

Vitamiineista haittaa vai hyötyä?

Tanskalainen tutkija Bjelakovic työtovereineen on äskettäin ”The Journal of the American Medical Association” lehdessä (JAMA) julkaissut katsauksen jossa tutkittiin antioksidanttien käytön vaikutusta kokonaiskuolleisuuteen. Tutkimuksen tiivistelmäosaa on laajalti ollut esillä julkisuudessa ilman koko artikkelin tarkempaa analyysiä. Mitä julkaisussa itse asiassa tuotiin esille?

Tarkoitus

Tutkimuksen tarkoituksena oli tilastollisin menetelmin selvittää onko mahdollista vaikuttaa kokonaiskuolleisuuteen käyttämällä beetakaroteenia, A-, E- ja C-vitamiinia sekä seleeniä lisäravinteena. Tämä katsaus perustuu jo aikaisemmin julkaistuihin tutkimuksiin.

Tausta ja tutkimusasetelma

Arvostetussa lääketieteellisessä JAMA-lehdessä helmikuussa 2007 julkaistu tutkimus on niin kutsuttu meta-analyysi, jossa on pyritty yhdistämään aikaisemmin tehtyjen tutkimusten tuloksia. Tarkasteluun on siis hyväksytty toisistaan suuresti poikkeavia tutkimuksia, joissa on käytetty eri antioksidantteja ja antioksidanttimääriä sekä niiden yhdistelmiä. Myös tutkimusasetelmat poikkeavat toisistaan. Osa tutkimuksista on tehty terveellä väestöllä (21 tutkimusta) ja osa eri sairauksista kärsivillä potilasryhmillä (47 tutkimusta, joista 11 mahan ja suolistokanavan syöpätutkimusta, 9 sydän- ja verisuonitautien tutkimusta, 6 neurologista tutkimusta, 5 silmätutkimusta, 5 ihotautitutkimusta, 2 reumatologista tutkimusta, 1 munuaissyöpätutkimus, 1 sisäeriterauhastutkimus, 7 ei määriteltyä tutkimusta). Asetelma oli ”vain kuolema ratkaisee”, toisin sanoen tutkijat eivät ole eritelleet mihin potilaat tai koehenkilöt ovat kuolleet. Potilaiden/koehenkilöiden käyttämiä muita lääkkeitä ei myöskään ole huomioitu.

Alkuperäisistä 16,111 tarkastetuista julkaisuista 14,910 karsittiin pois jo tutkimuksen alkuvaiheessa ilman tarkempia selvityksiä. Jäljelle jäi 1201 tutkimusta jotka käsittelivät 815 kliinistä tutkimusta. Näistä 747 tutkimusta ei katsottu täyttävän tutkijoiden asettamia tieteellisiä kriteereitä vaan ainoastaan 68 hyväksyttiin mukaan lopulliseen tutkimukseen. Näistä 47 tutkimusta katsottiin olevan nk. ”low-bias”- ja 21 ”high-bias”- tutkimusta.

Tarkastelun kohteeksi hyväksytyt julkaisut on siis jaoteltu kahteen ryhmään: korkean painoarvon (low-bias risk = aiheuttavat lopullisessa tilastokäsittelyssä vähemmän virhearviointeja) ja matalan painoarvon tutkimuksiin (high-bias risk = voisivat tutkijoiden mukaan johtaa virhearviointeihin). Korkean painoarvon tutkimuksia on loppuarvioinnissa painotettu enemmän. Tätä voisi kuvata siten, että jos kahdessa tutkimuksessa saadaan vastakkaiset tulokset, niin korkean painoarvon tutkimus, joka osoittaisi kuolleisuuden lisääntyneen antioksidanttien käytön aikana, kumoaisi täysin sellaisen matalan painoarvon tutkimuksen, joka osoittaisi antioksidanttien vähentävän yhtä paljon kuolleisuutta. Koska ne painoarvoltaan ovat erilaisia, loppupäätelmä olisi, että tilastollisesti kuolleisuus lisääntyi. Tutkijat eivät ole ilmoittaneet, millä perusteilla he ovat jakaneet yksittäiset tutkimukset korkea- tai matala-arvoisiin, vaan viittaavat vain korkeaan (low-bias risk, high methodological quality) ja matalaan (high-bias risk, low methodological quality) metodologiseen laatuun. Subjektiiiviset valintakriteerit

perustuivat kolmen artikkelikirjoittajien omaan arviointiin. Valintoja tehdessään heillä oli jo tiedossa yksittäisten tutkimusten lopputuloksia. Hyväksymiskriteereillä ja jako mataliin ja korkean painoarvon tutkimuksiin on loppupäätelmään hyvin suuri vaikutus.

Suurin tarkastelun kohteeksi otettu tutkimus oli preventiotutkimus ja siihen osallistui 39876 ihmistä (Lee et al. 2005). Pienin tutkimus käsitti ainoastaan 24 diabetespotilasta (12 kontrollia ja 12 koepotilasta, Manuel-Y-Keenoy et al. 2004), jotka E- vitamiinin lisäksi saivat atorvastatiinia.

Koska potilasryhmien koot vaihtelivat suuresti pyrittiin tämä huomioimaan tilastollisesti käyttäen ns. Cochrane Collaboration menetelmää.

Omissa tutkimuksissaan kirjoittajat olivat jo aikaisemmin todenneet, että antioksidanttien annolla ei saavutettu toivottuja tuloksia mahan ja suolistokanavan syövässä, vaan antioksidanttien nauttiminen, seleeniä lukuun ottamatta, lisäsi kokonaiskuolleisuutta (all case mortality). Heillä oli siis määrätynlainen ennakkokäsitys tutkimustuloksesta.

Päätelmät

Julkaisun päätelmiä pitää tarkastaa kolmella eri tavalla.

1. Matalan ja korkean painoarvon tutkimukset kaikki yhdessä.
2. Matalan ja korkean painoarvon tutkimukset molemmat erikseen.
3. Käytetyt antioksidantit yhdessä ja erikseen korkean ja matalan painoarvon tutkimuksissa.

Matalan ja korkean painoarvon tutkimukset yhdessä

Kun kaikki tutkimukset yhdistettiin, **ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa kokonaiskuolleisuudessa**. Riskisuhde (RR) oli 1.02 ja luottamusväli (LV) 95% varmuudella oli 0.98 – 1.06.

Matalan ja korkean painoarvon tutkimukset molemmat erikseen

Kun tutkimusryhmiä tarkasteltiin kukin erikseen, huomattiin, että korkean painoarvon omaavassa ryhmässä antioksidanttien käyttö oli aiheuttanut tilastollisesti merkittävän kuolleisuuden lisäyksen (RR 1.05; 95% LV 1.02-1.08). Todettiin siis noin **5% nousu kokonaiskuolleisuudessa**. Matalan painoarvon tutkimuksissa todettiin kokonaiskuolleisuuden tilastollisesti **merkittävästi vähentyneen (RR 0.91, 95% LV 0.83-1.00)**. **Vähenneminen oli 9%. Ryhmien välillä oli siten tilastollisesti merkittävä ero.**

Tulokset selittävät sen, että kun molemmat ryhmät yhdistetään, ei saadakaan merkittävää eroa verrokki- ja hoitoryhmien välillä. Kuten muistamme tutkijat painottivat enemmän korkean painoarvon ryhmää, joten vaikka toisessa ryhmässä saatiin 9 % (kontra 5% nousu) lasku kuolleisuudessa, niin tulos ei heidän mukaansa ole merkittävä.

Käytetyt antioksidantit yhdessä ja erikseen korkean ja matalan painoarvon tutkimuksissa

Seuraavaksi tarkasteltiin antioksidanttien käytön vaikutusta. Ensin analysoitiin jokainen vitamiini erillisenä ja sitten yhteisvaikutusta muiden antioksidanttien kanssa. Lopuksi tutkijat vielä tekivät uuden riskiarvioinnin, jossa matalan painoarvon tutkimukset sekä seleeni oli poistettu tutkimusmateriaalista. Näin saatiin jokaisen tutkittavan aineen kohdalla neljä riskianalyyysiä (taulukko 1)

Taulukko 1

Tutkittava aine	Riskisuhde	
Beetakaroteeni yksin (molemmat ryhmät yhdistetty)	1.06	Merkittävä riskin nousu
Beetakaroteeni kombinoituna (molemmat ryhmät yhdistetty)	1.01	Ei merkitsevä
Beetakaroteeni yksin tai kombi- naationa (molemmat ryhmät yhdistetty)	1.01	Ei merkitsevä
Beetakaroteeni yksin tai kombi- noituna, kun seleeni ja matalan paino- arvon tutkimukset poistettu	1.07	Merkittävä riskin nousu
Vitamiini A yksin merkittävä riskin nousu (molemmat ryhmät yhdistetty)	1.18	Luotettavuusväli niin suuri että tulos ei ole merkitsevä (0.84-1.68)
Vitamiini A kombinoituna (molemmat ryhmät yhdistetty)	1.03	Ei merkitsevä. Luottamusväli suuri
Vitamiini A yksin tai kombi- naationa (molemmat ryhmät yhdistetty)	1.05	Ei merkitsevä. Luottamusväli suuri
Vitamiini A yksin tai kombi- noituna, kun seleeni ja matalan paino- arvon tutkimukset poistettu	1.16	Merkittävä riskin nousu
Vitamiini E yksin (molemmat ryhmät yhdistetty)	1.02	Ei merkitsevä
Vitamiini E kombinoituna (molemmat ryhmät yhdistetty)	1.01	Ei merkitsevä.
Vitamiini E yksin tai kombi- naationa (molemmat ryhmät yhdistetty)	1.01	Ei merkitsevä.

Vitamiini E yksin tai kombi- noituna kun seleeni ja matalan paino- arvon tutkimukset poistettu	1.04	Merkittävä riskin nousu
Vitamiini C yksin (molemmat ryhmät yhdistetty)	0.88	Ei merkitsevä
Vitamiini C kombinoituna (molemmat ryhmät yhdistetty)	0.97	Ei merkitsevä.
Vitamiini C yksin tai kombi- naationa (molemmat ryhmät yhdistetty)	0.97	Ei merkitsevä.
Vitamiini C yksin tai kombi- noituna, kun seleeni ja matalan paino- arvon tutkimukset poistettu	1.06	Ei merkitsevä. Luottamusväli suuri
Seleeni yksin (molemmat ryhmät yhdistetty)	0.88	Ei merkitsevä
Seleeni kombinoituna (molemmat ryhmät yhdistetty)	0.90	Ei merkitsevä.
Seleeni yksin tai kombi- naationa (molemmat ryhmät yhdistetty)	0.91	Merkittävä lasku Luottamusväli pieni
Seleeni yksin tai kombi- noituna ,kun matalan paino- arvon tutkimukset poistettu	0.90	Merkittävä lasku. Luottamusväli pieni

Taulukkoa tarkasteltaessa käy ilmi, että **vain beetakaroteeni yksin** näyttäisi aiheuttavan kokonaiskuolleisuuden nousua. Beetakaroteenin kohdalla yhdessä muiden antioksidanttien kanssa sekä vitamiinien A ja E kohdalla saadaan tilastollinen merkittävyys vasta **sen jälkeen, kun analyyseistä poistetaan seleenin sekä matalan painoarvon ryhmän vaikutus** (yhteensä kolme tilastollista merkintää). Kaikkiaan tehtiin siis **20** eri statistista analyysiä ja niistä **vain 4** osoitti kuolleisuuden nousevan, tosin vasta sen jälkeen, kun analyyseistä oli karsittu pois kaikki mahdolliset positiiviset vaikutukset. **Neljässätoista ei nähty mitään vaikutusta ja kahdessa kuolleisuus näytti laskevan (seleeni)**. Tosin tutkijat ovat sitä mieltä, että seleenin ja C- vitamiinin kohdalla tulokset eivät ole luotettavia, vaan tarvitaan lisää tutkimusta. Ilmeisesti tämä siksi, että tulokset vahvistivat ainakin seleenin kohdalla sen, että seleenin anto vähensi kokonaiskuolleisuutta. Muutoin tutkijat ovat ilmeisen vakuuttuneet, että vitamiineista ei ole hyötyä, vaan ne lisäävät kokonaiskuolleisuutta.

Pohdintaa

Kuten edellä käy ilmi tutkimuksessa, on vakavia puutteita ja se on ilmeisen tarkoitustenhakuinen. Vakavimmat puutteet liittyvät tutkimusten hyväksymis/hylkäämiskriteereihin sekä siihen miten tutkimuksia on painotettu. Mukaan hyväksytyjen tutkimusten valinta suoritti tutkijat itse. Heillä oli tiedossa tutkimusten

lopputulokset, seikka joka on saattanut vaikuttaa selektioon. Kun kaikki tutkimukset tarkastetaan tasavertaisina ei ollut mahdollista todeta tilastollista merkitystä verrokki ja kokeiden välillä. Vasta tulosten tilastokäsittelyn jälkeen saatiin ero. Valitettavaa on, että sen saama julkisuus ei perustu tarkkaan analyysiin siitä, mitä itse asiassa ”jutussa” on kirjoitettu. Nyt on tehty näyttäviä kirjoituksia antioksidanttien vaaroista, kun todellisuudessa tämä tutkimus vahvistaisi sen seikan, että **beetakaroteeni yksin** tilastojen valossa voi lisätä kokonaiskuolleisuutta. Meta-analyysistä ei käy ilmi onko täytetty beetakaroteeni ollut synteettinen vai luonnollinen. E vitamiinilla tarkoitetaan lukuisia rasvaliukoisia antioksidantteja kuten tokoferoleja ja tokotrienoleja . Tutkimuksesta ei käy ilmi mitä E vitamiinipreparaattia yksittäisessä osatutkimuksessa on käytetty joten E vitamiinin vaaroista ei itse asiassa voi varmuudella vetää yllämainittua johtopäätöstä.

Samassa JAMA-lehdessä on julkaistu meta-analyysi lääkeaineiden vakavista sivuvaikutuksista ja niistä aiheutuneista ennenaikaisista kuolemista amerikkalaisten sairaalapotilaiden keskuudessa. Tasapuolisuusperiaatetta noudattaen olisi toivonut, että tämäkin näkökohta olisi otettu huomioon. Lazaroun et al. julkaisemassa tutkimuksessa todettiin, että 6.7% sairaalapotilaista sai vakavia sivuvaikutuksia eri lääkkeistä ja 0.32%:ssa sivuvaikutukset johtivat kuolemaan. Vuonna 1994 arvioitiin, että Amerikassa 2.216.000 sairaalapotilasta sai vakavia sivuvaikutuksia lääkkeistä ja 106000 potilasta kuoli niihin. Tilastojen valossa lääkkeiden aiheuttamat kuolemat olivat Amerikassa neljänneksi – kuudenneksi yleisin kuolinsyy. Luonnollisesti lääkkeistä on paljon hyötyä ja niiden merkitys kansanterveydelle on kiistaton. Sama koskee antioksidantteja. Kysymys onkin riskiarvioinnista ja ainakin tämän julkaisun valossa voidaan sanoa että antioksidantit eivät lisää kuolleisuusriskiä. On myös mahdollista että mikäli antioksidantteja ei käytettäisi niin laajalti kun niitä tosiasiallisesti käytetään kokonaiskuolleisuus olisi korkeampi. On melko varmaa että, koska antioksidanttien pitoisuuksia verestä on mitattu erittäin harvassa tutkimuksessa, molemmissa ryhmissä on potilaita jotka eivät ole ilmoittaneet mitä lisäravinteita he ovat käyttäneet.

Kun Jason Lazaroun (JAMA 1998) tutkimukset otetaan huomioon ja kun emme tiedä mitä lääkkeitä potilasryhmät Göran Bjelakovicin (JAMA 2007) julkaisussa ovat käyttäneet, on hyvin vaikea arvioida potilaiden todellisia kuolinsyitä. Tämä vähentää entisestään Bjelakovicin et al. julkaisun tieteellistä arvoa. Voidaankin hyvällä syyllä kysyä kenen etuja Bjelakovicin julkaisu itse asiassa ajaa?

Viiiteet

Bjelakovic 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 Feb 28;297(8):842-57

Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Jul 6;294(1):56-65

Manuel-Y-Keenoy B, Vinckx M, Vertommen J, Van Gaal L, De Leeuw I. Impact of Vitamin E supplementation on lipoprotein peroxidation and composition in Type 1 diabetic patients treated with Atorvastatin. *Atherosclerosis*. 2004 Aug;175(2):369-76

Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998 Apr 15;279(15):1200-5

Kaj Mahlberg, tutkija
Kruunuhaan Lääkärikeskus