

Eksempler på helseskadelige effekter av noen «andre stoffer»

Karnitin

Karnitin er en aminosyreforbindelse som brukes i kosttilskudd som hevdes å være muskelbyggende, motvirke trøtthet og gjøre kroppen i stand til å hente seg raskt inn etter trening. Aminosyren hevdes også å være slankende.

Karnitin finnes naturlig i kjøtt og melkeprodukter, med de høyeste mengdene i rødt kjøtt. Daglig inntak fra kosten er beregnet til ca. 100-300 mg (1). I kosttilskudd er eksempelvis anbefalt daglig inntak karnitin 0,5 g hos et produkt på det norske markedet, mens et annet produkt anbefaler et tilskudd på 4,5 g karnitin før trening.

Karnitin er viktig i energiomsetningen i kroppen, og kroppen kan produsere karnitin fra aminosyrene lysin og metionin.

Det er gjort få studier av negative helseeffekter av karnitin. VKM oppsummerte i 2011 følgende negative effekter; fiskelukt fra kroppen, kvalme og diaré hos kvinner etter inntak av 4 g per dag, og økt insulin- og glukoserespons ved inntak av 3 g per dag hos overvektige menn som ellers var friske (2). VKM viste også til en gjennomgang av studier i 2006 konkluderte med en øvre grense for tilsetninger på 2 g per dag, på grunnlag av observerte negative effekter (Hathcock & Shao).

En ny studie publisert i tidsskriftet Nature Medicine i april 2013 viser at når karnitin brytes ned av bakteriene i tarmen, dannes forbindelsen trimetylaminoksid. Trimetylaminoksid er vist å forårsake aterosklerose (fettavleiring i åreveggen), og aterosklerose er en risikofaktor for utvikling av hjerte-karsykdom. Studiet viser at aterosklerose i mus akselerer etter inntak av karnitin (3). Et inntak av karnitin tilsvarende 1,3 % av kosten førte til en tidobling i danningen av trimetylaminoksid. Trimetylaminoksid dannes også hos mennesker etter inntak av karnitin, og i større grad hos altetende enn hos vegetarianere. Høye nivå av karnitin i plasma hos mennesker forutså økt risiko både for alminnelig hjerte-karsykdom og plutselige hjerte-karhendelser som hjerteinfarkt, slag eller død. Et forsøk hvor mennesker fikk 1 kapsel med L-karnitin på 250 mg alene, eller i kombinasjon med kjøtt tilsvarende 180 mg L-karnitin, viste økt innhold både av karnitin og trimetylaminoksid i plasma.

Innholdet av karnitin i produkter på det norske markedet overstiger den anbefalte øvre grensen fra VKM på 2 g per dag.

Metionin

Metionin er en aminosyre som brukes i kosttilskudd som markedsføres som muskelbyggende, hindrende på muskelnedbrytning, dempende på lettere uro og nedtrykthet samt irritabilitet og

¹ Henrik Rye Lam, Veterinærinstituttet i Danmark 2006. Vurdering af tilsætning af L-carnitin til kosttilkud (L-carnitin L-tartrat)

² VKM 2011. Risikogruppering av aminosyrer.

³ RA Koeth et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nature Medicine, vol 19, no 5, May 2013.

<http://www.nature.com/nm/journal/vaop/ncurrent/full/nm.3145.html>

agresjon. Metionin markedsføres også for bruk ved matintoleranse, allergier, symptomer på forhøyet stoffskifte, bedring av sårtilheling og ved sjenerende svette.

I kosttilskudd er anbefalt daglig inntak metionin eksempelvis 500 mg. Et annet kosttilskudd anbefaler et inntak som tilsvarer 238 mg metionin før trening, og det samme direkte etter trening. I tillegg anbefales å ta ytterligere 238 mg metionin mellom måltidene. Dersom man trener 1 gang om dagen og spiser tre måltider (dvs. i tillegg 2x238 mg), vil dette tilsvare et daglig inntak på 952 mg metionin. Et tredje kosttilskudd anbefaler et inntak av metionin på 1180-1770 mg per dag.

VKM uttalte i en risikovurdering i 2013 at inntak av høye mengder metionin kan føre til svimmelhet, søvnighet og redusert eller økt blodtrykk (4). Inntak av metionintilskudd synes å kunne medføre økt helserisiko også fordi økte konsentrasjoner av metabolitten homocystein i plasma kan være forbundet med økt risiko for hjerte- og karsykdom. Det finnes ikke nok vitenskapelige data til å kunne fastsette et øvre tolerabelt nivå (UL) for inntak av metionin. På bakgrunn av den kunnskapen som finnes, foreslår VKM et midlertidig veiledende øvre inntaksnivå (Guidance Level, GL) på 210 mg/dag for metionin.

Innholdet av metionin i produkter på det norske markedet overstiger sterkt den anbefalte øvre grensen fra VKM på 210 mg per dag.

CLA

CLA brukes i kosttilskudd som hevdes å være slankende og samtidig øke muskelmassen.

CLA er konjugert linolsyre, og er en samlebetegnelse for flere ulike fettsyrer av linolsyre. Alle disse har to dobbeltbindinger atskilt med en enkeltbinding. CLA finnes naturlig særlig i melk og melkeprodukter. Kjøtt fra drøvtyggere er en annen viktig kilde (5, 6). Naturlig inntak i kosten er beregnet til 20-170 mg CLA per dag (6).

I kosttilskudd tilsvarer anbefalt daglig inntak CLA eksempelvis fra 3200 mg opptil 6000 mg (7, 8, 9). Dette tilsvarer doser som er opptil 300 ganger høyere enn ved et normalt kostinntak.

Naturlig forekommende CLA består hovedsakelig av cis9trans11-isomeren, mens syntetiske CLA preparater kan inneholde ulik sammensetning av isomerer (5).

En risikovurdering utført av Folkehelseinstituttet og Vitenskapskomiteen til Statens næringsmiddeltilsyn konkluderte med at inntak av kosttilskudd med CLA hos gravide kvinner kunne ha uheldige effekter på barnets fødselsvekt og lengde. Videre at fettinnholdet i morsmelken hos ammende mødre går ned. CLA kan være ugunstig for personer med metabolsk syndrom (insulinresistens, abdominal fedme, høyt triglyseridnivå, lavt HDL kolesterol og høyt blodtrykk), og at antallet personer med diabetes type 2 er økende og utgjør en vesentlig del av befolkningen (5, 6).

EFSA publiserte i mai 2010 to risikovurderinger av CLA (7, 8). EFSA konkluderte med at inntak i tidsrom over 6 måneder ikke er dokumentert trygt. CLA er heller ikke dokumentert trygt for type-2 diabetikere.

⁴ [VKM 2013. Risk assessment of histidine, methionine, S-adenosylmethionine and tryptophan.](#)

⁵ [SNTs vitenskapskomité 2004. Vurdering av helserisiko av CLA.](#)

⁶ [Folkehelseinstituttet 2003. Vurdering av helserisiko av CLA-produkter.](#)

⁷ [EFSA. Scientific Opinion on the safety of "conjugated linoleic acid \(CLA\)-rich oil" \(Tonalin® TG 80\) as a Novel Food ingredient. EFSA Journal 2010; 8\(5\):1600.](#)

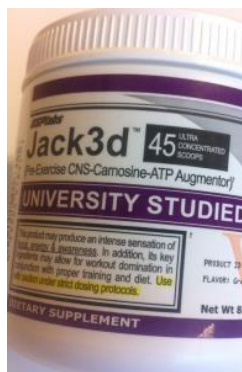
Vedlegg 1

På bakgrunn av nyere studier som viser at inntak av 3 g CLA per dag kan medføre en 3-12 % økning i risiko for hjerte/kar-sykdom og kan påvirke karbohydratlikevekten hos overvektige, ble EFSA forespurt om å oppdatere vurderingen. EFSA konkluderte i en uttalelse 3. mai 2012 at de opprettholder sin tidligere konklusjon om at CLA er trygt å bruke i opptil 6 måneder, men at dette ikke gjelder type-2-diabetikere (9).

Australia tillater ikke omsetning av kosttilskudd med CLA, på bakgrunn av at foreliggende kunnskap indikerer at inntak av CLA i mengder på 3,5 g per dag kan ha helseskadelige effekter på hjerte-karsystemet og negativ effekt på glukosetoleransen hos type-2 diabetikere (10).

DMAA

DMAA har blitt brukt i kosttilskudd som hevdes å være muskelbyggende eller slankende (11, 12).



DMAA presenteres med mange ulike navn: Blant annet metylheksanamin (skrives også methylheksanamin, metylhexanamin og methylhexaneamine), dimetylpentylamin, pentylamin, geranamin, geranium og geraniumrotekstrakt (12, 13).

DMAA er et sentralstimulerende stoff som potensielt kan gi opphav til alvorlige helsemessige konsekvenser, avhengig av dosering, hyppighet og varighet av bruk og klinisk sårbarhet.

Det har vært rapportert flere alvorlige hendelser hvor personer har fått alvorlige helseskader etter å ha spist kosttilskudd med stoffet 1,3-dimethylamylamin (DMAA).

I et tilfelle fikk en ung mann hjerteproblemer og ble innlagt på sykehus, etter å ha spist kosttilskudd med DMAA over relativt lang tid. I et annet tilfelle fikk en ung mann hjerneblødning etter å ha spist en enkeltdose av stoffet. I Sverige fikk en ung mann hjertestopp i 15 min etter DMAA-inntak. I USA har det blitt rapportert 86 tilfeller om

⁸ [EFSA. Scientific Opinion on the safety of "conjugated linoleic acid \(CLA\)-rich oil" \(Clarinol®\) as a Novel Food ingredient. EFSA Journal 2010; 8\(5\):1601.](#)

⁹ [EFSA. Statement on the safety of the "conjugated linoleic acid \(CLA\) rich oils" Clarinol® and Tonalin® TG 80 as Novel Food ingredients. EFSA Journal 2012;10\(5\):2700.](#)

¹⁰ [Food Standards Australia New Zealand. Exclusive use of Tonalin® CLA as a novel food. Assessment report 2011.](#)

¹¹ <http://www.fda.gov/Food/DietarySupplements/QADietarySupplements/ucm346576.htm>

¹² <http://www.antidoping.no/internett/nyhetsarkiv/hva-er-egentlig-metylheksanamin>

¹³ Danmarks Tekniske Universitet, Fødevareinstituttet 2011. Risikovurdering av stoffet 1,3-dimethylamylamin

helseskader av DMAA, fra alvorlig hodepine og oppkast til hjerneblødning, hjerteproblemer og død.

På bakgrunn av dette har flere land forbudt, tilbakekalt eller utarbeidet advarsler mot stoffet (14, 15). Stoffet er også oppført på WADAs dopingliste. Antidoping Norge registrerte et tosifret antall dopingprøver (funn av DMAA) i Norge i 2012 (12).

Det er sannsynlig at produkter som er tilsatt sentralstimulerende stoffer vil klassifiseres som legemidler etter en helhetsvurdering, hvor blant annet doseringen vurderes.

Yohimbin

Yohimbin brukes i kosttilskudd som hevdes å brenne fett. Yohimbin markedsføres også som et naturlig afrodisiakum som kan øke libido både hos kvinner og menn, og behandle impotens (16, 17).

Yohimbin er et alkaloid som finnes i barken og bladene hos det afrikanske treet *Pausinystalia johimbe* (*Corynanthe johimbe*). I Afrika har yohimbin fra bark tradisjonelt blitt brukt som afrodisiaka, prestasjonsfremmende middel og generelt som styrkende middel. Flere land i EU - deriblant Storbritannia, Irland, Nederland, Belgia, Danmark og Tsjekkia - og Australia og New Zealand, har forbudt bruk av yohimbin i næringsmidler. Produkter med yohimbin er imidlertid tilgjengelig på internett.

Det er godkjent legemidler med yohimbin (i hydroklorid-formen) mot impotens både i EU og i USA. Terapeutisk dose er 5-10 mg 2-3 ganger daglig, typisk behandlingsperiode er 8 uker. Det er ikke godkjent tradisjonelle plantelegemidler med yohimbin-bark i EU.

Totalinnholdet av alkaloider i bark fra yohimbintreet varierer i stor grad (fra 2-150 mg/g). Det finnes ikke noen standard for den kjemiske sammensetningen, herunder innholdet av yohimbin, i ekstrakter som brukes i næringsmidler. Mengden yohimbin i kosttilskudd kan derfor variere mye, også i forhold til innholdet som er angitt i merkingen.

EFSA har beregnet at inntaket av yohimbin fra kosttilskudd kan være opptil 75 mg per person per dag, på bakgrunn av målt innhold av yohimbin i produkter som finnes på markedet (18). Dette er høyere enn godkjent dagsdose i legemidler (opp til 30 mg per dag).

EFSA publiserte en risikovurdering av yohimbin 24. juli (18), som konkluderer med at den kjemiske og toksikologiske karakteriseringen av yohimbin i bark ikke er tilstrekkelig til å kunne konkludere om bruk i kosttilskudd og andre næringsmidler er helsemessig trygt. EFSA kan derfor ikke gi råd om et anbefalt daglig inntak som ikke er skadelig.

Det finnes ingen studier av akutt toksisitet, kronisk toksisitet, karsinogenitet eller gentoksisitet til yohimbin i ekstrakter fra bark. Det er heller ikke gjort kliniske studier. Men det finnes flere pasientrapporter som beskriver alvorlige helsemessige symptomer (rask og alvorlig økning av blodtrykket, symptomer på mani, angst, agitasjon, bevissthetstap) etter inntak av yohimbin.

¹⁴ <http://www.foodmonitor.se/foodmonitorplus/pdfartiklar/regeringen-klassificerar-dmaa-som-halssofarlig-vara.pdf>

¹⁵ <http://www.slv.se/sv/grupp3/Pressrum/Nyheter/Pressmeddelanden/Varning-for-kosttillskott-som-innehaller-DMAA/>

¹⁶ <http://en.wikipedia.org/wiki/Yohimbine>

¹⁷ <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/complementaryandalternativemedicine/herbsvitamin-sandminerals/yohimbe>

¹⁸ EFSA Scientific Opinion on the evaluation of the safety in use of Yohimbe. EFSA Journal 2013; 11(7): 3302 <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3302.htm>

Vedlegg 1

Det er beskrevet en rekke bivirkninger for legemidler som inneholder yohimbin (18, 19, 20). Høye doser kan føre til alvorlig blodtrykksfall. Daglig standarddose (15-30 mg) kan medføre angst, irritabilitet, svimmelhet, søvnløshet, og kvalme. Doser på 40 mg kan være farlig; frysninger, hallusinasjoner, muskulær dysfunksjon, kramper og svimmelhet (vertigo). Det er rapportert økt blodtrykk ved relativt lave doser, og takykardi (hurtig hjerterytme, kan medføre hjerteinfarkt (21)). En normal enkeltdose (5 mg) kan forårsake problemer hos pasienter med bipolare lidelser. Det er beskrevet interaksjoner med andre legemidler, alkohol og også noen matvarer.

Det er også blitt gjort flere humanstudier av frivillige personer, som har sett på ulike endepunkter (deriblant hjerterytme, blodtrykk). I disse studiene var 8 mg/person den laveste dosen som ikke påvirket blodtrykk, hjerterytme eller plasmakonsentrasjon av katekolamin eller glukose. En dose på 12 mg økte hjerterytmen signifikant.

¹⁹ JA Duke et al. *Handbook of Medicinal Herbs*, 2nd edition, CRC Press 2002

²⁰ <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/158411>

²¹ <http://no.wikipedia.org/wiki/Takykardi>

Regulering i Danmark

Danmark notifikerte et nytt regelverk om ”andre stoffer” til EU kommisjonen og fikk aksept for dette i 2011. Det danske regelverket regulerer 35 stoffer (i en positivliste) i både kosttilskudd og næringsmidler, og bygger på tidligere meldinger og søknader fra virksomheter hvor mange stoffer allerede var vurdert og funnet trygge av de danske myndigheter. Det danske regelverket gjelder ikke bruk av planter, plantedeler- og ekstrakter i kosttilskudd og andre næringsmidler.

Etter at det danske regelverket trådte i kraft er det på bakgrunn av søknader fra virksomheter tilføyd ytterligere 18 stoffer på positivlisten (fra start var det 17 stoffer på positivlisten) og endret i bruksbetingelsene for 11 stoffer. Ett stoff er fjernet fra listen. Dette stoffet reguleres under tilsetningsstoffregelverket. De 35 stoffene som er oppført på positivlisten har kriterier for bruk både i kosttilskudd og andre næringsmidler. Det er også satt renhetskriterier for de ulike stoffene. Det danske regelverket kan sees på vedlagte link:

<https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=145189>

Positivlisten i det danske regelverket fungerer på følgende måte:

- Stoff som står på listen kan brukes i tråd med de bruksbetingelsene som fremgår der.
- Stoff som står på listen, men som ønskes brukt med andre bruksbetingelser, kan meldes til myndighetene og tas i bruk etter 6 mnd. hvis ikke myndighetene forbyr dette.
- I de tilfellene hvor det er fastsatt kriterier for bruk kun for kosttilskudd eller kun for andre næringsmidler, kan stoffet meldes også for bruk i den andre gruppen og tas i bruk etter 6 mnd. hvis ikke myndighetene forbyr dette.
- Dersom de nye bruksbetingelsene allerede er vurdert og godkjent i en annen medlemsstat, kan stoffene tas i bruk etter 3 mnd. hvis ikke (de danske) myndighetene forbyr dette.
- For aminosyrer kan også de som ikke står på listen meldes etter dette samme systemet dersom de oppfyller renhetskriteriene som er satt.
- Bruk av stoffer som ikke står på listen skal søkes om. Myndighetene har en frist på 6 mnd. til å avgjøre søknaden (3 mnd. hvis stoffet er godkjent i annet medlemsland).

Det er satt spesifikke krav til hvilken dokumentasjon melder/søker skal fremlegge til myndighetene. I tillegg gjelder meldeordning for bruk av alle de tillatte stoffene i mat og drikke, mens bruk av stoffene i kosttilskudd meldes fortsatt etter egne regler for dette i regelverket om kosttilskudd.

Det er i det danske regelverket gjort avgrensninger av hva som ikke er omfattet av virkeområdet, og dermed ikke omfattet av godkjenningssplikten. Dette fremgår av § 2 c) (har en renhet på minimum 50 % eller er opkonstruert 40 gange eller mer) og d) (”stoffer, som har en ernæringsmessig eller fysiologisk virkning, og som normalt ikke indtages som en fødevarer i sig selv og normalt ikke anvendes som en

Vedlegg 3

typisk ingrediens i fødevarer”). Notifikasjoner om endrede bruksbetingelser eller nye stoffer som føres på positivlisten sendes samlet til EU et par ganger i løpet av et år.

Fødevarestyrelsen i Danmark opplyser om at de mottar 5-10 søknader pr. år. Det dreier seg om nye stoffer eller utvidelse av eksisterende tillatelser (høyere mengde eller nye produkttyper). De har ikke fått noen søknader som faller utenfor virkeområdet. Fødevarestyrelse opplyser også de før søknaden sendes yter veiledning til virksomhetene.

Tidsfristen som Fødevarestyrelsen har på å gi tilbakemeldinger til virksomheten om godkjenning eller er ikke, er 6 måneder. Tidsfristen starter å løpe etter at Fødevarestyrelsen har mottatt gebyr og alle søknadspapirer fra virksomheten. Risikovurderingene gjøres på Danmarks Tekniske Universitet (DTU) hvor det er en ekspertgruppe bestående av 3-4 personer som utfører risikovurderingene med den tidsfristen som Fødevarestyrelsen har gitt dem.