

Antioxidanzien in der Prävention von Herz-Kreislauf-Krankheiten und Krebs

Epidemiologische Beweislage

MONIKA EICHHOLZER*



Basierend auf den Ausführungen des vorangehenden Artikels wurde die Hypothese formuliert, dass Antioxidanzien in der Prävention von Krebs und kardiovaskulären Krankheiten (KHK) eine Rolle spielen könnten. Diese Hypothese wurde dann in Fallkontroll-, Kohorten- und Interventionsstudien (Kasten 1) am Menschen überprüft. In der Folge wird die epidemiologische Beweislage zu den Vitaminen C und E und den Karotinoiden beziehungsweise Betakarotin hinsichtlich der primären Prävention von kardiovaskulären Krankheiten und Krebs erörtert. Diese Ausführungen stützen sich im Wesentlichen auf die DRI Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids (2000, (2)), den WCRF/AICR Expert Report, Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective (2007, (3)) sowie auf neuere Resultate von Kohortenstudien. In diesem Beitrag werden nur die Resultate von Fallkontroll- und Kohortenstudien präsentiert. Ergebnisse von Interventionsstudien folgen im nächsten Beitrag (s. Seite 21ff). Es sprengt allerdings den Rahmen dieser Arbeit, eine vollständige Übersicht zu den vorhandenen Studien zu geben.

Kasten 1: Epidemiologische Beweisführung

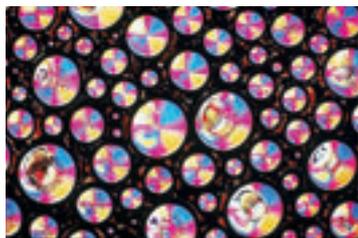
Die Bedeutung von Antioxidanzien in der Prävention von chronischen Krankheiten wird in epidemiologischen Studien überprüft. Dabei vergleichen Fallkontrollstudien Erkrankte mit Nicht-Erkrankten; solche Studien sind unter anderem anfällig für Selektions- und Informations-Bias (Verzerrung). Weil in Kohortenstudien die relevante Information vor dem Auftreten der Krankheit erhoben wird, sind sie weniger anfällig für diese Art von Verzerrung. Bei beiden Studienarten können aber bei der Interpretation der Resultate «Confounders» (Störfaktoren) nur unvollständig ausgeschlossen werden. Dies ist hingegen in lege artis durchgeführten Interventionsstudien aufgrund der Zufallszuteilung in Therapie- oder Placebogruppe möglich. Fallkontroll- und Kohortenstudien, die wiederholt die gleichen Ergebnisse zeigen, stärken die Beweislage für einen ursächlichen Zusammenhang. Den besten Beweis für Kausalität liefern Interventionsstudien; ihre Resultate können aber häufig nur begrenzt verallgemeinert werden. Schlüsse zur Kausalität eines Zusammenhangs werden aus der Gesamtheit aller Studien gezogen. Dies ergibt insgesamt eine mehr oder weniger wahrscheinliche Beweislage, die sich aufgrund von neuen Studienresultaten verändern kann. Ernährungsabhängige Merkmale können aber auch ein Indikator für einen anderen zugrunde liegenden Prozess oder Einflussfaktor sein, ohne direkt in die Entstehung von Krebs oder kardiovaskulären Krankheiten einzugreifen. Schliesslich werden die Schlussfolgerungen auch durch die Resultate aus Tierversuchen und Studien aus Zellkulturen zu möglichen Mechanismen beeinflusst (1).

Prävention von kardiovaskulären Krankheiten

Die Bedeutung von Vitamin C Vitamin-C-Blutwerte

In einer Reihe von Studien wurden Zusammenhänge zwischen Vitamin-C-Blutwerten und kardiovaskulären Krankheiten untersucht (2). So ergab eine prospektive Studie an 1605 finnischen Männern ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt für diejenigen mit Plasmawerten von weniger als 11,4 µmol/l im Vergleich zu besser Versorgten (≥ 11,4 µmol/l) (RR 2,5 [95%-KI: 1,3–5,2]) unter Berücksichtigung einer Reihe von Risikofaktoren (4). In der Basler Kohortenstudie mit 2974 Schweizer Männern hatten diejenigen mit Vitamin-C-Spiegeln von weniger als 22,7 µmol/l ein nicht signifikant erhöhtes Risiko, an koronarer Herzkrankheit (RR 1,25 [95%-KI: 0,77–2,01]) zu sterben. Studienteilnehmer, die sowohl niedrige Vitamin-C- als auch tiefe Karotinplasmawerte (< 0,23 µmol/l) auf-

*Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Zürich



Vitamin-C-Kristalle



Betakarotin-Kristall-Struktur



Vitamin-E-Kristalle

wiesen, hatten ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko für KHK (RR 1,96 [95%-KI: 1,10–3,50]) und Schlaganfall (4,17 [95%-KI: 1,68–10,33]) als besser Versorgte (5, 6). Im 20-Jahr-Follow-up von 730 älteren Briten waren Vitamin-C-Spiegel von mehr als 28 µmol/l im Vergleich zu Werten von weniger als 12 µmol mit einem um 30 Prozent erniedrigten Mortalitätsrisiko für Schlaganfall verbunden (RR 0,7 [95%-KI: 0,4–1,1] [7]). Im Second National Health and Nutrition Examination Survey, einer Querschnittsstudie an 6624 Männern und Frauen, war das relative Risiko für koronare Herzkrankheit und Schlaganfall bei Serum-Vitamin-C-Werten von 63 bis 153 µmol/l im Vergleich zu Werten von 6 bis 23 µmol/l (8) um 27 Prozent beziehungsweise 26 Prozent erniedrigt (RR 0,73 [95%-KI: 0,59–0,90] bzw. RR 0,74 [95%-KI: 0,56–0,97]). Eine Kohortenstudie mit japanischen Männern und Frauen ergab unter Berücksichtigung einer Reihe möglicher Störfaktoren ein reduziertes Schlaganfallrisiko mit zunehmenden Vitaminplasmawerten für mindestens 64 µmol/l vs. höchstens 40 µmol/l (0,71 [95%-KI: 0,45–1,14; pTrend 0,02]) (9). In der EPIC-Norfolk Study an über 20 000 Männern und Frauen hatten Personen, die in der Basisuntersuchung Vitamin-C-Spiegel in der obersten Quartile (≥ 66 µmol/l) aufwiesen, verglichen mit Personen in der tiefsten Quartile (< 41 µmol/l) ein um 42 Prozent geringeres Risiko für Schlaganfall (RR 0,58 [95%-KI: 0,43–0,78] unter Berücksichtigung biologischer und sozialer Risiko- und Lebensstilfaktoren, die nachgewiesenermassen mit Schlaganfall verbunden sind (10). Zusammenfassend waren in diesen Studien Vitamin-C-Plasmaspiegel unter 41 µmol/l mit einem erhöhten KHK-Risiko verbunden.

Vitamin-C-Konsum

In anderen Kohortenstudien war ein geschätzter täglicher Vitamin-C-Konsum von 45 bis mindestens 113 mg/Tag mit einem verminderten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten verbunden (7, 11, 12). So war in der bereits erwähnten Studie von Gale et al. (7) ein Vitamin-C-Konsum von mehr als 45 mg/Tag mit einem um 60 Prozent niedrigeren Risiko für Schlaganfall assoziiert – im Vergleich zu weniger als 28 mg/Tag (RR 0,4 [95%-KI: 0,2–0,6]. Das Risiko für koronare Herzkrankheit war um 20 Prozent erniedrigt (RR 0,8 [95%-KI: 0,6–1,2]). Knekt et al. (11) untersuchten mehr als 5000 finnische Männer und Frauen und fanden, dass Frauen, die täglich mehr als 91 mg Vitamin C einnahmen, im Vergleich zu Frauen, die höchstens 61 mg konsumierten, ein tieferes Risiko für koronare Herzkrankheit aufwiesen (RR 0,49 [95%-KI: 0,24–0,98]). Bei den Männern war kein Zusammenhang zu beobachten. In der Western Electric Study, einer Kohortenstudie an 1556 Männern mittleren Alters, war der tägliche Konsum von mehr als 113 mg Vitamin C im Vergleich zu höchstens 82 mg mit einem um 25 Prozent tieferen Risiko, an koronarer Herzkrankheit zu sterben, verbunden (RR 0,75 [95%-KI: 0,52–1,07] [12]). In der Rotterdam-Study, einer Kohortenstudie an 5197

Personen, ergab ein Vitamin-C-Konsum in der obersten im Vergleich zur untersten Terzile (keine Mengenangaben) bei Rauchern ein um 73 Prozent erniedrigtes Risiko für ischämischen Schlaganfall (RR 0,27 [95%-KI: 0,11–0,67] [13]). In der Iowa Women's Health Study war der Zusammenhang zwischen Vitamin-C-Konsum und der Mortalität für Schlaganfall eher U-förmig (14).

Andere prospektive Studien untersuchten den Effekt von höherem Vitamin-C-Konsum und fanden ähnliche Resultate. Die First National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study an einer Kohorte von mehr als 11 000 Erwachsenen zeigte eine Reduktion für kardiovaskuläre Mortalität von 42 Prozent für Männer (SMR; standardized mortality ratio 0,58 [95%-KI: 0,41–0,78]) und 25 Prozent für Frauen (SMR 0,75 [95%-KI: 0,55–0,99]), die täglich mindestens 50 mg Vitamin C über die Nahrung konsumierten sowie regelmässig Vitamin-C-haltige Supplemente (15) einnahmen. Sahyoun et al. (16) untersuchten 725 ältere Personen in Massachusetts und berichteten über ein um 62 Prozent erniedrigtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko (RR 0,38 [95%-KI: 0,19–0,75] bei einem täglichen Konsum von mehr als 388 mg im Vergleich zu weniger als 90 mg/Tag. Im Gegensatz zu den obigen Ergebnissen zeigten andere Studien keine Zusammenhänge zwischen dem Vitamin-C-Konsum von Männern und Frauen und kardiovaskulären Krankheiten (täglicher Vitamin-C-Konsum von > 250 mg vs. < 250 mg [17] und [18 siehe unten]). Auch in der U.S. Health Professionals Follow-up Study mit fast 40 000 im Gesundheitssektor tätigen Männern war ein täglicher Konsum von Vitamin C im Bereich von 149 bis 1,162 mg/Tag im Vergleich zu 92 mg nicht mit

Kasten 2: Umrechnungsfaktoren

Blutwerte:

Vitamin C mg/l $\times 5,6776 = \mu\text{mol/l}$
 Vitamin E mg/l $\times 2,322 = \mu\text{mol/l}$
 Betakarotin mg/l $\times 1,863 = \mu\text{mol/l}$

Konsum:

1 IE Vitamin E (DL-Alpha-Tocopherylacetat) = 0,67 mg Alpha-Tocopherol
 10 000 IE Karotin = 6 mg Karotin

einem erniedrigten Risiko für KHK verbunden (19). Für eine zusammenfassende Beurteilung siehe auch *Kasten 3*.

Die Bedeutung von Vitamin E Vitamin-E-Blutwerte

Eine Studie mit Daten aus 16 europäischen Ländern ergab eine inverse Korrelation zwischen Vitamin-E-Blutwerten und dem Risiko, an kardiovaskulären Krankheiten zu sterben (20). In der Kohorte der MONICA-Augsburg-Studie war hingegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin-E-Blutwerten und Myokardinfarkt nachweisbar (21). In der «nested case-control study» von Street et al. waren tiefe Serum-d-alpha-Tocopherol-Werte (höchstens Median: bei den Kontrollen 10,5 mg/l, siehe auch *Kasten 2*) nur mit einem erhöhten Myokardinfarktrisiko verbunden, wenn die Cholesterinwerte mehr als 240 mg/dl betragen (adjustierte OR 2,02 [95%-KI: 0,52–7,89]); bei Personen, deren Vitamin-E-Werte über dem Median lagen, wurde hingegen kein Zusammenhang gefunden (22).

Neben der Studie von Hense et al. (21) fanden auch andere Untersuchungen keinen Zusammenhang (21, 23–25). In der Basler Studie (23) war die mittlere Plasma Vitamin-E-Konzentration aber ziemlich hoch, das heisst, sogar die tiefste Quartile lag über der wahrscheinlich «protektiven» Konzentration von etwa 27 bis 28 µmol/l Vitamin E (siehe unten). Eine prospektive Studie aus den Niederlanden fand eventuell aus ähnlichen Gründen keinen Zusammenhang (24) mit koronarer Herzkrankheit (26). In der Physicians' Health Study waren hohe Plasmawerte von Gamma-Tocopherol eher mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkt verbunden – höchste (2818,5 ng/ml) vs. niedrigste Quintile (1009,3 ng/ml): RR 2,14 (95%-KI: 1,18–3,87) (27).

Vitamin-E-Konsum

In drei grossen, prospektiven Kohortenstudien an Männern und Frauen wurde ein inverser Zusammenhang zwischen geschätztem Vitamin-E-Konsum und koronarer Herzkrankheit beobachtet (19, 28, 29). Die bereits erwähnte Studie an im Gesundheitssektor tätigen Männern fand

beispielsweise eine nicht signifikante Verminderung des KHK-Risikos sowohl für den Gesamtkonsum von Vitamin E als auch für die Einnahme von Supplementen (19). Der Vergleich zwischen Männern, die mehr als 60 IE Vitamin E pro Tag konsumierten, mit Männern, die weniger als 7,5 IE einnahmen, ergab ein multivariates relatives Risiko für koronare Herzkrankheit von 0,64 (95%-KI: 0,49–0,83). Die Einnahme von Supplementen in einer Dosierung von mindestens 100 IE pro Tag für mindestens zwei Jahre im Vergleich zu Nichtkonsumenten resultierte in einem relativen Risiko von 0,63 (95%-KI: 0,47–0,84). Eine Studie (29) an 87 245 Krankenschwestern beobachtete eine Risikoreduktion für KHK für den täglichen Konsum von Vitamin-E-Supplementen in einer Dosierung von mehr als 100 IE für mindestens zwei Jahre (multivariates RR 0,57 [95%-KI: 0,36–0,89]). Im Gegensatz dazu zeigte die dritte, bereits oben diskutierte Iowa Women's Health Study (28) eine Verminderung des Risikos nur für Vitamin E aus der Nahrung, nicht aber für Supplemente. Der Vergleich zwischen der höchsten und der niedrigsten Konsumquintile, das heisst zwischen $\geq 9,64$ und $\leq 4,91$ IE Vitamin E/Tag, ergab ein multivariates relatives Risiko für Sterblichkeit an koronarer Herzkrankheit von 0,38 (95%-KI: 0,18–0,80). In dieser Studie konsumierten allerdings nur wenige Frauen hohe Dosen von Vitamin E. Die bereits diskutierte Studie von Knekt et al. (11) ergab einen inversen Zusammenhang zwischen Vitamin-E-Konsum über die Nahrung und koronarer Sterblichkeit von Männern ($\leq 6,8$ mg vs. $> 8,9$ mg: RR 0,68 [95%-KI: 0,42–1,11]) und Frauen ($\leq 5,3$ mg vs. $> 7,1$ mg: RR 0,35 [95%-KI: 0,14–0,88]). Losonczy et al. (18) untersuchten den Konsum von Vitamin-E- und Vitamin-C-Supplementen bei 11 178 Personen im Alter von 67 bis 105 Jahren. Vitamin-E-Supplemente reduzierten die Gesamtmortalität (RR = 0,66 [95%-KI: 0,53–0,83]) und das Risiko, an koronarer Herzkrankheit zu sterben (RR = 0,53; 95%-KI: 0,34–0,84). Auch die Kombination der Vitamine E und C ergab einen signifikanten Zusammenhang (RR 0,47 [95%-KI: 0,25–0,87]); für Vitamin C allein jedoch nicht (siehe oben).

Der Konsum von Vitamin-E-, Vitamin-C- und Multivitamin-supplementen war in der Kohorte von amerikanischen Ärzten nicht mit einer Reduktion der Mortalität für kardiovaskuläre Krankheiten beziehungsweise koronare Herzkrankheit verbunden (30). Es sei auch hier auf die zusammenfassende Beurteilung in *Kasten 3* hingewiesen.

Die Bedeutung von Karotinoiden und Betakarotin Blutwerte von Karotinoiden

Was Blutwerte von Karotinoiden anbelangt, so ergab die bereits erwähnte Studie von Gey et al. (20) an gesunden Männern aus 16 Studienorten in Europa keinen Zusammenhang zwischen den Medianen der Betakarotinplasmakonzentrationen der verschiedenen Studienorte und der Sterblichkeit an ischämischer Herzkrankheit ($r^2 = 0,04$). Nach Ausschluss von 3 Studienorten mit Ausreisserwerten (alles finnische Orte) von der Analyse resultierte hingegen ein deutlicher inverser Zusammenhang ($r^2 = 0,50$). Auch Männer der Basler Kohorten-Studie, die zu Beginn der Studie tiefe Betakarotin- und Vitamin-C-Blutwerte aufwiesen, hatten im 12-Jahr-Follow-up ein erhöhtes Risiko, an ischämischer Herzkrankheit oder an einem Schlaganfall zu sterben (siehe oben) (5, 6). In der Placebogruppe des Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial zu Studienbeginn gemessene Gesamtserumkarotinoide waren invers mit dem nachfolgenden KHK-Risiko verbunden (31). Männer mit Werten in der höchsten Quartile (mehr als 3,16 µmol/l) wiesen im Vergleich zu Männern in der untersten Quartile ($< 2,33$ µmol/l) ein adjustiertes relatives Risiko von 0,64 (95%-KI: 0,44–0,92) auf; bei Nichtrauchern ergab sich ein relatives Risiko von 0,28 (95%-KI: 0,11–0,73). In der bereits erwähnten Physicians' Health Study waren bei Rauchern und Ex-Rauchern, nicht aber bei Nichtrauchern hohe Betakarotinplasmawerte mit einem tendenziell verringerten Herzinfarktrisiko assoziiert (RR 0,55 [95%-KI: 0,27–1,12], RR 0,46 [95%-KI: 0,1–2,1], RR 0,96 [95%-KI: 0,46–1,99]) (27). Eine Studie aus Singapur weist darauf hin, dass Lutein und Beta-Cryptoxanthin an-

stelle von Plasmabetakarotin eine Rolle in der Prävention von KHK spielen könnten (32).

Konsum von Karotinoiden beziehungsweise Betakarotin

In der bereits diskutierten U.S. Health Professionals Follow-up Study betrug das relative KHK-Risiko 0,71 (95%-KI: 0,55–0,92) für diejenigen in der höchsten ($\geq 14\,388$ IE) im Vergleich zu denjenigen in der niedrigsten Quintile (< 5030 IE) des Karotinoidkonsums (19). Der Effekt der Karotinoide hing zudem vom Raucherstatus ab: Bei aktuellen Rauchern betrug das relative Risiko 0,30 (95%-KI: 0,11–0,82); bei ehemaligen Rauchern 0,60 (95%-KI: 0,38–0,94) und bei Nichtrauchern 1,09 (95%-KI: 0,66–1,79). In der ebenfalls bereits erwähnten Kohortenstudie an postmenopausalen Frauen war keine KHK-Risiko-Verminderung zu verzeichnen bei einem täglichen Karotinoidkonsum über die Nahrung von mehr als 4349 IE pro Tag im Vergleich zu höchstens dieser Menge (28). Resultate von weiteren Kohortenstudien sind (34) beziehungsweise dem *Kasten 3* zu entnehmen.

Prävention von Krebs

Die Bedeutung von Vitamin C

Die Bedeutung von Vitamin C in der Prävention von Krebs wurde für eine Reihe von Krebslokalisationen wie Magen, Ösophagus, Brust, Zervix, Pankreas, Kolon/Rektum und so weiter untersucht (2, 3). In der Folge wird hier nur der Lungenkrebs näher beleuchtet.

Vitamin-C-Blutwerte und Lungenkrebs

Männer der Basler Kohortenstudie, die zu Beginn der Studie gleichzeitig tiefe Vitamin-C- ($< 22,7$ $\mu\text{mol/l}$) und Vitamin-E-Blutwerte ($< 30,02$ $\mu\text{mol/l}$, adjustiert für Lipide) aufwiesen, hatten im 17-Jahr-Follow-up ein höheres Risiko, an Lungenkrebs zu sterben, als Männer mit höheren Werten (RR 3,76 [95%-KI: 1,63–8,71] [36]).

Vitamin-C-Konsum und Lungenkrebs

Zwei grosse Fallkontrollstudien in Hawaii fanden keine Assoziation zwischen Vitamin-C-Konsum mit der Nahrung und Lungenkrebsrisiko (37, 38). Hingegen be-

richteten Fontham et al. (39), dass ein täglicher Vitamin-C-Konsum von 140 mg mit einem reduzierten Risiko für Lungenkrebs bei nicht- oder leichtrauchenden Männern und Frauen assoziiert war. Auch in der Follow-up-Studie des First National Health and Nutrition Examination Survey war ein täglicher Vitamin-C-Konsum von mehr als 113 mg (über die Nahrung) im Vergleich zu weniger als 23 mg invers mit dem Lungenkrebsrisiko assoziiert (RR 0,66 [95%-KI: 0,45–0,96] [40]). Dagegen konnte für zusätzliche Vitaminsupplemente kein Effekt gezeigt werden. Diese inverse Beziehung zwischen Vitamin-C-Konsum und Lungenkrebsrisiko war in mehreren anderen Studien schwächer, aber dennoch noch auszumachen: in Kohortenstudien aus Finnland (41), den Niederlanden (42), den USA (43) beziehungsweise dem New York State (44). Eine zusammenfassende Analyse von 8 Kohortenstudien zum Konsum der Vitamine A, C, E, von Folaten und Multivitaminen und dem Lungenkrebsrisiko ergab für den Vergleich der höchsten mit der niedrigsten Konsumquintile für Vitamin C ein RR von 0,80 (95%-KI: 0,71–0,91) (45). Der WCRF/AICR Expert Report, Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective (3), kam 2007 hingegen zum Schluss, dass es aufgrund der zur Verfügung stehenden Fallkontroll- und Kohortenstudien nicht möglich sei, den Effekt von Vitamin C auf das Lungenkrebsrisiko umfassend zu beurteilen. Der Bericht fand einzig für den Ösophaguskrebs einen möglichen inversen Zusammenhang mit dem Konsum von Betakarotin- und/oder Vitamin-C-

reichen Lebensmitteln (siehe dazu auch *Kasten 4*).

Die Bedeutung von Vitamin E

Die epidemiologische Beweislage für einen Zusammenhang zwischen Vitamin E und dem Risiko, an Krebs zu erkranken, ist begrenzt. Zusammenhänge werden vor allem für Krebserkrankungen des Ösophagus und der Prostata vermutet (3). In der Folge wird nur der Prostatakrebs beleuchtet.

Vitamin-E-Blutwerte beziehungsweise -konsum und Prostatakrebs

Generell ergaben Fallkontroll- und Kohortenstudien keinen konsistenten negativen Zusammenhang zwischen Vitamin-E-Blutwerten und -konsum und dem Prostatakrebsrisiko (47). Der WCRF/AICR Expert Report, Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective (3) kam 2007 zum Schluss, dass die zur Verfügung stehenden Fallkontroll- und Kohortenstudien nur sehr begrenzte Hinweise für einen protektiven Effekt von Vitamin-E-Konsum über die Nahrung auf Prostatakrebs geben (3). Für diese Schlussfolgerung standen vor allem Resultate von Fallkontrollstudien zur Verfügung. Zudem ergab eine Metaanalyse von 7 Kohortenstudien zu Blutwerten von Alpha-Tocopherol ein zusammenfassendes RR von 0,99 (95%-KI: 0,97–1,00) per mg/l (3).

Hingegen wiesen 4 prospektive Studien darauf hin, dass Raucher und Ex-Raucher, nicht aber Nichtraucher von einer guten Vitamin-E-Versorgung bezüglich Prostatakrebses profitieren könnten. Dies kann-

Kasten 3: Metaanalyse zur Bedeutung von Vitamin-C-, -E- und Betakarotin-Konsum in der Prävention von koronarer Herzkrankheit

Eine Metaanalyse von 15 Kohortenstudien zum Konsum von Vitamin C, E und Betakarotin (33) ergab ein signifikant erniedrigtes Risiko für koronare Herzkrankheit (KHK) bei hohem Konsum von Vitamin C und E über die Nahrung. Der Konsum von Supplementen zeigte nur für Vitamin E einen inversen Zusammenhang. Für das Betakarotin waren nicht signifikante Risikoreduktionen zu beobachten. Wichtige Lieferanten dieser Vitamine in der Nahrung sind unter anderem Früchte und Gemüse. Entsprechend resultierte in einer Metaanalyse auch ein hoher Konsum von Früchten und Gemüse in einem reduzierten Risiko für KHK bei Rauchern (34). In der Washington-County-Maryland-Kohortenstudie wiederum war ein hoher Konsum von Früchten und Gemüse mit einem tendenziell geringeren kardiovaskulären Mortalitätsrisiko verbunden. Für die Vitamine C und E und Betakarotin waren hingegen keine Zusammenhänge zu zeigen (35).

te vor allem für späte Stadien beziehungsweise die Mortalität an Prostatakrebs gezeigt werden (48–51). In der bereits mehrfach erwähnten Kohortenstudie U.S. male health professionals hatten aktuelle und ehemalige Raucher, die Supplemente mit mindestens 15 IE Vitamin E pro Tag einnahmen, ein RR von 0,47 (95%-KI: 0,24–0,92) für metastasierenden Prostatakrebs oder Mortalität an diesem Krebs im Vergleich zu Nichtkonsumenten (49). In der Basler Kohortenstudie waren tiefe Vitamin-E-Plasmawerte (< 0,30 µmol/l, lipid-adjustiert) von Rauchern mit einem erhöhten Risiko, an Prostatakrebs zu sterben, verbunden (RR 3,26 [95%-KI: 1,27–8,35]). Raucher mit höheren Vitamin-E-Werten wiesen dagegen kein erhöhtes Risiko auf (49). In der ebenfalls bereits mehrfach erwähnten Studienpopulation der Physicians' Health Study (50) hatten Raucher beziehungsweise Ex-Raucher, die zu Studienbeginn hohe Plasmavitamin-E-Werte aufwiesen, ein geringeres Risiko für aggressiven Prostatakrebs (OR 0,51 [95%-KI: 0,26–0,98]) als schlechter Versorgte. In der ATBC-Interventionsstudie wiesen Raucher, die täglich Supplemente mit 50 mg Alpha-Tocopherol einnahmen, ein um 41 Prozent niedrigeres Risiko auf, an Prostatakrebs zu sterben, als Personen der Placebogruppe. Prostatakrebs war kein primärer Endpunkt der Studie (51). Eine in der Folge durchgeführte Interventionsstudie mit 35 533 relativ gesunden Männern aus Amerika, Kanada und Puerto Rico ergab keine präventive Wirkung von Selen (200 µg/Tag L-Selenomethionin) mit oder ohne Vitamin E (400 IE/Tag All-rac-alpha-Tocopherylacetat) auf das Prostatakrebsrisiko. Allerdings waren weniger als

60 Prozent der Studienteilnehmer aktuelle oder ehemalige Raucher. Eine Analyse in dieser Untergruppe zeigte aber auch keinen präventiven Effekt von Selen und/oder Vitamin E auf das Prostatakrebsrisiko (52).

Die Bedeutung von Karotinoiden und Betakarotin

Wegen der überaus grossen Anzahl an epidemiologischen Studien zu Karotinoiden und Krebs befasst sich der folgende Abschnitt nur mit Zusammenhängen zwischen der Gesamtgruppe von Karotinoiden beziehungsweise Betakarotin und Lungenkrebs.

Blutwerte von Karotinoiden beziehungsweise Betakarotin und Lungenkrebs

In Bezug auf prospektive Studien zu Blutanalysen beobachteten Menkes et al. (53) in der Kohorte Washington County, Maryland, dass das Risiko für Lungenkrebs linear zunahm mit abnehmenden Serumkonzentrationen von Betakarotin (grösstes Risiko in der untersten Quintile [ohne Mengenangaben]). Die mittlere Serumkonzentration von Personen, die in der Folge Lungenkrebs bekamen, betrug 0,47 µmol/l, im Vergleich zu 0,54 µmol/l von Personen, die keinen Krebs bekamen. Nomura et al. (54) führten eine prospektive Studie an 6860 japanischen Männern in Hawaii durch. Die 74 Männer, die einen Lungenkrebs bekamen, wiesen zu Studienbeginn tiefere Betakarotinkonzentrationen auf (0,37 µmol/l) als die Kontrollgruppe (0,54 µmol/l). Die Kohortenstudie Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) berichtete über prädiagnostische Serumwerte von 66 Lungenkrebsfällen und 131 Kontrollpersonen (55). Patienten

mit Lungenkrebs wiesen tiefere Serum-Betakarotin-Konzentrationen (Mittelwert 0,17 µmol/l) und Gesamtkarotinoide auf (1,62 µmol/l) als Kontrollpersonen (0,22 µmol/l bzw. 1,84 µmol/l). In der Basler Kohortenstudie waren gleichzeitig tiefe Karotin- (< 0,23 µmol/l, lipidadjustiert) und tiefe Retinolplasmawerte (< 2,45 µmol/l, lipidadjustiert) im Vergleich zu höheren Werten in der Folge mit einem höheren Risiko, an Lungenkrebs zu sterben, verbunden (RR 3,56 [95%-KI: 1,43–8,86]) (36).

Karotinoid-beziehungswise Betakarotinkonsum und Lungenkrebs

Viele epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Individuen, die relativ grosse Mengen an karotinoidreichen Früchten und Gemüse essen, ein geringeres Risiko haben, an Krebs verschiedener Lokalisationen zu erkranken als schlechter Versorgte (56). Besonders konsistente Resultate wurden für Lungenkrebs gezeigt. Hoher Konsum an Karotinoiden, Früchten und Gemüse war in 8 von 8 Kohortenstudien und 18 von 20 Fallkontrollstudien mit einem tieferen Lungenkrebsrisiko verbunden (57). Auch der Bericht des WCRF und AICR kam 2007 zum Schluss, dass karotinoidreiche Lebensmittel wahrscheinlich vor Lungenkrebs schützen (3). Der Bericht stellt fest, dass es substanzielle Beweise aus Fallkontroll- und Kohortenstudien mit einer klaren Dosis-Wirkungs-Kurve in Kohortenstudien gibt. Er stützt sich dabei auf insgesamt 11 Kohortenstudien, 16 Fallkontroll- und 1 ökologische Studie zum Karotinoidkonsum. Fast alle Kohortenstudien und die meisten Fallkontrollstudien zeigten ein verringertes Risiko bei höherem Konsum. Eine Metaanalyse der Kohortenstudien ergab ein um 2 Prozent verringertes Risiko pro Konsum von 1 mg Karotinoiden über die Nahrung. Nicht in allen Fallkontrollstudien wurde allerdings für das Rauchen adjustiert. Die Daten beziehen sich vor allem auf Nahrungskarotinoide, nicht auf Supplemente.

Andere Studien untersuchten den Konsum von individuellen Karotinoiden auf das Lungenkrebsrisiko. So fanden Le Marchand et al. (58), dass eine höhere Zufuhr

Kasten 4: Zusammenhänge zwischen dem Konsum der Vitamine C, E, Betakarotin und von Fولاتen und Lungenkrebs

In einer 2010 publizierten Kohortenstudie mit 55 557 Dänen wurden Zusammenhänge zwischen dem Konsum der Vitamine C, E, von Fولاتen und Betakarotin über die Nahrung und als Supplemente hinsichtlich der Prävention von Lungenkrebs untersucht. Es wurde ein signifikant protektiver Effekt von Nahrungsvitamin E (> 9,9 mg vs. ≤ 6,2 mg; RR 0,59 [95%-KI: 0,44–0,77]) und ein signifikanter krebsfördernder Effekt von Betakarotinsupplementen (> 9,0 mg vs. 0) und Nahrungsfولاتen gefunden. Letzteres ist höchstwahrscheinlich auf unkontrolliertes Confounding zurückzuführen. Für das Vitamin C (> 60 mg vs. ≤ 60 mg) konnte kein Effekt gezeigt werden (46).

von Alphakarotin, Betakarotin und Lutein mit der Nahrung mit einem signifikant verringerten Lungenkrebsrisiko bei Männern und Frauen assoziiert war. Der optimale tägliche Konsum dieser drei Karotinoide lag für Betakarotin bei 4,0 mg für Männer und mehr als 4,4 mg für Frauen; für Alphakarotin bei mehr als 0,6 mg für Männer und mehr als 0,7 mg für Frauen und für Lutein bei mehr als 3,3 mg für Männer und Frauen. Ziegler et al. (59) fanden auch einen signifikanten inversen Zusammenhang für Alpha- und Betakarotin und Lungenkrebs mit optimalen täglichen Mengen für Betakarotin (2,5–5,9 mg) und Alphakarotin (mehr als 1,5 mg). Der Bericht des WCRF und AICR konnte 2007 keinen Zusammenhang von Betakarotinkonsum über die Nahrung und Lungenkrebs zeigen. Insgesamt muss berücksichtigt werden, dass die Resultate wenig darüber aussagen, ob der Effekt allein auf Karotinoide zurückzuführen ist oder auf andere protektive Substanzen in karotinoidreichen Lebensmitteln, das heisst in Früchten und Gemüse. Es sei auch hier auf die zusammenfassende Beurteilung in *Kasten 4* hingewiesen.

Schlussfolgerungen und Empfehlungen aus epidemiologischen Studien

Die oben vorgestellte epidemiologische Beweislage, basierend auf den Ergebnissen von Fallkontroll- und Kohortenstudien, gibt Hinweise, dass die antioxidativen

Vitamine C, E und die Karotinoide in der Primärprävention von Herz-Kreislauf-Krankheiten und Krebs eine Rolle spielen könnten. Diese Antioxidanzien wirken eher in frühen Stadien der Atherosklerose und der Kanzerogenese. Von einer höheren Zufuhr der Vitamine C und E und Karotinoiden könnten insbesondere schlecht Versorgte profitieren.

Die wichtigsten Nahrungsquellen für das Vitamin C und die Karotinoide sind Früchte und Gemüse beziehungsweise Zitrusfrüchte und rote, gelbe, orange sowie dunkelgrüne Früchte und Gemüse. Gute Quellen von Vitamin E sind Speiseöle, Weizenkeime und Nüsse. Somit könnten auch weitere/andere Antioxidanzien oder andere protektive Substanzen aus Früchten, Gemüse, Nüssen und so weiter für den beobachteten protektiven Effekt der diskutierten Antioxidanzien mitverantwortlich sein. In nicht experimentellen analytischen epidemiologischen Studien, das heisst in Fallkontroll- und Kohortenstudien können solche und andere «Confounders» (Störfaktoren), wie zum Beispiel das Rauchen, nur unvollständig ausgeschlossen werden. Dazu sind Interventionsstudien notwendig. Es wird heute angenommen, dass die Risikoverminderung durch das Zusammenspiel einer Reihe von unterschiedlichsten Faktoren in den erwähnten Lebensmitteln zustande kommt, wobei diese Faktoren als Antioxidanzien und/oder über andere Mechanismen in die Entstehung von

von kardiovaskulären Krankheiten und Krebs darstellen. Dies würde für gesunde Erwachsene einem täglichen Konsum von 75 bis 150 mg Vitamin C über die Nahrung entsprechen (*Kasten 5* und *6*). Die optimale Zufuhr ist nur als Bereich anzugeben, da die resultierenden Plasmawerte nicht nur von der Zufuhr, sondern auch von weiteren Faktoren wie beispielsweise dem Rauchen, der Lebensmittelzubereitung und der Homöostase abhängig sind. Es könnte somit schwierig sein, in Interventionsstudien einen Effekt von Vitamin C nachzuweisen, wenn Studienteilnehmer nicht dahingehend rekrutiert werden, dass sie Plasmawerte von weniger als 50 µmol/l aufweisen beziehungsweise weniger als 75 bis 150 mg Vitamin C pro Tag konsumieren.

Karotinoide

In den Dietary reference intakes (2) wird zur Beweislage von Karotinoiden beziehungsweise Betakarotin festgestellt, dass ein höherer Konsum karotenoidhaltiger Früchte und Gemüse sowie höhere Plasmawerte von Betakarotin mit einem niedrigeren Risiko für Krebs verschiedener Lokalisation verbunden seien. Betakarotinkonzentrationen im Bereich von 0,28 µmol/l oder weniger sind mit einem höheren Risiko für viele Krebslokalisationen assoziiert. Für die Prävention ischämischer Herzkrankheiten wurden von Biesalski et al. (60) ein täglicher Konsum von 2 bis 4 mg Betakarotin beziehungsweise Plasmaspiegel von > 0,4 µmol/l Betakarotin als notwendig erachtet. In den Dietary reference intakes wurde der Schluss gezogen, dass der tägliche Konsum von 3 bis 6 mg Betakarotin über die Nahrung zu Plasmawerten in einem Bereich führt, der mit einem verminderten Risiko für verschiedene chronische Krankheiten assoziiert ist (2). Die Fünf-am-Tag-Empfehlung zum Früchte- und Gemüsekonsum liefert pro Tag durchschnittlich etwa 5,2 bis 6,0 mg Provitamin A (= Betakarotin), wenn eine Auswahl von Früchten und Gemüsen gegessen wird (61).

Vitamin E

Biesalski et al. (60) postulieren weiter, (*Kasten 5* und *6*), dass Vitamin-E-Plasma-

Krebs und kardiovaskulären Krankheiten eingreifen könnten. Voraussetzung dafür scheint eine optimale Zufuhr mit entsprechend hohen Plasmaspiegeln zu sein. Was dies für die Vitamine C und E und die Karotinoide heissen könnte, ist den folgenden Abschnitten zu entnehmen.

Vitamin C

Biesalski et al. schlugen 1997 vor (60), dass Plasma-Vitamin-C-Werte von 50 µmol/l eine optimale Konzentration für die Präventi-

Kasten 5: Geschätzte optimale Plasmawerte von antioxidativen Vitaminen (60)

α-Tocopherol	> 30 µmol/l*
Vitamin C	> 50 µmol/l
Betakarotin	> 0,4 µmol/l*

* Lipidadjustiert auf 220 mg/dl Cholesterol und 110 mg/dl Triglyceride oder α-Tocopherol/Cholesterol > 5,1 bis 5,2 µM/mM

Kasten 6: Täglicher Konsum von Vitaminen über die Nahrung zur Optimierung der Plasmawerte von gesunden Erwachsenen ohne speziellen oxidativen Stress (60)

Vitamin C	etwa 75–150 mg
Vitamin E	etwa 15–30 mg
Betakarotin	etwa 2–4 mg

spiegel von mehr als 30 µmol/l optimale Konzentrationen in der Prävention kardiovaskulärer Krankheiten darstellen. Diese Plasmakonzentrationen können durch einen täglichen Vitamin-E-Konsum von etwa 15 bis 30 mg erreicht werden.

Empfehlungen

In die Planung von Interventionsstudien sollten die Erkenntnisse aus nicht experimentellen epidemiologischen Studien sowie Erkenntnisse zu möglichen Mechanismen mit einfließen. Zusammenfassend heisst dies für die Vitamine C, E und die Karotinoide in der Prävention von Herz-Kreislauf-Krankheiten und Krebs das Folgende:

- Antioxidanzien wirken in frühen Stadien der Kanzerogenese und der Atherosklerose;
- Es gibt Hinweise, dass vor allem schlecht Versorgte von einer vermehrten Zufuhr an Antioxidanzien profitieren würden; liegt die ganze Studienpopulation über dem optimalen Zufuhrbereich beziehungsweise über den optimalen Blutwerten, ist wahrscheinlich keine zusätzliche Risikoverminderung mehr zu erwarten (siehe auch unten, Interventionsstudien z.B. SU.VI.MAX);
- Schlecht Versorgte können Personen mit niedrigem Konsum und/oder höherem Bedarf sein (z.B. Personen, die rauchen, viel Alkohol oder gewisse Medikamente konsumieren und/oder mit genetischen Variationen wie zum Beispiel Einzelnukleotid-Polymorphismen, die die Aktivität von Enzymen des Vitaminstoffwechsels beeinträchtigen);
- Antioxidanzien wirken im Zusammenspiel (u.a. auch mit antioxidativen sekundären Pflanzenstoffen) und lassen sich nur begrenzt gegenseitig ersetzen.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Monika Eichholzer
 Institut für Sozial- und Präventivmedizin
 Universität Zürich
 Hirschengraben 84, 8001 Zürich
 Tel. 044-634 40 12, Fax 044-634 49 09
 E-Mail: eichholz@ifspm.uzh.ch

Literatur:

1. Eichholzer M, Levy F, Bopp M, Stähelin HB. Ernährung und Krebs. In: Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Matzke A, Amado R, Ballmer PE et al. (eds.) Fünfter Schweizerischer Ernährungsbericht. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2005: 513–531.
2. DRI Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington DC: National academy press, 2000.
3. WCRF & AICR. World Cancer Research fund and American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: A global perspective. Washington DC: AICR, 2007.
4. Nyyssonen K, Parviainen MT, Salonen R, Tuomilehto J, Salonen JT. Vitamin C deficiency and risk of myocardial infarction: Prospective population study of men from eastern Finland. *Br Med J* 1997; 314: 634–638.
5. Eichholzer M, Stähelin HB, Gey KF. Inverse correlation between essential antioxidants in plasma and subsequent risk to develop cancer, ischemic heart disease and stroke respectively: 12-year follow-up of the Prospective Basel Study. *Exp Suppl* 1992; 62: 398–410.
6. Gey KF, Stähelin HB, Eichholzer M. Poor plasma status of carotene and vitamin C is associated with higher mortality from ischemic heart disease and stroke: Basel Prospective Study. *Clin Invest* 1993; 71: 3–6.
7. Gale CR, Martyn CN, Winter PD, Cooper C. Vitamin C and risk of death from stroke and coronary heart disease in cohort of elderly people. *Br Med J* 1995; 310: 1563–1566.
8. Simon JA, Hudes ES, Browner WS. Serum ascorbic acid and cardiovascular disease prevalence in US adults. *Epidemiology* 1998; 9: 316–321.
9. Yokoyama T, Date C, Kokubo Y, Yoshiike N, Matsuura Y, Tanaka H. Serum Vitamin C Concentration Was Inversely Associated With Subsequent 20-Year Incidence of Stroke in a Japanese Rural Community. *The Shibata Study. Stroke* 2000; 31: 2287–2294.
10. Myint PK, Luben RN, Welch AA, Bingham SA, Wareham NJ, Khaw KT. Plasma vitamin C concentrations predict risk of incident stroke over 10 y in 20 649 participants of the European Prospective Investigation into Cancer Norfolk prospective population study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 64–69.
11. Knekt P, Reunanen A, Jarvinen R, Seppanen R, Heliovaara M, Aromaa A. Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1180–1189.
12. Pandey DK, Shekelle R, Selwyn BJ, Tangney C, Stamler J. Dietary vitamin C and beta-carotene and risk of death in middle-aged men. *The Western Electric Study. Am J Epidemiol* 1995; 142: 1269–1278.
13. Vokó Z, Hollander M, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Dietary antioxidants and the risk of ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Neurology* 2003; 61: 1273–1275.
14. Yochum LA, Folsom AR, Kushi LH. Intake of antioxidant vitamins and risk of death from stroke in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 476–483.
15. Enstrom JE, Kanim LE, Klein MA. Vitamin C intake and mortality among a sample of the United States population. *Epidemiology* 1992; 3: 194–202.
16. Sahyoun NR, Jacques PF, Russell RM. Carotenoids, vitamins C and E, and mortality in an elderly population. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 501–511.
17. Enstrom JE, Kanim LE, Breslow L. The relationship between vitamin C intake, general health practices, and mortality in Alameda County, California. *Am J Pub Hlth* 1986; 76: 1124–1130.
18. Losonczy KG, Harris TB, Havlik RJ. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons: The Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 190–196.
19. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993; 328: 1450–1456.
20. Gey KF, Moser UK, Jordan P, Stähelin HB, Eichholzer M, Lüdin E. Increased risk of cardiovascular disease at suboptimal plasma concentrations of essential antioxidants: An epidemiological update with special attention to carotene and vitamin C. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 787S–797S.
21. Hense HW, Stender M, Bors W, Keil U. Lack of an association between serum vitamin E and myocardial infarction in a population with high vitamin E levels. *Atherosclerosis*. 1993; 103: 21–28.
22. Street DA, Comstock GW, Salkeld RM, Schuep W, Klag MJ. Serum antioxidants and myocardial infarction. Are low levels of carotenoids and alpha-tocopherol risk factors for myocardial infarction? *Circulation* 1994; 90: 1154–1161.
23. Gey KF. Vitamin E and other essential antioxidants regarding coronary heart disease: risk assessment studies. Epidemiological basis of the antioxidant hypothesis of cardiovascular disease. In: Packer, L.; Fuchs, J., eds. *Vitamin E in health and disease*. NewYork, NY: Marcel Dekker, Inc.; 1993: 589–633.
24. Kok FJ, de Bruijn AM, Vermeeren R, Hofman A, van Laar A, de Bruin M, Hermus RJ, Valkenburg HA. Serum selenium, vitamin antioxidants, and cardiovascular mortality: a 9-year follow-up study in the Netherlands. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 462–468.
25. Salonen JT, Salonen R, Seppänen K, Kantola M, Parviainen M, Alfthan G, Mäenpää PH, Taskinen E, Rauramaa R. Relationship of serum selenium and antioxidants to plasma lipoproteins, platelet aggregability and prevalent ischaemic heart disease in Eastern Finnish men. *Atherosclerosis* 1988; 70: 155–160.
26. Pryor WA. Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 141–164.
27. Hak AE, Stampfer MJ, Campos H, Sesso HD, Gaziano JM, Willett W, Ma J. Plasma carotenoids and tocopherols and risk of myocardial infarction in a low-risk population of US male physicians. *Circulation* 2003; 108: 802–807.
28. Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1996; 334: 1156–1162.
29. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1444–1449.
30. Muntwyler J, Hennekens CH, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM. Vitamin Supplement Use in a Low-Risk Population of US Male Physicians and Subsequent Cardiovascular Mortality. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1472–1476.
31. Morris DL, Kritchevsky SB, Davis CE. Serum carotenoids and coronary heart disease: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial and Follow-up Study. *J Am Med Assoc* 1994; 272: 1439–1441.
32. Koh WP, Yuan JM, Wang R, Lee YP, Lee BL, Yu MC, Ong CN. Plasma carotenoids and risk of acute myocardial infarction in the Singapore Chinese Health Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010 Mar 11. [Epub ahead of print]
33. Ye Z, Song H. Antioxidant vitamins intake and the risk of coronary heart disease: meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 26–34.
34. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 2006; 136: 2588–2593.

35. Genkinger JM, Platz EA, Hoffman SC, Comstock GW, Helzlsouer KJ. Fruit, vegetable, and antioxidant intake and all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality in a community-dwelling population in Washington County, Maryland. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 1223–1233.
36. Eichholzer M, Stähelin HB, Gey KF, Lüdin E, Bernasconi F. Prediction of male cancer mortality by plasma levels of interacting vitamins: 17-year follow-up of the prospective Basel study. *Int J Cancer* 1996; 66: 145–150.
37. Hinds MW, Kolonel LN, Hankin JH, Lee J. Dietary vitamin A, carotene, vitamin C and risk of lung cancer in Hawaii. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 227–237.
38. Le Marchand L, Yoshizawa CN, Kolonel LN, Hankin JH, Goodman MT. Vegetable consumption and lung cancer risk: A population-based case-control study in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1158–1164.
39. Fontham ET, Pickle LW, Haenszel W, Correa P, Lin YP, Falk RT. Dietary vitamins A and C and lung cancer risk in Louisiana. *Cancer* 1988; 62: 2267–2273.
40. Yong LC, Brown CC, Schatzkin A, Dresser CM, Slesinski MJ, Cox CS, Taylor PR. Intake of vitamins E, C, and A and risk of lung cancer. The NHANES I Epidemiologic Followup Study. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 231–243.
41. Knekt P, Jarvinen R, Seppanen R, Rissanen A, Aromaa A, Heinonen OP, Albanes D, Heinonen M, Pukkala E, Teppo L. Dietary antioxidants and the risk of lung cancer. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 471–479.
42. Ocke MC, Bueno-de-Mesquita HB, Feskens EJ, van Staveren WA, Kromhout D. Repeated measurements of vegetables, fruits, beta-carotene, and vitamins C and E in relation to lung cancer. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 358–365.
43. Shekelle RB, Lepper M, Liu S, Maliza C, Raynor WJ, Rossof AH. Dietary vitamin A and risk of cancer in the Western Electric Study. *Lancet* 1981; 2: 1185–1190.
44. Bandera EV, Freudenheim JL, Marshall JR, Zielzny M, Priore RL, Brasure J, Baptiste M, Graham S. Diet and alcohol consumption and lung cancer risk in the New York State Cohort. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 828–840.
45. Cho E, Hunter DJ, Spiegelman D, Albanes D, Bee-son WL, van den Brandt PA, Colditz GA, Feskanich D, Folsom AR, Fraser GE, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Miller AB, Rohan TE, Sellers TA, Virtamo J, Willett WC, Smith-Warner SA. Intakes of vitamins A, C and E and folate and multivitamins and lung cancer: a pooled analysis of 8 prospective studies. *Int J Cancer* 2006; 118: 970–978.
46. Roswall N, Olsen A, Christensen J, Dragsted LO, Overvad K, Tjønneland A. Source-specific effects of micronutrients in lung cancer prevention. *Lung Cancer* 2010; 67: 275–281.
47. Schmitz-Dräger BJ, Eichholzer M, Beiche B, Ebert T. Nutrition and prostate cancer. *Urol Int* 2001; 67: 1–11.
48. Eichholzer M, Stähelin HB, Lüdin E, Bernasconi F. Smoking, plasma vitamins C, E, retinol, and carotene, and fatal prostate cancer: Seventeen-year follow-up of the prospective Basel study. *Prostate* 1999; 38: 189–198.
49. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci EL. Supplemental vitamin E intake and prostate cancer risk in a large cohort of men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 893–899.
50. 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.
51. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Hut-tunen JK, Hartman AM, Haapakoski J, Malila N, Rautalahti M, Ripatti S, Mäenpää H, Teerenhovi L, Koss L, Virolainen M, Edwards BK. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 440–446.
52. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009; 301: 39–51.
53. Menkes MS, Comstock GW, Vuilleumier JP, Hel-sing KJ, Rider AA, Brookmeyer R. Serum beta-carotene, vitamins A and E, selenium, and the risk of lung cancer. *N Engl J Med* 1986; 315: 1250–1254.
54. Nomura AM, Stemmermann GN, Heilbrun LK, Sal-keld RM, Vuilleumier JP. Serum vitamin levels and the risk of cancer of specific sites in men of Japanese ancestry in Hawaii. *Cancer Res* 1985; 45: 2369–2372.
55. Connett JE, Kuller LH, Kjelsberg MO, Polk BF, Col-lins G, Rider A, Hulley SB. Relationship between carotenoids and cancer. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) Study. *Cancer* 1989; 64: 126–134.
56. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1992; 18: 1–29.
57. Ziegler RG, Mayne ST, Swanson CA. Nutrition and lung cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 157–177.
58. Le Marchand L, Hankin JH, Kolonel LN, Beecher GR, Wilkens LR, Zhao LP. Intake of specific carotenoids and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2: 183–187.
59. Ziegler RG, Colavito EA, Hartge P, McAdams MJ, Schoenberg JB, Mason TJ, Fraumeni JF Jr. Importance of alpha-carotene, beta-carotene, and other phytochemicals in the etiology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 612–615.
60. Biesalski HK, Böhles H, Esterbauer H, Fürst P, Gey F, Hundsdörfer G, Kasper H, Sies H, Weisburger J. Antioxidant vitamins in prevention. *Clin Nutr* 1997; 16: 151–155.
61. Lachance PA. Nutrient addition to foods: The public health impact in countries with rapidly westernizing diets. In: Bendich A, Deckelbaum RJ, eds. *Preventive Nutrition: The Comprehensive Guide for Health Professionals*. Totowa, NJ: Humana Press, 1997: 441–454.