

Vitamini i minerali u prevenciji bolesti: dokazi

Miroslav M. Savić

Institut za farmakologiju, Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Veliki broj eksperimentalnih nalaza i rezultata epidemioloških istraživanja ukazuje na široke mogućnosti primene vitamina i minerala u primarnoj i sekundarnoj prevenciji bolesti. Ovaj koncept brige o zdravlju, podržavan medijski i marketinški, postao je široko prihvaćen u opštoj populaciji. Randomizovana kontrolisana dvostruko slepa ispitivanja imaju najveću vrednost u hijerarhiji dokaza za tvrdnje o efikasnosti i bezbednosti primene nekog tretmana. Ovakva ispitivanja primene minerala i vitamina u prevenciji bolesti (kancer, kardiovaskularne bolesti, respiratorne infekcije, frakture, demencija, neonatalni morbiditet) dala su, za sada, najčešće, neutralne rezultate. Dobijanje afirmativnih rezultata preventivnih efekata unošenja vitamina i minerala, u uslovima kada ne postoji jasna deficijencija, predstavlja izuzetak koji treba otkriti, a ne pravilo koje treba potvrditi. Posebnu pažnju pobuđuju rezultati meta-analiza koji pokazuju da bi primena određenih antioksidativnih vitamina (vitamin A, beta-karoten, vitamin E) mogla biti povezana sa povećanjem mortaliteta u odnosu na kontrolnu grupu.

Ključne reči: randomizovana kontrolisana ispitivanja, kancer,
kardiovaskularne bolesti, frakture

Procenjuje se da do 50% stanovnika razvijenih zemalja koristi vitamine i minerale, često u obliku multikomponentnih proizvoda, a najviše u cilju održavanja zdravlja i prevencije bolesti. Većina vitamina i minerala jeste indikovana za prevenciju bolesti koje su povezane sa njihovim nedostatkom, a primer je vitamin K, koji je indikovano za prevenciju krvarenja izazvanog deficijencom ovog vitamina kod novorođenčadi. S druge strane, klasičan primer racionalne i na dokazima utemeljene primene vitamina u količinama koje prevazilaze one koje obezbeđuje uravnotežena ishrana, jeste unošenje folne kiseline u perikonceptijskom periodu. Naime, pokazano je da unošenje 400 µg folne kiseline dnevno u periodu od mesec dana pre i mesec dana posle koncepcije smanjuje rizik od defekata neuralne tube, kao što su spina bifida i anencefalija, za najmanje 60%, i preporučuje se svim ženama u toj fazi reproduktivnog života (1,2).

Broj potencijalnih preventivnih efekata primene vitamina i minerala, koji nisu direktno povezani sa deficijencom unosa i njenim manifestacijama, jeste enorman. Ovakva primena se često predlagala na osnovu određenih afirmativnih nalaza eksperimenata na izolovanim ćelijama, tkivima i životinjama, a ove nalaze su pratili i odgovarajući pozitivni rezultati deskriptivnih istraživanja na ljudima, kao što su izveštaji slučajeva, serije slučajeva i studije prevalencije ili preseka. Neretko su sprovedena i analitička epidemiološka istraživanja, kao što su studije slučaj-kontrola i kohortne studije (1). Konačno, početkom 1980-ih postavljeni su temelji validnog koncepta hemoprevencije najtežih oboljenja savremenog čovečanstva, uključujući kardiovaskularne i kancerske bolesti, koje je trebalo proveriti kroz najrigorozniji oblik istraživanja na ljudima: randomizovane, kontrolisane, dvostruko-slepe studije (3, 4). Međutim, i pre nego što su rezultati ovih, često višegodišnjih, istraživanja počeli u većoj meri da se publikuju, koncept je snažno i neselektivno marketinški podržan i postao je široko prihvaćen u opštoj populaciji. Kvalitetna istraživanja koja su se akumulirala, bez obzira na njihove rezultate, teško su uticala na praksu, koju su umesto stručnjaka, u velikoj meri oblikovali mediji i marketing. Otuda, ne treba da iznenadi odsečnost citata iz savremenog referentnog terapijskog priručnika: „Vitamins se koriste za prevenciju i lečenje specifičnih stanja deficijencom ili kada je poznato da je dijeta neadekvatna; mogu da se propisuju na recept za prevenciju ili lečenje deficijencom, ali ne kao dijetetski suplementi. Njihova 'uzmi-me-usput' primena je neproverena i, u slučaju proizvoda koji sadrže vitamin A ili D, može zapravo da bude štetna za pacijente koji uzimaju doze veće od propisanih. 'Moda' megavitaminske terapije sa hidrosolubilnim vitaminima, kao što su askorbinska kiselina i piridoksin, nije naučna i može da bude štetna” (2).

Klinička ispitivanja primene vitamina i minerala u prevenciji bolesti

U hijerarhiji dokaza za tvrdnje o efikasnosti i bezbednosti primene nekog tretmana, najveću vrednost imaju rezultati dobijeni u adekvatno dizajniranim randomizovanim kontrolisanim ispitivanjima, koja pristrasnost i subjektivnost istraživača i ispitanika svode na najmanju meru. Ne pokušavajući da bude sveobuhvatan (ključni kriterijum za uključivanje, pored aktuelnosti, bila je robustnost istraživanja, koju obezbeđuje veliki broj ispitanika), izloženi pregled takvih rezultata treba da ukaže na aktuelnost i obimnost istraživanja u ovoj oblasti, ali i na trend koji pokazuje da dobijanje afirmativnih rezultata preventivnih efekata unošenja vitamina i minerala, u uslovima kada ne postoji jasna deficijencija, predstavlja izuzetak koji treba otkriti, a ne pravilo koje treba potvrditi.

Prevencija infekcija gornjeg respiratornog trakta

U meta-analizi koja je obuhvatila 11 350 ispitanika obrađeni su rezultati iz 30 placebo-kontrolisanih studija u kojima je ispitivana učestalost pojave prehlade pri primeni vitamina C u dozama od najmanje 200 mg dnevno. Zbirni relativni rizik od 0,96 (interval poverenja 0,92 do 1,00) pokazuje da unošenje vitamina C nema uticaja na učestalost prehlade u opštoj populaciji. Ipak, analiza 6 ispitivanja u kojima su učesnici bili podvrgnuti ekstremnom fizičkom stresu i/ili hladnoći (maratonci, skijaši, vojnici u polarnim uslovima) pokazala je smanjenje rizika od pojave prehlade za 50% (interval poverenja 0,38 do 0,66). Konačno, utvrđeno je i blago, ali statistički značajno smanjenje trajanja (za 8% kod odraslih i za 13,6% kod dece) i težine simptoma prehlade koja se javila u uslovima preventivne primene vitamina C; klinički značaj ovog nalaza nije jednostavno proceniti (5).

Uticaj primene vitamina D₃ na pojavu infekcija gornjeg respiratornog trakta ispitan je u randomizovanoj dvostruko slepoj studiji u kojoj su, tokom 12 zimskih nedelja, 84 odrasla ispitanika primala 50 µg (2 000 i.j.) vitamina D₃ dnevno, dok je 78 ispitanika činilo kontrolnu grupu. Značajno povećanje koncentracije vitamina D₃ u aktivnoj grupi laboratorijski je verifikovano; promene ovog parametra u kontrolnoj grupi nije bilo. Praćenje je sprovedeno pomoću dvonedeljnog upitnika, u kome su izveštavani simptomi infekcije (povišena temperatura, kašalj, produktivni sputum ili promena u boji i količini sputuma, bolovi u mišićima, mučnina ili povraćanje), u odsustvu alergijskih simptoma (bistar nazalni sekret, vlažne oči, svrab u nosu). Ukupno je vraćen 751 upitnik: ispitanici koji su primali vitamin D₃ prijavili su 48 epizoda infekcija gornjeg respiratornog trakta (definisanih kao pojava najmanje dva

simptoma istovremeno) u 388 izveštaja, dok je u kontrolnoj grupi bilo 50 epizoda u 363 izveštaja; razlika od 1,4% u korist vitamina D₃ nije bila statistički značajna (6).

Prevenција kancera

U najveće randomizovano kontrolisano ispitivanje hemoprevencije kancera sprovedeno do sada, *Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial* (SELECT), bila su uključena 35 533 muškarca, starosti 50 godina i više (crnci, koji su činili 13% ukupnog broja ispitanika) ili 55 godina i više (druge rase), relativno dobrog opšteg zdravstvenog stanja (normalan krvni pritisak, samo 7,5% aktivnih pušača), i specifično bez znakova oboljenja prostate (uređan digitalni rektalni pregled i prostata-specifični antigen). Ispitanici su podeljeni u 4 grupe, čiji su tretmani bili: selen per os (200 µg/dan iz selenometionina) i odgovarajući placebo vitamina E, vitamin E (400 i.j. dnevno *all rac-α*-tokoferil acetata) i odgovarajući placebo selena, selen + vitamin E i placebo + placebo. Primarni praćeni ishod bio je kancer prostate, a sekundarni ishodi su bili kancer pluća, kolorektalni kancer i ukupni primarni kancer. Planirana dužina primene tretmana iznosila je najmanje 7 godina, a najviše 12 godina. Međutim, nakon medijane praćenja od oko 5,5 godina, na osnovu rezultata druge planirane kontrolne statističke analize, studija je 23.10.2008. obustavljena, zbog toga što je uverljivo dokazana alternativna hipoteza, da nema koristi od ispitivanih tretmana, i da je izuzetno mala verovatnoća da dalji tretman može dovesti do statistički značajno različitih rezultata. U odnosu na placebo grupu, zapažen je statistički nesignifikantan ($p=0,06$) porast učestalosti kancera prostate kod ispitanika koji su primali samo vitamin E, ali ne i vitamin E + selen. U odnosu na ostale praćene ishode vezane za kancer, nije bilo trendova značajnosti razlika između grupa. Dodatno, zapažen je statistički nesignifikantan trend povećanja učestalosti dijabetesa melitusa tipa 2 kod pacijenata koji su primali selen, u poređenju sa placebo (relativni rizik 1,07; $p=0,16$) (7).

U slično dizajniranom istraživanju koje je obuhvatilo 14 641 muškarca lekara starosti 50 godina ili više, ispitani su efekti primene vitamina E (400 i.j. sintetskog α -tokoferola svaki drugi dan), vitamina C (500 mg dnevno) i njihove kombinacije, u poređenju sa placebo (*The Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial*). Primarni praćeni ishodi bili su kancer prostate i ukupni kancer, a prosečno vreme praćenja 8 godina. Analizirana je i pojava drugih čestih kancera: kolorektalnog, kancera pluća, mokraćne bešike, pankreasa, limfoma, leukemije, melanoma, kao i ukupni mortalitet. Prethodni kancer nije bio kriterijum za isključivanje, tako da je 1307 ispitanika imalo ovu bolest u anamnezi. Ni po jednom od praćenih parametara nije bilo statistički

značajnih razlika između tretmana, niti su uočeni signali o potencijalnoj štetnosti dugotrajne primene vitamina E i C (8).

U okviru projekta *Women's Health Initiative* sprovedena je randomizovana dvostruko slepa studija u kojoj je 18 176 žena u postmenopauzalnom periodu (50-79 godina života) primalo 500 mg kalcijuma u obliku kalcijum-karbonata i 200 i.j. vitamina D₃ dvaput dnevno, a 18 106 žena odgovarajući placebo tretman u proseku tokom 7 godina. U periodu praćenja, detektovano je 168 invazivnih kolorektalnih kancera u aktivnoj, i 154 u kontrolnoj grupi; odnos rizika je iznosio 1,08, interval poverenja 0,86 do 1,34, p=0,51). Analiza koja je isključila slučajeve prethodnog kolorektalnog kancera (36 žena u aktivnoj, i 38 u kontrolnoj grupi) dala je slične rezultate. Dodatno, nisu otkrivene razlike između dve grupe sa aspekta rizika ili koristi u uticaju na kardiovaskularne bolesti ili druge oblika kancera, pojavu polipa, kao ni na ukupni mortalitet. Jedini parametar u kome je dostignuta statistička značajnost bila je učestalost bubrežnih kamenaca: zabeleženo je 449 slučajeva u aktivnoj, a 381 slučaj u placebo grupi (odnos rizika 1,17, interval poverenja 1,02 do 1,34, p=0,02) (9).

Meta-analiza studija sa antioksidativnim vitaminima i mineralima (beta-karoten, vitamin A, vitamin C, vitamin E i selen) u prevenciji gastrointestinalnih kancera obuhvatila je podatke iz 20 randomizovanih ispitivanja sa ukupno 211 818 ispitanika. Ukupan efekat primene antioksidativnih suplemenata u poređenju sa placebom ili izostankom intervencije nije bio značajan (relativni rizik 0,94, interval poverenja 0,83 do 1,06). Međutim, utvrđena je velika heterogenost rezultata, koja je delom mogla biti posledica rizika od pristrasnosti: relativni rizik u studijama sa niskom pristrasnošću iznosio je 1,04 (interval poverenja 0,96 do 1,13), a u studijama za visokom pristrasnošću, 0,59 (interval poverenja 0,43 do 0,80). Drugim delom, heterogenost je poticala od razlika u tretmanu. Naime, pokazano je da beta-karoten u kombinaciji sa vitaminom A (relativni rizik 1,16, interval poverenja 1,09 do 1,23), kao i vitamin E (relativni rizik 1,06, interval poverenja 1,02 do 1,11) značajno povećavaju mortalitet, dok je selen, na osnovu 5 ispitivanja od kojih su 4 bila opterećena velikim rizikom od pristrasnosti, pokazao značajan protektivni efekat na pojavu gastrointestinalnog kancera (relativni rizik 0,59, interval poverenja 0,46 do 0,75); autori su zaključili da potencijalni preventivni efekat selena treba proveriti u daljim adekvatno sprovedenim randomizovanim ispitivanjima (10).

Prevenција kardiovaskularnih bolesti/ kardiovaskularnih događaja

U randomizovanom dvostuko slepom ispitivanju koje je uključilo 9541 pacijenta koji su u trenutku početka studije imali kardiovaskularnu bolest (koronarna arterijska bolest, cerebrovaskularna bolest, periferna vaskularna bolest, hipertenzija) ili dijabetes, u faktorskom dizajnu 2x2 primenjivani su 400 i.j. vitamina E ili placebo, zajedno sa inhibitorom angiotenzin konvertujućeg enzima ramiprilom ili placebo (The Heart Outcomes Prevention Evaluation, HOPE studija). Kao primarni, praćen je ishod koji je sumarno obuhvatao infarkt miokarda, moždani udar i smrt usled kardiovaskularnih uzroka. U sekundarne ishode spadali su nestabilna angina pektoris, kongestivna srčana insuficijencija, revaskularizacija ili amputacija, smrt bez obzira na uzrok, komplikacije dijabetesa i kancer. Ukupno 772 od 4761 pacijenta koji su primali vitamin E (16,2%), i 739 od 4780 ispitanika u placebo grupi (15,5%) doživelo je neki primarni kardiovaskularni događaj (relativni rizik 1,05, interval poverenja 0,95 do 1,16, $p=0,33$). Statističke značajnosti nije bilo ni pri analizi praćenih primarnih ili sekundarnih ishoda pojedinačno. Kombinovana analiza proporcije pacijenata koji su imali bilo primarni bilo sekundarni događaj pokazala je nesignifikantno višu stopu kod pacijenata koji su primali vitamin E (1630 slučajeva u odnosu na 1576 u placebo grupi; relativni rizik 1,05, interval poverenja 0,98 do 1,13, $p=0,14$) (11).

Kao posebno aktuelno polje istraživanja u oblasti kardiovaskularne patologije, izdvaja se uloga subkliničke deficijencije vitamina D, za koju se procenjuje da postoji kod 30%-50% opšte populacije. Naime, ovo stanje predisponira ushodnu regulaciju sistema renin-angiotenzin-aldosteron i razvoj hipertrofije leve komore i glatkih mišića krvnih sudova (12). Postoje podaci iz malog randomizovanog placebo-kontrolisanog ispitivanja (pacijenti sa dijabetes melitusom tipa 2 u zimskim mesecima u Škotskoj; 34 ispitanika završilo studiju) da pojedinačna doza od 100 000 i.j. vitamina D₂ smanjuje nakon 8 nedelja sistolni krvni pritisak za čak 14 mm Hg i značajno poboljšava funkciju endotela, praćeno preko protoka krvi u podlaktici (13). Ipak, tek se očekuju rezultati velikih randomizovanih kontrolisanih ispitivanja koji bi utvrdili realan značaj statusa vitamina D za kardiovaskularno zdravlje (12).

Prevenција fraktura

U randomizovanoj dvostruko slepoj studiji u okviru projekta *Women's Health Initiative* (opisano u poglavlju *Prevenција kancera: 18 176 žena u postmenopauzalnom periodu primalo 1000 mg kalcijuma u obliku kalcijum-*

karbonata i 400 i.j. vitamina D₃, a 18 106 žena odgovarajući placebo tretman), praćena je pojava fraktura i gustina kostiju. U aktivnoj grupi je utvrđena za 1,06% veća gustina kostiju, što je statistički značajan efekat. Tokom 7 godina praćenja zapažene su 2102 frakture (uključujući 175 fraktura kuka) kod žena koje su primale kalcijum i vitamin D, a 2158 fraktura, uključujući 199 fraktura kuka, u placebo grupi. Odnosi rizika za pojavu fraktura, za ceo analizirani period, nisu pokazali značajnost razlike: 0,88 za frakture kuka (interval poverenja 0,72 do 1,08), 0,90 za frakture kičmenih pršljenova (0,74 do 1,10), i 0,96 za ukupne frakture (0,91 do 1,02). Međutim, kada su u obzir uzeti samo podaci za ispitanice koje su ispunile unapred zadati kriterijum komplikacije (uzimanje najmanje 80% predviđenog tretmana), odnos rizika za frakture kuka je dostigao statističku značajnost (0,71, interval poverenja 0,52 do 0,97). Kao što je napred opisano, studija je pokazala povećanje rizika od pojave bubrežnih kamenaca (14).

Sistematski pregled i meta-analiza sprovedeni 2006. godine utvrdili su da je publikovano ukupno 7 randomizovanih kontrolisanih ispitivanja primene vitamina K u prevenciji fraktura sa, u zbiru, po 441 ispitanikom u aktivnoj i kontrolnoj grupi. U svim slučajevima, ispitivanja su sprovedena u Japanu, a kao aktivni tretman, u trajanju od najmanje 6 meseci, korišćen je menahinon, predstavnik serije vitamina K₂. Zbirna statistička analiza je pokazala značajno manje fraktura kičmenih pršljenova (odnos šansi 0,40, interval poverenja 0,25 do 0,65), fraktura kuka (odnos šansi 0,23, interval poverenja 0,12 do 0,47) i nevertebralnih fraktura (odnos šansi 0,19, interval poverenja 0,11 do 0,35) kod pacijenata koji su primali vitamin K, u odnosu na kontrolnu grupu. Autori su zaključili da je pre preporuke za rutinsku prevenciju fraktura vitaminom K potrebno sprovesti jednu veliku randomizovanu kontrolisanu studiju u kojoj bi frakture bile primarni praćeni ishod (15).

Prevencija kognitivnog oštećenja, uključujući Alzheimerovu bolest

Sistematski pregled randomizovanih kontrolisanih ispitivanja primene vitamina E u poređenju sa placebo kod pacijenata sa Alzheimerovom bolešću ili blagim kognitivnim oštećenjem sproveden 2008. godine pokazao je da postoji samo po jedna studija koja ispunjava postavljene kriterijume za uključivanje. U ispitivanju koje je obuhvatilo pacijente sa umereno teškom Alzheimerovom bolešću, kao primarni ishod je praćeno vreme do pojave prvog od četiri događaja: smrt, institucionalizacija, gubitak dve od tri osnovne aktivnosti svakodnevnog života i teška demencija. Broj pacijenata kod kojih se javio primarni ishod u toku 2 godine praćenja bio je manji kod pacijenata koji su primali vitamin E (45/77, 58%) nego placebo (58/78, 74%); odnos šansi je

bio 0,49, interval poverenja 0,25 do 0,96. Istovremeno, kod pacijenata u aktivnoj grupi je bilo značajno više padova (12 prema 4 u kontrolnoj grupi; odnos šansi 3,07, interval poverenja 1,09 do 8,62. U studiji koja je poredila progresije blagog kognitivnog oštećenja do Alzheimerove bolesti kod 257 pacijenata koji su primali vitamin E (2000 i.j. dnevno) i 259 pacijenata u placebo grupi nije bilo značajnih razlika ni sa aspekta primarnog ishoda ni pri analizi neželjenih događaja (16).

U dvostruko slepom ispitivanju koje je uključilo 409 pacijenata sa blagom do umerenom Alzheimerovom bolešću, 60% ispitanika je tokom 18 meseci primalo 5 mg folne kiseline, 25 mg vitamina B₆ i 1 mg vitamina B₁₂, a 40% ispitanika placebo tretman. Randomizacija je sprovedena s nejednakim brojem po grupama u cilju povećanja uključivanja pacijenata u ispitivanje. Studiju je završilo 202 ispitanika u aktivnoj i 138 u placebo grupi. Očekivano, visoke doze vitamina B grupe dovele su do značajnog smanjenja koncentracije homocisteina, aminokiseline koja u povišenim koncentracijama može da doprinese patogenetskim procesima kod Alzheimerove bolesti, vaskularnim i direktnim neurotoksičnim mehanizmima („homocisteinska hipoteza demencije“). Međutim, nije bilo razlike u promenama na kognitivnoj subskali *Alzheimer Disease Assessment* skale (ADAS-cog), čija je vrednost menjana s prirastom od 0,372 jedinica mesečno u placebo grupi, a 0,401 jedinica u aktivnoj grupi (p=0,52). Razlika između 2 grupe u primarnom praćenom parametru nije nađena ni kada je analiza sprovedena sa ispitanicima koji nisu uzimali multivitaminske preparate, iako je kod njih smanjenje koncentracije homocisteina bilo veoma izraženo (za 31%). Sa bezbednosnog aspekta, kod pacijenata koji su primali vitamine grupe B zapažena je veća učestalost neželjenih događaja koji uključuju depresiju (17).

Neonatalna suplementacija i prevencija mortaliteta i morbiditeta kod male dece

Sistematski pregled i meta-analiza randomizovanih placebo-kontrolisanih ispitivanja uticaja primene sintetskog vitamina A kod novorođenčadi (prvi mesec života) sprovedeni 2009. godine otkrili su ukupno 6 studija koje su odgovarale zadatim kriterijumima. Sve studije su sprovedene u zemljama u razvoju (u Aziji i Africi), a primenjene kumulativne doze vitamina A su iznosile ≤50 000 i.j. Analiza nije našla uverljive dokaze za smanjenje rizika od smrtnog ishoda u toku prve godine života (relativni rizik 0,92, interval poverenja 0,75 do 1,12, p=0,39), kao ni za povećanje rizika od ranih neželjenih efekata, uključujući ispušćenje fontanele (relativni rizik 1,16, interval poverenja 0,81 do 1,65, p=0,42). Nije bilo razlika u učestalosti dijareje, kašlja ili curenja nosa, infekcije uha, groznice ili povraćanja, ali je uočeno povećanje rizika od akutne

respiratorne infekcije ili teškoća sa disanjem kod novorođenčadi koja su primala vitamin A; istovremeno, ova deca su ređe donošena u pedijatrijsku ambulantu (18).

U zaključku, prikazani rezultati, iako predstavljaju samo jedan segment istraživanja primene vitamina i minerala u prevenciji bolesti, ukazuju na neophodnost velikog opreza pri razmatranju preporuka o korišćenju proizvoda sa vitaminima i mineralima u preventivne svrhe, ukoliko uverljivi rezultati kliničkih ispitivanja nisu dostupni. Ukoliko postoje odgovarajuća randomizovana kontrolisana ispitivanja koja su dala neutralne nalaze („nulti rezultati”), treba biti svestan nemogućnosti generalizacije - ne mogu se isključiti protektivni efekti u pojedinim subpopulacijama ili mogućnost dobijanja drugačijih rezultata u dužem periodu primene ili sa drugim dozama ili drugim formulacijama vitamina i minerala - ali i činjenice da su takva istraživanja najznačajnija za donošenje preporuka i stavova utemeljenih na dokazima. Sa rezultatima ovakvih ispitivanja, bez obzira na ishode, nužno treba da budu upoznati i stručna javnost i potencijalni korisnici. Na poseban oprez treba da upute nalazi rigorozno sprovedenog sistematskog pregleda i meta-analize koju su Bjelaković i saradnici publikovali 2007. godine (19), a koja je obuhvatila rezultate iz 68 randomizovanih kontrolisanih ispitivanja sa 232 606 učesnika. Naime, analiza svih studija sa antioksidativnim vitaminima i mineralima (beta-karoten, vitamin A, vitamin C, vitamin E i selen) u primarnoj i sekundarnoj prevenciji bolesti pokazala je da nema razlike između aktivne i placebo ili ne-interventne grupe sa aspekta mortaliteta (relativni rizik 1,02, interval poverenja 0,98 do 1,06). Međutim, kada su u analizu uzeta samo ispitivanja čiji je dizajn obezbeđivao nisku pristrasnost (47 studija sa 180 938 ispitanika), utvrđeno je da antioksidativni suplementi značajno povećavaju mortalitet (relativni rizik 1,05, interval poverenja 1,02 do 1,08). Dodatno, pokazano je da beta-karoten (relativni rizik 1,07, interval poverenja 1,02 do 1,11), vitamin A (relativni rizik 1,16, interval poverenja 1,10 do 1,24) i vitamin E (relativni rizik 1,04, interval poverenja 1,01 do 1,07) značajno povećavaju mortalitet; efekat vitamina C i selen na mortalitet nije utvrđen.

Literatura:

1. Mason P. One is okay, more is better? Pharmacological aspects and safe limits of nutritional supplements. *Proc Nutr Soc* 2007; 66: 493-507.
2. British National Formulary 57. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2009.
3. Sporn MB. Combination chemoprevention of cancer. *Nature* 1980; 287: 107-8.
4. Peto R, Doll R, Buckley JD, Sporn MB. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 1981; 290: 201-8.
5. Douglas RM, Hemilä H, Chalker E, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD000980.
6. Li-Ng M, Aloia JF, Pollack S, Cunha BA, Mikhail M, Yeh J, Berbari N. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections. *Epidemiol Infect* 2009 Mar 19: 1-9 [Elektronski dostupno pre štampanog izdanja].
7. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009; 301: 39-51.
8. Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 52-62.
9. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ et al.; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 684-96.
10. Bjelaković G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD007176.
11. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 154-60.
12. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1949-56.
13. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med* 2008; 25: 320-5.
14. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-83.

15. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, Shearer MJ, Gilbody S, Torgerson DJ. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1256-61.
16. Isaac MG, Quinn R, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD002854.
17. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Diaz-Arrastia R, van Dyck CH, Weiner MF, et al.; Alzheimer Disease Cooperative Study. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 1774-83.
18. Gogia S, Sachdev HS. Neonatal vitamin A supplementation for prevention of mortality and morbidity in infancy: systematic review of randomised controlled trials. *Br Med J* 2009 Mar 27 [Elektronski dostupno pre štampanog izdanja].
19. Bjelaković G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 297: 842-57.

Vitamins and minerals in the prevention of disease: the evidence

Miroslav M. Savić

Institute of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

A huge number of experimental results and the observations of epidemiological studies have opened wide possibilities of the use of vitamins and minerals in primary and secondary prevention of disease. This kind of health care concept, backed by media and marketing campaign, has been thoroughly established in general population. The randomized controlled double-blind trials possess the highest value in hierarchy of evidence for claims on the efficacy and safety of a treatment. Such investigations of the use of vitamins and minerals in disease prevention (cancer, cardiovascular diseases, respiratory infections, fractures, dementia, neonatal morbidity) have mostly produced, up to date, the null results. The obtaining of the affirmative results of preventive effects of vitamins and minerals, in the settings of the lack of clear deficiency, appears to be an exception needed to be revealed, but not a rule ready to be confirmed. Furthermore, the results of meta-analyses which show that the use of certain antioxidant vitamins (vitamin A, beta-carotene and vitamin E) may be associated with an increase in mortality in comparison with the control group ask for an additional attention.

Keywords: randomized controlled trials, cancer,
cardiovascular diseases, fractures
