

Food supplements and their efficacy

Citation for published version (APA):

Kleijnen, J. M. P. (1991). *Food supplements and their efficacy*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19911128jk>

Document status and date:

Published: 01/01/1991

DOI:

[10.26481/dis.19911128jk](https://doi.org/10.26481/dis.19911128jk)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

Many statements about the efficacy of food supplements exist. For example, there are claims that garlic lowers cholesterol levels; vitamin C prevents colds; vitamin B6 reduces the symptoms of the premenstrual syndrome; vitamins improve the IQ; and homoeopathy reduces the symptoms of hayfever. Is there scientific evidence supporting these claims?

In this dissertation the scientific evidence on eight of such claims has been assessed. We did not personally perform any experiments, but instead chose to review the evidence that can be found in the medical literature. The most important criterion for articles to be included in the reviews was that the effects in the index group should be compared with those in a control group (mostly a placebo group) in order to assess objectively whether the use of food supplements makes any sense.

Making such assessments, the first step we took was the collection of all relevant articles. This was achieved by searching computerized databases containing all articles from major medical journals which have been published in the last 25 years. Subsequently, references in the identified articles were checked to find additional publications. However, we presumed that more articles exist, published in obscurer journals, books or dissertations. In order to obtain a complete overview of all relevant information, we tried to retrieve articles from the latter set as well. To obtain this information, we corresponded with leading researchers and major pharmaceutical companies in the respective fields of interest. We personally visited several of these researches and companies, and also some specialized libraries, in an attempt to find even the last single publication. Chapter 2 describes the procedure and the yield of a computersearch. Subsequently, the number of articles found in a computersearch was compared with that found with more extensive search methods. It turned out that with computersearches only a minority of all relevant articles can be identified. However, if the references in the identified articles are followed-up, an acceptable image of the state-of-affairs is obtained: most of the articles with a higher quality will be identified. If, however, a complete review is necessary, more elaborate search methods have to be used. Of course, this conclusion can only be held up for the subjects covered in this dissertation.

Chapter 3 reports on a survey among some 300 Dutch GP's. They were asked to state their belief in the efficacy of food supplements and many alternative procedures. They could give their opinion on a scale from 0 to 10. Almost half of them believed that homoeopathy can be efficacious in the treatment of upper respiratory infections. In general the GP's did not believe that food supplements are efficacious; only a minority thought that vitamin B6 is useful for premenstrual complaints (36%) and that vitamin C is helpful in colds (20%).

Unfortunately, articles published in medical journals differ in quality to a great extent. Of course, only high quality evidence can be used for the assessment of the efficacy. A list of criteria of good methodology was used for the evaluation of the quality of the experiments. The state-of-affairs on the efficacy of several food supplements will be presented in the chapters 4-12.

Chapter 4 provides an overview of all trials on the prevention and treatment of colds by vitamin C. No less than 61 studies have been published. From these trials it appears that vitamin C is not effective in the prevention of colds. However, there may be a small positive effect on duration and severity of symptoms. Possibly, the duration of a cold that would normally last five days might be shortened by half a day. An effect of similar size might be expected on the severity of the symptoms.

Chapter 5 presents trials on the influence of vitamin E on angina pectoris and intermittent claudication. For angina pectoris, six controlled trials have been performed, but no positive effects were reported. On the other hand, 4 out of 5 trials in patients with intermittent claudication reported positive results. However, in these trials, performed in the 1950's and 1960's, a limited number of participants was used. Consequently, it would be interesting to see the results of new, larger, trials.

In chapter 6, research into the effects of niacin and vitamin B6 on mental functioning is described. Many categories of patients have been used during the years, varying from effects in schizophrenics to those in autistic children. Also trials about the effects on IQ in healthy schoolchildren have been performed. The general picture is not encouraging. In most trials, no differences compared with placebo treatment were found. The only indication in which further trials seem warranted is autism: three small trials reported positive results of a high dose of vitamins combined with magnesium supplementation. The influence of vitamin B6 on the premenstrual syndrome is evaluated in chapter 7. We found 12 controlled trials assessing the effect on complaints such as abdominal bloating, breast tenderness, headache, edema, fatigue and depression. The results are contradictory: in 3 studies positive effects were reported, although the symptoms had not disappeared completely; in 5 studies some positive effects were found, but the overall result was disappointing; and in 4 studies no positive effects at all were found.

Chapter 8 reports on trials evaluating the effect of evening primrose oil on many diseases such as multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, premenstrual syndrome and atopic eczema. There is no substantial evidence of the efficacy of evening primrose oil in any of these indications. In all trials, several methodological shortcomings exist, but for some indications such as the premenstrual syndrome it would be interesting to see the results of new, better studies.

The effects of fresh garlic and garlic supplementation are evaluated in chapters 9 and 10. Chapter 9 provides an overview of all trials on fresh garlic and of the earlier trials with garlic supplements. Almost all trials on fresh garlic show positive effects on cardiovascular risk factors: a lowering of cholesterol levels, decreased platelet aggregation and increased fibrinolytic activity. These effects are found using dosages equivalent to 7-28 cloves a day. It would be very interesting to see the results of trials with lower dosages. Also the effects of supplements, without the garlic odor, would be interesting. Most of the trials presented in chapter 10 have only recently been published, and the results confirm that the positive effects of fresh garlic are also found with at least some supplements. However, before claiming that cardiovascular disease itself is influenced, trials with morbidity and even mortality outcome measurements have to be performed.

Chapter 11 provides a review of studies with extracts of the leaves of the ginkgo biloba tree. Ginkgo is very popular in Germany and France. It is used for symptoms of elderly people such as difficulties with concentration and memory, tinnitus and dizziness. Ginkgo is also prescribed in intermittent claudication. Many controlled trials have been performed, and especially in cerebral insufficiency there is much evidence in favour of positive effects. However, further trials must be performed for a more detailed assessment of the efficacy.

Controlled trials on the efficacy of homoeopathy are reviewed in chapter 12. There are more than 100 controlled trials on the efficacy of homoeopathy. In most of these studies homoeopathic treatment has been compared with placebo treated control groups. Amongst others, it concerns patients with upper respiratory tract diseases, gastro-intestinal complaints and patients with pain complaints, for instance from rheumatic diseases. Almost 80% of these trials report positive results, irrespective of the applied variety of homoeopathy. Classical homoeopathy, where every patient receives individual therapy, was investigated in 14 trials. The other studies concerned modern varieties of homoeo-

pathy, in which all patients receive the same, often highly diluted, treatment. Homoeopathic doctors call this a potency, because the diluting process is accompanied by vigorous shaking, in order to increase rather than decrease the effectiveness. This is contrary to what regular doctors would expect to happen. The quality of the studies is generally disappointing, for instance because in many trials only small numbers of patients participated. However, there are also some 23 studies which are of at least reasonable, but in some cases of very high quality. In 15 of these 23 studies, a positive effect of homoeopathic treatment was found compared with the control group. It may be possible that they present a biased picture of the true state-of-affairs, because trials with positive results might have had a greater chance of being published. Further trials are necessary, but they only make sense if they are of high quality, with large numbers of participants.

In chapter 13 publication bias is discussed. Publication bias occurs if the results from studies which have not been published, are different from the published ones. From a Bayesian viewpoint, it also concerns non-publication of studies with similar results as the published ones, because the strength of the evidence will be influenced. Publication bias complicates the interpretation of reviews and meta-analyses. If favourable results are published more often, there will be an overestimation of the effects of a treatment. This this serious problem is discussed in detail.

Chapter 14, finally, describes some general problems and ideas about criteria-based meta-analysis, and we compare our criteria with the criteria used by other research groups. Furthermore we elaborate on some personal experiences with publication bias and discuss the results of clinical trials with respect to the biological plausibility of the mechanisms of action.

It can be concluded that, generally, the evidence on the efficacy of food supplements is disappointing. Positive results have been reported for garlic, ginkgo and homoeopathy, but also for these interventions further trials are necessary. For modern reviews of the literature similar standards must be applied as for reports of controlled trials or other scientific research.

SAMENVATTING

Regelmatig worden uitspraken gehoord over voedingssupplementen. Voorbeelden zijn: "knoflook reinigt het bloed"; "vitamine C helpt tegen verkoudheid"; "vitamine B6 is goed voor menstruatie klachten"; "vitamines verhogen het IQ"; en "homeopathie helpt bij hooikoorts". Maar bestaan er ook bewijzen uit wetenschappelijk onderzoek dat dit inderdaad het geval is?

In dit proefschrift worden voor acht van deze claims de bewijzen voor de werkzaamheid op een rijtje gezet. Hierbij gaat het niet om eigen experimenten bij patiënten, maar wel om een beoordeling van alle onderzoek dat in de medische literatuur beschreven is. De belangrijkste eis waaraan dergelijk onderzoek moet voldoen, is de volgende: er dient een vergelijking gemaakt te zijn tussen een groep patiënten die het te onderzoeken middel kreeg en een soortgelijke groep die in de meeste gevallen een nepmiddel (placebo) kreeg. Op deze manier kan geprobeerd worden objectief vast te stellen of het nemen van dergelijke voedingssupplementen zin heeft of niet.

Om het e.e.a. te kunnen beoordelen moeten allereerst alle relevante onderzoeken worden opgespoord. Dit kan met hulp van computerbestanden, die alle artikelen bevatten uit vooraanstaande medische tijdschriften die in de afgelopen 25 jaar gepubliceerd zijn. Vervolgens kunnen andere artikelen van soortgelijk onderzoek, waarnaar in deze artikelen verwezen wordt, worden opgevraagd. Maar misschien is er nog meer interessante informatie, gepubliceerd in tijdschriften, boeken of proefschriften die niet zo bekend zijn. Wij hebben geprobeerd ook deze laatste categorie onderzoeken op te sporen, om het plaatje zo compleet mogelijk te maken. Hiervoor is gecorrespondeerd met bv. vooraanstaande onderzoekers op de betreffende vakgebieden en belangrijke farmaceutische firma's. Ook hebben wij enkele van deze onderzoekers en firma's bezocht, en zijn we naar enkele gespecialiseerde bibliotheken geweest om ook het laatste relevante onderzoek boven water te halen. Hoofdstuk 2 beschrijft hoe een computersearch in zijn werk gaat en wat de opbrengst is. Vervolgens hebben we de opbrengst van zo'n computersearch vergeleken met het aantal artikelen dat gevonden wordt na uitgebreidere speuracties. Het blijkt dat met een computersearch slechts een minderheid van alle onderzoeken wordt opgespoord. Indien echter alle citaties in de gevonden artikelen gecontroleerd worden, ontstaat een redelijk beeld van de stand van zaken: de meeste van de betere onderzoeken worden op deze manier wel gevonden. Wil men echter een compleet beeld van de stand van zaken krijgen, dan zal men aanvullende speuracties moeten ondernemen. Uiteraard kan deze conclusie alleen gelden voor de onderwerpen die in dit proefschrift beschreven worden.

In hoofdstuk 3 wordt verslag gedaan van een enquête onder zo'n 300 Nederlandse huisartsen. Aan hun werd gevraagd om met een rapportcijfer aan te geven in hoeverre ze in de werkzaamheid van o.a. voedingssupplementen geloofden. Bijna de helft ziet wel iets in homeopathie bij de behandeling van bovenste-luchtweginfecties. Huisartsen geloven in het algemeen niet in de werkzaamheid van vele voedingssupplementen; alleen vitamine B6 bij premenstruele klachten (36%) en vitamine C bij verkoudheid (20%) krijgen van een minderheid een voldoende.

Helaas is het niet zo dat alle onderzoek dat in medische tijdschriften gepubliceerd is, ook kwalitatief goed is uitgevoerd. Integendeel, er blijken grote verschillen in de kwaliteit van onderzoek te bestaan, en het spreekt voor zich dat alleen goed uitgevoerd onderzoek nuttige informatie levert. In de volgende hoofdstukken wordt de stand van zaken over de werkzaamheid van een aantal voedingssupplementen gepresenteerd. Hierbij zijn de gevonden onderzoeken aan de hand van een aantal criteria op hun kwaliteit beoordeeld.

Hoofdstuk 4 beschrijft het onderzoek naar de werkzaamheid van vitamine C bij het ontstaan en de behandeling van verkoudheden. Er blijken maar liefst 61 studies te zijn verricht. De uitkomsten laten zien dat het geen nut heeft vitamine C te nemen om verkoudheden te voorkómen. Als er al van enig positief effect sprake is, dan is dat bij de behandeling van verkoudheden. Mogelijk bekort vitamine C de duur van een verkoudheid die normaal 5 dagen zou duren, met een halve dag. Voor de symptomen zou een vermindering in dezelfde orde van grootte verwacht kunnen worden.

Hoofdstuk 5 gaat over vitamine E bij hart-vaatziekten. We vonden 6 studies met controlegroepen voor de invloed op klachten van pijn op de borst (angina pectoris). De uitkomst was dat geen positieve effecten te verwachten zijn. Voor etalageziekte (claudicatio intermittens) lieten 4 van de 5 studies positieve resultaten zien. Omdat het echter vooral kleine studies betreft uit de jaren vijftig en zestig, zou e.e.a. nog eens over moeten worden gedaan met grotere groepen patiënten.

Hoofdstuk 6 beschrijft onderzoek naar de invloed van vitamine B3 en B6, al dan niet in combinatie met andere vitaminen en mineralen, op het geestelijk functioneren. Dit is bij vele categorieën patiënten getest, variërend van patiënten met schizofrenie tot autistische kinderen. Ook zijn de effecten op het IQ van normale, schoolgaande kinderen getest. Het algemene beeld is niet positief. Er blijken geen verschillen op te treden tussen patiënten die met vitaminen en patiënten die met een placebo worden behandeld. Het enige lichtpuntje is dat bij 3 studies met autistische kinderen enige gunstige effecten gevonden zijn. De betreffende studies zijn echter van matige kwaliteit, en de uitkomst zal dus in verder onderzoek bevestigd of ontkend moeten worden.

Hoofdstuk 7 gaat over vitamine B6 bij vrouwen met een premenstrueel syndroom. Dit zijn klachten die voor de menstruatie kunnen optreden, zoals buikpijn, een gespannen gevoel in de borsten, vochtophoping en snel geïrriteerd zijn. Er blijken 12 onderzoekingen naar de effecten van vitamine B6 bij deze klachten te bestaan. De uitkomsten zijn nogal tegenstrijdig: 3 onderzoeken melden een positieve invloed op de klachten, maar de vrouwen werden niet helemaal beter. Vijf andere onderzoekingen laten voor enkele symptomen wel wat positieve effecten zien, maar eigenlijk is het resultaat teleurstellend en tenslotte zijn er ook 4 onderzoekingen waarin helemaal geen positieve effecten gevonden worden.

Hoofdstuk 8 bespreekt de invloed van teunisbloemolie bij allerlei aandoeningen zoals multipele sclerose, reumatoïde arthritis, premenstrueel syndroom en eczeem. Geen enkele claim blijkt voldoende te zijn aangetoond. Ook blijkt dat het een en ander valt aan te merken op de kwaliteit van het meeste onderzoek. Voor een aantal aandoeningen zoals premenstrueel syndroom zou het interessant zijn om nieuw, beter onderzoek te verrichten.

In de hoofdstukken 9 en 10 worden onderzoekingen besproken naar de effecten van knoflook en knoflookpillen op risicofactoren voor het ontstaan van hart-vaatziekten. Bijna alle onderzoek met verse knoflook laat positieve resultaten zien. Zo wordt het cholesterolgehalte verlaagd, en wordt de bloedstolling gunstig beïnvloed. Daarbij gaat het wel om doseringen van 7 tot 28 teentjes per dag! Het zou dus interessant zijn om de effecten van knoflookpillen, die wat minder geuren, te onderzoeken. Helaas is het onderzoek dat voorhanden is over deze pillen, nog niet van voldoende kwaliteit om definitieve uitspraken over de werkzaamheid te kunnen doen. Bovendien moet er rekening mee gehouden worden dat beïnvloeding van risicofactoren niet altijd wil zeggen dat het optreden van hart-vaatziekten zelf ook beïnvloed wordt. Dit zal in apart onderzoek vastgesteld moeten worden.

Hoofdstuk 11 gaat over studies met extracten van de bladeren van de ginkgo boom. Dit middel, dat in Duitsland en Frankrijk zeer populair is, wordt toegepast bij vele verschijnselen die nogal eens bij oudere mensen voorkomen zoals o.a. vergeetachtigheid, moeilijk-

heden met concentreren, oorsuizen en duizeligheid. Ook wordt het toegepast bij etalageziekte (*claudicatio intermittens*), welke gekenmerkt wordt door pijn in de benen bij het lopen. Er is al veel onderzoek naar de effecten van dit middel gedaan, en het lijkt erop dat inderdaad positieve effecten verwacht kunnen worden. Enkele goed uitgevoerde, nieuwe onderzoeken zouden e.e.a. definitief kunnen aantonen.

Hoofdstuk 12 bespreekt de effectiviteit van homeopathie bij allerlei aandoeningen. Er blijken meer dan 100 onderzoeken te bestaan over de werkzaamheid van homeopathie. Daarbij gaat het om studies bij mensen waarbij de resultaten van homeopathie vergeleken zijn met een nep-behandeling (placebo) of andere behandelingen. Het merendeel is de laatste 10 jaar uitgevoerd, vooral in Groot-Brittannië, Duitsland en Frankrijk. Het betreft patiënten met onder meer ziekten van de luchtwegen, van de darmen en met pijnklachten, waaronder rheuma.

Bijna 80% van deze onderzoeken laten positieve resultaten zien, ongeacht de gekozen vorm van homeopathie. Klassieke homeopathie, waarbij iedere patient zijn eigen middel krijgt, is in 14 studies onderzocht. De overige studies betreffen veel toegepaste moderne varianten waarbij groepen patiënten met dezelfde, soms extreme verdunning behandeld worden. Homeopathen spreken in dat verband over potentiëring, omdat het proces van verdunnen vergezeld gaat met schudden, zodat de werkzaamheid eerder zou toenemen dan afnemen. Daarbij zetten wij grote vraagtekens.

De kwaliteit van de studies is in het algemeen laag, onder meer omdat te weinig patiënten aan zo'n onderzoek deelnamen. Niettemin zijn er 23 studies van redelijke tot zeer goede kwaliteit. In deze groep van beter uitgevoerde studies komt homeopathie 15 keer als gunstig te voorschijn. Deze zijn trouwens vaak niet gepubliceerd in bekende medische tijdschriften. Mogelijk is er een vertekening opgetreden doordat voor homeopathie gunstige resultaten een grotere kans maakten om gepubliceerd te worden.

Gezien de grote populariteit van homeopathie is nieuw onderzoek dringend noodzakelijk. Dergelijk onderzoek heeft echter alleen zin als het nagenoeg perfect wordt uitgevoerd bij grote aantallen patiënten.

Hoofdstuk 13 gaat in op het probleem van publicatiebias. Het zou zo kunnen zijn dat van alle onderzoeken over een bepaald onderwerp slechts een deel wordt gepubliceerd, en de rest in een bureaula verdwijnt. Stel nu dat de uitkomst van het onderzoek de kans beïnvloedt dat het gepubliceerd wordt of niet (bijvoorbeeld indien studies waar niets uitkomt, vaker in een la verdwijnen). In dat geval geven overzichten van de gepubliceerde onderzoeken een vertekend beeld van de werkelijkheid. In dit hoofdstuk wordt dit vermoedelijk ernstige probleem uitvoerig belicht.

In hoofdstuk 14 worden tenslotte nog enkele zaken besproken, die bij het literatuuronderzoek naar voren kwamen. Daarbij gaat het om problemen bij en nadelen van onze kwalitatieve beoordeling van de onderzoeken. Ook bespreken wij enkele persoonlijke ervaringen met publicatiebias. Tot slot wordt ingegaan op de invloed van kennis van werkingsmechanismen (hoe een middel het effect veroorzaakt) bij de beoordeling van het bewijs van werkzaamheid.

Algemeen kan gesteld worden dat de bewijzen voor de werkzaamheid van vele voedings-supplementen teleurstellend zijn. Voor knoflook, ginkgo en homeopathie lijken de uitkomsten gunstig, maar ook voor deze supplementen is verder onderzoek noodzakelijk. Moderne overzichtsartikelen van de literatuur dienen aan dezelfde kwaliteitsnormen te voldoen als effectiviteitsonderzoek. Dit betekent een duidelijke omschrijving van de opsporingsmethoden van de onderzoeken, en aan welke criteria deze moeten voldoen, hoe hun kwaliteit is beoordeeld, en hoe men tot conclusies komt.