



08.04.2014

Antioksidanter og kreft

ERN2600 Mini-litteraturoppgave



Tonje Teig
[FIRMANAVN]

Innhold

Liste over forkortelser	2
1.0 Bakgrunn	3
1.1 Problemstilling.....	3
2.0 Metode	4
3.0 Resultater	5
3.1 Effekter av frukt og grønnsaker på kreftrisiko	5
3.2 Effekter av antioksidanttilskudd på kreftrisiko	6
4.0 Diskusjon	8
4.1 Fordeler og begrensinger ved inntak av frukt og grønnsaker.....	8
4.2 Fordeler og begrensninger ved inntak av antioksidanttilskudd	9
5.0 Konklusjon	10
6.0 Referanser	11

Liste over forkortelser

BMI: Body Mass Index

KI: Konfidensintervall

RR: Rate Ratios

RR: Relativ risiko

WACS: Women's Antioxidant Cardiovascular Study

1.0 Bakgrunn

I den vestlige delen av verden er kreft et økende problem. Kreft er en fellesbetegnelse på sykdommer som skyldes ukontrollert cellevekst og deling og ser ut til å ha en sammenheng med levemåten. Levemåten inkluderer faktorer som fysisk aktivitet, kosthold, røyking, forurensing, lavt inntak av antioksidanter ol. Det sies at minst 1 av 3 krefttilfeller har en sammenheng med levemåten (Kreftforeningen, u.å.). Kreft forekommer i alle aldersgrupper, men ved økende alder øker risikoen. Problemet defineres når det over en lengre periode observeres en gradvis økning av sykdomstilfeller i sammenheng med levemåten i en stor del av befolkningen. Konsekvensene av denne økningen er at flere mennesker blir rammet som krever behandling og mer ressurser, og risikoen for flere dødsfall øker.

Mennesker får i seg antioksidanter gjennom kostholdet og/ eller kosttilskudd. Inneholder kostholdet mye frukt, grønnsaker, bær, krydder ol. som er fine kilder til antioksidanter er ikke kosttilskudd nødvendig. I tilfeller hvor kostholdet er ensidig, personer har fått bekreftet mangler osv. kan det være behov for kosttilskudd. Antioksidanter kan inntas både kombinert eller separat. Funksjonen til antioksidanter er at de kan motvirke oksidativt stress eller celledskade pga. frie radikaler (kreftforeningen u.å.). Oksidativt stress kommer av ubalanse mellom antioksidanter og oksygenradikaler. Resultatet av en normal oksidativ metabolisme er dannelse av frie radikaler og reaktive- og nitrogenforbindelser. Faktorer som sykdom, røyking, forurensning, alkohol, stråling osv. øker også dannelsen av disse stoffene (R. Blomhoff, 2004).

Ensidig kosthold, mangler på vitaminer, mineraler, lavt energiinntak osv. er faktorer som bidrar til oksidativt stress. Oksidativt stress gjør kroppen mer sårbar ovenfor ytre påkjenninger som virus, bakterier, stråling ol. som igjen øker risikoen for sykdomsutvikling. Det er derfor en mulighet for at et regelmessig inntak av antioksidanter enten gjennom kosttilskudd eller frukt og grønnsaker muligens har en beskyttende effekt i forhold til sykdomsutvikling. Derfor undersøkes det i studiene om antioksidanttilskudd har en forebyggende effekt på kreftutvikling, og om kosthold som kjennetegnes av lavt innhold av frukt og grønnsaker påvirker den generelle risikoen for kreft.

1.1 Problemstilling

Hvilke eksponeringsfaktorer er det som har størst forebyggende innvirkning på kreftrisikoen, antioksidanter i form av kosttilskudd eller frukt og grønnsaker, og vil lavt inntak påvirke risikoen for kreft?

2.0 Metode

To av artiklene til denne oppgaven ble bestemt på forhånd. Disse artiklene ble funnet ved hjelp av «google». Søkeordene som ble benyttet var «Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial» (Lin J. et al., 2009) og «Fruit and vegetable intake and risk of cancer in the Swedish women`s lifestyle and health cohort (Löf et al., 2011). Den siste nevnte studien ble lastet ned fra et nettsted ved navn «Springer Link» (Löf et al., 2011). Litteraturen til innledningen ble også funnet ved hjelp av «google», og søkeordene var «antioksidanter» og «kreft». Resultatene var en artikkel om kreft fra «Kreftforeningen» og en artikkel om antioksidanter fra «Tidsskrift for Den norske legeforening».

3.0 Resultater

3.1 Effekter av frukt og grønnsaker på kreftrisiko

En prospektiv kohort studie om svenske kvinners livsstil, helse og risiko for kreft ble publisert i 2011 (Löf et al., 2011). Studien ble gjennomført i Sverige som fulgte 49. 261 kvinner i alderen 30-49 år. Studien varte i gjennomsnitt 14 år (fra 1991-92 til 2006). Hensikten med studien var å undersøke sammenheng mellom et kosthold som består av relativt lite frukt og grønnsaker og risikoen for kreft. Denne studien inkluderte flere forskjellige krefttyper. Totalt 2.347 tilfeller av kreft ble identifisert fram til desember 2006. Inklusjonskriteriene var kvinner, aldersgruppen var mellom 30- 49 år og fra Uppsala, Sverige. Eksklusjonskriteriene var blant annet kreftdiagnose før innmelding, veldig høyt eller lavt beregnet energiinntak, manglende informasjon om Body Mass Index (BMI), utdanning eller røyking. Dette resulterte i at 4.423 kvinner ble ekskludert fra de gjeldende analysene.

Informasjonen ble samlet inn ved at hver borger i Sverige har et individuelt nasjonalt registreringsnummer som gjorde det mulig å samle data til det landsdekkende registret i Sverige. Dette gjorde det også mulig å følge opp kvinnene. Informasjon om dødstilfeller og utvandring under oppfølgingen ble hentet fra folkeregisteret. Ved hjelp av det nasjonale kreftregisteret ble det gitt data om antall krefttilfeller ved innmeldingen til kohort studien, og kreftdiagnoser i løpet av oppfølgingen. Endepunktene var antall kvinner med kreftutvikling eller som døde pga. kreft under oppfølgingen.

I studien ble kvinnene ble delt inn i 5 kvintiler med kombinert eller separat inntak av frukt og grønnsaker med variasjon i mengden. Det mediane inntaket av frukt og grønnsaker var 204 g daglig med variasjon fra 37 g/dag til 546 g/dag. Det mediane inntaket er på noenlunde lik linje med den generelle inntaket av frukt og grønnsaker i det svenske kostholdet. Kvinnene i kvintilene med høyere inntak av frukt og grønnsaker var mest utdannet enn kvinnene med lavere inntak. Studiet ble godkjent av etikk komiteen ved Uppsala universitet i Sverige.

I løpet av oppfølgingen var det 2,347 tilfeller av tidlige forstadier av kreftutvikling som ble rapport til kreftregisteret. Av disse tilfellene var 985 som oppsto før 50 år, mens 1,362 oppsto etter fylt 50 år. Det var ikke noe data på at menopause hadde noen effekt.

Det ble også gjennomført sensitive analyser blant ikke -røykere og røykere siden effektene av røyking var noe diffuse.

Når analysene ble begrenset til ikke-røykere var det ikke stor endring i Rate Ratios (RR).

Blant ikke-røykende kvinner i kvintil 5 med inntak av frukt og grønnsaker sammenlignet med kvinnene i kvintil 1, var RR:

RR:	1,04 (95 % Konfidensintervall (KI): 0,85-1,28)
-----	--

RR ved kombinert inntak av frukt og grønnsaker ved 200 g/dag økning ved brystkreft:

RR:	0,94 (95% KI: 0,86-1,03)
Antall(N=)	1,067

RR ved kombinert inntak av frukt og grønnsaker og ved andre krefttyper (unntatt brystkreft) var:

RR:	1,04 (95 % KI: 0,96-1.12)
Antall(N=)	1,280

Tilsvarende var det ingen statistisk signifikant sammenheng mellom inntaket av frukt eller grønnsaker ved brystkreft eller andre krefttyper (unntatt brystkreft)

Ved sammenligning av kvinner med høyest inntak av frukt og grønnsaker med kvinnene som hadde lavest inntak var RR ved generelle krefttilfeller:

RR	1,01 (95% KI: 0.88-1.16)
----	--------------------------

Lignende resultater ble funnet når man etterforsket effekten av inntaket av frukt og grønnsaker separat, og når kvinnene ble delt inn etter alder under oppfølgingen.

Funnene i denne studien samsvarte ikke med de multisentre-analysene fra EPIC-kohortstudie som viste en svak, mens invers statistisk signifikant sammenheng mellom inntaket av frukt og grønnsaker og risikoen for kreft. Rundt 30 000 tilfeller var inkludert i analysene til EPIC kohort studie, og var den nest største kohort studien til å vurdere sammenhengen mellom inntak av frukt og grønnsaker og risikoen for kreft. Hvis den sanne, generelle beskyttende effektene av frukt og grønnsaker er beskjedne er det mulighet for at denne kohortstudien ikke har nok statistisk styrke til å påvise dette. Men, analysene fra denne studien er i tråd med 4 andre kohortstudier.

[3.2 Effekter av antioksidanttilskudd på kreftrisiko](#)

I 2009 ble en randomisert kontrollert studie som undersøkte fordeler og risikoer ved antioksidanttilskudd med vitamin C, vitamin E og betakaroten på kreftrisiko publisert (Lin J. et al., 2009). Studien ble gjennomført fra 1995-96 til 31. Januar 2005 (gjennomsnitt 9.4 år), og fulgte 8,171 kvinner fra 40 år og oppover. Kvinnenes gjennomsnittsalder var 60.4 (n=7627) år. Hensikten med studien var å undersøke effektene av antioksidanttilskudd på kreftrisiko hos en gruppe kvinner med høy risiko for hjerte- og karsykdommer.

Studien ble utført med en dobbeltblindet, placebo kontrollert, 2*2*2 faktoriell studie ved navn «The Women's Antioxidant Cardiovascular Study (WACS)» som vurderte fordelene og risikoene ved inntak av syntetisk vitamin C (500 mg av askorbinsyre syre daglig), naturlig kilde til vitamin E (600 IU av tokoferol annenhver dag) og betakaroten (50 mg av lurotin annenhver dag) blant kvinner i en høy- risikogruppe for hjerte- og karsykdommer. Kvinnene ble delt inn i 2 grupper hvor den ene fikk antioksidanttilskudd og den andre fikk placebotilskudd. Antioksidanttilskuddene ble inntatt både kombinert og separat. Endepunktene var kreftdiagnose og død forårsaket av kreft. Dette ble bekreftet av sykehusrapporter og National Death Index. Bare bekreftede tilfeller ble benyttet i analysene. Studiet ble godkjent av the Institutional Review Board of The Brigham and Women's Hospital (Boston, MA).

Inklusjonskriterier var kvinner, minimumsalder var 40 år, med høy risiko for hjerte-karsykdommer eller minst 3 av følgende risikofaktorer som hypertensjon, høyt kolesterol, diabetes, fedme (>BMI over 30) eller familiehistorie med hjerteinfarkt. Eksklusjonskriteriene var blant annet ikke rapportert om kreftdiagnose i løpet av 10 år (unntatt non-melanoma hudkreft), hadde aktiv lever sykdom eller levercirrhose, kronisk nyreskade, bruk av antikoagulanter osv. Som et resultat av eksklusjonskriteriene ble rundt 7,627 kvinner (93,3%) som ikke hadde kreft ved innmelding, inkludert i analysene som gjaldt forebygging av krefttilfeller og dødelighet.

Separat og kombinert bruk av antioksidanttilskudd hadde ulik effekt ved ulike krefttyper, men disse var av liten karakter og var ikke statistiske signifikante. Det gjennomsnittlige baseline inntaket av antioksidanttilskuddene var større enn det som var anbefalt i henhold til the 2005 Dietary Guidelines (51). Men, det var ingen statistiske signifikant forskjell i baseline inntaket av disse antioksidantene som ble observert mellom antioksidanttilskudd gruppen og placebogruppen

Under studieperioden hadde 624 kvinner fått bekreftet kreftutvikling (unntatt non-melanoma hudkreft). Antall kvinner med kreftutvikling på ulike steder:

Brystkreft	N= 257
Lungekreft	N= 74
Kolonrektal kreft	N=44, 31 kolon, 13 rektum

Det totale nummeret på antall døde forårsaket av kreft var 176.

Det var ingen statistiske signifikante effekter ved bruk av antioksidanttilskuddene og de totale tilfellene av kreft. Relativ risiko (RR) når antioksidanttilskudd gruppen ble sammenlignet med placebogruppen:

Vitamin C gruppen	RR: 1,11	95 % KI=0,95-1.30
Vitamin E gruppen	RR: 0,93	95 % KI= 0,79-1.09
Betakaroten gruppen	RR: 1,00	95 % KI= 0,85-1.17

Som i likhet med forrige tabell var det ingen effekter av antioksidanttilskuddene som ble observert på kreftdødeligheten. Antioksidanttilskudd gruppen sammenlignet med placebogruppen, RR var:

Vitamin C gruppen	RR: 1.28	95 % KI =0.95-1.73
Vitamin E gruppen	RR: 0.87	95 % KI= 0.65-1.17
Betakaroten gruppen	RR: 0.84	95 % KI=0.62-1.13

I denne studien hadde verken varigheten eller kombinasjonen av antioksidanttilskuddene med C- vitamin, E -vitamin og betakaroten noen effekter på den generelle dødelige eller ikke-dødelige krefttilfellene. Dette gjør at resultatene er i tråd med nylige gjennomganger i randomiserte studier som indikerer at faktorer som varighet, separat eller kombinert inntak av antioksidanttilskudd ikke har noen effekter på den totale dødeligheten ved kreft.

4.0 Diskusjon

I den prospektive kohort studien viste funnene ingen skadelige effekter som f.eks. økt risiko for kreft blant kvinner med et relativt lavt inntak av frukt og grønnsaker. Dette gjaldt både ved kombinert og separat inntak (Löf et al., 2011). Funnene i den randomiserte, dobbelt-blindede, placebo kontrollerte studien viste ingen forebyggende effekter eller økte risikoer av et relativt høyt inntak av antioksidanttilskudd ved kreftutvikling eller kreftdødelighet hos kvinner med høy risiko for hjerte- og karsykdommer. Dette gjaldt både ved kombinert og separat inntak (Lin J. et al., 2009).

Resultatene gir inntrykk av at inntak av frukt og grønnsaker som er noe lavt ikke er så skadelig i forhold til utvikling av sykdom, og at et høyt inntak av antioksidanttilskudd ikke gir noen helsemessige fordeler. Styrken på funnene fra begge studiene har sine svakheter. Noen mulige forklaringer på det kan være kort varighet på studiene slik at eventuelle positive effekter ble utelatt, endret spisemønster hos deltagerne i løpet av oppfølgingen som kan ha ført til ytterligere avvik, og at deltagerne var velernærte. Muligheten for reell effekt kunne kanskje vært større hos underernærte. En annen bidragene faktor til svakheter i funnene kan ha vært at doseinntaket av antioksidantene ikke var forenlig med den mengden som er anbefalt for den generelle befolkningen. Dette gjør at eventuelle helseeffekter i forbindelse med antioksidantdosen ikke representerer den generelle dosen som er anbefalt. Noen mulige felles fordeler som kan ha økt sjansen for nøyaktige funn er at begge benyttet inklusjonskriterier og eksklusjonskriterier, oppfølgingen varte over flere år, benyttet mennesker med vanlige risikofaktorer og kosthold som representerer en stor del av befolkningen. Felles for begge studiene er at ingen viste statistisk signifikant effekter.

4.1 Fordeler og begrensinger ved inntak av frukt og grønnsaker

En mulig fordel med kohortstudien var at helseeffektene av frukt- og grønnsaksinntaket ble undersøkt hos en gruppe mennesker med samme kjønn, samme aldersgruppe, og som kom fra samme sted (Löf et al., 2011). Dette er likheter som kan ha økt sjansen for nøyaktigheter i funnene. Noen andre mulige fordeler var at kvinnene var relativt unge og komplett oppfølging ble fullført. En annen mulig bidragene fordel med denne studien er at inntaket av frukt og grønnsaker var lavt slik at risikoen for overestimering som er veldig lett med sunn mat var noe redusert. Begrensinger ved den prospektive kohort studien kunne vært at inntaket ble underestimert fordi matvarefrekvensspørreskjema bare vurderte 10 grønnsaker og 4 frukt. En annen mulig begrensning var at konsumet av frukt og grønnsaker bare ble målt en gang. Dette øker risikoen for mulige svakheter i funnene fordi kvinnene kan ha endret kostvanene i løpet av oppfølgingen. Som igjen over en lengre periode vil øke sjansen for ytterligere svakheter.

4.2 Fordeler og begrensninger ved inntak av antioksidanttilskudd

Enkelte fordeler med den randomisert kontrollert studien var at deltagerne ble randomisert, og at oppfølgingen varte over flere år (Lin J. et al., 2009). Dette kan ha reduserte sjansen for bias, skjevheter i funnene. Mulige begrensninger i studiene var mangelen på komplett oppfølging og Compliance, etterlevelse. Andre mulige begrensninger var at de benyttet deltagere som allerede var velernærte, kanskje man hadde sett større helseeffekter hos underernærte deltagere? Med tanke på varigheten er det mulighet for ytterligere svakheter siden maligne kreftceller kan bruke tiår på å utvikle seg, og at studien rett og slett var for kort til å vise enkelte fordeler.

Resultatene fra studiene viste ingen statistiske signifikante effekter derfor burde det forskes mer på før det blir overført til andre grupper. Basert på dette har resultatene ingen klinisk betydning.

5.0 Konklusjon

Funnene i WACS studien indikerer at et høyt inntak av antioksidanttilskudd med vitamin E, vitamin C og betakaroten ikke gir noen generelle fordeler eller risikoer i forhold til utvikling av kreft eller på kreftdødelighet. I kohortstudien ble det heller ikke observert noen negative eller positive effekter av et relativt lavt inntak av frukt og grønnsaker på den generelle kreftrisikoen. Dermed er det ingen av studiene som viste noen statistiske signifikante effekter av antioksidanttilskudd eller frukt og grønnsaker.

6.0 Referanser

Jenanene J Fogli Caly. et al. (2005) The 2005 Dietary Guidelines for Americans Adherence Index: Development and Application. *In The Journal of Nutrition, November 2006 vol. 136 no. 11 2908-2915* Hentet 29.03.2014 fra <http://jn.nutrition.org/content/136/11/2908.short>

Löf M. et al. (2011). Fruit and vegetable intake and risk of cancer in the Swedish women`s lifestyle and health cohort. *Cancer Causes control 22(2)283.289*
Hentet 03.03.2014 fra <http://link.springer.com/article/10.1007/s10552-010-9696-1#page-1>

Lin J. et al. (2009). Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst, 101(1), 14-24*
Hentet 04.03.2014 fra <http://jnci.oxfordjournals.org/content/101/1/14.full.pdf>

Kreftforeningen(u.å.) *Hva er kreft?*
Hentet 5.3.2014 fra <https://kreftforeningen.no/om-kreft/hva-er-kreft/>

R. Blomhoff. 2004. «Antioksidanter og oksidativt stress». *Ernæring 124:1643 – 5*
(Tidsskrift for den norske legeforening(2004) *Antioksidanter og oksidativt stress* Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124:1643 – 5)
Hentet 5.03.2014 fra <http://tidsskriftet.no/article/1033377>