

Zur Risikobewertung erhöhter Zufuhren der Vitamine C und E

Berthold Gaßmann, Nuthetal

In einer Pressemitteilung vom 17. Januar 2005 hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) auf Vorschläge für Höchstmengen von Vitaminen und Mineralstoffen in Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln hingewiesen, die von ihm 2004 unterbreitet worden sind [1]. Sie beruhen vornehmlich auf der „klassischen“ toxikologischen Vorgehensweise beim Festlegen von sicheren Zufuhrmengen oder Tolerable Upper Intake Levels (UL). Neuerdings werden solche Obergrenzen jedoch auch aus epidemiologischen Untersuchungen abgeleitet und mit spektakulären medialen Botschaften in die Öffentlichkeit getragen. Jüngste Beispiele und Anlässe dafür sind eine spezielle, Vitamin-C-Supplemente betreffende Auswertung der Iowa Women's Health Study von 1986 bis 2000 [2] sowie eine Metaanalyse Vitamin-E-Supplemente einschließender Studien [3].

Einleitung

Im Folgenden geht es weder um das Rechtfertigen noch um das Ablehnen von Lebensmitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln, die mit Vitaminen angereichert sind. Zur Debatte gestellt werden am Beispiel der Vitamine C und E vielmehr Höchstmengen von Vitaminen, die den Menschen vor einer Beeinträchtigung seiner Gesundheit bewahren sollen, sowie das Festlegen entsprechender Zahlenangaben auf der Basis wissenschaftlicher Risikoabschätzungen. Dabei erhebt sich die Frage, ob die neuerliche Ableitung solcher Zahlenwerte aus Ergebnissen epidemiologischer Untersuchungen zuverlässigere Aussagen verspricht als das bisherige Vorgehen.

Die „klassische“ Vorgehensweise

Allgemeines

Das der klassischen toxikologischen Vorgehensweise zu Grunde liegende mathematische Modell ist ein „Risk Assessment und Food Safety“-Konzept. Es ist vom National Research Council der USA 1983 [4] und 1994 [5] vorgeschlagen worden. Seit 1997 wird es zu allen Formulierungen von Dietary Reference Intakes (DRI) für die USA und Kanada herangezogen. In

den DRI für Vitamin C und E, Selen und Carotinoide [6] ist es detailliert erläutert.

Vereinfacht dargestellt beruht es darauf, dass beim Festsetzen von Grenzwerten sicherer Zufuhren identifizierte unerwünschte Effekte auf die Gesundheit des Menschen zur verzehrten Dosis in Beziehung gesetzt werden (hazard characterisation). Sodann werden anhand toxikologischer Kenngrößen wie NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) und LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) unter Verwendung von Unsicherheitsfaktoren (UF) Tolerable Upper Intake Levels (UL) abgeleitet. Sowohl

vom amerikanischen Food and Nutrition Board/Institute of Medicine (FNB/IOM) als auch vom Wissenschaftlichen Lebensmittelausschuss der EU-Kommission (SCF) und der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) wird so vorgegangen.

Unter dem UL versteht das Scientific Committee on Food (SCF) die tägliche, aus allen Quellen maximal aufgenommene Menge eines Nährstoffs, die bei fortgesetzter Zufuhr mit hoher Wahrscheinlichkeit keine gesundheitlichen Risiken für den Menschen in sich birgt [7]. In Abbildung 1 sind das Konzept und der Zusammenhang zur

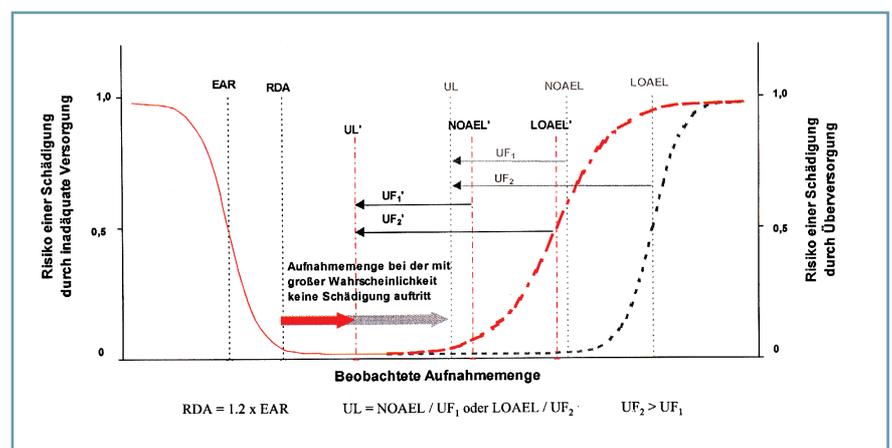


Abb. 1: Beziehungen zwischen der empfohlenen Zufuhrmenge (RDA) und dem LOAEL bzw. NOAEL sowie der Ableitung des UL von Nährstoffen [1]

empfohlenen Nährstoffzufuhr (RDA = Recommended Dietary Allowance) sowie zum geschätzten Durchschnittsbedarf (EAR = Estimated Average Requirement) erkenntlich. Die Spanne der täglichen Gesamtaufuhr zwischen dem Risiko einer die Gesundheit beeinträchtigenden Unterversorgung und dem ihrer Schädigung infolge Überversorgung kann erheblich variieren. In Abbildung 1 und beispielsweise für Nicotinamid ist sie groß, für Vitamin A dagegen gering.

Dieses „klassische“ Konzept leidet bei vielen Nährstoffen unter erheblichen Wissenslücken. Zwar kann man zur Ableitung eines NOAEL bzw. LOAEL auch die Ergebnisse tierexperimenteller Studien heranziehen. Deren Übertragbarkeit auf den Menschen ist aber unsicher, und Untersuchungen am Menschen gibt es zu wenig. Hinzu kommen Ungewissheiten in Bezug auf die Bioverfügbarkeit der mit Normalkost, supplementierten Produkten und Nahrungsergänzungsmitteln zugeführten Vitaminmengen sowie auf deren Abhängigkeit von Geschlecht, Alter und weiteren physiologischen Gegebenheiten [8]. Überdies können Interaktionen mit anderen Nährstoffen und Nahrungsinhaltsstoffen oft nicht erfasst und berücksichtigt werden.

Vitamin C

Ascorbinsäure besitzt wegen der fäkalen und renalen Ausscheidung überschüssiger Mengen eine sehr niedrige Toxizität. Hypervitaminosen C sind nicht bekannt. Begleiterscheinungen des Verzehr sehr hoher Dosen sind eine ansteigende Oxalat-Exkretion mit dem Risiko der Nierensteinbildung, eine zunehmende Harnsäure-Ausscheidung, eine erhöhte Eisenabsorption, potenzielle prooxidative Effekte und säurebedingte Zahnschmelzkorrosionen [6]. Zu den Risikogruppen für eine hoch dosierte Aufnahme von Vitamin C gehören demzufolge Patienten mit sekundärer Hyperoxalurie (infolge intestinaler Hyperabsorption von Oxalat oder sekundärer Gicht) sowie Menschen mit angeborenen Stoffwechseldefekten (Thalassämie, Hämochromatose, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel).

Vom FNB/IOM ist auf der Basis weniger Studien und einer geringen Zahl von Probanden mit abdominalen Symptomen (osmotisch bedingte Diarrhö, gastrointestinale Störungen) ein LOAEL von 3 000 mg/Tag festge-

legt, und daraus sind als NOAEL wie als UL 2000 mg/Tag abgeleitet worden [6]. Der Nordic Council of Ministers (Food) hingegen hat einen UL von 1 000 mg/Tag vorgeschlagen [9]. Der Europäische wissenschaftliche Ausschuss für diätetische Produkte der EFSA als Nachfolger des SCF beschränkt sich wegen des Mangels an Daten über Dosis-Wirkungs-Beziehungen auf die Feststellung, dass der tägliche Verzehr von Vitamin-C-Supplementen bis zu 1 000 mg sicher ist [10]. Ähnliches verlautbart die Britische Food Standards Agency und empfiehlt für Nahrungsergänzungsmittel einen „Guidance level“ von 1 000 mg [11].

Die gesundheitliche Relevanz des von PODMORE et al. 1998 [12] in einer Studie mit 30 Probanden ab einer Dosisierung von 500 mg/Tag gefundenen prooxidativen Effekts von Ascorbinsäure ist bis heute nicht klar. Seither ist nur gefunden worden, dass das Zusammenwirken von Vitamin C mit Lipidhydroperoxiden in wässriger Lösung zu elektrophilen Verbindungen führen kann, die genotoxisch sind [13].

In Anbetracht der unbefriedigenden Kenntnis toxischer Kenngrößen und Gefährdungspotenziale sowie der bestehenden Unsicherheiten beim Ableiten sicherer Gesamttageszufuhren von Vitamin C hat sich das BfR hinsichtlich der Anreicherung von Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln für eine integrierte Betrachtung von empfohlener Zufuhr, Bioverfügbarkeit, renaler Ausscheidungsschwelle und Sättigung der immunkompetenten Zellen im Blutplasma entschieden [1].

Vitamin E

Verglichen mit den anderen fettlöslichen Vitaminen, ist Vitamin E wegen einer degressiven Resorptionskinetik relativ untoxisch. Hypervitaminosen E beim Menschen sind ebenso wenig bekannt wie unerwünschte physiologische Nebeneffekte, die auf eine überhöhte Zufuhr mit Lebensmitteln zurückgeführt werden könnten. Deswegen haben FNB und IOM einen mit 500 mg all-rac α -Tocopherylacetat/kg KG/Tag bezifferten LOAEL aus Rattenversuchen errechnet und daraus einen UL von 1 000 mg/Tag abgeleitet [6], der sich nur auf Supplemente und all-rac- α -Tocopherylacetat bezieht.

Das britische Expertenkomitee für Vitamine und Mineralstoffe (EVM) hat

sich dagegen auf eine Studie von MEYDANI et al. von 1998 [14] bezogen, bei der über 65-Jährigen doppelblind und placebo-kontrolliert 4 Monate lang 800 I. E. (538 mg all-rac α -Tocopherylacetat) ohne erkennbare Beeinträchtigung der Gesundheit verabreicht worden sind. 540 mg/Tag sind deshalb zum „safe upper level“ erhoben worden [11]. Analog dazu hat das SCF die Tagessupplement-Menge von 540 mg als NOAEL betrachtet, und unter Berücksichtigung eines erhöhten Blutungsrisikos ist der UL auf 300 mg/Tag begrenzt worden [15]. Das hat nunmehr mit nachvollziehbaren Argumenten zu einer heftigen Kontroverse und zum Gegenvorschlag eines angemessenen („appropriate“) Zufuhrbereichs von 540–800 mg α -Tocopheryläquivalenten/Tag geführt [15a].

Als moniertes Gefährdungspotenzial sind indessen eine erhöhte Blutungsgefahr und eine verlängerte Blutungszeit infolge Hemmung der Thrombozytenaggregation und des bestehenden Vitamin-K-Antagonismus auch bereits in den D-A-CH-Referenzwerten von 2000 [16] in Betracht gezogen worden. Da gleichzeitig und regelmäßig mit Vitamin E verbreitet Acetylsalicylsäure eingenommen wird, die wie Vitamin E in die Eicosanoid-Synthese eingreift, hat man als obere Zufuhrmenge ohne unerwünschte Wirkungen schon damals 200 mg α -Tocopherol-Äquivalente angesehen.

Epidemiologische Untersuchungen

Vitamin C

Nach den prospektiven Kohorten-Studien der Harvard School of Public Health (NHS = Nurse Health Study sowie PHS = Physician Health Study) ist in der gesunden Bevölkerung selbst bei täglichem Verzehr von 1 500 mg Vitamin C/Tag nicht mit einem erhöhten Risiko an Nierensteinen zu rechnen [17]. Das gilt auch, wenn in die Betrachtung klinische Interventionsstudien und weitere prospektive Studien einbezogen werden [18].

Eine andere Sicht eröffnete sich durch Hinweise auf einen antioxidativ-herzprotektiven Effekt von Vitamin C [19] und dessen Kombination mit Vitamin E. Untersuchungen hierzu führten zwar zu unterschiedlichen Ergebnissen, und bei postmenopausalen Frauen kam es im Falle von 400 I.E. Vitamin E und 500 mg Vitamin C/Tag

sogar zu einer gesteigerten Progression der koronaren Arteriosklerose [20]. Dies und der NHS-Nebenbefund, dass Vitamin-C-Supplemente bei Diabetikerinnen das KHK-Risiko verringert hatten [21], waren aber kürzlich Anlass, daraufhin auch die Iowa Women's Health Study von 1986–2000 auszuwerten [2].

Klinischer Endpunkt war die Mortalität, differenziert nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HKE), koronarer Herzkrankheit (KHK) und Schlaganfall. Die Vitamin-C-Supplementierung wurde folgendermaßen klassifiziert: 0, 1 bis 99, 100 bis 299 und ≥ 300 mg/Tag. Von den ausgewählten 1923 Teilnehmerinnen starben während der 15 Jahre 281. Nach Bereinigen der Mortalitätsursachen von allen anderen bekannten Risikofaktoren für HKE ergab sich das höchste Mortalitätsrisiko für Supplemente ≥ 300 mg Vitamin C/Tag. Für die Zufuhr von Vitamin C mit Lebensmitteln und die gesamte Kohorte der Studie traf diese Beziehung nicht zu. Sie ließ sich auch wissenschaftlich nicht erklären.

Deshalb und wegen einiger Schwachpunkte der Datenauswertung erscheint die Erhebung von 300 mg Vitamin C/Tag zum oberen Grenzwert einer Supplementierung selbst bei einer Beschränkung auf postmenopausale diabetische Frauen nicht hinreichend evidenzbasiert. Solche Schwachpunkte sind u. a.: protokollierte unterschiedliche Lebensführung und Ernährung zu Beginn der Studie, Selbsteinordnung als Diabetikerinnen und der Erkrankungsschwere, geringe Fallzahl in einigen Subgruppen, Fehlen von Daten zur HKE-Inzidenz.

Kein Zweifel besteht hinsichtlich des Risikos von Diabetikern, infolge eines vermehrten oxidativen Stresses an Herz-Kreislauf-Leiden zu erkranken. Außer Frage steht ebenso, dass sich die antioxidative Wirkung von Ascorbinsäure in eine prooxidative umkehren kann. Eine solche Gefahr besteht insbesondere dann, wenn die Absorption von Eisen gesteigert wird und dieses danach nicht hinreichend von Körperproteinen gebunden werden kann [22, 23].

Vitamin E

Um degenerativen chronischen Krankheiten und speziell HKE vorzubeugen, wird Vitamin E wegen seiner Radikalfängereigenschaften zur Nahrungsergänzung am häufigsten eingesetzt. Die angestrebte Wirkung ist jedoch bisher bei der primären Prävention überhaupt nicht und im Falle der sekundären lediglich in der CHAOS-Studie statistisch signifikant nachgewiesen worden [24]. In zwischenzeitlich durchgeführten großen Interventionsstudien oder Metaanalysen hat sich ein protektiver Effekt ebenfalls nicht bestätigt [25–29]. Das trifft ebenso für den vielfach unterstellten Synergismus mit bewährten Medikamenten wie Statinen, ACE-Hemmern, Beta-Blockern und Hemmstoffen der Thrombozytenaggregation zu [25, 30–33]. Dem gerade erst in der „Ärzte Zeitung“ [34] aus einem Symposiumsbeitrag gezogenen Schluss auf einen nachteiligen Effekt von Vitamin E bei medikamentös behandelten KHK-Patienten kann allerdings nicht ohne Weiteres beigeprägt werden. Er ist allein schon dann nicht gerechtfertigt, wenn er sich, wie erfolgt, auf die Ergebnisse der HOPE-Studie [30] bezieht.

Als Risiken hoch dosierter Vitamin-E-Zufuhren sind in der ATBC-Studie [35] apoplektische Insulte, in der CHAOS- [24] und der MR/BHF/Heart Protection Study [25] eine Zunahme der kardiovaskulären Mortalität genannt worden. Aus einer Metaanalyse der Ergebnisse von 19, zwischen 1994 und 2002 vorgenommenen Untersuchungen hat man jüngst errechnet [3], dass eine statistisch gesicherte Beziehung zwischen der Menge an zugeführten Vitamin-E-Supplementen und dem Ausmaß der allgemeinen Sterblichkeit bereits ab einer Dosierung von 150 I.E. Vitamin E/Tag besteht. Tageszufuhren ≥ 400 I.E./Tag (264 mg RRR- α - bzw. 364 mg all-rac α -Tocopherylacetat) sollen die rohe Sterberate um 10 % erhöhen und deshalb vermieden werden. Den Zahlenangaben wird indes weder der Status eines Schwellen- oder Grenzwertes noch die Übertragung auf Gesunde zugebilligt.

Gegen die Beweiskraft der Schlussfolgerungen gibt es wegen der Nonkomformität im Design der analysierten Studien bedenkenswerte Argumente:

- nicht gesunde Teilnehmer relativ hohen Alters (40–84, durchschnittlich > 60 Jahre) mit nicht differen-

Zusammenfassung

Zur Risikobewertung erhöhter Zufuhren der Vitamine C und E

B. Gassmann, Nuthetal

Die „klassische“ toxikologische Vorgehensweise zum Festlegen von sicheren Zufuhrmengen oder Tolerable Upper Intake Levels (UL) beruht auf dem mathematischen Modell eines „Risk Assessment and Food Safety“-Konzepts. Danach werden identifizierte unerwünschte Effekte auf die Gesundheit des Menschen zur verzehrten Dosis eines Nährstoffs in Beziehung gesetzt (*Hazard Characterisation*). Aus den gewonnenen Dosis-Wirkungs-Kurven werden anhand toxikologischer Kenngrößen (LOAEL, NOAEL) und von Unsicherheitsfaktoren UL abgeleitet. Obwohl auch Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen herangezogen werden können, leidet das Konzept bei vielen Nährstoffen unter erheblichen Wissenslücken. Dies betrifft die genannten Kenngrößen, die Bioverfügbarkeit der mit Normalkost, angereicherten Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln zugeführten Nährstoffmengen und deren Abhängigkeit von physiologischen Gegebenheiten sowie Interaktionen mit anderen Nährstoffen oder Nahrungsinhaltsstoffen. Die unbefriedigende Kenntnis toxischer Kenngrößen und Gefährdungspotenziale sowie für die Ableitung bestehende Unsicherheiten haben in den USA und Europa zu unterschiedlichen Angaben über langfristig sichere Zufuhren geführt: Vitamin C 2000 und 1000 mg/Tag, Vitamin E 1000 bzw. 540 mg und 300 mg all-rac-Tocopherylacetat sowie 200 mg α -Tocopherol-Äquivalente/Tag. Neuerdings werden Obergrenzen auch aus epidemiologischen Untersuchungen berechnet und spektakulär in der Laienpresse verbreitet, z. B. 300 mg/Tag für Vitamin-C-Supplemente und postmenopausale Diabetikerinnen oder 400 I.E. Vitamin E (264 mg RRR- α - oder 364 mg all-rac α -Tocopherylacetat), um einer Erhöhung der allgemeinen Sterblichkeit vorzubeugen. Eine vertretbare Ableitung von UL auf diesem Wege scheidet jedoch daran, dass es organisatorisch wie finanziell unmöglich ist, zum Erfassen von Dosis-Wirkungs-Beziehungen langzeitige Interventionsstudien an großen Stichproben verschiedener Bevölkerungsgruppen mit abgestuften Nährstoffdosierungen und als Prüfgrößen geeigneten klinischen Eck- bzw. Endpunkten oder Biomarkerprofilen durchzuführen.

Ernährungs-Umschau 52 (2005), S. 52–55

- zierten Erkrankungen, Ernährungszuständen und Todesursachen,
- unterschiedliche Anzahl einbezogener Männer und Frauen; uneinheitliche, bei einigen Studien zu kurze Versuchsdauer und zu geringe Teilnehmerzahlen,
- bei 18 Studien Dosierung einer einzigen Menge zwischen 16,5 und 2000 I.E./Tag; nur bei der CHAOS-Studie [24] zwei Dosierungen (400 und 800 I.E./Tag),
- in 12 der 19 analysierten Studien war Vitamin E mit weiteren Vitaminen/Provitaminen, Mineral- bzw. bioaktiven Nahrungsinhaltsstoffen oder mit Arzneimitteln kombiniert.

Die größte Unzulänglichkeit stellt jedoch das Fehlen detaillierter Dosis-Wirkungs-Beziehungen mit ursachenspezifischen Endpunkten der Wirkungsbeurteilung dar. Damit werden zugleich die generellen Grenzen epidemiologischer Ableitungen von UL aufgezeigt: Es ist organisatorisch und finanziell nicht möglich, für das Erfassen von Dosis-Wirkungs-Relationen langzeitige Interventionsstudien an großen Stichproben verschiedener Bevölkerungsgruppen mit abgestuften Nährstoffdosierungen und als Prüfgrößen geeigneten klinischen Eck- bzw. Endpunkten oder Biomarkerprofilen durchzuführen.

Literatur:

1. *BfR Wissenschaft (Hrsg.: Dohmke A, Großklaus R, Niemann B, Przyrembel H, Richter K, Schmidt E, Weissenborn A, Wörner B, Ziegenhagen R): Verwendung von Vitaminen in Lebensmitteln – Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte. Teil I und II. Bundesinstitut für Risikobewertung, Pressestelle, Berlin 2004*
2. *Lee, D-H, Folsom AR, Harnack et al.: Does supplemental vitamin C increase cardiovascular disease risk in women with diabetes? Am J Clin Nutr 80 (2004) 1194–1200; Kubitschek J: Auch Vitamin-C-Pillen steigern Herztod-Gefahr. Spiegel online 17.11.2004*
3. *Miller ER, Pastor-Barriso D, Riemer RA et al.: Meta-analysis: High-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med 142 (2005) 37–46; Peck P: High-Dose Vitamin E may shorten life span. WebMD Medical News. 10.11.2004*
4. *NRC (National Research Council): Risk Assessment in the Federal Government Managing the Process. National Academy Press, Washington D. C. 1983*
5. *NRC: Science and Judgement in Risk Assessment. National Academy Press, Washington, D. C. 1994*
6. *Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: A Model for the Development of Tolerable Upper Intake Levels for Nutrients. pp 73–94. In: Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. National Academy Press, Washington D. C. 2000*
7. *Scientific Committee on Food: Guidelines of the Scientific Committee on Food for the development of tolerable upper intake levels for vitamins and minerals (adopted on 19 October 2000)*
8. *Dybing E, Doe J, Groten J et al.: Hazard of chemicals in food and diet: dose response, mechanisms and extrapolation issues. Food Chem Toxicol 40 (2002) 237–282*
9. *Nordic Council: Addition of vitamins and minerals. A discussion paper on health risks related to foods and food supplements. Copenhagen 2001*
10. *EFSA, Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Opinion on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin C. The EFSA Journal 59 (2004) 1–21*
11. *Food Standards Agency: Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Report of the Expert Group on Vitamins and Minerals. Risk Assessment – Vitamin E. London 2003*
12. *Podmore IA, Griffiths HR, Herbert KE et al.: Does vitamin C have a pro-oxidant effect? Nature 395 (1998) 232*
13. *Lee SH, Oe T, Blair IA: Vitamin C-induced decomposition of lipid hydroperoxides to endogenous genotoxins. Science 293 (2001) 1993–1995*
14. *Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB et al.: Assessment of the safety of supplementation with different amounts of Vitamin E in healthy older adults. Am J Clin Nutr 68 (1998) 311–318*
15. *Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin E (expressed on 4 April 2003). SCF/CS/NUT/UP-PLEV/31 Final 23 April 2003. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out195_en.pdf.*
- 15a. *Azzi A, Brigelius-Flohé, Kelly F et al.: On the opinion of the European Commission „Scientific Committee on Food“ regarding the tolerable upper intake level of vitamin E (2003). Eur J Nutr 44 (2005) 60–62*
16. *DGE/ÖGE/SGE/SVE: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Aufl. Umschau Braus GmbH Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 2000*
17. *Curhan GC, Willett WC et al.: A prospective study of the intake of vitamins C and B6 and the risk of kidney stones in men. J Urol 155 (1996) 1847–1851; Intake of vitamins B6 and C and the risk of kidney stones in women. J Am Soc Nephrol 10 (1999) 840–845*
18. *Gerster H: No contribution of ascorbic acid to renal calcium oxalate stones. Ann Nutr Metab 41 (1997) 269–282*
19. *HU FB, Willett WC: Optimal diets for prevention of coronary heart disease. JAMA 288 (2002) 2569–2578*
20. *Waters DD, Alderman EL, Hsia J et al.: Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized trial. JAMA 288 (2002) 2432–2440*
21. *Osganian SK, Stampfer MJ, Rimm E et al.: Vitamin C and risk of coronary heart disease in postmenopausal women. J Am Coll Cardiol 42 (2003) 246–252*
22. *van Campenhout A und C, Lagrou AR et al.: Transferrin modifications and lipid peroxidation: implications in diabetes mellitus. Free Rad Res 37 (2003) 1069–1077*
23. *Jacobasch G, Bauer-Marinovic, M: Eisen, ein Januskopf-Element. Ernährungs-Umschau 51 (2004) 172–176, 224–230, 272–277*
24. *Stephens NG, Parsons A, Schofield PM et al.: Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). Lancet 347 (1996) 781–786*
25. *Heart Protection Study Collaborative Group: MR/BHF/Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risks individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 360 (2002) 23–33*
26. *Morris CD, Carson S: Routine vitamin supplementation to prevent cardiovascular disease: a summary of the evidence for the U. S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 139 (2003) 56–70*
27. *Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK et al.: Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. Lancet 361 (2003) 2017–2023*
28. *Shekelle PG, Morton SC, Jungvig LK et al.: Effect of supplemental vitamin E for the prevention and treatment of cardiovascular disease. J Gen Intern Med 19 (2004) 380–389*
29. *Eidel RS, Hollar D, Hebert PR et al.: Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. Arch Intern Med 164 (2004) 1552–1556*
30. *Yusuf S, Dagenais G, Pogue J et al.: Vitamin E Supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigations. N Engl J Med 342 (2000) 145–153*
31. *Carlsson CM, Papcke-Benson K, Carnes M et al.: Health-related quality of life and long-term therapy with pravastatin and tocopherol (vitamin E) in older adults. Drugs Aging 19 (2002) 793–805*
32. *Passi S, Stancato A, Aleo E et al.: Statins lower plasma and lymphocyte ubiquinol/ubiquinone without affecting other antioxidants and PUFA. Biofactors 18 (2003) 113–124*
33. *Manuel-Y-Keenoy B, Vinckx M, Vertommen J et al.: Impact of Vitamin E supplementation on lipoprotein peroxid and composition in Type 1 diabetic patients treated with Atorvastatin. Atherosclerosis 175 (2004) 369–376*
34. *Ärzte Zeitung vom 11.01.2005 : KHK-Patienten profitieren von Arznei-Quartett.*
35. *The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group: The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N Engl J Med 330 (1994) 1029–1034*

Anschrift des Verfassers:
Prof. Dr. Berthold Gassmann
 Jean-Paul-Str. 12
 14558 Nuthetal