

Frugt, grønt og helbred

Opdatering af vidensgrundlaget

Udarbejdet af:

Lars Ovesen, Afdeling for Ernæring, Fødevaredirektoratet

Niels Lyhne Andersen, Afdeling for Ernæring, Fødevaredirektoratet

Lars Ove Dragsted, Afdeling for Biokemisk og Molekylær Toksikologi, Fødevaredirektoratet

John Godtfredsen, Cardiologisk afdeling, KAS Herlev og Ernæringsrådet

Johanna Haraldsdóttir, Forskningsinstitut for Human Ernæring, Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole

Sten Stender, Klinisk biokemisk afdeling, Amtssygehuset i Gentofte

Karsten Sølling, Neurologisk/endoknologisk afsnit, Holbæk Sygehus

Anne Tjønneland, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse

Ellen Trolle, Afdeling for Ernæring, Fødevaredirektoratet

Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri
Fødevaredirektoratet

Frugt, grønt og helbred Opdatering af vidensgrundlaget

FødevareRapport 2002:22

1. udgave, november 2002

Copyright: Fødevaredirektoratet

Oplag: 1000 eksemplarer

Tryk: Schultz

ISBN: 87-91189-60-8

ISSN: 1399-0829

Forsidefoto: Fødevaredirektoratet

Pris: Kr. 100,00

Rapporten findes i elektronisk form på adressen:

www.foedevaredirektoratet.dk

Fødevaredirektoratet

Mørkhøj Bygade 19, DK-2860 Søborg

Tlf. +45 33 95 60 00, fax +45 33 95 60 01

Prissatte publikationer kan købes i boghandelen eller hos:

Danmark.dk

Tlf. 1881 (Danmark)

Tel. +45 35 45 00 00 (International calls)

E-post: Sp@itst.dk

www.netboghandel.dk

Fødevaredirektoratet er en del af Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri. Direktoratet står for administration, forskning og kontrol på veterinær- og fødevarerområdet.

Kontrollen med fødevarer og tilsyn med veterinære forhold varetages af 11 fødevareregioner fordelt over hele landet, mens regeldannelse, koordination af kontrollen og forskning foregår i Mørkhøj ved København.

Fødevaredirektoratet har ca. 1.600 årsværk i regionerne og ca. 550 i Mørkhøj.

Indholdsfortegnelse

1	Forord	5
2	Indledning.....	6
3	Indtagelsen af frugt og grønt	7
4	Biomarkører for indtagelse af frugt og grønt	9
4.1	Biomarkører for indtagelse af specifikke indholdsstoffer i frugt og grønt.....	10
4.1.1	Konklusion.....	12
4.2	Biomarkører for indtagelse af fødevarergruppen ”frugt og grøntsager”.....	12
4.2.1	Konklusion.....	13
5	Sundhedsmæssige virkninger af non-nutritive planteindholdsstoffer	15
5.1	Plantephenoler	15
5.2	Glucosinolater.....	16
5.3	Polysulfider.....	17
5.3.1	Konklusion.....	17
6	Kræft	18
6.1	Prospektive undersøgelser	19
6.1.1	Kræft i mavesækken	19
6.1.2	Kræft i tyktarmen.....	19
6.1.3	Lungekræft.....	25
6.1.4	Blærekræft	28
6.1.5	Brystkræft	28
6.1.6	Prostatakræft	31
6.1.7	Øvrige kræftformer	31
6.1.8	Konklusion.....	31
7	Hjertekarsygdomme	36
7.1	Prospektive undersøgelser	36
7.1.1	Konklusion.....	40
8	Fedme og sukkersyge	41
8.1	Prospektive undersøgelser	41
8.1.1	Konklusion.....	43
9	Demens og andre kognitive forstyrrelser	44
9.1	Prospektive undersøgelser	44
9.1.1	Konklusion.....	45
10	Cataract (grå stær).....	46
10.1	Prospektive undersøgelser	46
10.1.1	Konklusion.....	47
11	Maculadegeneration	48
11.1	Prospektive undersøgelser	48

11.1.1	Konklusion.....	48
12	Retinitis pigmentosa.....	49
12.1.1	Konklusion.....	49
13	Dissemineret sklerose.....	50
13.1	Prospektive undersøgelser	50
13.1.1	Konklusion.....	50
14	Kronisk obstruktiv lungesygdom.....	51
14.1	Prospektive undersøgelser	51
14.1.1	Konklusion.....	51
15	Anbefaling for indtagelse af frugt og grønt til børn.....	52
15.1	4-10-årige børn	52
15.2	1-3-årige børn	53
15.3	Anbefalinger i andre lande.....	53
16	Samlet konklusion	55
17	English Summary	57
18	Hypeligt stillede spørgsmål.....	59
19	Referencer	62

1 Forord

I 1998 udgav Fødevaredirektoratet rapporten ”Frugt og Grøntsager. Anbefalinger for indtagelse”. Rapporten var resultatet af to arbejdsgrupper, der havde til formål dels at angive en mængde af frugt og grønt, der ud fra videnskabelige undersøgelser, havde den bedste sygdomsforebyggende effekt, dels at blive enige om, hvordan den anbefalede mængde skulle kommunikeres til befolkningen.

Siden 1998 er flere store undersøgelser blevet afrapporteret, hvorfor Fødevaredirektoratet i foråret 2002 nedsatte en arbejdsgruppe med det formål at gennemgå de nye undersøgelser og vurdere om de giver anledning til at ændre på den anbefalede daglige mængde på 600 g. På baggrund af gennemgangen skulle arbejdsgruppen endvidere vurdere:

- Om det er mulig at præcisere hvor meget en høj indtagelse af frugt og grønt nytter.
- Mulighederne og nødvendigheden af at forebygge fedme gennem højt indtag af frugt og grønt.
- Hvad der kan anbefales til småbørn og til ældre.
- Om der er belæg for at sige, hvor meget der bør være frugt og hvor meget der bør være grønt.
- Hvad det er muligt at sige om enkelte frugter og grøntsager i relation til forebyggelse.
- Om det er relevant at vin er en del af mængdeanbefalingen
- Om tørret frugt bør indgå i anbefalingen på lige fod med andre produkter.
- Om det er muligt at få en mængdeanbefaling for kartofler.

Sammensætningen af arbejdsgruppen tog udgangspunkt i arbejdsgruppen fra 1997/98. Det var vigtigt, at der i arbejdsgruppen fandtes ekspertise inden for kræft-, hjertekar-, diabetes- og fedmeområdet samt vedrørende indholdsstoffer og indtagelsen af frugt og grøntsager. Gruppen bestod af:

Lars Ovesen (formand)
Anne Tjønneland
Johanná Haraldsdóttir

John Godtfredsen
Karsten Sølling
Steen Stender

Lars Dragsted
Niels Lyhne
Ellen Trolle

Hermed en stor tak til alle arbejdsgruppens medlemmer for hurtigt, grundigt og effektivt arbejde.

Lars Ovesen
November 2002

2 Indledning

Denne rapport giver en opdatering af litteraturen vedrørende betydningen af indtagelsen af frugt og grønt for udviklingen af sygdom siden Fødevarerdirektoratet i 1998 udgav rapporten ”Frugt og Grønt Anbefalinger for indtagelse”. Med udgivelsen i 1998 fik Danmark for første gang en officiel anbefaling for mængden af den daglige indtagelse af frugt og grøntsager.

Anbefalingen byggede på de undersøgelsesresultater, der var til rådighed på det tidspunkt, og det blev konkluderet, at ”indtagelsen af frugt og grøntsager i Danmark bør øges – gerne op til en daglig mængde på omkring 600 g eller mere”. Denne anbefaling gjaldt i princippet alle over 10 år, mens en indtagelse omkring 25% lavere blev anbefalet for børn i alderen 4-10 år. Det fremgik endvidere af rapporten, at ”hvis man kan opnå kostændringer i overensstemmelse med disse nye anbefalinger for frugt og grønt, er der grund til at formode, at risikoen for kræft og iskæmisk hjertesygdom kan nedsættes med 15-30% i Danmark.” Dette var hovedresultatet fra den arbejdsgruppe, der havde til opgave at vurdere den videnskabelige evidens for sammenhængen mellem indtagelsen af frugt og grønt og udvikling af sygdomme, primært kræft, hjertekarsygdomme og diabetes.

I samarbejde med en række offentlige og private organisationer, der arbejder med ernæringsoplysning, vedtog man at lancere mængdeanbefalingen med budskabet ”6 om dagen – spis mere frugt og grønt”, gerne med en opklarende tilføjelse, som fx 3 frugter og 3 grøntsager hver dag, i alt 600 g. Anbefalingen for de 4-10-årige blev sat til 400 g om dagen.

Ved opdateringen af litteraturen er der lagt vægt på de prospektive epidemiologiske undersøgelser, der er kommet til siden 1997/98, idet dette design, der følger undersøgelsesdeltagerne over en lang årrække og registrerer kosten inden sygdom bryder ud, anses for at være bedst egnet i forhold til sygdomme, som kræft og hjerte-karsygdomme, der udvikler sig over lang tid. I nærværende opdatering er problematikken vedrørende anvendelse af biomarkører for indtagelse af frugt og grønt og for deres indholdsstoffer blevet behandlet relativt udførligt, da en sådan gennemgang ikke blev gjort i 1998.

Formålet med opdateringen er at vurdere, om undersøgelsesresultaterne giver anledning til at ændre på den anbefalede daglige mængde på 600 g eller mere, men også om det i modsætning til tidligere er muligt at vurdere mere specifikt, hvad effekten af frugt og grønt skyldes og eventuelt pege på frugter og/eller grøntsager, som er af særlig betydning.

3 Indtagelsen af frugt og grønt

Siden udformningen af de første mængdeanbefalinger er indtagelsen af frugt og grønt øget. En sammenligning af resultaterne fra kostundersøgelsen fra 1995 med data opgjort fra det første indsamlingsår i kostundersøgelsen 2000-2002 viser, at den gennemsnitlige indtagelse af frugt og grønt er øget med ca. 100 g blandt voksne, mens stigningen har været noget mindre blandt børn.

Af tabel 1 fremgår, at den samlede indtagelse af frugt, grønt og juice er øget fra 280 g pr. dag til 322 g pr. dag blandt 4-10-årige, mens indtagelsen er øget fra 279 g pr. dag til 379 g pr. dag blandt 11-75-årige. Mens børnene har øget deres indtagelse af frugt og grønt omtrent lige meget, så har de voksne især øget deres frugtindtagelse.

Tabel 1: Indtagelsen af frugt, grøntsager og juice, g pr. dag, 4-10-årige og 11-75-årige.

Årstal	1995		2000/01	
	4-10 år	11-75 år	4-10 år	11-75 år
<i>Antal personer</i>	649	2.080	145	931
Grøntsager (g pr. dag)	93	116	109	144
Frugt (g pr. dag)	117	114	132	170
Juice (g pr. dag)	70	49	81	65
I alt (g pr. dag)	280	279	322	379

De 11-75-årige har især øget indtagelsen af frugt, og det er primært æble, pære og banan, der er spist mere af. Af grøntsagerne er det navnlig de mere vandholdige typer som agurk, tomat og salat, der er øget, mens indtagelsen af mere fiberrige grøntsager som kål, gulerødder, løg, porrer og ærter er steget knapt så meget. Danskerne ser således ud til at spise mere salat end tidligere, men har tilsyneladende sværere ved at øge indtagelsen af grøntsager, som spises dampede, kogte eller tilberedte på anden måde.

Den øgede indtagelse af frugt og grønt har betydet, at andelen af de 15-75-årige, som spiser de anbefalede 600 g, er øget til 11% i 2000/01 mod 4% i 1995. Dette fremgår af tabel 2, som viser hvor stor en del af de 15-75-årige, der spiser en given mængde frugt og grønt i henholdsvis 1995 og 2000/01. Tallene vises både med og uden indtagelse af juice, idet tallet i parentes angiver indtagelsen, når juice ikke inkluderes. I 2000/01 er indtagelsen inklusiv juice beregnet, så juiceindtagelsen højst udgør 100 g, i overensstemmelse med anbefalingerne. Tabellen viser eksempelvis, at i 2000/01 spiser 77% mindst 200 g, mens der omvendt er 23%, der spiser under 200 g. Tallene tyder på, at det ikke kun er personer, der i forvejen spiser meget frugt og grønt, der har øget indtagelsen yderligere, men at der er tale om en generel forøgelse i befolkningen. Det ses således, at andelen af personer med en lav indtagelse (under 200 g) er faldet fra 36% i 1995 til 23% i 2000/01, og at andelen, der spiser 300 g eller mere er

steget fra 37% til 54%. Samtidigt ses at forøgelsen ikke alene skyldes en øget indtagelse af juice.

Tabel 2: Den procentvise andel af voksne, 15-75 år, der spiser en given mængde frugt og grønt pr. dag. Tallene i parentes angiver andelen ekskl. juice.

Daglig indtagelse	1995	2000/01
200 g eller mere	64 (51)	77 (69)
300 g eller mere	37 (25)	54 (44)
400 g eller mere	18 (11)	36 (29)
500 g eller mere	9 (4)	21 (15)
600 g eller mere	4 (2)	11 (8)
700 g eller mere	2 (1)	6 (5)
800 g eller mere	1 (<1)	4 (4)

Med udgangspunkt i en aldersopdeling som i tabel 1, viser tabel 3, hvor mange, der spiser en given mængde frugt og grønt. I tabellen er data for juice beregnet til højst 100 g for deltagere, der har en juiceindtagelse over 100 g. Af tabel 3 ses, at omkring 5% af både 4-10-årige og 11-75-årige har en meget lav indtagelse af frugt og grønt, på mindre end 100 g eller 1 om dagen. Af de 4-10-årige spiser 19% i følge anbefalingerne, mens der er 11% af de 11-75-årige, der spiser den anbefalede mængde. Medianindtagelsen er 270 g for de 4-10-årige og 308 g for de 11-75-årige.

Tabel 3: Den kumulerede procentvise andel af 4-10-årige og 11-75-årige, der spiser en given mængde frugt og grønt pr. dag.

	4-10-årige	11-75-årige
100 g eller mere	94	95
200 g eller mere	72	76
300 g eller mere	38	52
400 g eller mere	19	35
500 g eller mere	7	20
600 g eller mere	5	11
700 g eller mere	-	6
800 g eller mere	-	4
900 g eller mere	-	2
1000 g eller mere	-	2

Stigningen i indtagelsen af frugt og grønt er således markant, og kan sandsynligvis tilskrives udformningen af mængdeanbefalingen og de tiltag, der er taget siden, for at udbrede kendskabet til budskabet 6 om dagen og for at gøre det lettere at spise mere frugt og grønt.

Til trods for stigningen viser tallene dog også, at det fortsat er en lille del af befolkningen, der spiser den anbefalede mængde frugt og grønt.

4 Biomarkører for indtagelse af frugt og grønt

I epidemiologiske undersøgelser af sammenhænge mellem kost og sygdom er kostdata som regel baseret på selvoplyste data, dvs. deltagernes egne oplysninger om hvad de spiser, hvilket indebærer en risiko for fejlbehæftede data. Beregninger af indtagelsen af næringsstoffer og andre indholdsstoffer baseres derefter på tabelværdier, som er gennemsnitsværdier for et indhold, der kan variere betydeligt (for frugt og grøntsager bl.a. afhængig af sort, vækstbetingelser, modenhed og opbevaringsbetingelser under lagring). De beregnede indtagelser for den enkelte undersøgelsesdeltager er derfor forbundet med betragtelig usikkerhed i forhold til den faktiske indtagelse på det givne tidspunkt. Dette er baggrunden for, at en del epidemiologiske undersøgelser inkluderer biokemiske markører for indtagelsen. I dette afsnit diskuteres status for, og værdien af biomarkører i relation til frugt og grønt.

Biokemiske markører, dvs. målinger af biokemiske parametre i blod eller andre biologiske væv, anvendes til flere formål. Enten som indikatorer for indtagelse, for effekt (fx ernæringsstatus) eller for risiko. Dette afsnit fokuserer udelukkende på biomarkører for indtagelse.

Biomarkører er baseret på objektive målinger, i modsætning til selvoplyste kostdata hvor der altid er en vis risiko for subjektiv bias. Dette har især betydning for fødevarer som frugt og grøntsager, hvor det kan være særlig vanskeligt at få sandfærdige oplysninger om indtagelsen, fordi der er en generel bevidsthed om, at det er sunde fødevarer. Spørgsmålet er, hvilke muligheder, der er for at styrke - eller endda erstatte - kostdata om frugt- og grøntindtagelsen med biomarkørmålinger. Findes der en eller flere biomarkører, der afspejler den sande indtagelse af frugt og grøntsager på en pålidelig måde?

De bedste bud på biomarkører med disse egenskaber er nogle af de vitaminer, mineraler og andre indholdsstoffer, der primært findes i frugt og grønt. Potentielle emner blandt næringsstofferne er således i første række C-vitamin, hvor 90% af gennemsnitsdanskerens indtagelse kommer fra frugt, grønt og kartofler, og carotenoider (bl.a. β -caroten), hvor 85% stammer fra frugt og grønt (Levnedsmiddelstyrelsen 1995). Andre muligheder er folat og B₆-vitamin, som frugt og grønt er rige på, men som også andre fødevarer indeholder betydelige mængder af. Således viste kostundersøgelsen fra 1995, at kun omkring 30% af gennemsnitsdanskerens indtagelse af disse to næringsstoffer stammede fra frugt og grønt (Levnedsmiddelstyrelsen 1995).

Flavonoiderne er andre indholdsstoffer i frugt og grønt, der er potentielle biomarkører. De tilhører kemisk gruppen af polyphenoler og er ikke næringsstoffer. De forekommer fortrinsvis i frugt og grønt, men også i andre planteprodukter, herunder te, chokolade og visse krydderurter. Mellem 60 og 80% af indtagelsen i Danmark af det oftest målte flavonoid, quercetin, kommer fra frugt og grønt, resten er fra te og vin (Justesen *et al.* 1997).

Det er især C-vitamin og carotenoider, og i mindre grad folat, i plasma/serum, der har været anvendt i epidemiologiske studier som markører for indtagelse af frugt og grønt. Flavonoider har ikke hidtil været målt i forbindelse med epidemiologiske studier, men der er publiceret to interventionsstudier med henblik på at validere henholdsvis urinudskillelse (Nielsen *et al.* 2002) og plasmaniveau (Erlund *et al.* 2002) som mål for frugt- og grøntindtagelsen.

Anvendelse af en biomarkør kræver overvejelse af en række forhold:

- Hvilke sammenhænge, der er mellem indtagelse og markør.
- Hvilket område markøren er følsom i.
- Hvilken tidsperiode markøren afspejler.
- Hvilket niveau markøren kan anvendes på.
- Hvilke andre faktorer, der har indflydelse på sammenhængen mellem indtagelse og markør.

Væsentlige krav til en god biomarkør er:

- At den er sensitiv overfor ændringer i indtagelsen.
- At sammenhængen mellem dosis og respons er lineær i det aktuelle indtagelsesområde.
- At den afspejler den relevante tidsperiode.
- At den er analytisk valideret.
- At den er relativt upåvirket af andre faktorer end indtagelsen.

4.1 Biomarkører for indtagelse af specifikke indholdsstoffer i frugt og grønt

Der er klare sammenhænge mellem indtagelse og plasmakoncentration for de nævnte biomarkører for næringsstoffer (carotener, C-vitamin, folacin, B₆-vitamin) (Hunter 1998). Der er også god sammenhæng mellem indtagelse og plasmaniveau af non-nutritive carotenoider og mellem indtagelse og urinudskillelse af flavonoider (Nielsen *et al.* 2000). De stærkeste sammenhænge findes, som forventet, i eksperimentelle studier, hvor indtagelsen er veldefineret. Sammenhængen er entydig for de rene stoffer, når de gives som kosttilskud, der har en høj biotilgængelighed. Således er der påvist en lineær sammenhæng mellem C-vitaminindtagelse og plasmaindhold, op til en indtagelse på godt 100 mg pr.dag, hvor kurven begynder at bøje af og derefter gradvis flader ud (Bates *et al.* 1997). Også for β -caroten er der en lineær sammenhæng, som dækker et meget stort indtagelsesinterval (Hunter 1998). Flavonoidindtagelse

og -udskillelse synes at være lineært relateret over hele området for naturlig eksponering via kosten.

Forholdene er lidt anderledes, når stofferne er indeholdt i fødevarer, hvor biotilgængeligheden kan variere afhængig af hvilken fødevarer, der er tale om, idet den matrix stoffet er bundet til, har betydning for dette. Faktorer, der påvirker denne matrix, fx varmebehandling, kan derfor påvirke tilgængeligheden markant. For C-vitamin er biotilgængeligheden generelt høj og varierer ikke meget. Anderledes for nogle af carotenoiderne, hvor eksempelvis β -caroten fra spinat er væsentligt mindre tilgængelig end β -caroten fra ærter, og hvor varmebehandling er en forudsætning for bedre biotilgængelighed af lycopen fra tomater (Stahl og Sies 1992). Også for B₆-vitamin varierer biotilgængeligheden afhængig af fødevaren (Henderson 1985). Der synes ikke at være væsentlige matrixeffekter for optagelsen af flavonoider, men der er en afhængighed af den kemiske form, de er bundet i (Hollman *et al.* 1997).

De fleste eksperimentelle studier af sammenhængen mellem indtagelse og plasmaindhold af et givet stof, er enten foretaget med de rene stoffer, eller med enkelte grøntsager, der er særligt rige på det aktuelle stof. Mens de grøntsagsbaserede studier generelt kun indeholder en enkelt dosis, som regel en relativt høj dosis, er flere doser indeholdt i nogle af studierne med de rene stoffer. Fælles for alle disse studier er, at antallet af deltagere er lille, typisk af størrelsesordenen 10-30 personer. For flavonoider, carotenoider og C-vitamin eksisterer dog enkelte større eksperimentelle studier med 40-100 deltagere (Nielsen *et al.* 2002).

I befolkningsstudier, hvor indtagelse af det pågældende indholdsstof ikke er veldefineret, men derimod baseret på selvoplyste kostdata og beregninger ud fra tabelværdier, er der typisk rapporteret korrelationskoefficienter af størrelsesordenen 0,4-0,6 mellem indtagelse og plasmaindhold (vitamin C: $r = 0,4$, folat: $r = 0,6$, carotenoider: $r = 0,3-0,6$ (Hunter 1998)). Med oplysninger om de sande indtagelser af disse stoffer må associationerne forventes at være stærkere. Hvor meget stærkere er det ikke muligt at sætte tal på, da tilsvarende kontrollerede studier (baseret på analyseret forsøgsstof) ikke findes. I sådanne studier kan relationen dog være påvirket af øvrige faktorer, der har indflydelse på biomarkørindholdet, eksempelvis rygning og serumcholesterol (Hunter 1998). I befolkningsstudier kan der være muligheder for at justere for disse faktorer.

I studier, der fokuserer på sammenhænge mellem indtagelse af visse indholdsstoffer i frugt og grønt og sygdomsforekomst er det primært den totale, absorberede mængde af stoffet, der er relevant. Derfor vil måling af biomarkøren (plasmaindholdet) være væsentlig mere informativ end den beregnede indtagne mængde, hvor der ikke er taget hensyn til biotilgængeligheden. Biomarkøren afspejler den totale indtagelse, dvs. inklusive hvad der evt. indtages i form af vitamintabletter eller andre kosttilskud. Kosttilskuddene er væsentlige at få med i denne

sammenhæng, idet de kan indeholde høje doser, og mange kostundersøgelser indsamler ikke oplysninger om kosttilskud.

4.1.1 Konklusion

Det må anbefales at anvende biomarkører i studier, hvor det primært er specifikke indholdsstoffer i frugt og grønt, der er i fokus, fx fordi interessen først og fremmest ligger i at finde frem til forklaringsmekanismer for en observeret beskyttende effekt af frugt og grønt. For stoffer som carotenoider, C-vitamin, folat og B₆-vitamin er indholdet i plasma en yderst relevant biomarkør for indtagelse, og for flavonoider er urinudskillelsen især velundersøgt. Disse biomarkørkoncentrationer er langt at foretrække frem for beregnede indtagelser baseret på tabelværdier, fordi indholdet af netop disse stoffer udviser så stor variation indenfor samme fødevarer, at beregnede værdier vil være behæftet med store fejlmarginer.

Plasmaindholdet og urinudskillelsen afspejler dog ikke langtidsindtagelsen, og for C-vitamin og folat kan indholdet i henholdsvis leukocytter og erythrocytter derfor være et relevant alternativ eller supplement, alt afhængig af om det er korttids- eller langtidsindtagelsen, der skønnes at være mest relevant for den givne problemstilling.

4.2 Biomarkører for indtagelse af fødevarergruppen "frugt og grøntsager"

De omtalte indholdsstoffer i frugt og grøntsager anvendes også som biomarkører for indtagelse af frugt og grønt. Her er forbindelsen imidlertid mere kompleks, idet der er store forskelle i indholdet af disse stoffer i forskellige frugter og grøntsager, og enkelte af disse kan derfor komme til at dominere billedet. Eksempelvis indtager gennemsnitsdanskeren omkring 3/4 af sin β -caroten fra gulerødder alene, og et andet carotenoid (cryptoxanthin) findes primært i citrusfrugt. Biomarkørernes sensitivitet overfor forskelle i indtagelse afhænger derfor af, hvilke kombinationer af frugt og grøntsager, der spises.

Ikke alle de nævnte biomarkører er specifikke for frugt og grøntsager, idet både folat og B₆-vitamin også findes i væsentlige mængder i andre fødevarer. I befolkningsgrupper med andre kostmønstre med mere frugt og grønt, vil en større andel af folat- og B₆-vitaminindtagelsen stamme herfra. C-vitamin og carotenoiderne er mere specifikke markører, idet den altovervejende del af indtagelsen, 90% eller mere, stammer fra frugt og grønt. Anvendelsen af disse stoffer som tilsætningsstoffer i fødevarerindustrien (C-vitamin som antioxidant, β -caroten som farvestof) vil dog bidrage til at svække denne specificitet. Dertil kommer indtagelsen af vitamintabletter og andre kosttilskud.

Kontrollerede kostinterventionsforsøg med blandet frugt- og grøntsagsrig kost svarende til mellem 5 og 10 portioner frugt og grønt pr. dag, viser signifikante stigninger i plasmaindholdet

det af carotenoider (Bowen *et al.* 1993, de Pee *et al.* 1998, Le Marchand *et al.* 1994, Martini *et al.* 1995, Rock *et al.* 1997, van het Hof *et al.* 1999, Yeum *et al.* 1996, Zino *et al.* 1997). Varigheden af disse studier varierede mellem 9 dage og 24 uger. Tilsvarende resultater er fundet i interventionsforsøg med enkeltgrøntsager (fx 300 g broccoli eller 300 g grønne ærter pr. dag). Modsat falder plasmakoncentrationen af carotenoider ved udeladelse af frugt og grønt fra kosten (Carughi og Hopper 1994, Rock og Swendseid 1992).

Det er således muligt at ændre koncentrationen af carotenoider signifikant på ganske kort tid ved ændring i indtagelse af både enkelte grøntsager og ved indtagelse af en frugt- og grøntsagsrig kost. Desuden viser studierne, at det ikke er urealistisk store mængder, der skal til for at øge den cirkulerende koncentration af enkelte carotenoider.

I disse kontrollerede interventionsstudier er det imidlertid typisk, at de grøntsager og frugter, der indgik, var valgt på baggrund af deres høje indhold af de udvalgte carotenoider. Gennemgående var det kun en enkelt dosis, der indgik i forsøget. Det er derfor ikke muligt, på baggrund af disse studier, at opstille dosis-respons kurver, som kan angive, hvor stor dosisforskel, der kræves før markøren kan opfange den, og om sammenhængen er lineær over et stort indtagelsesområde.

I befolkningsstudier, hvor frugt- og grøntindtagelsen er baseret på selvoplyste kostdata, er der typisk rapporteret korrelationskoefficienter på 0,2-0,6 imellem indtagelsen af frugt og grønt og de nævnte biomarkører i plasma (Campbell *et al.* 1994, Drewnowski *et al.* 1997, Michaud *et al.* 1998, Polsinelli *et al.* 1998, Tucker *et al.* 1999). Tilsvarende er der for flavonoider i urin fundet korrelationer på 0,27-0,35 (Nielsen *et al.* 2002).

4.2.1 Konklusion

Koncentrationen i plasma eller serum af C-vitamin og carotenoider er mest anvendt som biomarkører for indtagelse af frugt og grøntsager, men også andre indholdsstoffer som flavonoider vil kunne finde anvendelse i fremtiden. Plasma- eller serumkoncentrationen af folat og B₆-vitamin er derimod ikke specifikke markører for frugt og grønt, idet en stor andel af indtagelsen kommer fra andre fødevarer. De er derfor mindre egnede som markører for frugt- grøntgruppen, men gode markører for indtagelsen af disse specifikke stoffer.

På nuværende tidspunkt står en lang række spørgsmål ubesvarede, når det gælder biomarkører for indtagelse af frugt og grønt. Det står dog klart, at C-vitamin, flavonoider og carotenoider kan anvendes som semikvantitative markører til at eftervise markante ændringer i indtagelse på gruppeniveau, fx i forbindelse med evaluering af en intervention. Det er imidlertid ikke muligt at kvantificere, hvor store ændringer i indtagelsen, der er tale om.

I befolkningsundersøgelser, fx i epidemiologiske undersøgelser af sammenhænge mellem kost og sygdom, hvor deltagerne ofte inddeles i kvintiler efter stigende indtag, kan disse biomarkører anvendes til at eftervise, om den højere indtagelse af frugt og grønt i topkvintilerne kan bekræftes af højere biomarkørniveau. En kvantificering af forskellene i indtagelse er dog ikke mulig.

Den vigtigste rolle biomarkører for indtagelse af frugt og grønt har i dag, er således understøttelse og validering af kostdata. De kan derimod ikke direkte erstatte data om den samlede indtagelse af frugt og grønt, da relationerne er langt fra entydige. Da en del carotenoider og flavonoider kun findes i helt bestemte botaniske grupper, kan markører for disse stoffer i princippet dog også anvendes til at validere indtagelsen af særlige grupper af frugter og grøntsager.

Helt anderledes forholder det sig, som tidligere nævnt, hvis biomarkøren skal tjene som markør for indtagelse af et specifikt indholdsstof, der findes i frugt og grønt, fx i studier af mulige virkningsmekanismer. I sådanne tilfælde vil biomarkøren være en mere direkte relevant parameter end den beregnede indtagelse. Ved gennemgang af litteraturen om sammenhænge mellem frugt- og grøntindtagelse og sygdomsforekomst må hovedvægten derfor lægges på studier, der indeholder kostdata. Undersøgelser, der derudover indeholder målinger af biomarkører, der kan underbygge disse kostdata, står styrket. Undersøgelser, der udelukkende indeholder biomarkørmålinger må tolkes som det, de er: undersøgelser af sammenhænge mellem indtagelse af specifikke stoffer og sygdomsforekomst – under hensyntagen til at niveauet for markøren eventuelt er påvirket af andre faktorer end indtagelsen.

5 Sundhedsmæssige virkninger af non-nutritive planteindholdsstoffer

Der er siden 1998 identificeret et stort antal nye non-nutritive planteindholdsstoffer, og blandt dem har en del vist sig at have virkninger, der kunne vise sig at føre til sundhedsfremme. De fleste undersøgelser har dog rettet sig mod de grupper af stoffer, der også i den tidligere rapport var udvalgt som eksempel materiale. Selvom der er kommet en række nye oplysninger frem om disse stoffer, er der ikke gennemført interventionsundersøgelser over længere tidsrum med ændret morbiditet som målepunkt. Der er dog gennemført undersøgelser, som har betydning for vurderingen i øvrigt.

Sundhedsmæssige virkninger af nutritive indholdsstoffer, herunder vitaminer og antioxidanter, er omtalt i relation til de enkelte sygdomme. Her skal kun gøres opmærksom på, at der inden for de seneste år er kommet flere undersøgelser, som sår tvivl om deres uskadelighed, hvis de indtages i store og ufysiologiske doser. Eksempelvis findes undersøgelser, der viser at C-vitamin ikke alene som antioxidant kan hæmme dannelsen af toksiske oxygenradikaler, men tillige kan fremme dannelsen under visse betingelser, der er tilstede i den menneskelige organisme (Podmore *et al.* 1998, Young *et al.* 2002). Betydningen af dette for sundheden er ikke kendt, men øget dannelse af oxygenradikaler er mistænkt for at øge risikoen for kroniske lidelser.

5.1 Plantephenoler

For plantephenolerne har vi i dag god viden om deres omsætning fra dyreforsøg og til dels humane undersøgelser. De fleste flavonoider, såvel aglyconer som glucosider og polymerer af disse forbindelser, har en relativt lav biotilgængelighed i intakt form hos mennesker (Nielsen *et al.* 2002). Undtagelser er bl.a. catechiner og flavanoner, der optages omkring 3-10% (Nielsen *et al.* 2002, Young *et al.* 2002) og isoflavonoider med 10-50% (Lu *et al.* 1996, Xu *et al.* 1996). Isoflavonoiderne forekommer fortrinsvis i soja og vil ikke blive omtalt nærmere i det følgende. Omsætningen af de øvrige forbindelser efter absorption begrænser sig som oftest til konjugation, især methylering, sulfatering og glucuronidering (Li *et al.* 2001). Bakterielle nedbrydningsprodukter i form af simple phenoliske syrer har relativt høj biotilgængelighed (Gross *et al.* 1996; Hollman *et al.* 1999). Der er nu udviklet gode biomarkører for bl.a. flavonoler, flavoner, catechiner, flavanoner og anthocyaniner (Fuhr og Kummert 1995, Nielsen *et al.* 1998, Nielsen *et al.* 2002, Young *et al.* 2002), så det ville være muligt at undersøge sammenhængen mellem indtagelse og sygelighed i kohortestudier.

Der er gennemført en række kohorteundersøgelser samt enkelte interventionsundersøgelser af polyphenolers evne til at modvirke cancer, hjertekarsygdom og neurodegenerativ sygdom. En

prospektiv undersøgelse af 38.540 japanere med 13-15 års opfølgningstid fandt ingen sammenhæng mellem den totale cancerincidens eller incidensen af de ni hyppigste cancerformer og indtagelsen af grøn te, der er meget rig på catechiner (Nagano *et al.* 2001). I en 10-års opfølgning på 'Zutphen Elderly Study' med i alt 728 deltagere sås heller ingen sammenhæng mellem te-catechiner og cancer, dog var non-te-catechiner relateret til en lavere hyppighed af lungecancer, hvilket meget vel kan skyldes andre indholdsstoffer end catechinerne (Arts *et al.* 2001).

5.2 Glucosinolater

Dyreforsøg gennem de sidste fire år bekræfter tidligere undersøgelser i, at såvel indolcarbino-ler som isothiocyanoater, dannet ved nedbrydning af glucosinolater fra kålplanter og andre korsblomstrede spiseplanter, kan have kræftforebyggende egenskaber. Ud over indolernes induktion af fase I enzymer og isothiocyanoaternes induktion af fase II enzymer (Chung 2001, Shapiro *et al.* 2001, Talalay og Fahey 2001) kan isothiocyanoater tillige inducere apoptose (programmeret celledød) (Yang *et al.* 2002) samt virke gennem antiinflammatoriske mekanismer (Heiss *et al.* 2001).

Hos mennesker er der udviklet en god biomarkør for indtagelsen af isothiocyanoat gennem kosten i form af dithiocarbamat-udskillelse i urin (Shapiro *et al.* 2001). Isothiocyanoater optages omkring seks gange bedre end indolcarbinoler, og synes derfor vigtigst for en mulig forebyggende virkning af glucosinolater på kræft. Mens fase II enzyminduktion synes at virke effektivt hos mennesket, er isothiocyanoaternes evne til at hæmme aktivering af carcinogener gennem hæmning af bestemte fase I enzymer sandsynligvis ikke en mekanisme, der kan fungere ved normal til høj indtagelse af isothiocyanoater (Murphy *et al.* 2001). Et case-control studie (Zhao *et al.* 2001) og et prospektivt studie (London *et al.* 2000) er gennemført, begge i Kina. I begge undersøgelser var der en signifikant sænkning af lungecancerisikoen blandt rygere med en høj indtagelse af isothiocyanoater. Det prospektive studie anvendte urinanalyser af isothiocyanoatudskillelse og fandt en øget effekt af isothiocyanoater hos individer med et defekt system til konjugation og udskillelse af isothiocyanoater, dvs. hos individer med genetisk prædisposition for en længere halveringstid og højere vævskoncentration af isothiocyanoater. Dette er et meget stærkt indicium for en kræftforebyggende virkning specifikt forårsaget af disse stoffer, men resultaterne bør gentages i en anden population, ligesom der helst skulle gennemføres interventionsundersøgelser med isothiocyanoater inden der kan konkluderes endeligt på deres forebyggende virkning og generelle sikkerhed. Samlet set underbygger resultaterne tidligere indikationer af, at kålplanter og andre korsblomstrede kan have en særlig rolle i kræftforebyggelse.

5.3 Polysulfider

Polysulfider fra løg og hvidløg anses i dag for at virke mod cancer i dyreforsøg gennem induktion af fase II enzymer som følge af interaktion med det antioxidant-responsive element (ARE) (Yang *et al.* 2001). Der foreligger ikke undersøgelser, der godtgør, at dette kan foregå hos mennesker efter indtagelse af løg eller hvidløg i kostrelevante doser.

Der er som tidligere relativt få undersøgelser af disse forbindelser, og fokus i interventionsundersøgelser er oftere på hvidløg end på de isolerede indholdsstoffer. Et randomiseret interventionsforsøg med hvidløgpulver som forebyggelse mod mavekræft er igangsat i Shadong-provinsen i Kina, og en foreløbig opfølgning efter 39 måneder har ikke vist tegn på bivirkninger (You *et al.* 2001).

Der er publiceret biomarkører, der kan anvendes til objektivt at bestemme indtagelse af polysulfider i humane studier (Verhagen *et al.* 2001), men der foreligger ikke undersøgelser, der udnytter dette i fx biobank-baserede studier.

I en dobbeltblind placebo-kontrolleret interventionsundersøgelse med specialcoatet hvidløgpulver svarende til 9,6 mg aliin/dag er der påvist en blodkolesterolsænkende effekt (Kannar *et al.* 2001), og i en anden tilsvarende kontrolleret undersøgelse med hvidløgsekstrakt blev der påvist en dosisafhængig sænkning af blodpladernes adhæsionsevne til kollagen (Steiner og Li 2001).

5.3.1 Konklusion

Siden 1998 er en række nye non-nutritive planteindholdsstoffer blevet inkluderet som kandidater til forklaringen af den observerede sammenhæng mellem høj indtagelse af frugt og grønt og nedsat risiko for kræft og hjertekarsygdom samt andre degenerative sygdomme, ligesom vores viden om allerede kendte indholdsstoffer, såvel nutritive som non-nutritive, også er øget. Der er imidlertid fortsat kun gennemført få humane undersøgelser, som har fokuseret på effekten af non-nutritive planteindholdsstoffer, og de giver ikke tilstrækkelig evidens for at udpege enkelte planteindholdsstoffer – eller grupper af indholdsstoffer – som forklaring på sammenhængen mellem indtagelsen af frugt og grønt og den nedsatte sygdomsrisiko.

6 Kræft

Betydningen af indtagelsen af frugt og grøntsager for udviklingen af kræftsygdomme er genstand for en stadig forskningsindsats. I 1997 udkom en omfattende oversigt om kostens betydning fra World Cancer Research Fund og American Institute of Cancer Research (World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer 1997), hvori gennemgås omkring 4.000 originalarbejder på området. Denne rapport dannede sammen med nogle få tidligere oversigter (Block *et al.* 1992, Steinmetz og Potter 1991), der specielt fokuserede på frugt og grøntsager, basis for de konklusioner, der kunne drages i den danske rapport: Frugt og grøntsager, anbefalinger for indtagelse (Veterinær- og Fødevarerdirektoratet 1998).

Den overvejende del af de epidemiologiske undersøgelser, som indgik i de tidligere rapporter bestod af case-control undersøgelser, hvor oplysningerne om frugt- og grøntsagsindtagelsen blev indhentet efter kræftsygdommens diagnose eller i tæt forbindelse hermed.

På basis af analytiske epidemiologiske undersøgelser publiceret indtil begyndelsen af 1997 om sammenhængen mellem indtagelsen af frugt og grønt og risiko for kræft (195 case-control; 74 prospektive) beregnede van't Veer *et al.* (2000) effekten af øget indtagelse på incidensen for kræft i den hollandske befolkning. Beregningerne viste, at en øget indtagelse af frugt og grønt med 150 g om dagen (som bragte den samlede indtagelse op på 400 g om dagen) ville nedsætte cancerincidensen med 19% (bedste skøn), varierende fra 6% (konservativt skøn) til 28% (optimistisk skøn).

I de seneste år er der rapporteret resultater fra mange prospektive undersøgelser, hvoraf størstedelen er amerikanske. Denne type af observationelle epidemiologiske undersøgelser anses for at være af et bedre design end case-control undersøgelserne, dels på grund af at den tidsmæssige sammenhæng bedre følger kræftsygdommens udvikling, dels på grund af, at risikoen for "recall bias" mindskes betydeligt, altså det fænomen at raske og syge rapporterer deres indtagelse af frugt og grøntsager forskelligt.

I det følgende vil det ved hjælp af en gennemgang af de epidemiologiske prospektive undersøgelser og de relativt få interventionsundersøgelser, der er publiceret siden de danske mængdeanbefalinger udkom, blive vurderet, hvorvidt de nyeste undersøgelser giver anledning til at revidere eller specificere mængdeanbefalingerne i relation til kræftsygdomme. Undersøgelserne vil ikke blive gennemgået i detaljer, men omtales kort og præsenteres i tabeller. Det bør dog bemærkes, at disse kræftformer til dels afspejler de mere hyppige former, hvor det prospektive design har givet mulighed for, at der er cases nok til at kunne undersøge eventuelle sammenhænge. Når en kræftsygdom ikke omtales, betyder det således, at der ikke i den nævnte periode er publiceret nye undersøgelser.

6.1 Prospektive undersøgelser

6.1.1 Kræft i mavesækken

Follow-up undersøgelser. Kohortestudier af sammenhængen mellem indtagelse af frugt og grøntsager og risiko for udviklingen af kræft i mavesækken har været mindre konsistente i deres resultater end den tidligere meget overbevisende beskyttende effekt fundet i case-control undersøgelser. Af de tre publicerede undersøgelser siden 1998 viste to mindre undersøgelser (Galanis *et al.* 1998, Terry *et al.* 1998) med anvendelse af få, ikke validerede spørgsmål om indtagelsen af frugt og grøntsager, en signifikant beskyttende effekt, mens en større velgennemført hollandsk undersøgelse (Botterweck *et al.* 1998) ikke kunne påvise en association mellem indtagelse af frugt og grøntsager og risikoen for at udvikle kræft i mavesækken. For en nærmere gennemgang af undersøgelserne, se tabel 4.

En meta-analyse af Norat og Riboli (2002) har samlet evidensen for tidligere kohortestudier publiceret mellem 1973 og 2000, og de påviser en beskyttende dosis-responssammenhæng af både frugt og grøntsager, størst for frugt, for udviklingen af kræft i mavesækken.

6.1.2 Kræft i tyktarmen

Follow-up undersøgelser. Syv prospektive undersøgelser (tabel 5) af sammenhængen mellem indtagelsen af frugt og grøntsager og risiko for kræft i tyk- og endetarm er publiceret siden 1998 (Hsing *et al.* 1998, Michels *et al.* 2000, Pietinen *et al.* 1999, Sellers *et al.* 1998, Singh og Fraser 1998, Terry *et al.* 2001, Voorrips *et al.* 2000c). De eneste signifikante fund var en in-vers association (relativ risiko (RR): 0,54; 95% konfidens interval (95% CI): 0,33-0,89) mellem indtagelsen af frugt og risikoen for endetarmskræft blandt 159 cases i en kohorte af 61.463 kvinder, der deltog i mammografiscreening i to svenske kommuner (Terry *et al.* 2001). I de 2 undersøgelser, der havde det største antal cases, viste kontinuerte analyser af en stigende indtagelse af frugt og grøntsager estimerer for den relative risiko meget tæt på 1,0 for både tyk- og endetarmskræft (Michels *et al.* 2000, Voorrips *et al.* 2000).

I meta-analysen af alle kohortestudier vedrørende gastro-intestinale cancere publiceret mellem 1973 og 2000 var resultaterne forenelige med en moderat forebyggende effekt af frugt og grøntsager i relation til tyk- og endetarmskræft af størrelsesorden 11-15% (Norat og Riboli 2002).

Markørundersøgelser. Data fra det amerikanske studie National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES) I fandt en statistisk signifikant risikoreduktion på 60% af colon-cancer hos mænd og en tilsvarende (ikke-signifikant) reduktion hos kvinder ved høj indtagelse af folat, men især mænd med lav folat- og methioninindtagelse havde en høj risiko for cancer (Su og Arab 2001). En analyse af 184 tilfælde af tyk- og endetarmskræft blandt 26.951

Tabel 4: Prospektive kohorteundersøgelser (1998-2002) af sammenhængen mellem indtagelse af frugt og grøntsager og risiko for kræft i mavesæk

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølgningstid (år)	Alder (år)	Metode	Cases	Indtagelse	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Botterweck et al. 1998	Holland	Repræsentativ (Netherlands Cohort Study)	Case-kohorte med \approx 3.000 kontrolpersoner ud af 120.852 M + K	6,3	55-69	FFQ omfattende 150 fødevarer, heraf 17 G og 8 F Valideret	265(G) 282(F)	Høj vs. lav kvintil Gram pr. dag G+F: 544 vs. 190 G: 286 vs. 103 F: 325 vs. 46	Høj vs. lav kvintil G+F: 0,72 (0,48-1,10); P: 0,14 G: 0,86 (0,58-1,26); P: 0,25 F: 0,97 (0,64-1,48); P: 0,51 RR for 25 g stigning i indtagelse G: 0,98 (0,94-1,02) F: 0,98 (0,96-1,01) Ikke energikorrigeret	Ingen sammenhæng med indtagelse af tilberedte grøntsager, rå grøntsager, bælgfrugter, korn, blomstrede grøntsager, bladgrøntsager, citrusfrugter samt æbler og pærer.
Terry et al. 1998	Sverige	Tvillinger (Swedish Twin Registry)	11.546 M + K	21	42-81	Spørgeskema omfattende 23 spørgsmål om kostvaner, heraf 1 om G og F Ikke valideret	116	Ikke angivet	Intet/meget lille vs. høj indtagelse G+F: 5,5 (1,7-18,3); P: <0,1 (baseret på 4 cases) Moderat vs. høj indtagelse G+F: 2,07 (1,09; 3,92); P: <0,05 Ikke energikorrigeret	
Galanis et al. 1999	USA	Personer af japansk herkomst bosiddende på Hawaii	11.907 M + K	14,8	46,4	FFQ omfattende 13 fødevarer Ikke valideret	108	Ikke opgivet, kun hyppighed. Kun indtagelse af frisk frugt og rå grøntsager undersøgt	\geq 14 vs. \leq 7 gange pr. uge F+G: 0,5 (0,3-0,8); P: 0,02 \geq 7 vs. \leq 6 gange pr. uge F: 0,6 (0,4-0,9) G: 0,8 (0,5-1,2) Ikke energikorrigeret	Ingen sammenhæng med indtagelse af syltede grøntsager.

Tabel 5: Prospektive kohorteundersøgelser (1998-2002) af sammenhængen mellem indtagelse af frugt og grøntsager og risiko for kræft i tyk- og endetarm

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølgningstid (år)	Alder (år)	Metode	Cases	Indtagelse	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Hsing <i>et al.</i> 1998	USA	Forsikringstage-re i 9 stater, primært nordlige og centrale (Lutheran Brotherhood Cohort)	17.633 M	20	≥35	FFQ omfattende 35 fødevarer Ikke valideret	Colon 120 Rectum 25 Mortalitet	Ikke opgivet, kun hyppighed Høj vs. lav kvartil G: >4,5 vs. <1,2 gange pr. måned F: 67,0 vs. <29,3 gange pr måned	Colon Høj vs. lav kvartil G: 1,5 (0,8-2,8); P: 0,3 F: 1,6 (0,9-2,9); P: 0,05 Colon og rectum Høj vs. lav kvartil G: 1,3 (0,8-2,4); P: 0,3 F: 1,6 (0,9-2,8); P: 0,04 Ikke energikorrigeret	Ingen sammenhæng med indtagelse af korsblomstrede grøntsager.
Sellers <i>et al.</i> 1998	USA	Kvinder i Iowa med kørekort (Iowa Women's Health Study)	35.216 K	10	55-69	FFQ omfattende 126 fødevarer Valideret	Colon 241	Høj vs. lav tertil Portioner pr. uge G+F: >48 vs. ≤33 G: >27 vs. ≤18 F: >20 vs. ≤13	Høj vs. lav tertil Ingen familier historie (n=22.698) G+F: 0,8 (0,6-1,2); P: 0,4 G: 1,1 (0,7-1,6); P: 0,8 F: 0,9 (0,6-1,2); P: 0,4 Positiv familier historie (n=4.239) G+F: 1,8 (0,8-3,7); P: 0,1 G: 2,0 (1,0-4,2); P: 0,1 F: 1,4 (0,7-2,8); P: 0,3 Energikorrigeret	Ingen sammenhæng med indtagelse af grønne bladgrøntsager, korsblomstrede grøntsager, bælgfrugter, C-vitaminrige grøntsager og frugter eller ividløg.
Pietinen <i>et al.</i> 1999	Finland	Rygere i sydvestlige del af Finland (Alpha Tocopherol, Beta-carotene Cancer Prevention Study)	27.111 M	8	50-69	Modificeret kosthistorisk interview omfattende 276 fødevarer	Colon 114 Rectum 86 Efter eksklusioner: 185	Høj vs. lav kvartil Gram per dag: G: 191 vs. 44 F: 216 vs. 30	Høj vs. lav kvartil G: 1,2 (0,8-1,9); P: 0,46 F: 1,1 (0,8-1,7); P: 0,64 Ikke energikorrigeret	Omvendt sammenhæng med indtagelse af korsblomstrede grøntsager.

Tabel 5: Prospektive kohorteundersøgelser (1998-2002) af sammenhængen mellem indtagelse af frugt og grøntsager og risiko for kræft i tyk- og endetarm (fortsat)

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølgningstid (år)	Alder (år)	Metode	Cases	Indtagelse	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Michels <i>et al.</i> 2000	USA	Sygeplejersker fra 11 stater (Nurses' Health Study)	88.764 K	16	30-55	FFQ omfattende 116 fødevarer, heraf 15 F og 30 G. Indtagelsen blev bestemt flere gange i løbet af opfølgningstiden Valideret	Colon 569+368 Rectum 155+89	Høj vs. lav kvintil Portioner pr. dag: G+F: ≥ 6 vs. ≤ 2 G: ≥ 5 vs. ≤ 1 F: ≥ 5 vs. ≤ 1	Colon Samlet analyse for de 2 kohorter Høj vs. lav kvintil G+F: 1,08 (0,84-1,38) G: 1,00 (0,72-1,38) Kontinuert estimat 1 ekstra portion pr. dag af G+F M: 1,05 (0,99-1,11) F: 1,00 (0,96-1,04) Rectum Samlet analyse for de 2 kohorter Høj vs. lav kvintil G+F: 0,99 (0,62-1,56) G: 1,17 (0,63-2,18) Kontinuert estimat 1 ekstra portion pr. dag af G+F M: 1,06 (0,95-1,18) F: 1,00 (0,92-1,09) Energikorrigeret	Ingen sammenhæng med indtagelse af citrusfrugt, korsblomsrede grøntsager, kartofler, bælgfrugter eller grønne bladgrøntsager. Ingen sammenhæng med indtagelse af citrusfrugt, C-vitaminrige grøntsager og frugter, korsblomsrede grøntsager, kartofler, bælgfrugter eller grønne bladgrøntsager.

Table 5: Prospektive kohorteundersøgelser (1998-2002) af sammenhængen mellem indtagelse af frugt og grøntsager og risiko for kræft i tyk- og endetarm (fortsat)

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølgningstid (år)	Alder (år)	Metode	Cases	Indtagelse	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Voorrips et al. 2000c	Holland	Repræsentativ (Netherlands Cohort Study)	Case-kohorte på 3.336 ud af 120.852 M + K	6,3	55-69	FFQ omfattede 150 fødevarer, heraf 17 G og 8 F Valideret	Colon 587 (G) 620 (F) Rectum 323 (G) 344 (F)	Høj vs. lav kvintil Gram pr. dag G+F: 519 vs. 177 (M) 578 vs. 208 (K) G: 285 vs. 100 (M) 293 vs. 107 (K) F: 286 vs. 34 (M) 343 vs. 65 (K)	Høj vs. lav kvintil Colon G+F: 0,95 (0,64-1,41); P: 0,90 (M) 0,66 (0,44-1,01); P: 0,10 (K) G: 0,85 (0,57-1,27); P: 0,45 (M) 0,83 (0,54-1,26); P: 0,31 (K) F: 1,33 (0,90-1,97); P: 0,22 (M) 0,73 (0,48-1,11); P: 0,12 (K) Rectum G+F: 0,88 (0,56-1,37); P: 0,90 (M) 1,17 (0,62-2,17); P: 0,84 (K) G: 0,88 (0,55-1,41); P: 0,58 (M) 1,78 (0,94-3,38); P: 0,09 (K) F: 0,85 (0,55-1,32); P: 0,29 (M) 0,67 (0,34-1,33); P: 0,44 (K) RR pr. 25 gram daglig stigning i indtagelsen Colon G: 0,98 (M) 0,97 (K) F: 1,00 (M) 0,98 (K) Rectum G: 0,99 (M) 1,05 (K) F: 1,00 (M) 1,00 (K) Ikke energikorrigeret	Ingen sammenhæng med indtagelse af kogte grøntsager, rå grøntsager, bælgfrugter, rå bladgrøntsager eller citrusfrugt. Hos K omvendt sammenhæng mellem indtagelse af korsblomstrede grøntsager (ikke hos M) og hos M omvendt sammenhæng med indtagelse af kogte bladgrøntsager (ikke hos K). Ingen sammenhæng med indtagelse af kogte grøntsager, rå grøntsager, bælgfrugter, kogte bladgrøntsager, rå bladgrøntsager og citrusfrugt. Hos K omvendt sammenhæng med indtagelse af korsblomstrede grøntsager (ikke hos M).

Table 5: Prospektive kohorteundersøgelser (1998-2002) af sammenhængen mellem indtagelse af frugt og grøntsager og risiko for kræft i tyk- og endetarm (fortsat)

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølgningstid (år)	Alder (år)	Metode	Cases	Indtagelse	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Terry <i>et al.</i> 2001	Sverige	Kvinder indkaldt til mamografi-screening i to kommuner (Swedish Mammography Study)	61.463	9,6	40-74	FFQ omfattede 67 fødevarer Valideret	Colon 291 Rectum 159	Høj vs. lav kvartil Portioner pr. dag G+F: >5,0 vs. <2,5 G: >2,0 vs. <1,0 F: >2,0 vs. <1,0	Høj vs. lav kvartil Colon G+F: 0,81 (0,59-1,13); P: 0,36 G: 0,90 (0,66-1,24); P: 0,43 F: 0,76 (0,55-1,06); P: 0,23 Rectum G+F: 0,60 (0,38-0,96); P: 0,22 G: 0,71 (0,45-1,12); P: 0,29 F: 0,54 (0,33-0,89); P: 0,01 Energikorrigeret	

mandlige rygere viste ingen association mellem serumniveau af α -tocopherol, β -caroten eller retinol og risiko for senere kræft (Malila *et al.* 2002).

Interventionsundersøgelser. Multicenterstudiet “Polyp Prevention Trial” randomiserede 2.079 mænd og kvinder, som indenfor de foregående 6 måneder havde fået fjernet et eller flere colorectale adenomer (forstadium til kræft) (Schatzkin *et al.* 2000). Interventionsgruppen fik instruktion i en kost med højt indhold af fiber og lavt indhold af fedt og med et højt indhold af frugt og grøntsager (3,5 portioner per 1.000 kcal) medens en kontrolgruppe fulgte deres sædvanlige kost. Efter 4 år var der ingen forskel i recidiv af colorectale adenomer mellem de to grupper (RR: 1,00; 95% CI: 0,90-1,12). Der var heller ikke forskel i størrelsen og udbredelsen af adenomerne.

Der er nu publiceret i alt 5 randomiserede undersøgelser, heraf 2 efter 1998 (Cook *et al.* 2000, Lee *et al.* 1999), som alle har vist, at tilskud af β -caroten ikke reducerer colorectal cancerisiko.

6.1.3 Lungekræft

Follow-up undersøgelser. Siden 1998 har 2 større (Feskanich *et al.* 2000, Voorrips *et al.* 2000b) og 2 mindre (Breslow *et al.* 2000, Jansen *et al.* 2001) kohortestudier undersøgt sammenhængen mellem indtagelsen af frugt og grøntsager og risikoen for lungekræft (tabel 6).

I 3 af undersøgelserne findes inverse associationer (hyppigst grænsesignifikante) mellem indtagelse af specielt frugt, men også grøntsager, og risikoen for lungekræft, mens et mindre amerikansk studie vedrørende lungekræftdødelighed ikke fandt nogen association (Breslow *et al.* 2000). Den beskyttende effekt af frugt og grøntsager i tre af studierne var ikke konsistente i alle grupper. Feskanich *et al.* (2000) finder således kun en beskyttende effekt blandt kvinder og ikke blandt mænd. I denne undersøgelse rapporteres den største effekt blandt aldrig-rygere, mens den beskyttende effekt var størst blandt nuværende rygere blandt hollandske mænd og kvinder (Voorrips *et al.* 2000b).

Markørundersøgelser. Ved brug af data fra 2 store epidemiologiske undersøgelser (Feskanich *et al.* 2000, Voorrips *et al.* 2000b) er der fundet signifikant beskyttende effekt for lungekræft ved en høj indtagelse af flere mikronæringsstoffer, henholdsvis carotenoider og folat (Voorrips *et al.* 2000a), og C-vitamin og β -cryptoxanthin (Michaud *et al.* 2000).

Et højt niveau af β -caroten i serum er fundet at være associeret med en reduceret risiko for lungekræft blandt mænd i Shanghai, Kina, som var deltagere i en prospektiv kohorte bestående af 18.244 mænd, hvoraf 209 udviklede en rygerrelateret lungekræft (Yuan *et al.* 2001).

Tabel 6: Prospektive kohorteundersøgelser (1998-2002) af sammenhængen mellem indtagelse af frugt og grøntsager og risiko for lungekræft

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølgningstid (år)	Alder (år)	Metode	Cases	Indtagelse	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Breslow <i>et al.</i> 2000	USA	Repræsentativ (National Health Interview Survey)	20.004 M + K	8,5	≥18	FFQ omfattende 59 fødevarer, heraf 6 F+G Valideret	158 Mortalitet	Høj vs. lav kvartil Portioner pr. uge: G: 17,5 vs. 3,2 F: 16 vs. 1,3	Høj vs. lav kvartil G: 0,9 (0,5-1,5); P: <0,786 F: 0,9 (0,5-1,6); P: <0,489 Ikke energikorrigeret	
Feskanich <i>et al.</i> 2000	USA	Sygeplejersker fra 11 stater (Nurses' Health Study)	77.283 K	12	30-55	FFQ omfattende 116 fødevarer, heraf 15 F og 30 G. Indtagelsen blev bestemt flere gange i løbet af opfølgningstiden Valideret	519	Høj vs. lav kvartil Portioner pr. dag: G+F: >7,2 vs. <3,4 G: >4,3 vs. <1,9 F: >3,1 vs. <1,1	Høj vs. lav kvartil G+F: 0,79 (0,59-1,06) G: 0,68 (0,51-0,90) F: 0,76 (0,56-1,02) 1 ekstra portion pr. dag G+F: 0,95 (0,91-1,00) G: 0,94 (0,88-1,00) F: 0,94 (0,87-1,02) Energikorrigeret	Omvendt sammenhæng med indtagelse af citrusfrugt blandt kvinder. Ingen sammenhæng med indtagelsen af korsblomstrede grøntsager, grønne bladgrøntsager, kartofler, bælgfrugter.
		Sundhedsarbejdere (Health Professionals' Follow-up Study)	47.778 M	10	40-75		274	Høj vs. lav kvartil Portioner pr. dag: G+F: >7,2 vs. <3,2 G: >4,1 vs. <1,7 F: >3,3 vs. <1,1	Høj vs. lav kvartil G+F: 1,12 (0,74-1,69) G: 1,04 (0,69-1,57) F: 1,22 (0,80-1,87) 1 ekstra portion pr. dag G+F: 1,04 (0,98-1,10) G: 1,03 (0,94-1,12) F: 1,05 (0,95-1,16) Energikorrigeret	

Table 6: Prospektive kohorteundersøgelser (1998-2002) af sammenhængen mellem indtagelse af frugt og grøntsager og risiko for lungekræft (fortsat)

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølgningstid (år)	Alder (år)	Metode	Cases	Indtagelse	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Voorrips et al. 2000b	Holland	Repræsentativ (Netherlands Cohort Study)	Case-kohorte på ≈ 4.000, ud af 120.852 M + K	6,3	55-69	FFQ omfattende 150 fødevarer, heraf 17 G og 8 F Valideret	1.010 (G) 1.074 (F)	Høj vs. lav kvintil Gram pr. dag: G+F: 554 vs. 191 G: 286 vs. 103 F: 325 vs. 46	Høj vs. lav kvintil G+F: 0,7 (0,5-1,0); P: <0,0001 G: 0,7 (0,5-1,0); P: 0,001 F: 0,8 (0,6-1,1); P: 0,0001 RR for ekstra 25 gram pr. dag G: 1,0 (0,9-1,0) Ikke energikorrigeret	Omvendt sammenhæng med indtagelse af appelsin, mandarin, citrusfrugt og banan. Ingen sammenhæng med indtagelse af kogte og rå grøntsager, bælgfrugter, korsblomstrede grøntsager, kogte og rå bladgrøntsager, æbler og pærer, jordbær, druer og frugtjuice.
Jansen et al. 2001	Holland Italien Finland	Byområde i Holland, landområde i Italien og Finland (Seven Countries Study)	1.578 (cigaret-rygere) M + K	25	40-59	Kosthistorisk interview Ikke valideret	149 Mortalitet	Høj vs. lav tertiel Gram pr. dag Finland: G: 131 vs. 25,7 F: 289,1 vs. 44,4 Italien: G: 98 vs. 18 F: 247,5 vs. 5 Holland: G: 223 vs. 126,5 F: 241,5 vs. 43	Høj vs. lav tertiel (pooled) G: 0,90 (0,61-1,33); P: 0,59 F: 0,69 (0,46-1,02); P: 0,05 Energikorrigeret	Kun signifikant omvendt sammenhæng mellem indtagelse af frugt og mortalitet i den hollandske kohorte.

Interventionsundersøgelser. Flere interventionsundersøgelser har demonstreret, at tilskud af β -caroten ikke nedsætter risikoen for lungekræft, men sandsynligvis øger risikoen hos storrygere. I Women's Health Study, hvor der kun var en lille andel af rygere, fandtes ingen effekt af tilskud af β -caroten (Lee *et al.* 1999). Effekten af ændringer i kostens sammensætning på risiko for lungecancer er ikke undersøgt.

6.1.4 Blærekræft

Follow-up undersøgelser. Der er rapporteret 2 prospektive kohortestudier siden 1998 (Michaud *et al.* 2000, Nagano *et al.* 2000) (tabel 7). I den største (Michaud *et al.* 2000) fandtes en signifikant beskyttende effekt ved en høj indtagelse af korsblomstrede grøntsager (RR: 0,49; 95% CI: 0,32-0,75), mens det samlede estimat for grøntsager viste en insignifikant beskyttende effekt blandt amerikanske mænd (RR: 0,75; 95% CI: 0,49-1,14). Der fandtes en insignifikant positiv association med frugtindtagelsen i den samme undersøgelse (RR: 1,12; 95% CI: 0,70-1,78).

6.1.5 Brystkræft

Follow-up undersøgelser. Siden 1998 er der publiceret 1 prospektiv undersøgelse vedrørende sammenhængen mellem indtagelsen af forskellige vitaminer, frugt og grøntsager og risikoen for brystkræft (Zhang *et al.* 1999b) (tabel 8). I denne undersøgelse påvistes en let beskyttende effekt blandt de præmenopausale kvinder, som indtog fem eller flere portioner grøntsager sammenlignet med de kvinder, som indtog mindre end to portioner om dagen (RR: 0,64; 95% CI: 0,43-0,95). Effekten af vitaminer relateret til frugt og grøntsager var stærkere blandt de kvinder som havde en positiv familiehistorie for brystkræft (RR: 0,29; 95% CI: 0,13-0,62).

For 8 prospektive kohorter, der opfyldte følgende kriterier i 1997: 1) mindst 200 incidente kræfttilfælde; 2) en opgivelse af habituel kostindtagelse; og 3) validering af den anvendte kostundersøgelsesmetode, er der for brystkræft publiceret poolede analyser vedrørende 7.377 tilfælde af brystkræft blandt 351.825 kvinder (Smith-Warner *et al.* 2001). For analyserne vedrørende indtagelsen af frugt og grøntsagers betydning for udviklingen af brystkræft fandtes ingen sammenhæng (for præmenopausale kvinder: RR: 0,99; 95% CI: 0,96-1,02 og for postmenopausale kvinder: RR: 1,00; 95% CI: 0,98-1,01).

Markørundersøgelser. Tre større undersøgelser (mellem 100 og 300 cases) har præsenteret data vedrørende koncentrationen af carotenoider og retinol i blodet indsamlet før diagnosen af brystkræft (Dorgan *et al.* 1998; Sato *et al.* 2002; Toniolo *et al.* 2001). Sato *et al.* (2002) fandt, at en samlet høj koncentration af carotenoider var associeret med en lavere risiko for brystkræft. Generelt fandt undersøgelserne inverse associationer med forskellige carotenoider. Der er således ikke tale om helt konsistente fund for de enkelte carotenoider. Wu *et al.* (2000) fandt ingen association mellem prædiagnostisk plasmakoncentration af C-vitamin og senere

Tabel 7: Prospektive kohorteundersøgelser (1998-2002) af sammenhængen mellem indtagelse af frugt og grøntsager og risiko for kræft i blære

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølgningstid (år)	Alder (år)	Metode	Cases	Indtagelse	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Michaud <i>et al.</i> 1999	USA	Sundhedsarbejdere (Health Professionals' Follow-up study)	47.909 M	10	40-75	FFQ omfattende 131 fødevarer, heraf 15 F og 30 G. Indtagelsen blev bestemt flere gange i løbet af opfølgningstiden Valideret	252	Høj vs. lav kvintil Portioner pr. dag: G+F: >8,0 vs. <3,5 G: ≥5,0 vs. <2,0 F: >3,5 vs. ≤1,0	Høj vs. lav kvintil G+F: 0,75 (0,49-1,14); P: 0,25 G: 0,72 (0,47-1,09); P: 0,09 F: 1,12 (0,70-1,14); P: 0,68 Energikorrigeret	Omvendt sammenhæng med indtagelse af korsblomstrede grøntsager RR 0,49 (0,32-0,75). Ingen sammenhæng med indtagelse af gule grøntsager eller grønne bladgrøntsager.
Nagano <i>et al.</i> 2000	Japan	Overlevere af atombombesprængning (Life-Span Study)	38.540 M+K	12-13	58,2 (M) 56,8 (K)	FFQ omfattende 22 fødevarer, heraf 2 F og 2 G Ikke valideret	114	Ikke angivet, kun hyppighed	>5 gange vs. <1 gang om ugen F: 0,62 (0,39-0,99); P: 0,06 Ikke energikorrigeret	Omvendt sammenhæng med indtagelsen af grønne og gule grøntsager.

Tabel 8: Prospektive kohorteundersøgelser (1998-2002) af sammenhængen mellem indtagelse af frugt og grøntsager og risiko for brystkræft

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid (år)	Alder (år)	Metode	Cases	Indtagelse	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Zhang <i>et al.</i> 1999b	USA	Sygeplejersker fra 11 stater (Nurses' Health Study)	83.234 K	14	30-55	FFQ omfattende 116 fødevarer, heraf 15 F og 30 G. Indtagelsen blev bestemt flere gange i løbet af opfølgningstiden	2.697	Høj vs. lav kvintil portioner pr. dag G: ≥ 5 vs. < 2 F: ≥ 5 vs. < 2	Høj vs. lav kvintil Præmenopausale kvinder G: 0,64 (0,43-0,95) F: 0,74 (0,45-1,24) Postmenopausale kvinder G: 1,02 (0,85-1,24) F: 0,84 (0,64-1,09)	Stærk omvendt sammenhæng med indtagelse af carotener, C-vitamin og A-vitamin blandt præmenopausale kvinder med en positiv familiehistorie for brystkræft.

udvikling af brystkræft blandt 115 cases med brystkræft og et tilsvarende antal kontroller. Flere grupper har rapporteret en invers association mellem folatindtagelse og cancerrisiko, og undersøgelserne tyder især på, at høj indtagelse af folat nedsætter den øgede risiko for brystcancer associeret med alkoholindtag (Rohan *et al.* 2000, Sellers *et al.* 2001, Zhang *et al.* 1999a).

6.1.6 Prostatakræft

Follow-up undersøgelser. For prostatakræft observeredes ved analyse af frugt- og grøntsag-sindtagelsen som kontinuerte variable ingen sammenhæng (RR: 1,00; 95% CI: 0,98-1,02), men der fandtes både positive og negative associationer for enkelte frugter og grøntsager med en øget risiko ved indtagelse af appelsiner som eneste signifikante fund (Schuurman *et al.* 1998) (tabel 9).

Markørundersøgelser. I en case-control undersøgelse nestet i Physicians' Health Study (Gann *et al.* 1999) analyseredes koncentrationen af carotenoider, tocopheroler og retinol blandt 578 mænd, som udviklede prostatakræft. Lycopren var signifikant lavere blandt cases end blandt de matchede kontroller, og stærkest hos de mænd, som havde en mere aggressiv sygdom (5 kvintil: odds ratio (OR): 0,56; 95% CI: 0,34-0,92).

Interventionsundersøgelser. I Physicians' Health Study fandtes ingen risikoreduktion af prostatacancer hos personer, der blev randomiseret til β -caroten, men hos de mænd, der havde lavt serum β -caroten ved indgangen i studiet, fandtes en reduktion i cancerrisikoen på 32% hos dem, der fik β -caroten sammenlignet med placebo (Cook *et al.* 1999).

6.1.7 Øvrige kræftformer

Follow-up undersøgelser. Der er publiceret enkelte prospektive undersøgelser siden 1998 vedrørende kræft i æggestokkene (Kushi *et al.* 1999) (tabel 10) og non-Hodgkin lymfom (Zhang *et al.* 2000) (tabel 11). For begge cancerformer fandtes insignifikante beskyttende sammenhænge af forskellige typer af grøntsager.

6.1.8 Konklusion

Generelt har man for flere kræftformers vedkommende ikke kunnet genfinde så stærk en sammenhæng mellem en kost med et højt indhold af frugt og grøntsager og nedsat sygdomsrisiko, som tidligere er påvist i en lang række case-control undersøgelser.

Den umiddelbare forklaring kunne være, at der i de tidligere case-control studier, har været tale om recall bias. Endvidere var man ikke tidligere så opmærksom på også at afrapportere og publicere negative resultater (publikationsbias).

Tabel 9: Prospektive kohorteundersøgelser (1998-2002) af sammenhængen mellem indtagelse af frugt og grøntsager og risiko for kræft i prostata

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid (år)	Alder (år)	Metode	Cases	Indtagelse	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Schuurman et al. 1998	Holland	Repræsentativ (Netherlands Cohort Study)	Case-kohorte på 1.525, ud af 58.279 M + K	6,3	55-69	FFQ omfatten- de 150 fødeva- rer, heraf 17 G og 8 F Valideret	610 (G) 642 (F)	Høj vs. lav kvintil Gram pr. dag G+F: 519,0 vs. 177,7 G: 285,0 vs. 100,0 F: 286,4 vs. 34,0	Høj vs. lav kvintil G+F: 1,05 (0,76-1,45); P: 0,58 G: 0,80 (0,57-1,12); P: 0,51 F: 1,31 (0,96-1,79); P: 0,02 RR pr. 25 gram daglig stigning i indtagelse G+F: 1,00 (0,98-1,02) G: 0,98 (0,95-1,02) F: 1,01 (0,99-1,04)	Direkte sammenhæng med indtagelse af citrus- frugt og andtydning af direkte sammenhæng med porrer og peberfrug- ter. Omvendt sammen- hæng med bælgrugter, rosiner og anden tørret frugt.

Tabel 10: Prospektive kohorteundersøgelser (1998-2002) af sammenhængen mellem indtagelse af frugt og grøntsager og risiko for kræft i æggestok

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid (år)	Alder (år)	Metode	Cases	Indtagelse	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Kushi et al. 1999	USA	Kvinder i Iowa med kørekort (Iowa Women's Health Study)	29.083 K	10	55-69	FFQ omfatten- de 126 fødeva- rer Valideret	139	Høj vs. lav kvartil Portioner pr. måned G: >31 vs. <16 F: >23 vs. <11	Høj vs. lav kvartil G: 0,76 (0,42-1,37); P: 0,21 F: 1,13 (0,66-1,93); P: 0,61 Energikorrigeret	Omvendt sammenhæng med indtagelse af grønne bladgrøntsager.

Tabel 11: Prospektive kohorteundersøgelser (1998-2002) af sammenhængen mellem indtagelse af frugt og grøntsager og risiko for non-Hodgkin lymfom

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølgning stid (år)	Alder (år)	Metode	Cases	Indtagelse	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Zhang <i>et al.</i> 2000	USA	Sygeplejersker fra 11 stater (Nurses' Health Study)	88.410 K	14	34-60	FFQ omfattende 61 fødevarer Valideret	199	Høj vs. lav kvintil Portioner pr. dag G+F: ≥ 6 vs. < 3 Høj vs. lav kvartil Portioner pr. dag G: ≥ 3 vs. < 1 F: ≥ 3 vs. < 1	Høj vs. lav kvintil F+G: 0,69 (0,42-1,15); P: 0,07 Høj vs. lav kvartil G: 0,65 (0,37-1,13); P: 0,04 F: 0,79 (0,49-1,27); P: 0,39 Energikorrigeret	Omvendt sammenhæng med indtagelse af kors- blomstrede grøntsager. Ingen sammenhæng med indtagelse af grønne bladgrøntsager, gu- le/orange grøntsager eller citrusfrugt.

Som det fremgår af ovenstående er der på nuværende tidspunkt publiceret et begrænset antal prospektive undersøgelser. I løbet af de næste år vil der blive offentliggjort resultater fra flere kohorteundersøgelser, ikke mindst fra det fælleseuropæiske EPIC projekt, som omfatter over 400.000 deltagere i 10 europæiske lande (Riboli og Kaaks 1997), hvilket vil gøre os bedre i stand til at konkludere om sammenhængen mellem frugt og grøntsager og risiko for kræftsygdomme.

En forklaring på hvorfor man kun ser svage sammenhænge for nogle kræftformer kunne være, at frugt og grøntsager kun beskytter blandt personer med en særlig genetisk sammensætning i for eksempel de gener, der koder for omsætningen af de kræftfremkaldende stoffer og DNA-reparation. Flere undersøgelser har fundet forskellig risiko i relation til kostfaktorer for personer med en positiv familiehistorie for tyktarmskræft og brystkræft i forhold til personer uden familiehistorie. Kun en af de nævnte undersøgelser vedrørende tyktarmskræft har rapporteret særskilte analyser for dette (Sellers *et al.* 1998).

Forståelsen af hvorledes næringsstoffer og andre kostrelaterede faktorer kan hæmme eller fremme den carcinogene proces gennem interaktion med forskellige gener, kan vise sig at være essentiel for kortlægningen af kostens betydning for udviklingen af kræftsygdomme.

Adskillige undersøgelser peger på, at en kost, der er rig på frugt og grøntsager, nedsætter risikoen for en række kræftsygdomme, om end evidensen fra de prospektive undersøgelser ikke kan påvise så stærk en sammenhæng som tidligere rapporteret. Dette gælder ikke mindst for kræft i mavesæk, tyktarmskræft, kræft i prostata og brystkræft. For kræft i lungerne ser der ud til at være en stærkere sammenhæng mellem de associationer, der tidligere er fundet i case-control undersøgelser og kohortestudier.

En kost rig på frugt og grøntsager vil ofte betyde, at risikoen for at udvikle overvægt og fedme kan reduceres. Overvægt og fedme har vist sig at være en væsentlig risikofaktor for en lang række kræftsygdomme som tyktarmskræft og brystkræft samt kræft i nyre, livmoder og spiserør (IARC Handbooks of Cancer Prevention 2002).

Indtagelsen af frugt og grønt har varieret betydeligt i de nyere undersøgelser, men har i flere af de undersøgelser, som har benyttet sig af en fyldestgørende og valid metode til indsamling af kostdata, varieret mellem 100-200 g og 500-600 g (fra laveste til højeste decil). Til trods for den noget svagere sammenhæng mellem indtagelsen af frugt og grønt og risiko i nyere undersøgelser, er der ikke, på basis af den samlede evidens, grundlag for at ændre den anbefalede mængde på 600 g eller mere.

Det er for tidligt at udtale sig om, hvilke virkningsmekanismer, som gør, at frugt og grøntsager kan beskytte mod kræft. Forskningen står endnu over for en stor opgave inden for mole-

følsomhed og gen-miljø interaktioner. Disse undersøgelser vil være et nødvendigt supplement til de "rene" epidemiologiske undersøgelser, der undersøger sammenhænge mellem kost og kræft. Det er heller ikke muligt at anbefale særlige frugter og grøntsager.

7 Hjertekarsygdomme

Ved gennemgangen af evidensen for sammenhængen mellem indtagelse af frugt og grøntsager og risiko for hjertekarsygdomme, primært iskæmisk hjertesygdom (blodprop i hjertet) og apopleksi (slagtilfælde), i forbindelse med rapporten: Frugt og grøntsager Anbefalinger for indtagelse (Veterinær- og Fødevarerdirektoratet 1998), var det overraskende, at kun relativt få og små prospektive epidemiologiske undersøgelser var gennemført. Anbefalingerne for frugt- og grøntindtagelsen med hensyn til risiko for hjertekarsygdom, hvilede derfor på et usikkert grundlag og især på baggrund af case-control undersøgelser og markørundersøgelser med de mange fejlkilder, som er beskrevet i afsnittet om kræft.

7.1 Prospektive undersøgelser

Follow-up undersøgelser. Siden 1998 er der publiceret resultater fra 5 prospektive epidemiologiske undersøgelser, alle fra større amerikanske kohorter: Nurses' Health study, Health Professionals Follow-up Study, Women's Health Study, Physicians' Health Study og National Health and Nutrition Examination Survey (Bazzano *et al.* 2002a, Joshipura *et al.* 1999, Joshipura *et al.* 2001, Liu *et al.* 2000, Liu *et al.* 2001). En undersøgelse har alene omhandlet apopleksi (Joshipura *et al.* 1999), mens 2 alene har undersøgt risiko for iskæmisk hjertesygdom (Joshipura *et al.* 2001, Liu *et al.* 2001). I alle undersøgelserne er der fundet en invers association mellem indtagelsen af frugt og grøntsager og risikoen for hjertekarsygdom. Den fundne risikoreduktion (RR) varierer mellem 6% og 30%. Nogle af de refererede undersøgelser (Joshipura *et al.* 1999, Joshipura *et al.* 2001, Liu *et al.* 2001) har beregnet, at risikoen for hjertekarsygdom vil reduceres med mellem 4% og 17% for hver gang indtagelsen af frugt og grøntsager øges med 1 portion. Der synes ikke at være stærkere association mellem risiko og indtagelse af frugt alene eller grøntsager alene. Enkelte undersøgelser har kunnet demonstrere en invers association mellem indtagelsen af specifikke frugter og grøntsager og risiko for hjertekarsygdom. Eksempelvis kunne det i NHANES-undersøgelsen vises, at øget indtagelse af bælgrugter var forbundet med nedsat risiko for hjertekarsygdom (RR: 0,89; 95% CI: 0,80-0,98; P: 0,02) og iskæmisk hjertesygdom (RR: 0,78; 95% CI: 0,68-0,90; P: 0,002) efter en opfølgingsperiode på 19 år (Bazzano *et al.* 2001). Der er dog ikke tilstrækkeligt med konsistente resultater, der peger på, at specifikke frugter eller grøntsager kan tillægges selvstændig betydning. Indtagelsen af frugt og grønt har varieret mellem 3 og 10 portioner om dagen. For en nærmere gennemgang af prospektive epidemiologiske undersøgelser vedrørende hjertekarsygdom, se tabel 12.

Der er gennemført 3 meta-analyser om sammenhængen mellem indtagelse af frugt og grøntsager og risiko for hjertekarsygdom, som dog alle er baseret på epidemiologiske undersøgelser publiceret før 1998 (Law og Morris 1998, Ness og Powles 1998, van't Veer *et al.* 2000). Alle har vist en invers association mellem risiko og indtagelsen. Den senest publicerede hollandske undersøgelse af van't Veer *et al.* (2000) havde til formål at kvantificere effekten på dødsfald af hjertekarsygdom af øget indtagelse af frugt og grønt (ekskl. kartofler) svarende til et anbefalet niveau på 400 g om dagen for

Tabel 12: Prospektive kohorteundersøgelser (1998-2002) af sammenhængen mellem indtagelse af frugt og grøntsager og risiko for hjertekarsygdom

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølg- ningstid (år)	Alder (år)	Metode	Cases	Indtagelse	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Joshipura <i>et al.</i> 1999	USA	Sygeplejersker fra 11 stater (Nurses' Health Study)	75.596 K	14	34-59	FFQ omfattende 116 fødevarer, heraf 15 F og 28 G. Indtagelsen blev bestemt flere gange i løbet af opfølgningstiden	366 Slagtilfælde	Høj vs. lav kvintil Portioner pr. dag: G+F: 10,15 vs. 2,93 G: 6,21 vs. 1,60 F: 4,54 vs. 0,86	Høj vs. lav kvintil (pooled data) G+F: 0,69 (0,52-0,92) G: 0,96 (0,89-1,04) F: 0,89 (0,82-0,97) RR pr. 1 portion stigning i indtagelse G+F: 0,94 (0,90-0,99); P: 0,01 Energikorrigeret	Omvendt sammenhæng med indtagelse af citrus frug juice, korsblomstrede grøntsager, grønne bladgrøntsager og C-vitaminrige frugter og grøntsager. Ingen sammenhæng med indtagelse af citrusfrugter, bælgfrugter og kartofler. Omvendt sammenhæng med indtagelse af citrusfrugter, citrus frug juice og C-vitaminrige frugter hos K og med indtagelse af korsblomstrede grøntsager hos M.
Liu <i>et al.</i> 2000	USA	Sundhedsarbejdere (Women's Health Study)	39.127 K	5	>45	FFQ omfattende 131 fødevarer, heraf 28 G og 16 F Valideret	418 Ikke fatal AMI, slagtilfælde, PTCA-CABG og fatal CVD	Høj vs. lav kvintil Portioner pr. dag G+F: >10,2 vs. 2,6 G: 6,9 vs. 1,5 F: 3,9 vs. 0,6	Høj vs. lav kvintil G+F: 0,85 (0,61-1,17); P: 0,45 G: 0,85 (0,61-1,19); P: 0,21 F: 0,96 (0,70-1,33); P:0,69 Ikke energikorrigeret	Igen sammenhæng med indtagelse af kartofler.

Tabel 12: Prospektive kohorteundersøgelser (1998-2002) af sammenhængen mellem indtagelse af frugt og grøntsager og risiko for hjertekarsygdom (fortsat)

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølgningstid (år)	Alder (år)	Metode	Cases	Indtagelse	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Joshipura <i>et al.</i> 2001	USA	Sygeplejersker fra 11 stater (Nurses' Health Study)	84.251 K	14	34-59	FFQ omfattende 126 fødevarer, heraf 15 F og 28 G. Indtagelsen blev bestemt flere gange i løbet af opfølgningstiden	1.127 CHD	Høj vs. lav kvintil Portioner pr. dag: G+F: 10,15 vs. 2,93 G: 6,21 vs. 1,60 F: 4,54 vs. 0,86 Høj vs. lav kvintil Portioner pr. dag G+F: 9,15 vs. 2,54 G: 5,37 vs. 1,36 F: 4,33 vs. 0,76	Høj vs. lav kvintil (pooled data) G+F: 0,80 (0,69-0,93) G: 0,82 (0,71-0,94) F: 0,80 (0,69-0,92) RR pr. 1 portion stigning i indtag G+F: 0,80 (0,64-0,93) G: 0,95 (0,92-0,99) F: 0,94 (0,90-0,98) Energikorrigeret	Omvendt sammenhæng med indtagelse af citrusfrugter, korsblomstrede grøntsager og grønne bladgrøntsager. Ingen sammenhæng med indtagelse af citrusjuice, C-vitaminrige frugter og grøntsager, bælgfrugter og kartofler.
Liu <i>et al.</i> 2001	USA	Læger (Physicians' Health Study)	15.220 M	12	40-84	FFQ omfattende 8 G. Indtagelsen blev bestemt flere gange i løbet af opfølgningstiden Valideret	1.148 CHD	Portioner pr. dag G: >2,5 vs. <1	Høj indtagelse vs. lav indtagelse G: 0,77 (0,60-0,98); P: 0,03 RR pr. 1 portion stigning i indtagelse G: 0,83 (0,71-0,98) Ikke energikorrigeret	Kun grøntsager, ikke frugt
Bazzano <i>et al.</i> 2002a	USA	Repræsentativ (National Health and Nutrition Examination Survey I)	9.608 M+K	19	25-74	FFQ omfattende 13 kategorier af fødevarer, heraf 3 F+G Valideret?	888 Apopleksi, heraf 218 fatale. 1786 CHD, heraf 639 fatale. 1145 CVD alle fatale	Høj vs. lav kvartil Portioner pr. dag G+F: >3 vs. <1	Høj vs. lav kvartil Apopleksi (mortalitet) G+F: 0,58 (0,33-1,02); P: 0,05 CHD (mortalitet) G+F: 0,76 (0,56-1,03); P: 0,07 CVD (mortalitet) G+F: 0,73 (0,58-0,92); P: 0,008 Total mortalitet G+F: 0,85 (0,72-1,00); P: 0,02 Apopleksi (incidens) G+F: 0,73 (0,57-0,95); P: 0,01	

den hollandske befolkning. Forfatterne inkluderede analytiske epidemiologiske studier publiceret indtil begyndelsen af 1997. Baseret på 14 undersøgelser (3 case-control; 11 prospektive undersøgelser) kunne det beregnes, at 16% af hjertekardødsfald (varierende fra konservativt skøn på 6% til et optimistisk skøn på 22%) kunne forebygges ved at bringe indtagelsen af frugt og grøntsager op på 400 g om dagen. Den andel af sygeligheden eller dødeligheden, det ville være muligt at forebygge, hvis bestemte kostbefalinger blev fulgt, i dette tilfælde 400 g/dag, kaldes også for den ætiologiske fraktion¹. Ernæringsrådet har beregnet den ætiologiske fraktion ved en øget indtagelse af frugt og grønt og når til næsten samme resultat som den hollandske undersøgelse (Osler *et al.* 2000).

Markørundersøgelser. Mange studier har rapporteret om øget risiko for iskæmisk hjertesygdom ved lavt folatindhold og højt homocystein i blodet som følge af lav indtagelse af folat, bl.a. fra grønne bladgrøntsager (Bazzano *et al.* 2002b, Eikelboom *et al.* 1999, Voutilainen *et al.* 2000). Interventionsundersøgelser har vist, at homocystein nedsættes ved tilskud af folat (Homocysteine Lowering Trialist's Collaboration 1998), men om en normalisering af homocystein reducerer antallet af hjertekarsygdomme er ikke afklaret. Lav indtagelse og blodkoncentration af C-vitamin er i nogle undersøgelser fundet invers associeret med risiko for hjertekarsygdom (Joshi *et al.* 2001, Khaw *et al.* 2001), medens andre undersøgelser ikke har fundet nogen sammenhæng (Loria *et al.* 2000). Et nyligt studie af Kurl *et al.* (2002) viste, at en lav plasmakoncentration af C-vitamin var forbundet med øget risiko for apopleksi, især hos hypertensive og overvægtige mænd. Prospektive undersøgelser har generelt ikke fundet sammenhæng mellem serum koncentrationen af β -caroten og risiko for hjertekarsygdom (Evans *et al.* 1998). En finsk undersøgelse har fundet at lav serumkoncentration af lycopen er forbundet med øget risiko for iskæmisk hjertesygdom og apopleksi (Rissanen *et al.* 2001).

Interventionsundersøgelser. En mindre risiko for blodprop i hjertet på 30 til 70% er fundet i en række randomiserede sekundære præventionsundersøgelser ved indtagelse af en kost, karakteriseret af en høj indtagelse af fisk, samt frugt og grøntsager, med et højt indhold af vegetabiliske n-3 fedtsyrer (α -linolensyre) samt antioxidanter og kostfiber og et tilsvarende lavt indhold af total fedt og mættede fedtsyrer fra fedtstoffer og kød (de Lorgeril *et al.* 1999). Den mindre risiko tilskrives i første række ikke kostens høje indhold af frugt og grønt, men dens høje indhold af de flerumættede n-3 fedtsyrer.

¹ Ætiologisk Fraktion (ÆF) er forholdet imellem risiko for de eksponerede/samlet populationsrisiko udtrykt i %. Den ætiologiske fraktion (Population Attributable Risk) kan beregnes ud fra formelen:

$$ÆF = \left[\frac{Pe(RR-1) \cdot 100}{Pe(RR-1) + 1} \right]$$

Pe er andelen af eksponerede i befolkningen i %.
RR er den relative risiko forbundet med eksponeringen.

I det amerikanske DASH-studie (Dietary Approaches to Stop Hypertension trial) blev foretaget en analyse af en undergruppe på 133 hypertensive personer (Conlin *et al.* 2000). I denne gruppe blev det vist, at ved slutningen af interventionsperioden fik 77% af patienterne, som forblev hypertensive, kontroldiæten (indtagelse af frugt og grønt: 3,6 portioner; fedtenergiprocent: 35,7), 55% frugt- og grøntdiæten (8,5 portioner dagligt; fedtenergiprocent: 35,7) og 30% kombinationsdiæten (indtagelse af frugt og grønt: 9,6 portioner dagligt; fedtenergiprocent: 25,6). Den relative risiko ved afslutningen af studiet var 0,72 (CI: 0,52-0,97; P: 0,027) for gruppen, der spiste frugt og grønt, og 0,39 (0,23-0,65; P< 0.001) for gruppen, der fik kombinationsdiæt sammenlignet med kontroldiæt. Frugt- og grøntsagsdiæten nedsatte det systoliske blodtryk med 6,6 mm Hg og det diastoliske blodtryk med 2,4 mm Hg. De tilsvarende blodtryksnedsættelser for kombinationsdiæten var 10,7 mm Hg and 4,7 mm Hg.

Flere kontrollerede undersøgelser har vist, at tilskud af antioxidanter (C-vitamin, β -caroten og E-vitamin) i kombination eller enkeltvis ikke nedsætter risikoen for hjertekarsygdom, senest i det nyligt publicerede Heart Protection Study (Heart Protection Study Collaborative Group 2002).

7.1.1 Konklusion

Resultaterne fra en række nye store amerikanske prospektive epidemiologiske undersøgelser støtter og styrker anbefalingerne fra 1998 om, at en høj indtagelse af frugt og grønt er forbundet med nedsat risiko for iskæmisk hjertesygdom og apopleksi. Det drejer sig om en integreret effekt af frugt og grønt, hvor ingen enkeltkomponenter kan nedtones eller fremhæves - dog er kartofler i denne henseende ingen grøntsag. Indtagelsen af frugt og grønt har varieret betydeligt, mellem 3 og 10 portioner i henholdsvis laveste og højeste kvintil.

Undersøgelser med vurdering af biomarkører for indtagelse af frugt og grønt viser samme resultat. Interventionsundersøgelser blandt personer, der har haft en blodprop eller forhøjet blodtryk, viser at kostændringer til en kost der bl.a. indeholder frugt og grønt på 600-900 g/dag giver en nedsættelse af sygdomsrisiko på mellem 30 og 70%.

Det er uafklaret hvilke kostkomponenter eller specifikke næringsstoffer, der er ansvarlige. Fibre, folat, C-vitamin, kalium, carotenoider er formentlig alle medvirkende, men de(n) præcise mekanisme(r) hvad angår virkningen af frugt og grønt er spekulative.

Der er ret solidt belæg for en kvantitativ relation imellem indtagelsen af frugt og grøntsager og den relative risiko. I de omtalte prospektive undersøgelser er det beregnet, at for hver portion (\approx 100 g) indtagelsen af frugt og grønt øges nedsættes risikoen for hjertekarsygdom med 4-10%.

8 Fedme og sukkersyge

Rådgivning og vejledning med henblik på isoleret at øge frugt- og grøntindtagelsen har i enkelte undersøgelser kunnet fremkalde et vist vægttab hos overvægtige individer, og der er holdepunkter for, at en sådan diæt er lettere at følge end en diæt som i højere grad fokuserer på et nedsat indhold af fedt og sukker (Epstein *et al.* 2000). Der er derimod ingen holdepunkter for, at effekten skyldes frugt og grønt *per se*, men snarere diætens høje indhold af energifattige og stivelsesrige samt fiberrige levnedsmidler – og et tilsvarende lavt indhold af fedt. En sådan diæt har vist sig at bedre appetitreguleringen og nedsætte kropsvægten, og vil dermed formodentlig kunne nedsætte risikoen for fedme og diabetes mellitus (Astrup *et al.* 2000).

8.1 Prospektive undersøgelser

Follow-up undersøgelser. Der er siden 1998 gennemført 2 større amerikanske undersøgelser, begge omfattende mere end 1.000 cases (tabel 13).

I Iowa Women's Health Study, som inkluderede 35.988 kvinder, kunne ikke påvises en protektiv effekt af frugt og grøntsager for udvikling af diabetes (Meyer *et al.* 2000). Undersøgelsen viste dog, at øget indtagelse af fuldkorn, total fiber og magnesium var invers forbundet med risiko.

I NHANES-undersøgelsen, som omfattede 9.665 mænd og kvinder, fandtes ingen sammenhæng i den samlede population mellem indtagelsen af frugt og grønt og risikoen for at udvikle diabetes mellitus (Ford og Mokdad 2001). Hos kvinderne, men ikke hos mændene, var en livsstil associeret med høj indtagelse af frugt og grønt forbundet med lavere risiko for udvikling af diabetes.

Interventionsundersøgelser. I det finske Diabetes Prevention Study blev personer med høj risiko for diabetes mellitus type 2 (nedsat glukosetolerance, overvægt og familiær disposition) randomiseret til en kontrolgruppe og en interventionsgruppe (Tuomilehto *et al.* 2001). Sidstnævnte gruppe fik intensiv, individuel og detaljeret rådgivning med henblik på en reduceret fedtindtagelse samt øget fiberindtagelse, som bl.a. indebar en øget frugt- og grøntindtagelse, samt rådgivning om øget fysisk aktivitet, medens kontrolgruppen fik den sædvanlige rådgivning om livsstilsændringer. I interventionsgruppen faldt vægten moderat (4,2 kg efter 1 år og 3,5 kg efter 2 år), men signifikant mere end i kontrolgruppen (henholdsvis 0,8 kg og 0,8 kg), og dette fald var ledsaget af en 58% reduktion i risikoen for manifest diabetes i interventionsgruppen, en reduktion, der var direkte relateret med graden af livsstilsændringer. Selv om undersøgelsen ikke entydigt peger på en effekt at frugt og grøntsager er den væsentlig, idet det er en af de få undersøgelser, der viser at type 2 diabetes kan forebygges.

Table 13: Prospektive kohorteundersøgelser (1998-2002) af sammenhængen mellem indtagelse af frugt og grøntsager og risiko for diabetes mellitus

Forfatter	Land	Population	Antal Køn	Opfølgningstid (år)	Alder (år)	Metode	Cases	Indtagelse	Korrigeret relativ risiko	Bemærkninger
Meyer <i>et al.</i> 2000	USA	Kvinder i Iowa med kørekort (Iowa Women's Health Study)	35.998 K	6	55-69	FFQ omfattede 127 fødevarer Valideret	1.141	Høj vs. lav kvintil Portioner per uge G+F: 62 vs. 18 G: 41,5 vs. 11 F: 23,5 vs. 4	Høj vs. lav kvintil G+F: 1,05 (0,84-1,31); P: 0,41 G: 1,07 (0,86-1,32); P: 0,45 F: 1,14 (0,93-1,39); P: 0,20 Energikorrigeret	Ingen sammenhæng med indtagelse af bønner. Invers sammenhæng med indtagelse af fuldkorn, total fiber og magnesium.
Ford og Mokdad 2001	USA	Repræsentativ (National Health and Nutrition Examination Survey I)	9.665 M + K	~20	25-74	24-timers recall Valideret?	1.018	Portioner pr. dag G+F: ≥5 vs. 0	Høj vs. lav indtagelse G+F: 0,79 (0,59-1,06) Ikke energikorrigeret	Hos kvinder invers sammenhæng med indtagelse af frugt og grønt.

Resultatet fra den finske undersøgelse er i overensstemmelse med en anden undersøgelse, der har vist, at livsstilsændringer, der resulterer i vægttab, er forbundet med nedsat risiko for diabetes mellitus type 2 (Wing *et al.* 1998).

8.1.1 Konklusion

Ændringer i livsstilen har i veltilrettelagte undersøgelser vist sig at kunne forebygge udviklingen af diabetes hos personer med høj risiko. Livsstilsændringerne har omfattet kostomlægning med bl.a. øget indtagelse af frugt og grøntsager, reduceret indtagelse af fedt og øget fysisk aktivitet. Et væsentligt mål i undersøgelserne har været vægttab, som i sig selv vides at kunne reducere risikoen for diabetesudvikling. Undersøgelserne giver ikke mulighed for at sondre mellem de enkelte komponenter i livsstilsændringerne.

Behandling og forebyggelse af fedme og diabetes mellitus hviler derfor på kostomlægning (og et højt fysisk aktivitetsniveau) i retning af den anbefalede, dvs. med et højt indhold af fiber- og stivelsesrige levnedsmidler og et lavt indhold af fedt. I en sådan diæt har en øget indtagelse af frugt og grøntsager sin naturlige plads.

9 Demens og andre kognitive forstyrrelser

Ved kognitiv dysfunktion optræder en række symptomer, primært forstyrrelser i indlæring og hukommelse. Graden af symptomer varierer meget, fra såkaldt ”normal kognitiv aldring” til neurodegenerative sygdomme, undertiden med svær demens som det ses ved Alzheimer’s sygdom. Oxidativ stress er sat i forbindelse med nedsættelse af den kognitive funktion som følge af oxidativ skade på neuroner og skade på hjernens kar som følge af oxidativ-betinget ændring af LDL-kolesterol.

Nyere tværsnitsundersøgelser har fundet en svag positiv sammenhæng mellem indtagelse af en generel sund kost (som bl.a. inkluderer en høj indtagelse af frugt og grønt) og højere kognitiv funktion blandt ældre (Corrêa Leite *et al.* 2001, Huijbregts *et al.* 1998). Et væsentligt problem ved disse undersøgelser er, at troværdigheden af de rapporterede indtagelser er afhængig af den kognitive funktion.

9.1 Prospektive undersøgelser

Follow-up undersøgelser. Der er ikke offentliggjort prospektive undersøgelser vedrørende sammenhængen mellem indtagelse af frugt og grøntsager og udviklingen af kognitive forstyrrelser, inklusive demens.

Fra 1998 og frem er der publiceret 5 prospektive studier, hvis primære fokus har været sammenhængen mellem indtagelse af antioxidative indholdsstoffer og udviklingen af demens og/eller den kognitive funktion.

I Western Sidney Stroke in the Elderly (SITE) Study fandtes, at risikoen for nedsat kognitiv funktion efter 4 års follow-up var signifikant lavere i de grupper, som ved indgangen i undersøgelsen indtog C-vitamin som kosttilskud (Paleologos *et al.* 1998).

I Honolulu-Asia Aging Study blev en population af japanske immigranter bosiddende på Hawaii fulgt i 3-5 år (Masaki *et al.* 2000). Der fandtes en meget lavere risiko for vaskulær demens og et højere kognitivt score blandt dem, der angav at bruge tilskud af E-vitamin og C-vitamin ved indgangen i studiet.

Det amerikanske Chicago Health and Aging Project fandt, at indtagelsen af E-vitamin gennem kosten eller gennem kosten plus tilskud var forbundet med en mindre reduktion af kognitiv funktion over en 3-årig periode, medens sammenhængen ikke fandtes for caroten eller C-vitamin (Morris *et al.* 2002).

Et fransk studie viste, at indtagelsen af flavonoider i frugt og grøntsager samt rødvin og te blandt 1.367 ældre var invers associeret til risiko for udvikling af demens (66 incidente tilfælde) efter 5 års follow-up (Commenges *et al.* 2000).

Endelig kunne man i det hollandske Rotterdam studie (n = 5.395) efter 6 års opfølgning vise, at høj indtagelse af C-vitamin og E-vitamin i kosten var omvendt forbundet med risikoen for at få Alzheimer's demens (rate ratio for øgning i indtagelsen svarende til 1 SD var henholdsvis 0,82 (0,68-0,99) og 0,82 (0,66-1,0)) (Engelhart *et al.* 2002). Blandt rygere fandtes en endnu tydeligere sammenhæng, som også blev signifikant for indtagelsen af β -caroten og flavonoider.

Interventionsundersøgelser. Der foreligger 1 interventionsundersøgelse af relevans for sammenhængen med frugt og grønt. Smith *et al.* (1999) gennemførte en blindet undersøgelse, hvor raske testpersoner (60-80 år) fik enten placebo eller en kombination af 0,5 g C-vitamin, 0,4 g E-vitamin og 12 mg β -caroten dagligt gennem 12 måneder. Til trods for store stigninger i blodkoncentrationerne af de indtagne vitaminer i interventionsgruppen kunne der ikke konstateres signifikante ændringer i den kognitive funktion eller i forsøgspersonernes sindsstemning.

9.1.1 Konklusion

Der er ikke siden 1998 publiceret prospektive undersøgelser af sammenhængen mellem kognitiv funktion, herunder risiko for Alzheimer's demens, og indtagelsen af frugt og grønt. En række prospektive undersøgelser, hvor man har undersøgt sammenhængen med antioxidative vitaminer og sygdomsrisiko har givet divergerende resultater.

10 Cataract (grå stær)

Øjets linse udsættes med alderen for foto-oxidative skader, som menes at resultere i ophobning og udfældning af linsens proteiner og medføre uklarhed af linsen. Tæt mod halvdelen af alle ældre >75 år har cataract med hæmmet syn.

Der foreligger mange tværsnitsundersøgelser, hvor man har fundet en sammenhæng mellem kostens indhold af antioxidanter, kroppens antioxidantstatus og forekomsten af cataract (se fx Cumming *et al.* 2000, Gale *et al.* 2001, Valero *et al.* 2002). Det skal dog understreges, at andre undersøgelser ikke har kunnet påvise denne sammenhæng (Taylor *et al.* 2002). Især en høj indtagelse af carotenoidet lutein synes at være forbundet med lav forekomst af cataract (Mares-Perlman *et al.* 2002).

10.1 Prospektive undersøgelser

Follow-up undersøgelser. Tre amerikanske prospektive epidemiologiske undersøgelser vedrørende sammenhængen mellem indtagelsen af (specifikke) frugter og grøntsager og/eller antioxidative indholdsstoffer og risiko for cataract er offentliggjort siden 1998.

I Nurses' Health Study kunne man over en 12-års opfølgingsperiode vise, at 22% færre kvinder havde fået foretaget operation for cataract i den højeste indtagelseskvartil af lutein og zeaxanthin sammenlignet med den laveste kvartil (RR: 0,78; 95% CI: 0,63-0,95; P for trend: 0,04) (Chasan-Taber *et al.* 1999b). Indtagelse af luteinrige grøntsager, spinat og grønkål, men ikke af andre grøntsager, var forbundet med en moderat nedsat risiko.

Tilsvarende viste Health Professionals' Follow-up Study efter 8 års opfølgning, at de mænd, der havde en høj indtagelse af lutein og zeaxanthin (højeste kvartil) havde en 19% lavere risiko for cataractextraktion sammenlignet med mænd i den laveste kvartil (RR: 0,81; 95% CI: 0,65-1,01; P = 0,03) (Brown *et al.* 1999). Der fandtes også i denne undersøgelse en sammenhæng mellem nedsat risiko og høj indtagelse af carotenoidrige levnedsmidler, idet de, som spiste broccoli og kogt spinat mere end 2 gange om ugen, havde lavere risiko end de, som spiste spinat og broccoli mindre end 1 gang om måneden.

I Beaver Dam Eye Study kunne der efter en 5 års opfølgingsperiode demonstreres en invers sammenhæng mellem forekomsten af cataract og indtagelse af lutein (højeste vs. laveste kvartil: OR (odds ratio): 0,5; 95% CI: 0,3-0,8; P = 0,002), men ikke med indtagelsen af C-vitamin, E-vitamin, α -karoten og β -karoten (Lyle *et al.* 1999a). Indtagelsen af spinat og grønne grøntsager var invers associeret med risiko, og der fandtes ingen sammenhæng med den totale indtagelse af frugt og grøntsager.

En kohorteundersøgelse viste nedsat risiko for cataract med omkring en tredjedel hos personer, der indtog multivitaminpræparater, og en halvering ved regelmæssig indtagelse af E-vitamin i form af kosttilskud (Leske *et al.* 1998). I Nurses' Health Study kunne ikke påvises sammenhæng mellem indtagelsen af C-vitamin, A-vitamin, E-vitamin eller multivitamin og risiko for operation for cataract (Chasan-Taber *et al.* 1999a).

Markørundersøgelser. I Beaver Dam Eye Study fandtes ingen sammenhæng mellem forekomsten af cataract og koncentrationerne af carotenoider i serum, medens der var en lavere forekomst med stigende koncentration af E-vitamin (højeste vs. laveste tertil: OR: 0,4; 95% CI: 0,2-0,9; P = 0,03) (Lyle *et al.* 1999b). Nurses' Health Study fandt ligeledes, at højere plasmaniveau af E-vitamin var forbundet med en signifikant lavere risiko (RR: 0,58; 95% CI: 0,36-0,94) efter en opfølgningsperiode på 4,8 år (Chasan-Taber *et al.* 1999a).

10.1.1 Konklusion

Flere prospektive epidemiologiske undersøgelser har samstemmende fundet sammenhæng mellem høj indtagelse af lutein og zeaxanthin – og frugt og grøntsager rige på disse carotenoider – og nedsat risiko for cataract.

11 Maculadegeneration

Tilstanden, som er den mest almindelige årsag til irreversibelt synstab i den vestlige verden, skyldes en aldersrelateret degeneration af det område i nethinden, som er ansvarlig for det centrale syn (macula lutea = den gule plet). Tidlige stadier af maculadegeneration ses hos omkring en fjerdedel af personer over 65 år. Macula har et særligt højt indhold af lutein og zeaxanthin, og indholdet øges med et stigende indhold i kosten. Hypotesen er, at højt indhold af lutein og zeaxanthin i retina virker beskyttende mod den aldersrelaterede maculadegeneration, som følge af deres evne til at absorbere lys og neutralisere frie radikaler.

11.1 Prospektive undersøgelser

Follow-up undersøgelser. Kun 1 prospektiv kohorteundersøgelse omfattende Beaver Dam kohorten er publiceret (VandenLangenberg *et al.* 1998). I denne undersøgelse fandtes ingen sammenhæng mellem maculaforandringer efter 5 år og indtagelse af antioxidanter fra kosten og fra tilskud, herunder kostens indhold af lutein og zeaxanthin, ved indgangen i studiet eller ud fra anamnesticke oplysninger om indtagelsen 10 år før indgangen i studiet. Der kunne heller ikke konstateres sammenhæng mellem indtagelsen af frugt og grønt og risikoen for maculalæsioner. De få tilfælde af patologiske forandringer medfører imidlertid, at studiet har lav styrke til at påvise en eventuel sammenhæng.

Interventionsundersøgelser. En systematisk gennemgang af 3 publicerede større placebo-kontrollerede interventionsundersøgelser, hvor der blev givet forskellige kombinationer af antioxidanter, viste ingen sikker effekt på udviklingen af maculaforandringer (Evans og Henshaw, 2002).

11.1.1 Konklusion

Der er ikke tilstrækkelige videnskabelige undersøgelser til at drage konklusioner vedrørende betydningen af frugt og grønt for risiko for maculadegeneration.

12 Retinitis pigmentosa

Denne degenerative arvelige sygdom nedsætter gradvis primært det perifere syn, hvorfor patienten i tiltagende grad bliver afhængig af det centrale syn. Der er derfor al mulig grund til at bevare det centrale syn bedst og længst muligt, og i den forbindelse har lutein som tilskud været forsøgt. Der er imidlertid kun publiceret foreløbige resultater omfattende få patienter, som har givet divergerende resultater (Aleman *et al.* 2001, Dagnelie *et al.* 2000). Der foreligger ingen undersøgelser af sammenhæng med indtagelsen af frugt og grønt.

12.1.1 Konklusion

Der er ikke tilstrækkelige videnskabelige undersøgelser til at drage konklusioner vedrørende betydningen af frugt og grønt for retinitis pigmentosa.

13 Dissemineret sklerose

Dissemineret sklerose er en sygdom, der skyldes demyelinisering af den hvide substans, først og fremmest i centralnervesystemets medulla. Årsagen er ukendt, men en hypotese er, at demyeliniseringen skyldes en peroxidation af fedtindholdet i medulla.

13.1 Prospektive undersøgelser

Follow-up undersøgelser. I 2 store kohorter af amerikanske kvinder i henholdsvis Nurses' Health Study (n = 81.683; opfølgning: 12 år) og Nurses' Health Study II (n = 95.056; opfølgning: 6 år) fandtes ingen sammenhæng mellem indtagelsen af frugt eller grøntsager og risiko for dissemineret sklerose (de relative risici er ikke opgivet) (Zhang *et al.* 2001). Der blev heller ikke fundet sammenhæng mellem indtagelse af specifikke frugter og grøntsager, herunder citrusfrugter, korsblomstrede grøntsager, gule grøntsager eller grønne bladgrøntsager og sygdomsrisiko. Endelig fandtes ingen sammenhæng med indtagelse af α -caroten, β -caroten, β -cryptoxanthin, lycopen og lutein/zeaxantin samt kostens C-vitamin og E-vitamin og den samlede (kost samt kosttilskud) indtagelse af C-vitamin og E-vitamin. Til trods for de store populationer var antallet af kvinder, der udviklede sygdom i de 2 kohorter lav, henholdsvis 117 og 97, hvorfor muligheden for at detektere en sammenhæng med kostindtagelse var begrænset.

13.1.1 Konklusion

Der er ikke tilstrækkelige videnskabelige undersøgelser til at drage konklusioner vedrørende betydningen af frugt og grønt for risiko for dissemineret sklerose.

14 Kronisk obstruktiv lungesygdom

Antioxidanter og en antioxidantrig kost, fx en kost rig på frugt og grøntsager, menes at kunne beskytte luftvejene mod oxidativ-betinget skade – fra bl.a. cigaretrykning, ozon eller kvælstofdioxid – i form af kronisk obstruktiv lungesygdom. Der er således i en række tværsnitsundersøgelser og case-control undersøgelser fundet en konsistent positiv sammenhæng mellem indtagelse af frugt og grøntsager og en bedre lungefunktion samt nedsat forekomst af kronisk lungesygdom, en sammenhæng, som også findes hos ikke-rygere (se fx: Tabak *et al.* 2001).

14.1 Prospektive undersøgelser

Follow-up undersøgelser. En sammenhæng mellem ændringer i indtagelse af frisk frugt og ændringer i lungefunktionen over en 7-årig periode er blevet demonstreret i den longitudinelle Health and Lifestyle undersøgelse (Carey *et al.* 1998). En sådan sammenhæng kunne ikke påvises i Caerphilly Heart Disease Study af godt 1.800 midaldrende mænd, som blev undersøgt med 5-års interval (Butland *et al.* 2000). Den gennemsnitlige indtagelse af æbler fandtes signifikant forbundet med ændringen i lungefunktionen (>5 æbler/dag *vs.* ingen forbundet med en reduceret nedgang i lungefunktion på 74,1 ml (95% CI: 17,7-130,6 ml; P = 0,004)), men denne signifikans forsvandt efter korrektion for en række confoundere.

14.1.1 Konklusion

Der er ikke tilstrækkelige videnskabelige undersøgelser til at drage konklusioner vedrørende betydningen af frugt og grønt for risiko for kronisk obstruktiv lungesygdom.

15 Anbefaling for indtagelse af frugt og grønt til børn

Den nuværende anbefaling for frugt og grønt i Danmark er for voksne og børn over 10 år 600 g dagligt eller mere. Det anbefales endvidere, at personer med et betydeligt lavere eller højere energibehov end gennemsnitskosten (ca. 10 MJ) må anbefales en indtagelse, der er op- eller nedskaleret i forhold til energibehovet. Således anbefales det, at indtagelsen for børn i alderen 4-10 år er ca. 25% lavere. For de 4-10-årige svarer det til 450 g frugt og grønt pr. dag. I budskabsudformningen besluttede man sig for at sætte anbefalingen til 400 g om dagen, hvilket har været den officielle udmelding siden 1998.

Der er imidlertid to områder, som kræver overvejelse:

1. Er det rimeligt at anbefale samme mængde til et 4-årigt barn og til et 10-årigt barn? Hvis ikke, er anbefalingen så sat for højt, så det er et problem for det lille barn at spise så store mængder, og kan man risikere, at et barn, der lever op til anbefalingen ikke kan spise tilstrækkeligt anden mad og derfor ikke får dækket sit energibehov og behov for andre næringsstoffer? Eller er anbefalingen sat for lavt i forhold til det store barn i gruppen af 4-10-årige?
2. Hvilke mængder kan anbefales til spædbørn og småbørn?

15.1 4-10-årige børn

I forhold til aldersgruppens energiindtagelse ser det rimeligt ud at anbefale samme mængde for hele aldersgruppen. Referenceværdierne for energiindtagelsen er 6,8 og 7,1 MJ pr. dag for 4-6-årige, hhv. piger og drenge, og 7,5 og 8,5 MJ pr. dag for de 7-10-årige, hhv. piger og drenge (Nordiska näringsrekommendationer 1996). Forskellen på disse værdier er relativt lille, da yngre børn har et væsentligt større energibehov pr. kg kropsvægt end de ældre børn (omkring 50% højere for en 4-årig end for en 10-årig). I forhold til energibehovet skulle der således være plads til stort set samme indtagelse af frugt og grønt. Referenceværdierne er dog gennemsnitstal, der for de 4-6-årige varierer mellem ca. 5 og godt 9 MJ pr. dag og for de 7-10-årige mellem godt 5 og godt 11 MJ pr. dag. Dette taler for at fastholde samme anbefaling for hele gruppen af 4-10-årige, men set i forhold til energibehovet bør anbefalingen gives som et interval mellem 300 og 500 g.

Kropsmassen kan være et mål for, om det kan forventes at 4-6-årige børn kan spise samme mængde frugt og grønt som 7-10-årige. I aldersgruppen 4-10 år er forskellen på referenceværdier for kropsmasse mellem 4-6-årige (19 kg) og 7-10-årige (28 kg) (Nordiska näringsrekommendationer 1996) dog meget større end forskellen i referenceværdier for energiindtagelse.

serne lader formode, og data fra kostundersøgelsen fra 1995 viser kun svag sammenhæng mellem kropsmasse og mængden af mad, der spises.

Det er derfor muligt, at der er børn i aldersgruppen 4-10 år, hvor anbefalingen må ligge nærmere 300 g end 400 g, og for børn i 10-års-alderen kan en anbefaling på 400 g være for lav.

Børn i 4-10-års alderen anbefales derfor et interval på 300-500 g frugt og grønt om dagen afhængig af alder og hvor meget barnet spiser.

15.2 1-3-årige børn

Der er ikke anbefalinger for 1-3-årige hvad angår mængderne af de forskellige fødevarergrupper i kosten. For spædbørn (0-1 år) anbefales fuld amning frem til 6 måneders alderen. Det anbefales, at man tidligst starter med skemad, når barnet er 4 måneder og ikke meget senere end omkring de 6 måneder. Overgangsperioden, som starter når barnet begynder med skemad, slutter, når barnet fra 9 måneders alderen har lært at spise med af familiens mad, tilpasset i smag og delt i passende små stykker. Barnet bør nu tilbydes gode måltider med varieret mad, hvor frugt og grønt indgår i de fleste måltider. Frem til 1 års alderen bør barnet sikres tilstrækkelig energi ved at der tilsættes fedtstof og lidt mælk til hjemmelavet grød og mos, og ved at tilbyde sødmælk efterhånden som modermælk og modermælksersättning erstattes af drikkemælk i kop/glas. Det er ikke hensigtsmæssigt at anbefale konkrete mængder. Børns appetit og lyst til forskellige madvarer kan svinge meget, og der kan være meget stor forskel på en lille 1-årig og en stor 3-årig, der er godt på vej til de 4 år.

Konklusionen er derfor, at der ikke bør fastsættes en specifik anbefaling for de 1-3-årige. Det må anbefales, at børn i denne alder spiser frugt og grønt hver dag, gerne ved alle måltider. Mængden må stige med barnets udvikling, så det ved de 4 år kan spise de mængder, der anbefales.

15.3 Anbefalinger i andre lande

USA og Canada har anbefalinger for frugt og grønt til børn. I USA anbefales 5-9 portioner frugt og grønt til hele befolkningen (3-5 portioner grønt og 2-4 portioner frugt). USDA Food Guide Pyramid angiver anbefalede antal portioner fra forskellige fødevarergrupper, herunder frugt og grønt for tre energiniveauer (Tabel 14).

Tabel 14: Anbefalede portioner frugt og grønt for tre energiniveauer (USDA Food Guide Pyramid).

	Ca. 6,5 MJ	Ca. 9 MJ	Ca. 11,5 MJ
Grønt	3	4	5
Frugt	2	3	4

Portionsstørrelserne er ikke angivet i gram men i stk., koppe og dl. Anslået svarer 5-9 portioner (servings) til 500–1.000 g (kartofler tæller med). For børn i alderen 2-3 år, som spiser mindre end ca. 6.5 MJ om dagen, er portionsstørrelsen kun 2/3.

Den videnskabelige baggrund for på den måde at relatere anbefalingen for frugt og grønt til energiindtagelsen fremgår ikke, men anbefalingen, der lyder på 5 portioner om dagen, svarer til ca. 500 g. Den danske anbefaling på 300-500 g til de 4-10-årige er derfor ikke højere end anbefalingerne i USA.

Canada har givet anbefalinger for frugt- og grøntindtagelsen for børn i 2-5 års alderen ("preschoolers") i forbindelse med de generelle anbefalinger for kosten, kaldet Canada's Food Guide for Healthy Eating. Her anbefales 5-10 portioner af frugt og grønt, hvor der til "preschoolers" skal regnes med portioner i den lave ende af skalaen. Desuden skal man regne med særlige børneportionsstørrelser. Børneportionsstørrelser kan variere fra en halv til en hel almindelig portionsstørrelse. Således vil man forvente, at en 2-årig spiser halve portioner, og 4-5-årige spiser hele portioner. Anbefalingen for 4-5-årige er derfor tæt på 400 gram.

16 Samlet konklusion

Gennemgangen af nytilkomne prospektive undersøgelser siden den første rapport vedrørende mængdeanbefalingen for frugt og grøntsager i Danmark i 1998 viser, at der er grund til fortsat at anbefale en daglig indtagelse på 600 g eller mere. Der er desuden styrket belæg for at en indtagelse større end de 600 g giver en øget effekt.

Undersøgelserne viser, at medens sammenhængen mellem indtagelsen af frugt og grøntsager og risiko for hjertekarsygdom er blevet bestyrket, har man for flere kræftformer ikke kunnet genfinde en så stærk/beskyttende effekt af en kost med et højt indhold af frugt og grøntsager som tidligere undersøgelser tydede på.

Den formodede reduktion i sygdomsrisiko på 15-30%, som blev anslået i rapporten fra 1998, er blevet styrket hvad angår hjertekarsygdommene. Der er således et ret solidt belæg for, at for hver portion (omtrent svarende til 100 g) indtagelsen af frugt og grønt øges nedsættes risikoen for hjertekarsygdom med 4-10%. Med en gennemsnitlig indtagelse på ca. 380 g pr. dag vil en forøgelse af indtagelsen op til den anbefalede mængde reducere risikoen for hjertekarsygdom med omkring 10-20%. For den halvdel af befolkningen over 10 år som har en indtagelse under ca. 300 g reduceres risikoen med op til 30%, hvis indtagelsen øges til den anbefalede mængde på 600 g pr. dag.

I rapporten fra 1998 blev det anbefalet, at den daglige indtagelse til de 4-10-årige var 25 % lavere end anbefalingen til voksne. Den mindre mængde var begrundet i et lavere energibehov og derfor en mindre indtagelse af mad og drikke i det hele taget. En nærmere vurdering af indtagelsen i forhold til energibehovet hos 4-10-årige resulterer i en anbefaling for denne aldersgruppe inden for intervallet 300-500 g pr. dag.

Undersøgelserne giver ikke belæg for i relation til forebyggelse af kræft og hjertekarsygdom at fremhæve enkelte frugter (eller frugtgrupper) eller enkelte grøntsager (eller grøntsagsgrupper) frem for andre. Derimod har nogle undersøgelser fundet sammenhæng mellem høj indtagelse af lutein og nedsat risiko for cataract (grå stær). Lutein findes især i grønne grøntsager som fx spinat, broccoli og grønkål. En endelig konklusion må dog afvente samstemmende resultater fra andre undersøgelser. Der findes ikke sikre holdepunkter for at specifikke planteindholdsstoffer i øvrigt har en sygdomsforebyggende effekt.

En høj indtagelse af frugt og grøntsager har sin naturlige plads i en kost, som sammen med andre livsstilsændringer, kan nedsætte risikoen for vægtstigning, fedme og udvikling af diabetes mellitus type 2. Siden rapporten fra 1998 har interventionsundersøgelser vist, at ændringer

i kostsammensætningen, der bl.a. indebærer en øget indtagelse af frugt og grøntsager og et vægttab, kan nedsætte risikoen for udvikling af diabetes hos personer med høj risiko.

Hvad angår demens og andre kognitive forstyrrelser, maculadegeneration og kronisk obstruktiv lungesygdom samt dissemineret sklerose er der ikke tilstrækkelige videnskabelige undersøgelser til at påvise en sammenhæng med indtagelse af frugt og grønt.

17 English Summary

A review of all prospective trials of the connection between intake of fruits and vegetables and disease since the latest report on recommendations of fruits and vegetables was published in 1998 shows that the then recommended daily intake of 600 g or more is still valid. Overall, the studies reviewed show that while the association between the intake of fruits and vegetables and risk of cardiovascular has been strengthened; the association between intake and several cancer diseases has been weakened somewhat.

The expected disease reduction risk of 15-30% in the report from 1998 has been confirmed with respect to cardiovascular diseases. Thus, there is good scientific evidence that for every increase of fruits and vegetables with one portion (approximately 100 g) a decrease in the risk of cardiovascular disease with 4-10% can be expected. Consequently, with a present average daily intake of fruits and vegetables of 380 g an increase in intake up to the recommended 600 g may reduce the risk of cardiovascular disease with approximately 10-20%.

The 1998 report recommended that the daily intake of fruits and vegetables for children 4 to 10 years of age should be 25% lower than the adult recommendations. The lower intake was motivated by a lower energy requirement and consequently a lower intake of food for this age group. A closer view of intake in relation to energy requirements for 4-10 year old children has resulted in a recommended daily intake of 300-500 g of fruits and vegetables for this age group.

From the studies reviewed there is no basis to recommend specific fruits (or groups of fruits) or specific vegetables (or groups of vegetables) in relation to cancer or cardiovascular disease reduction. Some studies have unanimously found associations between high intake of lutein and reduced risk of cataract. Lutein is predominantly found in green vegetables, *e.g.* spinach, broccoli and kale. However, specific recommendations should wait for concordant results from further studies. Specific substances in plants with disease-preventing effects are still looked for.

A high intake of fruits and vegetables is a natural part of a diet, which, in connection with a general healthy lifestyle, can reduce the risk of increasing weight and obesity, and the development of diabetes. Since 1998 controlled intervention studies have been performed that have demonstrated that dietary changes, including a high intake of fruits and vegetables and weight loss, can reduce the risk of diabetes in subjects with high risk.

With respect to dementia and other cognitive dysfunctions, macula degeneration, chronic obstructive lung disease and multiple sclerosis the scientific evidence of an association with intake of fruits and vegetables is insufficient.

18 Hyppigt stillede spørgsmål

Hvor sikkert er tallet 600 g?

Der findes gode videnskabelige holdepunkter for, først og fremmest gennem mange befolkningsundersøgelser, at en øget indtagelse af frugt og grøntsager nedsætter risikoen for visse kræftformer og hjertekarsygdom. Undersøgelser viser også, at en øget indtagelse af frugt og grønt er en del af de kostændringer, der skal til for at forebygge fedme og den medfølgende sukkersyge. Det er vist, at en mængde på op til omkring 600 g om dagen eller mere er forbundet med en stadig større sygdomsreduktion. Denne mængde er også forenelig med en fransk undersøgelse, hvor man fandt færre tilfælde af hjertesygdom blandt personer med tidligere blodprop i hjertet, som bl.a. øgede deres indtagelse af frugt og grønt til det anbefalede niveau sammenlignet med en kontrolgruppe. Derfor ligger anbefalingen på 600 g, men der er tale om en omtrentlig mængde. Det er det bedste bud på, i hvilken størrelsesorden indtagelsen skal ligge på. Samtidigt er det et praktisk realisabelt mål.

Hvorfor anbefaler vi 600 g i Danmark, når man har andre anbefalinger i andre lande?

I virkeligheden er der ikke så store forskelle. Når anbefalingerne ser forskellige ud, skyldes det, dels at anbefalingerne i andre lande typisk er af lidt ældre dato end den danske, hvorfor der ikke er taget hensyn til de nyere resultater, dels at man har andre kostvaner og traditioner for ernæringsoplysning i andre lande.

Skal små børn, ældre, syge eller andre, der ikke spiser særligt meget, også spise 6 om dagen?

Nej, indtagelsen skal sættes i forhold til hvor meget man spiser, dvs. indtagelsen af energi. Anbefalingen på 600 g om dagen gælder for voksne og børn over 10 år med normal appetit. For børn mellem 4 og 10 år anbefales en indtagelse på mellem 300 og 500 g om dagen, netop fordi energiindtagelsen varierer så meget i denne aldersgruppe.

Kan man sige noget om, hvilken fordeling på frugt og grønt, som er bedst?

Sammenhængen mellem indtagelsen af henholdsvis frugt og grønt og forskellige mængdeforhold mellem frugt og grønt er ikke tilstrækkeligt undersøgt, men der er ingen stærke holdepunkter for om frugt er bedre end grønt eller omvendt. Frugt og grønt komplementerer hinanden med hensyn til forskellige formodentligt gavnlige indholdsstoffer, hvorfor en ligelig fordeling mellem frugt og grønt er den bedste gardering for en nedsat sygdomsrisiko.

Er økologisk frugt og grønt sundere end de traditionelt producerede?

Der er ingen undersøgelser, der viser, at økologisk producerede frugter og grøntsager i ernærings- og sundhedsmæssig henseende er at foretrække frem for traditionelt producerede frugter og grøntsager.

Taber jeg mig, hvis jeg spiser mere frugt og grønt?

Hvis indtagelsen af frugt og grønt erstatter mere fedtholdige (energitætte) levnedsmidler i kosten, kan det formentlig medføre et mindre vægttab. Vigtigere er nok, at en kost efter anbefalingerne vil nedsætte risikoen for vægtøgning.

Hvilke umiddelbare fordele er der ved at spise mere frugt og grønt?

Det kan give en bedre fordøjelse som følge af et højere fiberindhold i kosten, og det kan være nemmere at holde vægten.

Hvad skal man undlade at spise, hvis man spiser mere frugt og grønt?

Produkter, der indeholder meget fedt, især dyrisk fedt og hårdt fedt (fx faste margariner) i øvrigt og produkter som indeholder meget sukker.

Hvordan kan man være sikker på, at frugt og grønt har så stor betydning for sundheden? Er det ikke fordi personer, der spiser meget frugt og grønt, også lever sundere på andre områder?

De befolkningsundersøgelser, som undersøger sammenhængen mellem indtagelsen af frugt og grønt og sygdomsrisiko kontrollerer for det forhold, at sunde kostvaner ofte hænger sammen med andre livsstilsvaner. Men i disse undersøgelser kan man aldrig være helt sikker på, at man har kontrolleret for alle livsstilsvaner. Dette kan kun gøres i undersøgelser, hvor man efter en lodtrækning sætter personer på enten en kost med højt indhold af frugt og grønt eller lader dem fortsætte deres normale indtagelse afhængig af udfaldet af lodtrækningen. Netop på grund af lodtrækningen kan man være nogenlunde sikker på, at de to grupper er sammenlignelige, undtagen hvad angår indtagelsen af den kost, der hører med til forsøget. Det er den type undersøgelser, der giver størst sikkerhed. Det er undersøgelser, der er vanskelige at lave, når det drejer sig om kost. Der findes derfor ikke ret mange af denne type. Den ovenfor omtalte franske undersøgelse er en undersøgelse af denne type.

Hvorfor tæller kartofler ikke med, er kartofler ikke sunde?

De undersøgelser, der er foretaget, har i stor udstrækning omhandlet lande, der ikke har nær samme kartoffelbrug som Danmark. I undersøgelserne er den lave kartoffelindtagelse ofte ikke medregnet i frugt- og grøntindtagelsen og andre gange er der slet ikke gjort rede for, om kartofler er medregnet. Kartofler er derfor ikke medtaget i anbefalingerne. Men kartofler er sunde levnedsmidler, som vi generelt spiser for lidt af i Danmark. Kartofler indeholder flere gavnlige vitaminer og mineraler, og kartofler kan erstatte indtagelsen af mere fedt- og sukkerholdige levnedsmidler.

Er tørret frugt lige så godt som frisk frugt? Skal man spise 100 g før det tæller for 1 af de 6 om dagen?

Det vides ikke med sikkerhed, men det er sandsynligt, at 1 portion tørret frugt er mindre end 1 portion frisk frugt. Tørret frugt har et højt energiindhold, 5-6 gange højere end energiindhol-

det i den friske frugt. Det skal man være opmærksom på, hvis man vil tabe sig eller har problemer med at holde vægten. Tørret frugt kan formodentlig indgå i mængdeanbefalingen, når man samtidigt husker at spise varieret med frugter og grøntsager, og at det meste af indtagelsen kommer fra friske frugter og grøntsager.

Er juice lige så godt som andet? Hvorfor tæller det kun 1?

Det vides ikke med sikkerhed. Flere af de videnskabelige undersøgelser har inkluderet juice i indtagelsen af frugt, men indtagelsen af juice isoleret er sjældent angivet. Juice indeholder mange af de formodentlige sygdomsforebyggende indholdsstoffer, men er selvfølgelig ikke det samme som den hele frugt eller grøntsag. Derfor, og som følge af ønsket om variation, har man besluttet sig for at juice kun tæller med som 1, uanset hvor meget man drikker. Ligesom for andre energiholdige drikke bør man være opmærksom på, at man let kan drikke så meget, at energiindtagelsen stiger (og man tager på) eller at det tager pladsen op for anden mad.

Hører saft med til juice?

Frugtindholdet i saft er lavt, og saft indeholder derfor færre af frugtens komponenter end juice og har desuden ofte et højt indhold af tilsat sukker. Det er derfor meget usikkert, om saft også besidder en sygdomsforebyggende effekt. Saft indgår derfor ikke i mængdeanbefalingerne.

Bør vin ikke også tælle med?

Mange befolkningsundersøgelser har vist, at vin i moderate mængder kan have en sygdomsforebyggende effekt, specielt hvad angår hjertekarsygdom. Sammenhængen med kræftsygdom er derimod mere usikker, ligesom indtagelse af alkohol kan være ledsaget af en række andre problemer. En ugentlig indtagelse på højst 14 genstande for kvinder og 21 genstande for mænd som anbefalet Sundhedsstyrelsen synes rimelig. Det betyder, at der ikke er videnskabeligt belæg for at fraråde personer, der drikker 2-3 genstande om dagen, at drikke denne mængde. På den anden side er der heller ikke grund til at anbefale indtagelse af alkohol til personer, der ikke drikker. Vin tæller derfor ikke med i anbefalingerne.

Tæller svampe med?

Ja, der er ingen videnskabelige holdepunkter for at svampe i sundhedsmæssig henseende adskiller sig fra andre frugter og grøntsager. Det skal dog understreges at kravet om variation skal overholdes.

Tæller frossen frugt og grøntsager med?

Ja, der er ikke forskel på frisk og frossen frugt og grøntsager med hensyn til den indholdsmæssige sammensætning af næringsstoffer og andre indholdsstoffer.

19 Referencer

Aleman TS, Duncan JL, Bieber ML, de Castro E, Marks DA, Gardner LM, Steinberg JD, Cideciyan AV, Maguire MG, Jacobson SG. Macular pigment and lutein supplementation in retinitis pigmentosa and Usher syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1873-1881.

Arts IC, Hollman PC, Bueno-de-Mesquita HB, Feskens EJ, Kromhout D. Dietary catechins and epithelial cancer incidence: the Zutphen elderly study. *Int J Cancer* 2001;92:298-302.

Astrup A, Grunwald GK, Melanson EL, Saris WH, Hill JO. The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies. *Int J Obes* 2000;24:1545-52.

Bates CJ, Thurnham DI, Bingham SA, Margetts B, Nelson M. Biochemical markers of nutrient intake. I: Margetts B, Nelson M (eds.). *Design concepts in nutritional epidemiology*. Oxford University Press 1997, p. 170-240.

Bazzano LA, He J, Ogden LG, Loria C, Vupputuri S, Myers L, Whelton PK. Legume consumption and risk of coronary heart disease in US men and women. NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001; 161:2573-2578.

Bazzano LA, He J, Ogden LG, Loria C, Vupputuri S, Myers L, Whelton PK. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular diseases in US adults: the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Clin Nutr* 2002a;76:93-99.

Bazzano LA, He J, Ogden LG, Loria C, Vupputuri S, Myers L, Whelton PK. Dietary intake of folate and risk of stroke in US men and women NHANES I epidemiologic follow-up study. *Stroke* 2002b;33:1183-1187.

Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1992;18:1-29.

Botterweck AA, van den Brandt PA, Goldbohm RA. A prospective cohort study on vegetable and fruit consumption and stomach cancer risk in The Netherlands. *Am J Epidemiol* 1998;148:842-853.

Bowen PE, Garg V, Staciewicz S, Yelton L, Schreiner S. Variability of serum carotenoids in response to controlled diets containing six servings of fruit and vegetables per day. *Ann NY Acad Sci* 1993;691:241-243.

Breslow RA, Graubard BI, Sinha R, Subar AF. Diet and lung cancer mortality: a 1987 National Health Interview Survey cohort study. *Cancer Causes Control* 2000;11:419-431.

Brown L, Rimm EB, Seddon JM, Giovannucci EL, Chasan-Taber L, Spiegelman D, Willett WC, Hankinson SE. A prospective study of carotenoid intake and risk of cataract extraction in US men. *Am J Clin Nutr* 1999;70:517-524.

Butland BK, Fehily AM, Elwood PC. Diet, lung function, and lung function decline in a cohort of 2512 middle aged men. *Thorax* 2000;55:102-108.

Campbell DR, Gross MD, Martini MC, Grandits GA, Slavin JL, Potter JD. Plasma carotenoids as biomarkers of vegetable and fruit intake. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3:493-500.

Carey IM, Strachan DP, Cook DG. Effects of changes in fresh fruit consumption on ventilatory function in healthy British adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:728-733.

Carughi A, Hopper FG. Plasma carotenoid concentrations before and after supplementation with a carotenoid mixture. *Am J Clin Nutr* 1994; 59:896-898.

Chasan-Taber L, Willett WC, Seddon JM, Stampfer MJ, Rosner B, Colditz GA, Hankinson SE. A prospective study of vitamin supplement intake and cataract extraction among U.S. Women. *Epidemiology* 1999a; 10:679-684.

Chasan-Taber L, Willett WC, Seddon JM, Stampfer MJ, Rosner B, Colditz GA, Speizer FE, Hankinson SE. A prospective study of carotenoid and vitamin A intakes and risk of cataract extraction in US women. *Am J Clin Nutr* 1999b; 70:509-516.

Chung EL. Chemoprevention of lung cancer by isothiocyanates and their conjugates in A/J mouse. *Exp Lung Res* 2001;27:319-330.

Commenges D, Scotet V, Renaud S, Jacqmin-Gadda H, Barberger-Gateau P, Dartigues J-F. Intake of flavonoids and risk of dementia. *Eur J Epidemiol* 2000;16:357-363.

Conlin PR, Chow D, Miller ER, Svetkey LP, Lin P-H, Harsha DW, Moore TJ, Sacks FM, Appel LJ. The effect of dietary patterns on blood pressure control in hypertensive patients:

results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Hypertension* 2000;13:949-955.

Cook NR, Stampfer MJ, Ma J, Manson JE, Sacks FM, Buring JE, Hennekens CH. Beta-carotene supplementation for patients with low baseline levels and decreased risks of total and prostate carcinoma. *Cancer* 1999;86:1783-1792.

Cook NR, Lee IM, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Effects of beta-carotene supplementation on cancer incidence by baseline characteristics in the Physicians' Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 2000; 11:617-626.

Corrêa Leite ML, Nicolosi A, Christina S, Hauser WA, Nappi G. Nutrition and cognitive deficit in the elderly: a population study. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55:1053-1058.

Cumming RG, Mitchell P, Smith W. Diet and cataract. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2000; 107:450-456.

Dagnelie G, Zorge IS, McDonald TM. Lutein improves visual function in some patients with retinal degeneration: a pilot study via the Internet. *Optometry* 2000;71:147-164.

de Lorgeril M, Salen M, Martin J-L, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-785.

de Pee S, West CE, Permaesih D, Martuti S, Muhilal, Hautvast JA. Orange fruit is more effective than are dark-green, leafy vegetables in increasing serum concentrations of retinol and beta-carotene in schoolchildren in Indonesia. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:1058-1067.

Dorgan JF, Sowell A, Swanson CA, Potischman N, Miller R, Schussler N, Stephenson HE Jr. Relationships of serum carotenoids, retinol, alpha-tocopherol, and selenium with breast cancer risk: results from a prospective study in Columbia, Missouri (United States). *Cancer Causes Control* 1998; 9:89-97.

Drewnowski A, Rock C, Henderson SA, Shore AB, Fischler C, Galan P, Preziosi P, Hercberg S. Serum beta-carotene and vitamin C as biomarkers of vegetable and fruit intakes in a community-based sample of French adults. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:1766-1802.

Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999; 131:363-375.

Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Wittteman JCM, Breteler MMB. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287:3223-3229.

Epstein LH, Gordy CC, Raynor HA, Beddome M, Kilanowski CK, Paluch R. Increasing fruit and vegetable intake and decreasing fat and sugar intake in families at risk for childhood obesity. *Obes Res* 2001; 9:171-178.

Erlund I, Silaste ML, Alfthan G, Rantala M, Kesäniemi YA, Aro A. Plasma concentrations of the flavonoids hesperitin, naringinin and quercetin in human subjects following their habitual diets, and diets high or low in fruits and vegetables. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56:891-898.

Evans RW, Shaten BJ, Day BW, Kuller LH. Prospective association between lipid soluble antioxidants and coronary heart disease in men: the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1998; 147:180-186.

Evans JR, Henshaw K. Antioxidant vitamin and mineral supplementation for preventing age-related macular degeneration (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.

Feskanich D, Ziegler RG, Michaud DS, Giovannucci EL, Speizer FE, Willett WC, Colditz GA. Prospective study of fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer among men and women. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1812-1823.

Ford ES, Mokdad AH. Fruit and vegetable consumption and diabetes mellitus incidence among U.S. adults. *Prev Med* 2001; 32:33-39.

Fuhr U, Kummert AL. The fate of naringin in humans: A key to grapefruit juice-drug interactions? *Clin Pharmacol Therap* 1995; 58:365-373.

Galanis DJ, Kolonel LN, Lee J, Nomura A. Intakes of selected foods and beverages and the incidence of gastric cancer among the Japanese residents of Hawaii: a prospective study. *Int J Epidemiol* 1998; 27:173-180.

Gale CR, Hall NF, Phillips DIW, Martyn CN. Plasma antioxidant vitamins and carotenoids and age-related cataract. *Ophthalmology* 2001;108:1992-1998.

Gann PH, Ma J, Giovannucci E, Willett W, Sacks FM, Hennekens CH, Stampfer MJ. Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: results of a prospective analysis. *Cancer Res* 1999; 59:1225-1230.

Gross M, Pfeiffer M, Martini M, Campbell D, Slavin J, Potter J. The quantitation of metabolites of quercetin flavonols in human urine. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:711-720.

Heart Protection Study Collaborative Group. Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:23-33.

Heiss E, Herhaus C, Klimo K, Bartsch H, Gerhauser C. Nuclear factor kappa B is a molecular target for sulforaphane-mediated anti-inflammatory mechanisms. *J Biol Chem* 2001;276:3208-3215.

Henderson LM. Intestinal absorption of B6 vitamins. I: Reynolds RD, Leklem JE (eds.). *Vitamin B6; its role in health and disease*. NY:Alan R. Liss 1985, p. 11-53.

Hollman PC, Katan MB. Health effects and bioavailability of dietary flavonols. *Free Radic Res* 1999; 31 Suppl: S75-S80.

Hollman PC, Vantrijp JP, Mengelers MB, Devries JM, Katan MB. Bioavailability of the dietary antioxidant flavonol quercetin in man. *Cancer Letters* 1997; 114:139-140.

Homocysteine Lowering Trialist's Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *Br Med J* 1998; 316:894-898.

Hsing AW, McLaughlin JK, Chow WH, Schuman LM, Co Chien HT, Gridley G, Bjelke E, Wacholder S, Blot WJ. Risk factors for colorectal cancer in a prospective study among U.S. white men. *Int J Cancer* 1998; 77:549-553.

Huijbregts PPCW, Feskens EJM, Räsänen L, Fidanza F, Alberti-Fidanza A, Nissinen A, Giampaoli S, Kromhout D. Dietary patterns and cognitive function in elderly men in Finland, Italy and the Netherlands. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52:826-831.

Hunter D. Biochemical indicators of dietary intake. I: Willett W (ed.). *Nutritional epidemiology*, Oxford University Press 1998, p. 174-243.

IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 6, Weight control and Physical Activity, IARC Press, 2002.

Jansen MC, Bueno-de-Mesquita HB, Rasanen L, Fidanza F, Nissinen AM, Menotti A, Kok FJ, Kromhout D. Cohort analysis of fruit and vegetable consumption and lung cancer mortality in European men. *Int J Cancer* 2001; 92:913-918.

Joshiyura KJ, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Hennekens CH, Spiegelman D, Willett WC. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999;282:1233-1239.

Joshiyura KJ, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, Colditz G, Ascherio A, Rosner B, Spiegelman D, Willett WC. The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2001;134:1106-1114.

Justesen U, Knuthsen P, Leth T. Determination of plant polyphenols in Danish foodstuffs by hplc-uv and lc-ms detection. *Cancer Letters* 1997; 114:165-167.

Kannar D, Wattanapenpaiboon N, Savige GS, Wahlqvist ML. Hypocholesterolemic effect of an enteric-coated garlic supplement. *J Am Coll Nutr.* 2001;20:225-231.

Khaw KT, Bingham S, Welch A, Khaw KT, Bingham S, Welch A, Luben R, Wareham N, Oakes S, Day N. Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in the EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. *Lancet* 2001; 357:657-663.

Kurl S, Tuomainen TP, Laukkanen JA Nyyssonen K, Lakka T, Sivenius J, Salonen JT. Plasma vitamin C modifies the association between hypertension and risk of stroke. *Stroke* 2002; 33:1568-1573.

Kushi LH, Mink PJ, Folsom AR Anderson KE, Zheng W, Lazovich D, Sellers TA. Prospective study of diet and ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1999; 149:21-31.

Law MR, Morris JK. By how much does fruit and vegetable consumption reduce the risk of ischaemic heart disease? *Eur J Clin Nutr* 1998; 52:549-556.

Le Marchand L, Hankin JH, Carter FS, Essling C, Luffey D, Franke AA, Wilkens LR, Cooney RV, Kolonel LN. A pilot study on the use of plasma carotenoids and ascorbic acid as markers of compliance to a high fruit and vegetable dietary interventions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3:245-251.

Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl Cancer Institute* 1999; 91:2102-2106.

Leske MC, Chylack LT, He Q, Wu S-Y, Schoenfeld E, Friend J, Wolkfe J, the Longitudinal Study of Cataract Group. Antioxidant vitamins and nuclear opacities. The Longitudinal Study of Cataract. *Ophthalmology* 1998; 105:831-836.

Levnedsmiddelstyrelsen. Danskernes kostvaner 1995. Hovedresultater. Sundhedsministeriet, Publikation nr. 235, 1996.

Liu S, Lee I-M, Ajani U, Cole S, Buring JE, Manson JE. Intake of vegetables rich in carotenoids and risk of coronary heart disease in men: the Physicians' Health Study. *Int J Epidemiol* 2001; 30:130-135.

Li C, Meng X, Winnik B, Lee MJ, Lu H, Sheng S Buckley B, Yang CS. Analysis of urinary metabolites of tea catechins by liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry. *Chem Res Toxicol* 2001; 14:702-707.

Liu S, Manson JE, Lee IM, Cole SR, Hennekens CH, Willett WC, Buring JE. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2000;72:922-928.

London SJ, Yuan JM, Chung FL, Gao YT, Coetzee GA, Ross RK, Yu MC. Isothiocyanates, glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms, and lung-cancer risk: a prospective study of men in Shanghai, China. *Lancet* 2000; 356:724-729.

Loria CM, Klag MJ, Caulfield LE, Whelton PK. Vitamin C status and mortality in US adults. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:139-145.

Lu LJ, Lin SN, Grady JJ, Nagamani M, Anderson KE. Altered kinetics and extent of urinary daidzein and genistein excretion in women during chronic soya exposure. *Nutr Cancer* 1996; 26:289-302.

Lyle BJ, Mares-Perlman JA, Klein BEK, Klein R, Greger JL. Antioxidant intake and risk of incident age-related nuclear cataracts in the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 1999a; 149:801-809.

Lyle BJ, Mares-Perlman JA, Klein BEK, Klein R, Palta M, Bowen PE, Greger JL. Serum carotenoids and tocopherols and incidence of age-related nuclear cataract. *Am J Clin Nutr* 1999b; 69:272-277.

Malila N, Virtamo J, Virtanen M, Pietinen P, Albanes D, Teppo L. Dietary and serum alpha-tocopherol, beta-carotene and retinol, and risk for colorectal cancer in male smokers. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:615-621.

Mares-Perlman JA, Millen AE, Ficek TL, Hankinson SE. The body of evidence to support a protective role for lutein and zeaxanthin in delaying chronic disease. Overview. *J Nutr* 2002; 132:518S-524S.

Martini MC, Campbell DR, Gross MD, Grandits GA, Potter JD, Slavin JL. Plasma carotenoids as biomarkers of vegetable intake. The University of Minnesota cancer prevention research unit feeding studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4:491-496.

Masaki KH, Losonczy KG, Izmirlian G, Foley DJ, Ross GW, Petrovitch H, Havlik R, White LR. Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology* 2000; 54:1265-1272.

Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, Slavin J, Sellers TA, Folsom AR. Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:921-930.

Michaud DS, Giovannucci EL, Ascherio A, Rimm EB, Forman MR, Sampson S, Willett WC. Associations of plasma carotenoid concentrations and dietary intake of specific carotenoids in samples of two prospective cohort studies using a new carotenoid database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:283-290.

Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci EL. Fruit and vegetable intake and incidence of bladder cancer in a male prospective cohort. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:605-613.

Michaud DS, Feskanich D, Rimm EB, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Giovannucci E. Intake of specific carotenoids and risk of lung cancer in 2 prospective US cohorts. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 990-997.

Michels KB, Giovannucci E, Joshipura KJ, Rosner BA, Stampfer MJ, Fuchs CS, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1740-1752.

Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Wilson RS. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol* 2002; 59:1125-1132.

Murphy SE, Johnson LM, Losey LM, Carmella SG, Hecht SS. Consumption of watercress fails to alter coumarin metabolism in humans. *Drug Metab Dispos* 2001; 29:786-788.

Nagano J, Kono S, Preston DL, Moriwaki H, Sharp GB, Koyama K, Mabuchi K. Bladder-cancer incidence in relation to vegetable and fruit consumption: a prospective study of atomic-bomb survivors. *Int J Cancer* 2000; 86:132-138.

Nagano J, Kono S, Preston DL, Mabuchi K. A prospective study of green tea consumption and cancer incidence, Hiroshima and Nagasaki (Japan). *Cancer Causes Control* 2001; 12:501-508.

Ness AR, Powles JW. Fruit and vegetables, and cardiovascular disease. *Intern J Epidemiol* 1997;26:1-13.

Nielsen SE, Dragsted LO. Column-switching high-performance liquid chromatographic assay for determination of apigenin and acacetin in human urine with ultraviolet absorbance detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998; 713:379-386.

Nielsen SE, Freese R, Cornett C, Dragsted L. Identification and quantification of flavonoids in human urine samples by column-switching liquid chromatography coupled to atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry. *Analytical Chemistry* 2000; 72:1503-1509.

Nielsen SE, Freese R, Kleemola P, Mutanen M. Flavonoids in human urine as biomarkers for intake of fruits and vegetables. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:459-466.

Norat T, Riboli E. Fruit and vegetable consumption and risk of cancer of the digestive tract: meta-analysis of published case-control and cohort studies. IARC Scientific Publications Series No. 156. Lyon, 2002.

Nordiska Näringsrekommendationer 1996. Nordisk Ministerråd. Nord 1996:28

Osler M, Godtfredsen J, Grønbæk M, Marckmann, Overvad K. En kvantitativ vurdering af kostens betydning for dødeligheden af hjertesygdomme i Danmark. Beregning af ætiologisk fraktion. Ernæringsrådet, publikation nr. 20, 2000.

Paleologos M, Cumming RG, Lazarus R. Cohort study of vitamin C intake and cognitive impairment. *Am J Epidemiol* 1998; 148:45-50.

Pietinen P, Malila N, Virtanen M, Hartman TJ, Tangrea JA, Albanes D, Virtamo J. Diet and risk of colorectal cancer in a cohort of Finnish men. *Cancer Causes Control* 1999; 10:387-396.

Podmore ID, Griffiths HR, Herbert KE, Mistry N, Lunec J. Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature* 1998; 392, 559.

Polsinelli ML, Rock CL, Henderson SA, Drewnowski A. Plasma carotenoids as biomarkers of fruit and vegetable servings in women. *J Am Diet Assoc* 1998; 98:194-196.

Riboli E, Kaaks R. The EPIC Project: rationale and study design. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Epidemiol* 1997;26 Suppl 1:S6-14.

Rissanen TH, Voutilainen S, Nyyssonen K, Lakka TA, Sivenius J, Salonen R, Kaplan GA, Salonen JT. Low serum lycopene concentration is associated with an excess incidence of acute coronary events and stroke: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Br J Nutr* 2001;85:749-754.

Rock C, Swendseid ME. Carotenoid levels in human subjects on a low carotenoid diet. *J Nutr* 1992; 122:96-100.

Rock CL, Flatt SW, Wright FA, Faerber S, Newman, Kealey S, Pierce JP. Responsiveness of carotenoids to a high vegetable diet intervention designed to prevent breast cancer recurrence. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1997; 6:617-623.

Rohan TE, Jain MG, Howe GR, Miller AB. Dietary folate consumption and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:266-269.

Sato R, Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Hoffman SC, Norkus EP, Comstock GW. Prospective study of carotenoids, tocopherols, and retinoid concentrations and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:451-457.

Schatzkin A, Lanza E, Corle D, Lance P, Iber F, Caan B, Shike M, Weissfeld J, Burt R, Cooper MR, Kikendall JW, Cahill J, and the Polyp Prevention Trial Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342:1149-1155.

Schuurman AG, Goldbohm RA, Dorant E, van den Brandt PA. Vegetable and fruit consumption and prostate cancer risk: a cohort study in The Netherlands. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1998; 7:673-680.

Sellers TA, Bazyk AE, Bostick RM, Kushi LH, Olson JE, Anderson KE, Lazovich D, Folsom AR. Diet and risk of colon cancer in a large prospective study of older women: an analysis stratified on family history (Iowa, United States). *Cancer Causes Control* 1998; 9:357-367.

Sellers TA, Kushi LH, Cerhan JR, Vierkant RA, Gapstur SM, Vachon CM, Olson JE, Thorneau TM, Folsom AR. Dietary folate intake, alcohol, and the risk of breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. *Epidemiology* 2001; 12:420-428.

Shapiro TA, Fahey JW, Wade KL, Stephenson KK, Talalay P. Chemoprotective glucosinolates and isothiocyanates of broccoli sprouts: metabolism and excretion in humans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:501-508.

Singh PN, Fraser GE. Dietary risk factors for colon cancer in a low-risk population. *Am J Epidemiol* 1998; 148:761-774.

Smith AP, Clark RE, Nutt DJ, Haller J, Hayward SG, Perry K. Vitamin C, mood and cognitive functioning in the elderly. *Nutr Neurosci* 1999; 2:249-256.

Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, van den Brandt PA, Folsom AR, Fraser GE, Freudenheim JL, Goldbohm RA, Graham S, Miller AB, Potter JD, Rohan TE, Speizer FE, Toniolo P, Willett WC, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Hunter DJ. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 2001; 285:769-776.

Stahl W, Sies H. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. *J Nutr* 1992; 122:2161-2166.

Steiner M, Li W. Aged garlic extract, a modulator of cardiovascular risk factors: a dose-finding study on the effects of AGE on platelet functions. *J Nutr* 2001; 131:980S-984S.

Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer. I. Epidemiology. *Cancer Causes Control* 1991; 2:325-357.

Su IJ, Arab L. Nutritional status of folate and colon cancer risk: evidence from the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol* 2001; 11:65-72.

Tabak C, Smit HA, Heederik D, Ocké MC, Kromhout D. Diet and chronic obstructive pulmonary disease: independent beneficial effects of fruits, whole grains, and alcohol (the MORGEN study). *Clin Exper Allergy* 2001; 31:747-755.

Talalay P, Fahey JW. Phytochemicals from cruciferous plants protect against cancer by modulating carcinogen metabolism. *J Nutr* 2001; 131:3027S-3033S.

Taylor A, Jacques PF, Chylack LT, Hankinson SE, Khu PM, Rogers G, Friend J, Tung W, Wolfe JK, Padhye N, Willett WC. Long-term intake of vitamins and carotenoids and odds of early age-related cortical and posterior subcapsular lens opacities. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:540-549.

Terry P, Nyren O, Yuen J. Protective effect of fruits and vegetables on stomach cancer in a cohort of Swedish twins. *Int J Cancer* 1998; 76:35-37.

Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, Wolk A. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:525-533.

Toniolo P, Van Kappel AL, Akhmedkhanov A, Ferrari P, Kato I, Shore RE, Riboli E. Serum carotenoids and breast cancer. *Am J Epidemiol* 2001; 153:1142-1147.

Tucker KL, Chen H, Vogel S, Wilson PWS, Schaeffer EJ, Lammi-Keefe CJ. Carotenoid intakes assessed by dietary questionnaire are associated with plasma carotenoid concentrations in an elderly population. *J Nutr* 1999; 129:438-445.

Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, for the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-1350.

Valero MP, Fletcher AE, De Stavola BL, Vioque J, Alepuz VC. Vitamin C is associated with reduced risk of cataract in a Mediterranean population. *J Nutr* 2002; 132:1299-1306.

VandenLangenberg GM, Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BEK, Brady WE, Palta M. Associations between antioxidant and zinc intake and the 5-year incidence of early age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 1998; 148:204-214.

van het Hof KH, Brouwer IA, West CE, Haddeman E, Steegers-Theunissen RP, van Dusseldorp M, Weststrate JA, Eskes TK, Hautvast JG. Bioavailability of lutein from vegetables is five times higher than that of beta-carotene. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:261-268.

van't Veer P, Jansen MCJF, Klerk M, Kok FJ. Fruits and vegetables in the prevention of cancer and cardiovascular disease. *Publ Health Nutr* 2000; 3:103-107.

Verhagen H, Hageman GJ, Rauma AL, Versluis-de-Haan G, van Herwijnen MH, de Groot J, Torronen R, Mykkanen H. Biomonitoring the intake of garlic via urinary excretion of allyl mercapturic acid. *Br J Nutr*. 2001; 86 Suppl 1:S111-S114.

Veterinær- og Fødevaredirektoratet. Frugt og grøntsager. Anbefalinger for indtagelse. København: Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri, 1998.

Voorrips LE, Goldbohm RA, Brants HA, van Poppel GA, Sturmans F, Hermus RJ, van den Brandt PA. A prospective cohort study on antioxidant and folate intake and male lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000a; 9:357-365.

Voorrips LE, Goldbohm RA, Verhoeven DT, van Poppel GA, Sturmans F, Hermus RJ, van den Brandt PA. Vegetable and fruit consumption and lung cancer risk in the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *Cancer Causes Control* 2000b; 11:101-115.

Voorrips LE, Goldbohm RA, van Poppel G, Sturmans F, Hermus RJ, van den Brandt PA. Vegetable and fruit consumption and risks of colon and rectal cancer in a prospective cohort study: The Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am J Epidemiol* 2000c; 152:1081-1092.

Voutilainen S, Lakka TA, Porkkala-Sarataho E, Rissanen T, Kaplan GA, Salonen JT. Low serum folate concentrations are associated with an excess incidence of acute coronary events: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54:424-428.

Wing RR, Venditti E, Jakicic JM, Polley BA, Lang W. Lifestyle intervention in overweight individuals with a family history of diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:350-359.

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC, 1997.

Wu K, Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Comstock GW, Norkus EP, Hoffman SC. A prospective study of plasma ascorbic acid concentrations and breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2000; 11:279-283.

Xu X, Harris KS, Wang HJ, Murphy PA, Hendrich S. Bioavailability of soybean isoflavones depends upon gut microflora in women. *J Nutr* 1995; 125:2307-2315.

Yuan JM, Ross RK, Chu XD, Gao YT, Yu MC. Prediagnostic levels of serum beta-cryptoxanthin and retinol predict smoking-related lung cancer risk in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:767-773.

Yang CS, Chabra SK, Hong JY, Smith TJ. Mechanisms of inhibition of chemical toxicity and carcinogenesis by diallyl sulfide (DAS) and related compounds from garlic. *J Nutr* 2001;131:1041S-1045S.

Yang YM, Conaway CC, Chiao JW, Wang CX, Amin S, Whysner J, Dai W, Reinhardt J, Chung FL. Inhibition of benzo(a)pyrene-induced lung tumorigenesis in A/J mice by dietary N-acetylcysteine conjugates of benzyl and phenethyl isothiocyanates during the postinitiation phase is associated with activation of mitogen-activated protein kinases and p53 activity and induction of apoptosis. *Cancer Res* 2002; 62:2-7.

Yeum KJ, Booth SL, Sadowski JA, Liu C, Tang G, Krinsky NI, Russel RM. Human plasma carotenoid response to the ingestion of controlled diets high in fruits and vegetables. *Am J Clin Nutr* 1996; 64:594-602.

You WC, Chang YS, Heinrich J, Ma JL, Liu WD, Zhang L Brown LM, Yang CS, Gail MH, Fraumeni JF Jr, Xu GW. An intervention trial to inhibit the progression of precancerous gastric lesions: compliance, serum micronutrients and S-allyl cysteine levels, and toxicity. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10:257-63.

Young JF, Dragstedt LO, Haraldsdottir J, Daneshvar B, Kal MA, Loft S, Nilsson L, Nielsen SE, Mayer B, Skibsted LH, Huynh-Ba T, Hermetter A, Sandstrom B. Green tea extract only affects markers of oxidative status postprandially: lasting antioxidant effect of flavonoid-free diet. *Br J Nutr* 2002; 87:343-355.

Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE, Giovannucci EL, Rosner BA, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *JAMA* 1999a; 281:1632-1637.

Zhang S, Hunter DJ, Forman MR Rosner BA, Speizer FE, Colditz GA, Manson JE, Hankinson SE, Willett WC. Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999b; 91:547-556.

Zhang SM, Hunter DJ, Rosner BA Giovannucci EL, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Intakes of fruits, vegetables, and related nutrients and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:477-485.

Zhang SM, Hernán MA, Olek MJ, Spiegelman D, Willett WC, Ascherio A. Intakes of carotenoids, vitamin C, and vitamin E and MS risk among two large cohorts of women. *Neurology* 2001; 57:75-80.

Zhao B, Seow A, Lee EJ, Poh WT, Teh M, Eng P, Wang YT, Tan WC, Yu MC, Lee HP. Dietary isothiocyanates, glutathione S-transferase -M1, -T1 polymorphisms and lung cancer risk among Chinese women in Singapore. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:1063-1067.

Zino S, Skeaff M, Williams S, Mann J. Randomised controlled trial of effect of fruit and vegetable consumption on plasma concentrations of lipids and antioxidants. *Br Med J* 1997; 314:1787-1791.