for lavt og for høyt inntak har negative helseeffekter
- Kvinner i fertil alder har økt risiko for jernmangel og kvinner som planlegger graviditet bør ta folattilskudd. Alle burde ta vitamin D-tilskudd i vinterhalvåret
- Det finnes grupper i befolkningen som trenger kosttilskudd for å dekke behovet for vitaminer og mineraler, først og fremst alle som spiser lite eller ensidig
- Den nyeste forskningen innen kosthold og helse tyder på at det største helsepotensialet ligger i kostens sammensetning, ikke i tilskuddene

Tabell 1 Randomiserte intervensjonsstudier med vitamin E

Undersøkelse og referanse	Deltakere/varighet	Dose	Resultater
ATBC (3, 11)	28 519 røykende finske menn, 50–69 år Tid: 5–8 år	a) 50 mg vitamin E b) betakaroten 20 mg c) Både a and b d) Placebo	4 % og 8 % redusert insidens av hhv. koronare hendelser og fatalt infarkt i vitamin E-gruppen
CHAOS (4)	2 002 pasienter med hjertesykdom Tid: 1,3 år	a) 535 mg vitamin E b) 270 mg vitamin E c) Placebo	77 % redusert risiko for ikke-fatalt hjerteinfarkt
GISSI-P (5)	11 324 pasienter som overlevde nylig infarkt Tid: 2 år	a) 1g flerumettet fett/d b) 300 mg vitamin E/d c) Både a + b d) Kontrollpersoner	Ingen effekt av vitamin E på dødelighet, ikke-fatalt infarkt eller slag Redusert risiko i gruppen som fikk flerumettet fett
HOPE (6)	2 545 kvinner, 6 996 menn, 55 år eller eldre, koronar vaskulær sykdom eller diabetes Tid: 4,5 år	a) 270 mg vitamin E b) Placebo c) Ramipril d) Placebo	Ingen effekt av vitamin E på hjerteinfarkt, slag eller dødelighet av hjerte- og karsykdom
SPACE (7)	196 pasienter, 40–75 år, med hemodialyse Tid: 1,4 år	a) 535 mg vitamin E b) Placebo	Vitamin E-gruppen hadde redusert risiko for hjerteinfarkt ¹
Primary Prevention Project (PPP-study) (8)	4 495 pasienter, 65 år eller eldre, med høyt blodtrykk, hyperkolesterolem, diabetes eller overvekt Tid: 3,6 år	a) 100 mg aspirin b) Placebo c) 300 mg vitamin E d) Placebo	Ingen effekt av vitamin E ¹ på dødelighet eller insidens av hjerte-kar-hendelser Flere dødsfall (ikke signifikant) i vitamin E-gruppen
ATBC study (9) (Subgruppeanalyse)	28 519 finske menn, 50–69 år Tid: 5–8 år	a) 50 mg vitamin E b) Betakaroten 20 c) Både a og b d) Placebo	Økt risiko for subaraknoidalblødning og redusert risiko for cerebralt infarkt hos hypertensive menn, ingen effekt hos normotensive menn
MRC/BHF Heart Protection Study (10)	20 536 britiske pasienter, 40–80 år med koronarsykdom, andre arterie-sykdommer eller diabetes Tid: 5 år	a) Antioksidantmiks (600 mg vitamin E, 250 mg vitamin C, 20 mg betakaroten) b) Placebo	Ingen forskjell mellom gruppene mht. dødelighet, vaskulære hendelser eller kreft

¹ Flere fatale blødninger i vitamin E-gruppen enn i placebogruppen, men ikke signifikant

vitamin E ikke har noen effekt (6). Dersom de tre sistnevnte studiene inkluderes (de ble publisert etter metaanalysen), kommer man enda nærmere en RR på 1,0. Det er derfor ingen holdepunkter for å anbefale friske personer eller pasienter med hjerte- og karsykdommer å ta kosttilskudd med vitamin E i doser utover det nivå som man får gjennom et riktig kosthold, dvs. 8–10 mg/dag.

Dokumentasjon av effekt

Selvsagt kan ikke resultatene fra vitamin E-studiene overføres til andre vitaminer og mineraler. Men studiene, og metaanalysen av dem, gir oss en illustrasjon av forventninger som ikke ble innfridd i kontrollerte, randomiserte studier. Det var et godt vitenskapelig rasjonale for å tro at vitamin E ville virke preventivt i forhold til hjerte- og karsykdommer. Tilsvarende godt rasjonale var det for bruk av den vegetabiliske formen av vitamin A, betakaroten, i kreftforebyggende sammenheng. Men heller ikke dette vitaminet har innfridd forventningene når det er blitt testet i store, randomiserte og kontrollerte studier. To av tre store intervensjonsstudier viste tvert imot en økt risiko for lungekreft hos røykere som fikk betakaroten (11, 12).

Dette lærer oss at før man går ut og anbefaler tilskudd av vitaminer og mineraler, bør

det foreligge randomiserte, kontrollerte studier på mennesker. Lovende resultater fra f.eks. cellestudier og dyreforsøk er ikke nok til å legitimere økt inntak for mennesker – heller ikke rene observasjonsstudier (prospektive studier eller pasient-kontrollstudier). Derfor vil det alltid ta lang tid fra en hypotese fremsettes til såpass sikre konklusjoner kan trekkes at de kan danne utgangspunkt for generelle råd til befolkningen.

Gradvis ser vi konturene av en internasjonal konsensus om kjørereglene vi bør følge for å kunne si at en sammenheng er godt nok dokumentert til at den kan gi grunnlag for (kostholds)råd. I 1970-årene ble Cochranebiblioteket etablert. Der la man vekt på å utvikle metaanalyser med klare kriterier for hvilke krav som måtte legges til grunn før en studie ble funnet verdig til å inngå i metaanalysen. Gullstandarden er randomiserte, kontrollerte studier. Disse egner seg godt til utprøving av kosttilskudd, men har store begrensninger i forhold til kostforsøk (13). I Norge har Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten lagt ned mye arbeid i metodekrav. Nylig har American Institute of Cancer Research foreslått en fremgangsmåte som har fått vid aksept (13). En vurdering vil følgende baseres på konsistens, styrke og kvaliteten av epidemiologiske studier, kombinert

med biologiske forklaringsmodell(er) og dyre- og laboratoriestudier. Ved vurdering av behov for kosttilskudd bør også vitamininntaket fra basiskostholdet alltid beregnes.

Etablering av øvre tolerable inntaksverdier

I 1996 inkluderte Nordiska næringsrekommandasjoner for første gang øvre inntaksverdier for vitaminer og mineraler (14). I USA, der det er et mindre restriktivt regelverk for berikning enn hos oss, har man også innsett faren for at et høyt inntak av kosttilskudd og et stort antall berikede matvarer kan få negativ effekt på helsen. Dette har resultert i etableringen av «upper intake levels» av vitaminer og mineraler (15). Det samme gjelder EU, der Scientific Committee on Food har arbeidet med risikovurderinger av vitaminer og mineraler i en årrekke (<http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf>).

Øvre inntaksnivå er ikke et anbefalt inntaksnivå, men et estimat av det høyeste nivå av totalinntak vi kan ha av et vitamin eller mineral uten kjent negativ helseeffekt. Negativ effekt defineres etter WHO's kriterier (16). Øvre inntaksverdi er ikke basert på dosen som gir klare toksiske symptomer, men på laveste dose som gir skadelig effekt eller høyeste dose som ikke gir slik effekt. Dette

Tabell 2 Anbefalinger og øvre tolerable verdier for inntak av vitaminer og mineraler

Næringsstoff	Anbefalt daglig inntak			Øvre tolerable inntak (per dag)		
	De nordiske land 1996 (14) Referanseinntak for menn 18+	EU, vitenskapskomiteen for mat 1993 (17) Menn 18+	USA Referanseinntak 1997–2001 (18) Menn 19–30 år	De nordiske land 1996 (14)	EU, vitenskapskomiteen for mat 2003 ¹	USA Tolerable øvre inntaksnivåer 1998 (15)
Retinol (µg RE)	900	700	900	7 500	3 000	3 000
D (µg)	5 over 61 år: 10	0–10	5	50	50	50
E (alpha-TE)	10	0,4 per g flerumettet fett, minimum 4	15		300	1 000
K (µg)			120		Ikke tilstrekkelige data ²	Ikke bestemt
Tiamin (mg)	1,4	1,1	1,2		Ikke tilstrekkelige data ²	Ikke bestemt
Riboflavin (mg)	1,6	1,6	1,3		Ikke tilstrekkelige data ²	Ikke bestemt
Niacin (mg)	18	18	16	500	10 som nikotinsyre, 900 som nikotinamid	35
Pyridoksin (mg) B ₆	1,5	1,5	1,3	50	25	100
Folat (µg)	300–140	200	400	1 000	1 000	1 000
B ₁₂ (µg)	2	1,4	2,4	100	Ikke tilstrekkelige data ²	Ikke bestemt
Pantotensyre (mg)		3–12	5		Ikke tilstrekkelige data ²	Ikke bestemt
Biotin (µg)		15–100	30		Ikke tilstrekkelige data ²	Ikke bestemt
C (askorbinsyre) (mg)	60	45	90	1000	1 000–10 000	2 000
Kalsium (mg)	800	700	1 000	2 500	2 500	2 500
Fosfor (mg)	600	550	700	5 000		4 000
Magnesium (mg)	350	150–500	400		250 ³	350 ³
Jern (mg)	10	9	8	60	30–100	45
Jod (µg)	150	130	150	1 000	600	1 100
Sink (mg)	9	9,5	11	45	25	40
Selen (µg)	50	55	55	300	300	400
Kopper (mg)		1,1	0,9		5	10
Krom (µg)			35		Ikke tilstrekkelige data ²	Ikke bestemt
Mangan (mg)			2,3		Ikke tilstrekkelige data ²	11
Fluor (mg)			4			10
Molybden (µg)			45		600	2 000

¹ Rapportene fra EUs vitenskapelige komité for mat legges ut fortløpende på http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80_en.html

² Ikke tilstrekkelige data, men risiko ved høyt inntak er beskrevet

³ Bare fra tilskudd

inkluderer dosen som påvirker absorpsjon, omsetning eller utskilling av minst ett annet stoff med negative helseeffekter til følge. Sink f.eks. tåles i doser på opptil 500 mg/dag i månedsvis uten at toksiske effekter som sådanne er påvist, men allerede ved 50 mg/dag er det påvist redusert opptak av kopper og jern, fordi stoffene konkurrerer om samme opptaks- og transportmekanismer. For å ha noe sikkerhetsmargin er derfor øvre inntaksnivå satt til 25 mg/dag.

I mange tilfeller mangler vi systematiske data for mennesker, og det har vært nødvendig å ekstrapolere fra dyreforsøk. I tillegg er det et element av skjønn i vurderingen. Resonnementene som ligger til grunn for øvre grense er nøye gjort rede for. Fravær av rapporter i vitenskapelig litteratur om uheldige helseeffekter av høye doser av et vitamin el-

ler mineral holder ikke som dokumentasjon for fravær av negativ helseeffekt. Det kreves studier som sannsynliggjør at slike effekter ikke forekommer under øvre inntaksgrense. I lys av de mange utfordringene ved fastsettelse av øvre inntaksværdier er det påfallende at både de nordiske landene, EU og USA, med få unntak, har kommet frem til verdier som ligger svært nær hverandre (tab 2) (17, 18). Etter hvert som ny kunnskap og striktere prosedyrer for utvikling av øvre grenser fremkommer, har tendensen vært at øvre tolerable verdier justeres nedover, dvs. at avstanden fra *nok til for mye* minker.

En oversikt over nordiske, europeiske og amerikanske anbefalte og øvre inntaksværdier er gitt i tabell 2. Mer detaljerte beskrivelser av hvordan disse inntaksværdiene er fremkommet finnes også (15, 19).

Farlig å overskride?

Øvre inntaksværdier representerer ingen absolutt grense, men overskrides nivået, øker risikoen for negative helseeffekter, igjen illustrert ved vitamin E. Vitamin E er eksempel på et «harmløst» vitamin der øvre inntaksgrense trolig vil bli justert nedover. I dag ligger øvre inntaksverdi 30 ganger høyere enn anbefalt daglig inntak. Vitamin E kan hemme K-vitaminavhengig karboksylering av proteiner som protrombin og osteokalsin. Det er en gammel observasjon at vitamin E nedsetter trombocytadhesjon og aggregasjon, reduserer de vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorene og kan fremkalle blødninger, særlig ved vitamin K-mangel (20). I tillegg hemmer høye doser vitamin E cyklooksigenase og dermed danning av tromboksan. Derfor har det vært anbefalt å måle protrombintid hos

pasienter med mulig K-vitaminmangel, og ved mulige koagulopatii, hvis de tar kosttilskudd med høye doser vitamin E (21).

I lys av dette har man derfor i de store intervensjonsstudiene i tabell 1 undersøkt forekomsten av blødninger. I ATBC-studien fant man at 50 mg vitamin E/dag resulterte i signifikant høyere (62 %) forekomst av intracerebrale blødninger enn i placebogruppen (11), og det var 145 % økning blant hypertensive menn. I den samme studien fant man videre at vitamin E hyppigere fremkalte gingivalblødninger, særlig hos dem som samtidig tok acetylsalisylsyre. I flere av de andre intervensjonsstudiene så man også flere fatale blødninger i vitamin E-gruppen enn i placebogruppen (7, 8), selv om den høyere forekomsten ikke var statistisk signifikant i den enkelte studie. I CHAOS-studien var det 18 % høyere dødelighet av hjerte- og karsykdommer i vitamin E-gruppen enn i placebogruppen (4).

Gir variert og sunn kost alltid nok?

Det er fortsatt mange uavklarte spørsmål når det gjelder vår forståelse av sammenhengene mellom kosthold og helse. Vi vet at mennesket er svært tilpasningsdyktig og kan opprettholde god helse på et utall forskjellige typer kosthold. En rekke epidemiologiske studier viser at høyt inntak av grønnsaker og frukt er klart forbundet med redusert risiko for sykdom, spesielt kreft og hjerte- og karsykdommer. Sosial- og helsedepartementet har gode holdepunkter for å anbefale «fem om dagen» (13).

Gjennomsnittsinntaket av vitaminer og mineraler i Norge avviker ikke vesentlig fra anbefalt inntak av næringsstoffer (22), bortsett fra vitamin D. Noen grupper kvinner i fertil alder kan få for lite jern og folat. Samtidig er vi langt fra «fem om dagen» (23), vi kan godt spise mer fisk, spise magrere, og andelen energi fra sukker er altfor høy. Dette peker mot at det fortsatt er et stort forebyggende potensial i kostholdet vårt selv om inntaket av vitaminer og mineraler er noenlunde tilfredsstillende.

Kan kosttilskudd forebygge sykdom?

Kvinner som planlegger graviditet, anbefales å ta 400 µg folat daglig. En viss andel kvinner i fertil alder har lave jernlagre, og bør ta et lavdose jerntilskudd profylaktisk. I tillegg anbefales alle å ta tran. Dette er velbegrunnede råd basert på historiske erfaringer med jernmangelanemi og rakitt og – i nyere tid – studier som viser at folat reduserer risikoen for neuralrørsdefekter.

Mange eldre, syke og slankere, samt «kresne» barn og ungdommer, spiser for lite eller for ensidig til å dekke minstebehovet for en del næringsstoffer. Disse kan ha nytte av et multivitaminmineraltilskudd. Flere studier viser at eldre holder seg friskere og har bedre kognitiv funksjon når de daglig tar en multivitaminmineraltablett. Enkelte typer vegetarkost, særlig der hvor man utelater alle melkeprodukter

i tillegg til kjøtt, fisk og egg, krever stor kunnskap om ernæring for at man skal unngå mangelsykdommer, og visse vitaminer (D, B₂ og B₁₂) og mineraler (sink og jern) bør tas som supplement. For alle andre er den beste koststrategien for å opprettholde god helse å velge fornuftig fra et stort utvalg matvarer, men særlig rikelig fra gruppene frukt, grønnsaker, grove kornvarer, belgvekster og fisk. Hvis man ønsker, vil en multivitaminmineraltablett daglig ligge godt under de øvre inntaksverdiene som er beskrevet i tabell 2.

Kosttilskudd brukt terapeutisk

Bruken av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd er utbredt innen alternativ medisin. I 1979 introduserte den dobbelte nobelprisvinner Linus Pauling begrepet «ortomolekylærterapi», der kosttilskudd brukes i større doser enn anbefalingene ved behandling av sykdom (24), dvs. farmakologisk bruk. Han anbefalte blant annet store doser vitamin C mot forkjølelse. Senere randomiserte, kontrollerte studier hos mennesker (25) har vist at vitamin C ikke har noen eller en begrenset effekt ved forkjølelse.

I en artikkel av Ames og medarbeidere (26) omtales 50 genetiske sykdommer/polymorfier som har vært forsøkt behandlet med store doser vitaminer. Artikkelen kan betraktes som en oppsummering av nåværende og tidligere hypoteser knyttet til de nevnte sykdommene, men er langt fra tilstrekkelig dokumentasjon.

De fleste anbefalinger som ikke kommer fra anerkjente vitenskapelige organisasjoner eller myndigheter, er basert på få eller manglende data kombinert med spekulasjoner og antakelser om mulig biokjemisk virkningsmekanisme. Vi må likevel være åpne for at det i fremtiden vil kunne komme dokumentasjon for at større doser av enkeltvitaminer eller mineraler vil kunne påvirke noen sykdomsforløp positivt. Flere antioksidanter har vist lovende resultater i pilotstudier, B-vitaminer testes i forbindelse med flere depressive lidelser og for eksempel magnesium kan ha både forebyggende og terapeutisk potensial i forbindelse med preeklampsi. Uansett om lovende forstudier blir bekreftet eller ei, vil det alltid påhvile terapeuter som anbefaler eller ordinerer store doser enkelt næringsstoffer et stort ansvar med hensyn til oppfølging og overvåking av pasienten med tanke på uheldige helseeffekter.

Litteratur

- Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1444–9.
- 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.
- Virtamo J, Rapola JM, Ripatti S et al. Effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of primary nonfatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 668–75.
- Stephens NG, Parsons A, Schofield PM et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347: 781–6.

- GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447–55.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 154–60.
- Boaz M, Smetana S, Weinstein T et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1213–8.
- Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89–95.
- Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R et al. Vitamin E and beta carotene supplementation in high risk for stroke: a subgroup analysis of the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Arch Neurol* 2000; 57: 1503–9.
- MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 23–33.
- The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029–35.
- Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S et al. Randomised trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet* 1997; 349: 1715–20.
- Meltzer HM, Meyer HE, Klepp K-I. Fra hypotese til kostråd – veier, snarveier og blindveier. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 1248–50.
- Sandström B, Aro A, Becker W et al. Nordiska näringsrekommendationer 1996. København: Nordisk ministerråd, 1996.
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes: a risk assessment model for establishing upper intake levels for nutrients. Washington D.C.: National Academy Press, 1998.
- WHO. Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits. *Environmental Health Criteria* 1994; volume 170.
- Reports of the Scientific Committee for Food. Nutrient and energy intakes for the European Community. Luxembourg: Commission of the European Communities, 1993.
- Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 294–301.
- Meltzer HM, Aro A, Andersen NL et al. Risk analysis applied to food fortification. *Public Health Nutr* 2003; 6: 281–90.
- Bendich A, Machlin LJ. The safety of oral intake of vitamin E: data from clinical studies from 1986 to 1991. I: Packer I, Fuchs J, red. *Vitamin E in health and disease*. New York: Marcel Dekker, 1993: 411–6.
- Vatassery GT, Bauer T, Dysken M. High doses of vitamin E in the treatment of disorders of the central nervous system in the aged. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 793–801.
- Johansson L, Solvoll K. Norkost 1997. Landsomfattende kostholdsundersøkelse blant menn og kvinner i alderen 16–79 år. Rapport nr. 2/1999. Oslo: Statens råd for ernæring og fysisk aktivitet, 1999.
- Similä M, Fagt S, Vaask S et al. The NORBA-GREEN 2002 study. *TemaNord* 2003: 556. København: Nordisk ministerråd, 2003.
- Norges offentlige utredninger. Alternativ medisin. NOU 1998: 21. Oslo, Statens forvaltningstjeneste, Seksjons statens trykning, 1998.
- Hemila H. Vitamin C intake and susceptibility to the common cold. *Br J Nutr* 1997; 77: 59–72.
- Ames BN, Elson-Schwab I, Silver EA. High-dose vitamin therapy stimulates variant enzymes with decreased coenzyme binding affinity (increased K(m)): relevance to genetic disease and polymorphisms. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 616–58.