

Kosttillskott

Kunskapsöversikt

av Ulla Beckman Sundh, Helena Hallström, Cecilia Nälsén och Stina Wallin



Innehåll

Sammanfattning	4
Summary.....	5
Förord	6
Inledning	7
Situationer och omständigheter där konsumtion av kosttillskott är motiverat	8
Avgränsningar	8
Situationer eller omständigheter då vissa grupper kan behöva extra tillskott av vitaminer och mineraler	8
Vitamin D till småbarn	9
Vitamin D till övriga grupper	9
Järn till gravida.....	10
Järn till spädbarn med låg födelsevikt	10
Folat/folsyra till kvinnor som planerar graviditet	10
Vegetarianer/veganer	10
Övriga situationer/näringsämnen	11
Bakgrund till råden om försiktighet vid konsumtion av kosttillskott.....	12
Vitamin- och/eller mineralpreparat	12
Växtbaserade kosttillskott	12
Förväxlingsrisk	12
Kontaminationsproblem.....	13
Otillåtna substanser.....	13
Biverkningar.....	14
Kombinationseffekter mellan ämnen i kosttillskott och läkemedel	15
Några exempel på kända interaktioner mellan kosttillskott och läkemedel	16
Farmakokinetik	16
Påverkan på absorption.....	16
Påverkan på metabolism	16
Annat	17
Sammanfattning	17
Särskilda riskgrupper och substanser	18
Orsaker till ökad känslighet för substanser som kan förekomma i kosttillskott	18
Känsligt skede i utvecklingen.....	19
Gravida, deras foster och ammande kvinnor	19
Spädbarn.....	19

Barn och tonåringar	19
Äldre	20
Ökad känslighet till följd av vissa sjukdomar eller genetisk variation	20
Livsstilsfaktorer	21
Slutlig kommentar	21
Referenser	22

Sammanfattning

För att en produkt ska klassificeras som kosttillskott enligt EUs regelverk ska den utgöra en koncentrerad källa till näringsämnen eller andra ämnen med näringsmässig eller fysiologisk verkan. Verksamma substanser i kosttillskott kan bland annat vara vitaminer och mineraler, aminosyror, växter, och växtextrakt, fibrer, svampar och dess sporer, och ingredienser med animaliskt ursprung, t.ex. fiskolja. En varierad kost som täcker energibehovet och rekommendationerna för protein, kolhydrat och fett innehåller oftast också tillräckligt med vitaminer och mineraler. De flesta får i sig behovet av vitaminer och mineraler genom maten, men det finns några näringsämnen som det kan vara svårare att få tillräckligt av. Det gäller t ex näringsämnen som endast förekommer i ett begränsat antal livsmedel. Då vissa livsmedel utesluts beroende på intolerans/allergi eller att en ensidig diet följs kan intaget av vissa näringsämnen bli för lågt. Under en begränsad tid kan också vissa grupper ha ett ökat behov och behöva kosttillskott.

Eftersom kosttillskott utgör koncentrerade källor till näringsämnen eller andra ämnen är risken att konsumera mängder av enskilda substanser i skadliga doser betydligt större med kosttillskott jämfört med andra livsmedel. Förutom risken att få i sig skadliga mängder av ämnen finns också andra potentiella risker förknippade med olika typer av kosttillskott. I växtbaserade kosttillskott kan det vara svårt att säkerställa det faktiska innehållet då den kemiska sammansättningen kan variera både mellan växter och inom växten. Vidare finns också risk för förväxling av arter och för kontamination av annat växtmaterial. Vissa typer av kosttillskott, såsom bantningsprodukter eller potenshöjande preparat har i bland visat sig innehålla odeklarerade substanser, inklusive läkemedel, designersteroider och centralstimulerande substanser. Utöver biverkningar direkt orsakade av substanser i kosttillskott finns möjligheten att hälsoskadliga effekter uppstår till följd av interaktioner mellan farmakologiskt aktiva substanser i läkemedel och substanser i kosttillskott. Det finns därför anledning att vara försiktig med att kombinera kosttillskott med läkemedel, och att vid läkarbesök berätta inte bara om vilka läkemedel, utan även om vilka kosttillskott man tar.

Summary

A food supplement is within the EU defined as a concentrated source of nutrients or other substances with a nutritional or physiological effect. There is a wide range of ingredients that might be present in food supplements including, vitamins, minerals, amino acids, essential fatty acids, fiber and various plants and herbal extracts, fungi and spores thereof but also ingredients of animal origin e.g. fish oil. An adequate and varied diet can, under normal circumstances, provide all necessary nutrients in sufficient quantities. However, this ideal situation is not attained by all groups of the population or for all nutrients, particularly those found in a limited number of foods. Since some foods may be excluded from the diet due to intolerance/allergy or because of a particular diet the intake of certain nutrient may be too low. Specific groups in the population may also require food supplements during a limited time of their lives.

As food supplements constitute concentrated sources of nutrients or other ingredients, the risk of consuming substances in amounts that may pose a risk to the health is greater with food supplements than compared with other foods. In plant based food supplements for instance, it may be difficult to regulate the contents as the chemical composition may vary both within plants and between plants of the same species. Furthermore, there is also a risk of misidentification of species or contamination of unwanted plant material. Some food supplements, such as products intended for weight loss or for enhancing performance have in some instances been shown to contain undeclared substances including pharmaceuticals, designer steroids and CNS (central nervous system) stimulants.

In addition to side effects caused directly by substances in food supplements there is also the possibility of unsafe interactions between pharmacologically active substances and substances in food supplements. Therefore, caution should be exercised when combining prescribed drugs and food supplements and patients are advised to inform physicians about any use of drugs as well as of food supplements.

Förord

Livsmedelsverket arbetar för att skydda konsumenternas intressen genom att arbeta för säker mat och bra dricksvatten, att informationen om maten är pålitlig så ingen blir lurad och för att främja bra matvanor.

En av Livsmedelsverkets uppgifter är att ta fram och förvalta olika konsumentråd som rör livsmedel och dricksvatten. Råden baseras på vetenskapliga rön och behöver löpande uppdateras.

Livsmedelsverkets rapport nr 16 – 2017 om kosttillskott består av två delar, där del 1 är en riskhanteringsrapport och del 2 är en oberoende kunskapsöversikt.

I denna rapport del 2 redovisas en kunskapsöversikt som är uppdaterad utifrån aktuellt kunskapsläge i ämnet. Den har tagits fram och sammanställts av Livsmedelsverkets experter inom områdena nutrition och toxikologi.

Rapporten har tagits fram på beställning av Livsmedelsverkets Rådgivningsavdelning och omfattar en allmän beskrivning av olika faror som associerats med kosttillskott samt även en del där specifika frågeställningar besvaras. I kunskapsunderlaget ingår inte åtgärdsförslag till hur eventuella risker ska hanteras. Det redovisas i motsvarande riskhanteringsrapport.

Följande personer har arbetat med att ta fram denna rapport: Ulla Beckman Sundh (toxikolog), Helena Hallström (toxikolog), Cecilia Nälsén (nutritionist) och Stina Wallin (toxikolog). Per Bergman, avdelningschef på Risk- och nyttovärderingsavdelningen, har godkänt publicering av rapporten.

Livsmedelverket december 2017

Inledning

Syftet med denna rapport är att sammanställa en kunskapsöversikt för Livsmedelsverkets råd om risker med kosttillskott. I underlaget ingår en sammanfattning av några av de problem som associerats med kosttillskott som konsumeras i Sverige. Underlaget avser att belysa följande frågor från Rådgivningsavdelningen vid Livsmedelsverket;

- Finns det situationer och omständigheter där konsumtion av kosttillskott är motiverat, i så fall vilka?
Underlaget har sammanställts av nutritionist Cecilia Nälsén och kvalitetsgranskats av risk-och nyttovärderare Veronica Öhrvik.
- Beskriv bakgrunden till Livsmedelsverkets allmänna råd om försiktighet med olika typer av kosttillskott.
Underlaget har sammanställts av toxikolog Stina Wallin och kvalitetsgranskats av toxikolog Ulla Beckman Sundh och toxikolog Helena Hallström.
- Finns det några kända kombinationer av kosttillskott och läkemedel som är dokumenterat skadliga för hälsan?
Underlaget har sammanställts av toxikolog Ulla Beckman Sundh och kvalitetsgranskats av toxikolog Helena Hallström.
- Finns det några riskgrupper som ska vara särskilt uppmärksamma på risker med olika kosttillskott, i så fall vilka grupper och vilka kosttillskott?
Underlaget har sammanställts av toxikolog Helena Hallström och kvalitetsgranskats av toxikolog Ulla Beckman Sundh och toxikolog Stina Wallin.

Situationer och omständigheter där konsumtion av kosttillskott är motiverat

En varierad kost som täcker energibehovet och rekommendationerna för protein, kolhydrat och fett innehåller oftast också tillräckligt med vitaminer och mineraler. De flesta får i sig behovet av vitaminer och mineraler genom maten, men det finns några näringsämnen som det kan vara svårare att få tillräckligt av. Det gäller t ex näringsämnen som förekommer i ett begränsat antal livsmedel. Då vissa livsmedel utesluts beroende på intolerans/allergi eller att en ensidig diet följs kan intaget av vissa näringsämnen bli för låga. Under en begränsad tid kan vissa grupper ha ett ökat behov och behöva kosttillskott, t ex behov av D-droppar hos små barn.

Avgränsningar

Med kosttillskott avses i denna fråga vitaminer och mineraler.

Underlaget från Risk- och nyttovärderingsavdelningen omfattar fördelar för folkhälsan i den friska befolkningen och täcker inte in behandling med vitaminer/mineraler när det gäller sjukdomar. Flera vanliga läkemedel kan påverka absorption och omsättning av vitaminer och mineraler men ingår inte i underlaget. Dessa frågeställningar bör vara omhändertagna inom vården.

Fremst har NNR 2012 använts som referens i underlaget då dessa speglar nordiska förhållanden, men har kompletterats med ytterligare referenser där det varit relevant.

Situationer eller omständigheter då vissa grupper kan behöva extra tillskott av vitaminer och mineraler

Kosttillskott som det under begränsade perioder kan finnas behov av hos vissa grupper i befolkningen:

- D-droppar till småbarn
- Folsyra till kvinnor som planerar graviditet
- Järn till gravida
- Järn till spädbarn med låg födelsevikt

Personer som utesluter vissa livsmedelsgrupper kan behöva kosttillskott:

- Personer med allergier/intoleranser mot vissa livsmedel
- Veganer
- Vegetarianer

Personer med låga energiintag (<6.5 MJ/d) kan ha svårt att täcka behovet av vitaminer och mineraler via maten.

Personer som inte får solstrålning på huden kan behöva kosttillskott med vitamin D:

- Äldre eller sjuka personer som inte kommer utomhus (äldre har också sämre omvandling i huden)
- Personer som bär heltäckande klädsel och personer som av andra kulturella eller religiösa skäl inte nås av solljus.

Vitamin D till småbarn

Kunskapen om att spädbarn behöver tillskott av vitamin D är känd sedan många år tillbaka. Redan 1939 fanns anvisningar från Kungliga Medicinalstyrelsen om intag av torskleverolja från avvänjningen för att förhindra rakit (Kungliga Medicinalstyrelsen 1939). De flesta spädbarn får D-droppar och därför har rakit blivit sällsynt under de senaste 3-4 decennierna i Norden (NNR 2012). Hos spädbarn som inte fick D-droppar försämrades D-vitaminstatusen, mätt som koncentrationen av 25-hydroxyvitamin D i blodet, och hade sex veckor efter födelsen sjunkit till nivåer som uppmätts hos spädbarn som drabbats av rakit (Markestad 1983).

Många studier har sett en ökad risk för rakit hos spädbarn och barn vid låg vitamin D status (Lamberg-Allardt 2013). Resultat från studierna visar att det är svårt att sätta en exakt nivå där rakit uppkommer, men resultaten tyder på en hög ökad risk för rakit vid 25-hydroxyvitamin D koncentrationer i blodet under 27.5 nmol/l, men rakit har också uppkommit vid högre koncentrationer av 25-hydroxyvitamin D. Kalciumintaget kan också ha betydelse för vid vilken koncentration rakit kan uppkomma (NNR 2012). Baserat på den systematiska genomgången av studier rekommenderas i NNR 2012 supplement med 10 µg per dag till nyfödda från 1-2 veckors ålder upp till två år. I Livsmedelsverkets råd nämns att vissa barn behöver fortsätta med D-droppar även efter två år, t ex gäller det barn som har mörk hudfärg och att ett generellt råd är att i så fall fortsätta upp till fem år.

Vitamin D till övriga grupper

I NNR 2012 är det rekommenderade intaget 10 µg per dag för barn och vuxna (2-74 år), men då antas också viss utomhusvistelse. För personer med liten eller ingen solexponering är det rekommenderade intaget 20 µg per dag som kan uppnås genom mat kombinerat med ett kosttillskott med 10 µg eller enbart via maten genom att välja livsmedel med ett högt innehåll av vitamin D. Det rekommenderade intaget för personer som är 75 år och äldre är 20 µg per dag som kan uppnås genom att äta D-vitaminrika livsmedel som kan kombineras med kosttillskott om det behövs. Individer som har en hudpigmentering som gör att en mindre mängd vitamin D bildas kan behöva ett högre intag än 10 µg per dag.

Järn till gravida

NNR skriver att tillskott med järn från graviditetsvecka 18-20 kan ges (NNR 2012, Domellöf 2013). Antingen generellt med 40 mg järn per dag till alla gravida eller individuellt med 60 mg eller 40 mg järn per dag beroende på om ferritin i serum är lägre än 30 mg/l eller mellan 30 och 70 mg/l (mätt i tidig graviditet). Båda sätten förhindrar järnbrist och järnbristanemi hos mamman vid barnets födelse och upp till åtta veckor efter födelsen.

Järn till spädbarn med låg födelsevikt

Spädbarn med låg födelsevikt har ofta ett dåligt järnförråd vid födelsen och växer ofta fort och har därför en ökad risk för att utveckla järnbrist och järnbristanemi (Dewey 2007). NNR rekommenderar att spädbarn med låg födelsevikt (<2500 g) bör ges supplement med 1-2 mg järn per kilo från vecka 6 till åtminstone 6 månaders ålder (NNR 2012, Domellöf 2013).

Folat/folsyra till kvinnor som planerar graviditet

I NNR 2012 är det rekommenderade intaget av folat till kvinnor i barnafödande ålder 400 µg per dag, men ingen rekommendation om kosttillskott med folsyra ges i NNR. Detta skiljer sig från rekommendationen om D-vitamin till spädbarn där NNR rekommenderar tillskott av D-vitamin. Hanteringen hur denna målgrupp ska få i sig det rekommenderade intaget av folat skrivs det inget om i NNR. Livsmedelsverket har dock tagit beslut om ett råd om kosttillskott med folsyra till kvinnor som kan tänkas bli gravida.

Många studier har visat att en bra folatstatus hos gravida minskar risken för neuralrörsdefekter, (neural tube defect, NTD) hos fostret (NNR 2012, MRC Vitamin Study Research Group, 1991, Williams 2005, De Wals 2007, Wald 2001, Honein 2001, Ray 2002). Den vanligaste formen av neuralrörsdefekt är ryggmärgsbråck (SBU 2007). I NNR 2012 graderas den minskade risken för NTD som "convincing evidence" vid ett intag med folsyra på 400 µg/dag före graviditet och fram till den 12:e graviditetsveckan.

Flera länder har råd om folsyratillskott, vilka anger att den som planerar graviditet eller redan är gravid ska äta ett kosttillskott med 400 µg folsyra per dag fram till den tolfte graviditetsveckan (SBU 2007). SBU gjorde en utredning om folsyraberikning av mjöl 2007 där slutsaten blev att inte berika mjöl. Livsmedelsverket utredde därefter möjligheten med att dela ut gratis folsyrakosttillskott till kvinnor i barnafödande ålder, men finansiering för detta saknades och åtgärden genomfördes därför inte.

Vegetarianer/veganer

I och med att personer som äter vegetariskt eller veganskt utesluter vissa livsmedel finns en risk för att intaget av vissa näringsämnen blir lägre jämfört med en konventionell kost, men för andra näringsämnen kan intaget bli högre för vegetarianer/veganer. Följande rekommendationer tas upp i NNR 2012 för individer som äter vegetariskt/veganskt:

Vitamin B₁₂

B₁₂ finns nästan bara i animalier och därför bör veganer ta kosttillskott med B₁₂. Studier har visat att även vegetarianer ofta har låga B₁₂-nivåer (Pawlak 2013) och därför kan även personer som äter vegetariskt behöva överväga supplement med B₁₂.

Ammande som äter vegetariskt eller veganskt bör säkerställa att de får i sig rekommenderat intag av B₁₂ för att undvika brist för spädbarnet.

B₁₂-brist har upptäckts hos barn och vuxna som ätit veganskt under flera år och hos ammade spädbarn med mammor som äter veganskt utan B₁₂-berikade produkter eller kosttillskott med B₁₂ (Roed 2009, Pawlak 2013).

Järn

NNR nämner att veganer och vegetarianer kan få i sig för lite järn, men ingen mer specifik rekommendation ges.

Vitamin D

Personer som äter veganskt kan få i sig för lite vitamin D och kan behöva extra intag av vitamin D under hela året och personer som äter vegetariskt kan behöva komplettera med vitamin D under vintern. Om kosttillskott behövs beror på intaget av berikade produkter. I Sverige är en ökad berikning planerad där också produkter som riktar sig till veganer och vegetarianer ingår.

Barn och ungdomar

Barn och ungdomar som äter veganskt behöver tillskott av vitamin D och B₁₂ medan en bra sammansatt lakto-vegetarisk och lakto-ovo-vegetarisk mat kan tillgodose näringsbehovet för barn och ungdomar.

Övriga situationer/näringsämnen

NNR 2012 lyfter följande om idrottsmän och risk för låga järndepåer "...athletes, especially female athletes, are a groups that might deserve special attention with respect to their iron needs."

Angående jod nämner NNR 2012 att studier från Norge och Island har visat att gravida som utesluter eller har ett lågt intag av fisk- och skaldjur och/eller mejeriprodukter löper stor risk för ett för lågt jodintag.

Bakgrund till råden om försiktighet vid konsumtion av kosttillskott

I motsats till vad många tror behöver inte kosttillskott genomgå någon kvalitets- eller säkerhetskontroll av någon myndighet innan de sätts ut på marknaden. I Sverige behöver kosttillskott heller inte anmälas till någon myndighet före försäljningsstart, vilket innebär att varken Livsmedelsverket eller tillsynsmyndigheterna (i de flesta fall kommunerna) har någon heltäckande bild av vilka produkter eller ingredienser som finns på den svenska marknaden. Ingen svensk myndighet har alltså i uppgift att granska säkerheten av kosttillskott innan de marknadsförs och enligt den allmänna livsmedelslagstiftningen är det livsmedelsproducenten som ansvarar för att livsmedel är säkra.

Kosttillskott utgör koncentrerade källor till näringsämnen (vitaminer och mineraler), andra ämnen med näringsmässig verkan (t.ex. aminosyror och fettsyror) eller ämnen med fysiologisk verkan (t.ex. koffein) vilket gör det möjligt att konsumera mängder av enskilda ämnen i potentiellt skadliga doser, något som är avsevärt svårare att åstadkomma vid intag från vanlig mat.

Vitamin- och/eller mineralpreparat

Under de senaste åren har Livsmedelsverket kommit i kontakt med flera produkter med doseringar av vitaminer eller mineraler som vida överskrider de s.k. UL-värdena (upper limit) som tagits fram av EFSA (European Food Safety Authority). UL-värden avser det högsta dagliga intaget under lång tid vid vilka negativa hälsoeffekter hos friska vuxna är osannolika. När intaget överskrider UL-värdet ökar risken för biverkningar.

Växtbaserade kosttillskott

Växter kan producera en mängd aktiva substanser, men att säkerställa vilken växt eller växtedel som ett kosttillskott faktiskt innehåller (och i vilken mängd) kan vara svårt. Den kemiska sammansättningen kan variera stort inom växtens olika delar (Efsa, 2012) och eftersom halten av toxiska substanser i växtmaterial även naturligt varierar kan det förekomma stora skillnader i halter av aktiva substanser mellan olika batcher av samma preparat (Ko, 1999). I preparat som innehåller flera olika växter blir givetvis den kemiska sammansättningen än mer komplex. Det finns flera exempel på hur naturligt förekommande substanser i växtbaserade kosttillskott orsakat bl.a. leverskador hos konsumenter (Bunchorntavakul & Reddy, 2012).

Förväxlingsrisk

Vad gäller växtmaterial i kosttillskott kan användning av trivialnamn samt direktöversättningar innebära problem och svårigheter med att säkerställa det korrekta innehållet, eftersom trivialnamn kan stå för flera olika arter och direktöversättningar från andra språk kan ge helt fel namn på en växt. I Belgien rapporterades under åren efter 1993 mer än 100 fall av njurskador hos unga kvinnor som använde ett bantningsmedel som skulle innehålla *Stephania tetrandra*. I produkten förekom dock istället växten *Aristolochia fanchi*. Flera av de belgiska patienterna har

sedan dess utvecklat cancer, och dödsfall har förekommit (Vanherweghem et al., 1993; Vanhaelen et al., 1994; Nortier and Vanherweghem, 2002). Utöver fallen i Belgien finns det även rapporter om liknande fall från Frankrike (Pourrat et al., 1994), Japan (Ono et al., 1998), Spanien (Peña et al., 1996) och Storbritannien (Lord et al., 1999).

Kontaminationsproblem

Utöver potentiellt riskabla substanser som förekommer naturligt i växten kan kontamination av annat växtmaterial också förekomma, bl.a. finns rapporterade fall där grekisk fingerborgsblomma (*Digitalis lanata*) (som innehåller digoxin) kontaminerat ett parti groblad i en örtblandning (Slifman et al., 1998). Ett annat exempel på kontamination av annat växtmaterial är levertoxiska pyrrolizidinalkaloider som förekommer naturligt i vissa växter och som detekterats i bl.a. örttéer och vissa växtbaserade kosttillskott (Mulder et al., 2015). I växtbaserade preparat har man dessutom påvisat kontamination med flera andra olika substanser, bl.a. tungmetaller. De metaller som oftast återfinns är kvicksilver, arsenik och bly, men även kadmium, koppar och tallium (Zhang et al., 2012). Framför allt tycks detta förekomma i TCM (traditional Chinese medicine)-preparat och indiska ayurveda-preparat, men även örtprodukter från andra delar av världen har rapporterats innehålla höga halter av metaller (Zhang et al., 2012).

Otillåtna substanser

Inte sällan marknadsförs kosttillskott som ”helt naturliga” och tillverkarna framhåller att det därför är riskfritt att konsumera dem. Men laboratorieanalyser har visat att kosttillskott varken behöver vara naturliga eller riskfria att konsumera. Att bantningspreparat kan innehålla odeklarerade läkemedelssubstanser är välkänt och visas bland annat i analyser av importerade bantningsprodukter som Läkemedelsverket och Tullverket regelbundet genomför (Läkemedelsverket 2012, 2016; Tullverket 2016) och många fall finns rapporterade internationellt (Lai et al., 2006, Tang et al., 2011, Adachi et al., 2007, Hachem et al., 2016).

En annan produkttyp som ofta visat sig innehålla otillåtna substanser är s.k. potenshöjande kosttillskott. Läkemedelsverket genomförde 2013 och 2014 två kontrollprojekt som visade på förekomst av odeklarerade läkemedelssubstanser i olika potenshöjande produkter som såldes i svenska butiker. Bland annat återfanns sildenafil, tadalafil, dapoxetin och flibanserin i produkterna (Läkemedelsverket 2013, 2014). Även för denna produkttyp är det mycket vanligt att importerade produkter innehåller odeklarerade läkemedelssubstanser, vanligtvis sildenafil eller tadalafil (Läkemedelsverket, 2014(2), Tullverket 2016).

Förutom bantningspreparat och potenshöjande medel kan vissa kosttillskott som riktar sig till idrottare och motionärer med löftet om att snabbt bygga muskler eller öka uthållighet vid träning utgöra en risk pga sitt innehåll. I flera fall har man analyserat och funnit centralstimulerande substanser, inte sällan tillsammans med höga doser av koffein och misstänkta fall med allvarliga biverkningar har uppmärksamats (Zeijlon & Andersson, 2015). Vidare har flera undersökningar visat att designersteroider, prohormoner och aromatasinhibitorer kan förekomma i produkter som marknadsförs som kosttillskott (Joseph & Parr, 2015; Rahnama et al., 2015).

Biverkningar

Eftersom kosttillskott ofta innehåller en mycket koncentrerad form av ett näringsämne, en växt eller annat med syfte att uppnå en fysiologisk effekt är de till skillnad från andra livsmedel lättare att överdosera vilket kan ge upphov till biverkningar. I en studie från USA har man uppskattat att 23 000 besök årligen på landets akutmottagningar orsakas av kosttillskott (Geller et al., 2015). Rent generellt kan man säga att risk för biverkning och hur dessa yttrar sig är beroende av flera saker, bl. a. de egenskaper hos substansen man konsumerar, individuell känslighet men också dos. Ju högre dos desto större risk för biverkning.

Kombinationseffekter mellan ämnen i kosttillskott och läkemedel

Utöver biverkningar direkt orsakade av substanser i kosttillskott finns möjligheter att skador uppstår till följd av interaktioner, samverkans effekter, mellan farmakologiskt aktiva substanser i kosttillskott och läkemedel. Ämnen i växtpreparat kan ge påverkan på funktioner i mag-tarmkanalen och på så vis förändra upptag av läkemedel. De kan inducera eller inhibera matsmältningsenzymer och transportproteiner och genom detta påverka blodhalter och utsöndring av läkemedel, vilket kan resultera i ökad effekt och överdosering av ett läkemedel, alternativt kan det ge minskad effekt som leder till att läkemedelsbehandlingen inte lyckas (Fasinu et al., 2012). Fler möjliga interaktioner mellan växtpreparat och läkemedel har identifierats av varierande betydelse för patienter (Ko, 1999; Ernst 2000, Izzo 2012).

För att ett läkemedel ska ha önskad effekt ska den effektiva dosen varken vara för hög eller för låg. Hur ett läkemedel fungerar och vad det får för effekt är beroende

- dels av koncentrationen av läkemedlet i plasma (farmakokinetik)
- dels av effekten vid receptorn (farmakodynamik)

Ämnen kan påverka ett läkemedels farmakokinetik genom att förändra

- absorption (hur läkemedlet tas upp i kroppen)
- proteinbindning (läkemedel som binder till plasmaproteiner kan bli kvar i blodbanan medan 'fria' läkemedel kan fördelas till olika vävnader och utöva effekt)
- distribution (hur läkemedlet fördelas i kroppen)
- metabolism (hur läkemedlet bryts ned eller förändras för att kunna utsöndras ur kroppen)
- utsöndring (hur läkemedlet lämnar kroppen)

Ämnen kan påverka ett läkemedels farmakodynamik genom

- receptoragonism (samverkande/förstärkande effekt vid receptor)
- receptorantagonism (motverkande/dämpande effekt vid receptor)
- synergieffekter (påverkan på receptorer som har olika funktioner men som tillsammans bidrar till att förstärka samma effekt) (Sjöqvist, 2015; Rane, 2016)

När det handlar om kombinationseffekter och interaktioner mellan kosttillskott och läkemedel så är det generellt sett lättare att se och upptäcka ”det som händer”, än ”det som inte händer”. Det är lättare att upptäcka en förstärkt effekt eller en ökad mängd biverkningar av ett läkemedel, än det är att upptäcka en försämrad eller helt utebliven effekt.

Om exempelvis en person som har en infektion inte blir bättre av en antibiotikakur så kan det ligga närmare till hands att dra slutsatsen att fel antibiotikum har använts eller att infektionen

var oväntat aggressiv, än att läkemedlets effekt påverkats av samtidig användning av kosttillskott.

Det finns få vetenskapliga studier som behandlar interaktioner mellan kosttillskott och läkemedel. Förutom några välkända exempel på interaktioner finns det många förmodade eller tänkbara möjligheter till att livsmedel/kosttillskott kan påverka effekten av läkemedel. Det är ett till stora delar utforskat område. Exempelvis är metabolismen av många individuella substanser som finns i växter okända. Även om flera mekanismer för interaktion är kända, så är effekten av kombinationer av substanser i livsmedel/kosttillskott och läkemedel till stora delar okända, vilket gör att interaktioner och vidden av effekter av dessa kan vara omöjliga att förutse.

Några exempel på kända interaktioner mellan kosttillskott och läkemedel

Observera att detta bara är några få enskilda exempel som inte på något vis ger en översikt av området.

Farmakokinetik

Påverkan på absorption

Fiskoljor (och även andra fetter) kan troligen öka absorptionen av olika ämnen, bland annat läkemedel, genom att påverka membran i tarmslemhinnan så att deras barriärfunktion blir mindre effektiv (Aspenström-Fagerlund, 2012).

Laxantia (substanser med laxativ effekt) kan minska upptag av läkemedel genom att öka passagehastigheten genom tarmen.

Vissa läkemedel kan bindas till transportproteiner, detta kan bidra till ökat upptag, eller till ökad utsöndring av läkemedlet, beroende på vilket protein det handlar om.

Johannesört finns som växtbaserat läkemedel men kan även finnas som ingrediens i kosttillskott. Johannesört kan ge en induktion av ett transportprotein, P-glykoprotein (P står för permeabilitet), som hjälper kroppen att utsöndra främmande ämnen. En induktion (ökning) av mängden av detta transportprotein vid användning av johannesört kan leda till minskat upptag av det hjärtstärkande läkemedlet digoxin i tarmen, vilket ger minskad effekt av läkemedlet. Digoxin är en hjärtstärkande digitalisglykosid (Sjöqvist, 2015, Läkemedelsverket, 2007a).

Påverkan på metabolism

Vid metabolism görs ämnen ibland mer vattenlösliga, så att de lättare kan utsöndras ur kroppen. De flesta läkemedel metaboliseras via ett enzymesystem som kallas cytokrom-p450-systemet, vilket förkortas CYP. I CYP-systemet ingår över 100 varianter av CYP-enzym, varav många är inblandade i normal nedbrytning och omsättning av föda och utsöndring av kroppens slaggprodukter, medan ett antal framförallt verkar vid metabolism av främmande ämnen såsom läkemedel. CYP-enzymerna i benämns med ett nummer för genfamiljen följt av en bokstav för subfamiljen och en siffra för den enskilda genen som kodar för det enskilda enzymet (Rane,

2016). Om ett ämne inducerar eller hämmar hela eller delar av CYP-systemet så kan det ge en stor påverkan på metabolismen av ett läkemedel (Sjöqvist, 2015; Rane, 2016).

Många läkemedel metaboliseras specifikt via enzymet CYP3A4, till exempel Ciklosporin som är ett immunhämmande medel som kan ges vid organtransplantationer, erytromycin som är ett antibiotikum, proteashämmare som ges mot AIDS, och även P-piller (Läkemedelsverket, 2016; Sjöqvist, 2015).

Johannesört inducerar hela CYP-systemet ospecifikt, men speciellt CYP3A4. Johannesört kan därmed minska effekten av läkemedel som metaboliseras via CYP3A4, eftersom att vid ökade CYP-enzymnivåer metaboliseras och utsöndras läkemedlen snabbare och ger då mindre effekt. Fallbeskrivningar finns som beskriver att johannesört minskat effekten av P-piller, vilket lett till oönskad graviditet. Även minskad effekt av Cyklosporin A har beskrivits, vilket kan leda till bortstötning av transplanterade organ (Läkemedelsverket, 2016; Sjöqvist, 2015).

”Grapefruktkärnextrakt”, som marknadsförs som effektivt mot virus, bakterier och svampinfektioner, har visat sig innehålla en kvartär ammoniumförening vilken hämmar det enzym (CYP2C9) som metaboliserar warfarin. Warfarin är ett ämne som minskar blodets benägenhet att koagulera och som ges till personer som har benägenhet för att få blodproppar. Grapefruktkärnextrakt ökar effekten av warfarin och kombinationen innebär en risk för inre blödningar (Läkemedelsverket, 2007a).

Exempel på andra interaktioner

Warfarin verkar genom att blockera vitamin K-cykeln, vars funktion är nödvändig för att blodet ska levera sig. För personer som står på behandling med warfarin så är det viktigt att effekten är stabil. En ändring av intaget av vitamin K påverkar effekten av warfarin, vilket i sin tur förändrar risken för att få blodpropp. Grönt te innehåller vitamin K och kosttillskott med koncentrat av grönt te kan följaktligen minska effekten av warfarin och ge ökad risk för blodpropp.

Fiskolja kan påverka effekten av koagulationshämmande läkemedel. Acetylsalicylsyra (Albyl, Trombyl m.fl. läkemedel) kan ge en ökad blödningsbenägenhet, Trombyl ges för att motverka blodpropp genom att hämma bildningen av prostaglandiner som har proinflammatoriska och protrombotiska egenskaper (Läkemedelsverket, 2007b).

Växter av släktet *Salix* innehåller salicylater som kan ge motsvarande effekter som acetylsalicylsyra. Kosttillskott som innehåller *Salix* bör inte kombineras med läkemedel som innehåller acetylsalicylsyra i och med att det i praktiken kan innebära en dosökning.

Sammanfattning

Det finns ett antal kända interaktioner mellan kosttillskott och läkemedel, samt ett antal kända mekanismer för sådan interaktion. Men även om flera mekanismer för interaktion är kända, så är effekten av kombinationer av substanser i livsmedel/kosttillskott och läkemedel till stora delar okända, vilket gör att interaktioner och vidden av effekter av dessa kan vara omöjliga att förutse. Det finns därför anledning att vara försiktig med att kombinera kosttillskott med läkemedel, och att vid läkarbesök berätta inte bara om vilka läkemedel, utan även om vilka kosttillskott man tar.

Särskilda riskgrupper och substanser

Substanser som kan förekomma i kosttillskott är en mycket heterogen grupp av ämnen. Det kan vara frågan om välkända vitaminer och mineraler, men också om andra ämnen som är mer eller mindre kända t.ex. sådana som härrör från extrakt av växter. Med tanke på att det finns så många olika typer av kosttillskott och att innehållet i kosttillskotten kan variera är det svårt att ange alla tänkbara grupper i populationen som skulle kunna vara känsliga för någon viss substans/växtedel eller kombinationer av substanser/växtdelar. Tyvärr har heller inga systematiska översikter med detta perspektiv påträffats i de litteratursökningar som gjorts. Därför presenteras nedan en allmän bakgrund till ökad känslighet för substanser som kan förekomma i kosttillskott samt några exempel på substanser, som kan förekomma i kosttillskott, för vilka det finns indikationer på att de kan innebära ökade risker för vissa grupper av befolkningen. Det bör dock observeras att detta är endast exempel och dessa inte är att betrakta som beskrivning av alla tänkbara risker och riskgrupper inom området.

Orsaker till ökad känslighet för substanser som kan förekomma i kosttillskott

Generellt kan man hänföra ökad känslighet för substanser som kan förekomma i kosttillskott till att de drabbade individerna befinner sig i ett känsligt skede i utvecklingen eller till att de lider av vissa sjukdomar eller till påverkan av vissa livsstilsfaktorer.

I det förstnämnda fallet då individerna befinner sig i ett känsligt skede kan det röra sig om att de saknar (fullständig) kapacitet för att metabolisera substanser som kan förekomma i kosttillskott alternativt att de har en försämrad förmåga att utsöndra dessa substanser. Det kan också handla om att vissa system i kroppen (som t.ex. nervsystemet, immunsystemet etc.) ännu inte utvecklats fullt ut eller att systemens funktioner har försämrats. Känsliga grupper kan därför i många fall vara foster, spädbarn; i vissa fall också äldre barn, gravida och inte sällan äldre individer på grund av att många fysiologiska funktioner försämras gradvis vid högre ålder.

I det andra fallet kan vissa sjukdomar medföra högre känslighet bland annat p.g.a. att vissa fysiologiska processer har påverkats, att viktiga metaboliserande enzymer har påverkats eller på grund av att interaktioner mellan substanser i kosttillskott och läkemedel har uppstått. Det förekommer också en genetiskt betingad variation i metabolismen av vissa ämnen i kosttillskott, som kan leda till ökad (eller minskad) känslighet hos enskilda individer.

I det tredje fallet handlar det om att vissa livsstilsfaktorer kan påverka känsligheten för substanser i kosttillskott. Till livsstilsfaktorer brukar man exempelvis räkna rökvanor, kostvanor och motionsvanor. Detta område är ännu inte så väl belyst i den vetenskapliga litteraturen, men exempel på ett belagt samband kommer att tas upp nedan.

Känsligt skede i utvecklingen

Gravida, deras foster och ammande kvinnor

Generellt kan man säga att gravida, deras foster och ibland även ammande kvinnor i många fall kan vara känsligare än icke gravida vuxna i allmänhet, men de behöver inte alltid vara det.

Som exempel kan nämnas att gravida/foster är en riskgrupp när det gäller vitamin A eftersom höga intag av vitamin A-likä ämnen kan resultera i teratogena effekter (fosterskadande effekter) (Alexander 1995; EFSA, 2006; Comptour A. et al, 2016).

Även när det gäller jod är gravida och deras foster en riskgrupp, eftersom ett för högt jodintag under graviditet och amning kan leda till förändringar i cirkulerande tyroideahormonnivåer (koncentrationer av sköldkörtel-hormoner) vilket kan påverka fostrets mentala och fysiska utveckling. Många marina algprodukter kan innehålla stora mängder jod (ATSDR, 2004; EFSA, 2006).

Ett annat exempel är koffein, som ofta kan förekomma i produkter avsedda för viktminskning och i prestationshöjande produkter. När det gäller gravida finns i Sverige och många andra länder rekommendationer om att begränsa intaget av koffein eftersom det finns samband mellan ett högt koffeinintag under graviditeten och risk för tidiga missfall. Dessutom har man i många studier visat samband mellan högt koffeinintag och en reduktion av barnets födelsevikt (EFSA, 2015).

Det kan också tilläggas att både graviditet och intag av perorala antikonceptionsmedel (p-piller) kan påverka metaboliseringen/omsättningen av vissa xenobiotika. Det kan resultera i ökad eller minskad känslighet för vissa substanser (Rane 2016; EFSA 2015).

Påfallande ofta saknas publicerade undersökningar av gravida/ammande – i synnerhet för andra substanser än vitaminer och mineraler. Denna brist på kunskap bör givetvis föranleda försiktighet.

Spädbarn

Beträffande spädbarn är det viktigt att påpeka att de i vissa avseenden inte har en fullt utvecklad metabolism, vilket kan medföra att de kan vara känsligare än vuxna för vissa ämnen.

När det handlar om spädbarn är mangan ett väl känt exempel. För spädbarn är reglersystemet för upptag av mangan från tarmen outvecklat, vilket ger risk för överintag av mangan, vilket kan orsaka neurotoxiska effekter. Dessutom kan små barn inte utsöndra mangan med gallan i samma utsträckning som större barn och vuxna (SLV, Rapport 1, 2013).

Barn och tonåringar

För övrigt när det gäller barn finns exempel på att de kan vara mer men även mindre känsliga än vuxna. Om det inte finns andra data, bör man tänka på att barn på grund av sin låga vikt initialt får högre kroppsexponering av en given dos i jämförelse med vuxna. Dessutom bör man ha i åtanke att många system i kroppen som t.ex. nervsystemet, immunsystemet och det hormonella systemet fortfarande är under utveckling hos barn och tonåringar. Det innebär t.ex. att

kosttillskott som innehåller ämnen som är kända för att vara neurotoxiska som bly, metylkvicksilver och arsenik kan medföra större risker för dessa grupper jämfört med vuxna.

Ofta saknas underlag i form av publicerade undersökningar som rör effekter på barn/tonåringar – i synnerhet för andra substanser än vitaminer och mineraler.

Äldre

Äldre kan vara känsligare i vissa avseenden men, som när det gäller barn, inte i alla. Som exempel på förhöjd känslighet kan nämnas att eftersom njurinsufficiens uppträder hos ett stort antal äldre vuxna (Jacobson, 2013; Rane, 2016) kan detta orsaka att denna del av populationen kan bli mer känslig för höga intag av till exempel kalcium eller vitamin D. Reducerad njurfunktion kan försämra njurarnas förmåga att utsöndra kalcium, vilket kan leda till hyperkalciuri d.v.s. en förhöjd koncentration av kalcium i urinen. Hyperkalciuri under lång tid kan resultera i bildning av njurstenar, förkalkning av njuren och försämrad njurfunktion (EFSA, 2012).

Ökad känslighet till följd av vissa sjukdomar eller genetisk variation

Individer med vissa sjukdomar kan vara känsligare för substanser som förekommer i kosttillskott. Som framgått ovan kan det bero på att vissa fysiologiska processer och/eller att viktiga metaboliserande enzymer har påverkats och/eller interaktioner mellan substanser i kosttillskott och läkemedel. Sjukdomar som medför försämrad funktion hos lever eller njure kan ofta medföra risk för att metabolism och utsöndring av vissa ämnen kan påverkas negativt. Även personer med latent, alltså ännu ej kända, sjukdomar kan ha ökad känslighet. En genetiskt betingad variation i metabolismen av ämnen i kosttillskott skulle kunna leda till ökad (eller minskad) känslighet hos enskilda individer. Det sistnämnda är visat för flera läkemedelssubstanser (Rane, 2016), men än så länge finns inte så mycket data om substanser i kosttillskott.

Ett exempel när sjukdomar kan spela roll för ökad känslighet är vitamin D där tolerable upper limit (UL) som föreslagits av EFSA med stor sannolikhet inte kan skydda personer med idiopatisk hyperkalciuri, hyperkalcemi eller sjukdomar som kan predisponera för hyperkalcemi. Dessutom kan individer som lider av infektioner orsakade av mycobakterier vara extra känsliga för vitamin D (EFSA, 2012).

Ett annat exempel när sjukdom kan ha betydelse för ökad känslighet är järn. Vid sjukdomen hemokromatos är absorptionen av järn förhöjd och dessutom kan inte heller kroppen utsöndra järn, vilket leder till en upplagring av järn, som förvärras med tilltagande ålder. Hemokromatos kategoriseras som en autosomalt recessiv sjukdom och är i Nordeuropa en av de vanligaste ärftliga defekterna (COT, 2003; Alexander 1995; Nord 1991:40).

Ytterligare ett exempel är synefrin, som liksom koffein, ofta kan förekomma i produkter avsedda för viktminskning och i prestationshöjande produkter. Synefrin har ersatt efedrin sedan detta blev klassificerat som läkemedel. Synefrin kan påverka hjärt-kärlsystemet och ge högt blodtryck och ökad risk för hjärtrytmrubbningar, vilket kan leda till att personer med hjärtsjukdomar kan vara extra känsliga (Rossato et al, 2011).

Omega-3/Fiskolja som enligt tillverkarna är ”bra mot inflammatoriska sjukdomar och för hjärnans/hjärtats funktion”, kan försämra blodets leveringsförmåga. Personer som ska genomgå operativa ingrepp bör i god tid innan sluta ta omega-3/ fiskolja. (Wang et al, 2015)

Ett exempel på att en genetiskt betingad variation i metabolismen av ämnen i kosttillskott som kan resultera i ökad känslighet hos vissa individer är effekten av ämnet kumarin, som finns i kanel och i vissa andra växter. Orsaken till att vissa individer är känsligare än andra för stora kumarinmängder är att de tillhör en genvariant som metaboliserar kumarin via en nedbrytningsväg som kan bilda levertoxiska ämnen om det handlar om stora mängder kumarin (BfR, 2006, Efsa, 2004).

Livsstilsfaktorer

Livsstilsfaktorer som exempelvis rökning och bantning kan påverka känsligheten för vissa substanser. Som ett exempel kan nämnas de studier som för några år sedan kom fram till att hos rökare som fick betakaroten ökade dödligheten till följd av lungcancer. (Caraballoso et al, 2003).

Slutlig kommentar

Som redan nämnts ovan bör det observeras att texten ovan tar upp exempel på känsliga grupper och vari deras känslighet består och ska inte ses som en komplett beskrivning av alla tänkbara kosttillskott och riskgrupper som kan vara känsliga i olika avseenden.

Referenser

1. Adachi M., Saito H., Kobayashi H., Horie Y., Kato S., Yoshioka M. and Ishii H., 2003. Hepatic injury in 12 patients taking the herbal weight loss aids Chaso or Onshido. *Annals of Internal medicine* 2003;139:488-492.
2. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2004. Toxicological profile for iodine. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
3. Alexander J., 1995. Risk Evaluation of Essential Trace Elements - Essential versus Toxic Levels of Intake: Report of a Nordic Project Group (Nord: 1995:18).
4. Aspenström-Fagerlund B., 2012, Dietary fatty acids increase the absorption of toxic substances and drugs by modifying different absorption pathways in the intestinal epithelium. Doctoral thesis 2012:88, Faculty of veterinary medicine and animal sciences.
5. BfR. Consumers, who eat a lot of cinnamon, currently have an overly high exposure to coumarin. *BfR Health Assessment No 043/2006*, 16 June 2006. Hämtad 2015-08-17.
6. Bunchorntavakul C. and Reddy K.R. review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2013;37: 3-17.
7. Caraballoso M, Sacristan M, Serra C, Bonfill X. Drugs for preventing lung cancer in healthy people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD002141.
8. The Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (COT). 2003. Safe upper levels for vitamins and minerals: report of the expert group on vitamins and minerals.
9. Comptour A, Rouzaire M, Belville C et al. Nuclear retinoid receptors and pregnancy: placental transfer, functions, and pharmacological aspects. *Cell Mol Life Sci*. 2016 Oct;73(20):3823-37. doi: 10.1007/s00018-016-2332-9. Epub 2016 Aug 9.
10. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007;357(2):135-42.
11. Dewey KG, Chaparro CM. Session 4: Mineral metabolism and body composition iron status of breast-fed infants. *Proc Nutr Soc* 2007 Aug;66(3):412-22.
12. Domellöf M, Thorsdottir I, Thorstensen K. Health effects of different dietary iron intakes: a systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr Res* 2013;57.
13. Ernst E. Interactions between synthetic and herbal medicinal products. Part 2: a systematic review of the direct evidence. *Perfusion* 13; 2000:60-70.
14. EFSA. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to Coumarin. *The EFSA Journal* 2004;104:1-36.
15. EFSA; Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals. 2006.
16. EFSA; Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements. *EFSA Journal* 2012;10(5):2663. [60 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2012.2663.
17. EFSA; Scientific Opinion of the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *EFSA Journal* 2012, 10 (7):2831.
18. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2015. Scientific Opinion on the safety of caffeine. *EFSA Journal* 2015;13(5):4102, 120 pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.4102.

19. Fasinu P.S., Bouic, P.J. and Rosenkrantz B., 2012. An overview of the evidence and mechanisms of herb-drug interactions. *Frontiers in Pharmacology*, Vol 3:69.
20. Geller A.I., Shehab N., Weidle N.J., Lovegrove M.C., Wolpert B.J., Timbo B.B., Mozersky R.P. and Budnitz D.S. Emergency department visits for adverse events related to dietary supplements. *New England Journal of Medicine* (2015) 373;16.
21. Hachem R., Assemet G., Martins N., Balayssac S., Gilard V., Martino R and Malet-Martino M. Proton NMR for detection, identification and quantification of adulterants in 160 herbal food supplements marketed for weight loss. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 124 (2016) 34-47.
22. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LY. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001;285:2981-6.
23. Izzo A.A., 2012. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Medical Principles and Practice* 2012;21:404-428.
24. Jacobson S., Kronisk njursjukdom – ett folkhälsoproblem? *Läkartidningen*. 2013;110:CCLM.
25. Joseph J.F. and Parr M.K. Synthetic androgens as designer supplements. *Current Neuropharmacology*, 2015, 13, 89-100.
26. Ko R. Adverse reactions to watch for in patients using herbal remedies. *Western Journal of Medicine* 1999; 171(3): 181-186.
27. Kungliga Medicinalstyrelsen. Samling av författningar och cirkulär m m. Angående medicinalväsendet. Stockholm: Kungliga Medicinalstyrelsen, 1939. Nr 63, ser A.
28. Lai V., Smith A., Thornburn D. and Raman V.S., 2006. Severe hepatic injury and adulterated Chinese medicines. *British Medical Journal* Vol 332, 2006.
29. Lamberg-Allardt C, Brustad M, Meyer HE, Steingrimsdottir L. Vitamin D a systematic literature – review for the 5th edition of the Nordic Nutrition Recommendations. *Food & Nutrition Research* 2013;57:Oct 3.
30. Livsmedelsverket, 2013. SLV- Rapport 1- 2013. *Part 2: Risk and benefit assessment*. Contaminants and minerals in foods for infants and young children. Gabriela Concha, Hanna Eneroth, Helena Hallström and Salomon Sand
31. Lord G.M., Tagore R., Cook T., Gower P. and Pusey C.D. Nephropathy caused by Chinese herbs in the UK. *The Lancet* 1999;354:481-482.
32. Läkemedelsverket, 2007a, Information från Läkemedelsverket, 2007, 18(3):24-25
33. Läkemedelsverket, 2007b, Fråga patienter om intag av naturläkemedel inför operation. <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2007/Fraga-patienter-om-intag-av-naturlakemedel-infor-operation/>
34. Läkemedelsverket. Operation SLIM – analys av bantningsprodukter inkomna till Arlanda postterminal. 2012.
35. Läkemedelsverket. Pressmeddelande: Narkotikaklassade läkemedel vanligt bland privatimporterade läkemedel. 13 jan 2016.
36. Läkemedelsverket. Pressmeddelande: Läkemedelsverket har hittat spetsade potensprodukter i svenska butiker. 5 dec 2013.
37. Läkemedelsverket. Produkter som marknadsförs som kosttillskott mot potensproblem- Slutrapport av tillsynsprojekt. 2014.
38. Läkemedelsverket. Pressmeddelande. Potensmedel och bantningsmedel vanligt bland privatimporterade läkemedel. 2 dec 2014.
39. Läkemedelsverket, 2016, Claesson, Edelstam; Växtbaserade läkemedel och naturläkemedel. http://lakemedelsboken.se/kapitel/lakemedelsanvandning/vaxtbaserade_lakemedel_och_naturlakemedel.html

40. Markestad T. Effect of season and vitamin D supplementation on plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in Norwegian infants. *Acta Paediatr Scand* 1983 Nov;72(6):817–21.
41. Molden E., *Tidsskr Nor Lægeforen* nr. 24, 2007; 127
42. MRC Vitamin Study Research Group, 1991. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-137.
43. Mulder PPJ, López Sánchez P, These A, Preiss-Weigert A and Castellari M, 2015. Occurrence of Pyrrolizidine Alkaloids in food. EFSA supporting publication 2015:EN-859, 114 pp.
44. Nordic Council of Ministers. 1991 Risk evaluation of health food products - report of a Nordic project group (Nord 1991:40).
45. NNR (Nordic Nutrition Recommendations) 2012. Copenhagen: Nordic Council of Ministers. <http://www.norden.org/sv/publikationer/publikationer/2014-002>
46. Nortier J.L. and Vanherweghem J.L. Renal interstitial fibrosis and urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fanchi*). *Toxicology* 181-182 (2002) 577-580.
47. Ono T., Eri M., Honda G. and Kuwahara T. Valvar heart disease and Chinese-herb nephropathy. *The Lancet* Vol 351:991, 1998.
48. Pawlak R, Parrott SJ, Raj S, Cullum-Dugan D, Lucas D. How prevalent is vitamin B(12) deficiency among vegetarians? *Nutr Rev* 2013 Feb;71(2):110–7.
49. Peña J.M., Borrás M., Ramos J. and Montoliu J. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis due to a chronic intake of a herb (*Aristolochia pistolochia*) infusion. *Nephrology Dialysis Transplantation* (1996) 11:1359-1360.
50. Pourrat J., Montastruc J.L., Lacombe J.L., Cisterne J.M., Rascol O. and Dumazer P. Néphropathie associée à des herbes chinoises 2 cas. *La Presse Médicale*, 1994;23 n° 36.
51. Rahnema C.D., Crosnoe L.E. and Kim E.D. Designer steroids – over-the-counter supplements and their androgenic component: review of an increasing problem. *Andrology*, 2015, 3, 150-155.
52. Rane A, *Läkemedelsboken*, 2016; Kliniskt farmakologiska principer. https://lakemedelsboken.se/kapitel/lakemedelsanvandning/kliniskt_farmakologiska_principer.html
53. Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Boss S, Wyatt PR, Cole DEC. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *Lancet* 2002;360:2047-8.
54. Roed C, Skovby F, Lund AM. Severe vitamin B12 deficiency in infants breastfed by vegans. *Ugeskr Laeger* 2009 Oct 19;171(43):3099–101.
55. Rossato LG, Costa VM, Limberger RP, Bastos Mde L, Remião F. Synephrine: from trace concentrations to massive consumption in weight-loss. *Food Chem Toxicol.* 2011 Jan; 49(1):8-16.
56. SBU (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering), 2007. Nyttan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrörsdefekter.
57. Sjöqvist, FASS, 2015; Fakta för forskrivare, Interaktion mellan läkemedel. <https://www.fass.se/LIF/healthcarefacts?docId=18352&userType=0>
58. Slifman N.R., Obermeyer W.R., Aloï B.K., Musser S.M., Correll W.A., Cichowicz S.M., Betz J.M. and Love L.A., 1998. Contamination of botanical dietary supplements by *Digitalis Lanata*. *The New England Journal of Medicine*; 339:12. 1998.
59. Tang M.H.Y., Chen S.P.L., Ng S.W., Chan A.Y.W. and Mak T.W.L. Case series on a diversity of illicit weight-reducing agents: from the well known to the unexpected. *British Journal of Clinical Pharmacology* (2011) 71;2:250-253.
60. Tullverket. Ej publicerad statistik. 2016.
61. Vanhaelen M., Vanhaelen-Fastre R., But P. and Vanherweghem J.L. Identification of aristolochic acid in Chinese herbs. *The Lancet* 1994;343:174.

62. Vanherweghem J.L., Depierreux M., Tielemans C., Abramowicz D., Dratwa M., Jadoul M., Richard C., Vandervelde D., Verbeelen D., Vahhaelen-Fastre R. and Vanhaelen M. Rapidly progressing interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *The Lancet* 1993;341:387-391.
63. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001;358:2069-73.
64. Wang CZ, Moss J, Yuan CS. Commonly Used Dietary Supplements on Coagulation Function during Surgery. *Medicines (Basel)*. 2015 Sep;2(3):157-185. Epub 2015 Jul 27.
65. Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A, Kirby RS, Edmonds LD. Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity. *Pediatrics* 2005;116(3):580-6.
66. Zhang J., Wider B., Shang H., Li W. and Ernst E., 2012. Quality of herbal medicines: challenges and solutions. *Complementary Therapies in Medicine* (2012) 20,100-106.
67. Zeijlon R. och Andersson B., *Läkartidningen* 2015;1125:DLMY



Livsmedelsverket

Uppsala Hamnesplanaden 5, SE-751 26
www.livsmedelsverket.se