

# Präventive Aspekte von Nährstoffen und Nahrungsinhaltsstoffen

Leseprobe aus: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, Frankfurt 2000, S. 211 ff.

**PreventNetwork** dankt dem Umschau Braus Verlag, Frankfurt am Main, für die Genehmigung zur Übernahme dieses Kapitels

---

Als Folge einer meist überenergetischen Ernährung und der damit verbundenen ausreichenden Zufuhr von essentiellen Nährstoffen ist das Risiko für Mangelkrankheiten in hochentwickelten Ländern während der letzten Jahrzehnte deutlich zurückgegangen. Dies erklärt zumindest teilweise den kontinuierlichen Anstieg der mittleren Lebenserwartung [54]. Statistiken zeigen, daß die Häufigkeit von degenerativen Erkrankungen ebenso stetig zunimmt [11]. Hierzu gehören u. a. verschiedene Arten von Krebs, Krankheiten des Skeletts, der Muskulatur und des Bindegewebes sowie neurologische und psychiatrische Krankheiten; Herz-Kreislaufkrankheiten liegen weiterhin auf hohem Niveau. Verursacht wird diese Entwicklung zum Teil durch den höheren Anteil an älteren Menschen in unserer Gesellschaft, fördernd wirkt jedoch auch ein ungünstiges Ernährungsverhalten. Die nachteiligen Folgen einer fett- und energiereichen Ernährung wurden bereits im Kapitel Fett (s. S. 43) diskutiert. Eine sehr wirksame Prävention ist allein durch das Vermeiden oder den Abbau von klassischen Risikofaktoren für die Arteriosklerose (Fettsucht, Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie) und für Krebs (Fettsucht, Rauchen, Alkohol) möglich.

Epidemiologische, biochemische und molekularbiologische Untersuchungen haben deutliche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Inzidenz und dem Verlauf bestimmter chronischer Krankheiten und der Ernährungs- und Lebensweise geliefert. Dies unterstreicht eindrucksvoll, daß verschiedene Nahrungskomponenten neben ihrem nutritiven Wert wichtige "präventive" Eigenschaften aufweisen. Konsequenterweise müssen daher bei der Festlegung von Ernährungsempfehlungen auch präventive Aspekte von Nährstoffen berücksichtigt werden.

Für die Ermittlung von nutritiven Referenzwerten stehen der Wissenschaft allgemein anerkannte Verfahren zur Verfügung (z. B. Bestimmung von Parametern des Versorgungszustandes oder von Nährstoffmengen, die Mangelsymptome verhindern oder beheben). Beträchtlich schwieriger ist der Nachweis von präventiven Nährstoffwirkungen auf langfristig auftretende Störungen der Gesundheit.

In aller Regel sind derartige Effekte nur in Langzeitstudien unter kontrollierten Bedingungen zu erfassen. Zudem müssen aussagekräftige Biomarker für entsprechende Untersuchungen bekannt und nachweisbar sein. In vitro-Studien und kurzfristige Interventionen liefern zwar häufig Informationen über mögliche Mechanismen, lassen aber nicht immer Schlüsse auf Langzeitwirkungen zu. Dies gilt auch für Probiotika.

Die Aussagekraft epidemiologischer Studien steigt von Populationsstudien, über Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien bis zu randomisierten placebokontrollierten Interventionsstudien [9, 50]. Im Rahmen der Ernährungsepidemiologie liefern prospektive Beobachtungsstudien auch wichtige Erkenntnisse, um bestimmte Empfehlungen für die Öffentlichkeit zu formulieren [37].

Tatsächlich sind hinreichende und vertrauenswürdige Daten zu präventiven Wirkungen bisher nur für wenige Nährstoffe verfügbar. Aus epidemiologischen Studien lassen sich zwar Zusammenhänge zwischen der Lebensmittelzufuhr und dem Risiko bestimmter Krankheiten ableiten, aber welche Nahrungskomponenten für die Wirkung verantwortlich sind, kann derzeit in den seltensten Fällen definitiv angegeben werden.

Auf der Basis der wesentlichsten Literatur wird nachfolgend auf die Rolle ausgewählter Nährstoffe in der Prävention verschiedener Krankheiten eingegangen und, so weit dies möglich ist, mit einer entsprechenden Empfehlung verbunden.

## **Im körpereigenen antioxidativen Schutzsystem wirksame Substanzen**

Besondere Bedeutung für die Prävention degenerativer chronischer Erkrankungen wird der antioxidativen Kapazität des menschlichen Organismus beigemessen. Für die Entstehung und den Verlauf von Arteriosklerose oder Krebs, der senilen Makuladegeneration der Netzhaut des Auges, der Augenlinsentrübung, entzündlicher Gelenkerkrankungen, der Photoalterung der Haut und einiger anderer Erkrankungen werden reaktive Sauerstoff-

spezies verantwortlich gemacht. Da bei keiner dieser Krankheiten generell überzeugende Befunde zur Wirksamkeit von Antioxidantien in Form von Supplementen vorliegen, sollen im weiteren nur Arteriosklerose und Krebs als die in der Todesursachenstatistik am häufigsten vertretenen Krankheiten behandelt werden.

Die antioxidative Kapazität ergibt sich aus der Summe endogenen und exogen verfügbarer Schutzmechanismen, die für ein Wirkungsgleichgewicht von Prooxidantien und Antioxidantien sorgen. Sie ist eine individuelle Größe. Die Antioxidantien können enzymatischer und nichtenzymatischer Natur sein. Ein ernährungsabhängiger protektiver Effekt setzt voraus, daß eine Störung des Gleichgewichts zwischen Pro- und Antioxidantien (oxidativer Streß) durch Zufuhr von Enzym-Cofaktoren des endogenen antioxidativen enzymatischen Schutzsystems (z. B. Selen, Kupfer, Mangan, Zink) oder von Antioxidantien des exogenen nichtenzymatischen Schutzsystems (Ascorbinsäure, Tocopherole, Carotinoide, Flavonoide u. a. sekundäre Pflanzenstoffe) behoben werden kann.

Vermutlich beseitigt nicht ein einzelnes Antioxidans das Ungleichgewicht, sondern die Zufuhr einer Mischung verschiedener Antioxidantien, wie sie in Lebensmitteln und vor allem in solchen pflanzlicher Herkunft vorkommt. So hat Ascorbinsäure nicht nur als wasserlöslicher Radikalfänger Bedeutung, sondern dient auch der Regeneration des Vitamin E, das u. a. als fettlöslicher, kettenbrechender Radikalfänger die Lipidoxidation verhindert. Ein entsprechender Synergismus ist auch zwischen anderen Antioxidantien gegeben.

Im Sinne einer Primärprävention läßt die statistische Auswertung retrospektiver und prospektiver epidemiologischer Untersuchungen den Schluß zu, daß ein frühzeitig einsetzender, regelmäßiger und reichlicher Verzehr von Gemüse, Obst und Vollgetreideprodukten das Risiko des Auftretens degenerativer chronischer Erkrankungen und insbesondere das von Herz-Kreislauf-Krankheiten und Krebs vermindert [5, 47]. Das wird vor allem auf die mit dieser Art der Ernährung verbundene Zufuhr natürlicher Antioxidantien, insbesondere von Vitamin C, Vitamin E und  $\beta$ -Carotin sowie Selen zurückgeführt. Ein Kausalzusammenhang zwischen isolierten Antioxidantien, z. B. Vitamin E oder dem Co-Faktor Selen, und dem Schutz vor Herzinfarkt oder Krebs ist dadurch aber nicht erwiesen.

Die in zahlreichen Studien gesicherte Beobachtung eines geringeren Krebsrisikos bei einer hohen Zufuhr von Gemüse, Obst und Vollgetreideprodukten [5] war Anlaß zu groß angelegten Interventionsstudien, die das Ziel hatten, die Wirksamkeit einzelner Nahrungsbestandteile in der Primärprävention von Krebs zu dokumentieren. Bisher haben allerdings drei große prospektive, placebokontrollierte Interventionsstudien mit insgesamt etwa 70 000 Teilnehmern keine Senkung der Häufigkeit von Lungenkrebs bzw. von Krebs allgemein zeigen können. Dabei wurden  $\beta$ -Carotin (20-30 mg pro Tag), Vitamin A (25 000 IE pro Tag) und/oder Vitamin E (50 IE = 33,5 mg  $\alpha$ -Tocopherol-Äquivalente pro Tag) 4 - 13 Jahre lang einzeln oder in Kombination als Supplemente eingesetzt [26, 40, 56]. Am widersprüchlichsten sind mit  $\beta$ -Carotin durchgeführte Interventionsstudien [40, 43, 56]. Sie lassen vermuten, daß sowohl dessen Zufuhrhöhe als auch dessen Plasmaspiegel gewöhnlich nur Marker des Gemüseverzehrs sind.

Bei der Entstehung von Krebs sind antioxidative Schutzstoffe, wenn überhaupt, bestenfalls im Frühstadium wirksam. Im späteren Verlauf ist ihre Wirkung ungenügend, oder sie schlägt eher noch in eine Förderung des Tumorwachstums um. In diesem Sinn werden auch die eher ungünstigen Ergebnisse in einem Teilkollektiv von Rauchern mit  $\beta$ -Carotin-Supplementen bei einer dieser Studien und der Anlaß zum Abbruch einer weiteren Studie mit  $\beta$ -Carotin und Vitamin A interpretiert [40, 56]. Gegenüber  $\beta$ -Carotin-Supplementen ist also bei Rauchern Vorsicht geboten [39]

Sie lassen nicht nur einen Schutzeffekt gegen Lungenkrebs vermissen, sondern sind bei Rauchern sogar nachteilig in Hinsicht auf die Lungenkrebsinzidenz und die Gesamtmortalität [1].

Eine andere Interventionsstudie in China mit etwa 29 000 Personen konnte durch Supplementierung der Nahrung mit  $\beta$ -Carotin,  $\alpha$ -Tocopherol und Selen eine Senkung der Gesamtmortalität erreichen; diese war unter anderem auf eine um 13% niedrigere Krebsinzidenz zurückzuführen [6]. Wegen der generell schlechteren Ernährungssituation in der betreffenden Region wird jedoch die Übertragbarkeit der Untersuchungsergebnisse auf andere Länder angezweifelt, speziell auf solche mit einer adäquaten Ernährung.

Die Ernährung mit einer Kost, die viel Vitamin C aus Obst und Gemüse enthält, geht mit einem geringeren Krebsrisiko, insbesondere

von Speiseröhren-, Magen- und Dickdarmkrebs, einher. Interventionsstudien mit Vitamin C als Supplement konnten hingegen die Häufigkeit von Magen- oder Dickdarmkrebs nicht senken. Auch in Hinsicht auf das Risiko der Koronarkrankheit sind die mit Vitamin C erzielten Studienergebnisse nicht überzeugend [10, 36].

Die in mehreren epidemiologischen Untersuchungen gesicherten Beziehungen zwischen niedrigen Konzentrationen von antioxidativ wirksamen Vitaminen im Plasma und einem erhöhten Risiko einer Koronarkrankheit waren Anlaß zu weiteren Untersuchungen [18]. Zusätzliche Auswertungen einer der Interventionsstudien gegen Krebs in Hinsicht auf die primäre Prävention der Koronarkrankheit brachten keinen signifikanten Erfolg [44, 56]. Zwei große prospektive Beobachtungsstudien können so interpretiert werden, daß eine über wenigstens zwei Jahre hinweg vorgenommene Nahrungsergänzung mit täglich > 100 IE Vitamin E (> 67 mg  $\alpha$ -Tocopherol-Äquivalente) mit einer Senkung der Herzinfarkt-Rate von > 30% einhergeht [48, 52]. Dabei ist aber auch der mögliche Einfluß einer vorher schlechteren Versorgung zu diskutieren. Kürzere Anwendungszeiten und Dosen < 100 IE/Tag waren nicht erfolgreich [53]. Schlüssig hat sich ein gesicherter primärpräventiver Effekt gegen Krebs oder Herzinfarkt in Interventionsstudien mit einzeln oder in Kombination verabreichten antioxidativ wirksamen isolierten Nahrungskomponenten bei ausreichend ernährten Populationen bisher nicht beweisen lassen. Daraus ist gefolgert worden, daß die epidemiologisch gefundene Wirkung von Antioxidantien entweder nur im natürlichen Gefüge oder im Verbund mit anderen wirksamen Nahrungskomponenten vorhanden ist. Eine solche Interpretation wird durch eine prospektive Beobachtungsstudie an 34 000 Frauen nach der Menopause gestützt, bei denen die 7-jährige Einnahme von Supplementen mit bis zu > 250 IE Vitamin E (> 168 mg  $\alpha$ -Tocopherol-Äquivalente) pro Tag keinen signifikanten Einfluß auf die Häufigkeit von Koronartodesfällen hatte, wohingegen dies bei einer deutlich geringeren Vitamin E-Zufuhr mit der Nahrung (ohne Supplement) dosisabhängig der Fall war [33].

Aufgrund von epidemiologischen Daten werden für die primäre Prävention von Krebs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei gesunden Erwachsenen bestimmte Plasmakonzentrationen von Antioxidantien als Richtwerte genannt. Diese sind aus den Ergebnissen von prospektiven Studien und Fallstudien sowie aus Ländervergleichen mit großen Probanden

kollektiven abgeleitet worden (z. B. Basel-Studie [13], US-Health-Professionals-Study, NHANES, Edinburgh-Angina-Fallstudie, WHOMONICA-Projekt). Sie werden folgendermaßen beziffert:  $\alpha$ -Tocopherol > 30  $\mu$ mol/l (lipidkorrigiert: 220 mg/dl Cholesterin [5,7 mmol/l], 110 mg/dl Triglyceride [1,3 mmol/l]), Vitamin C > 50  $\mu$ mol / l und  $\beta$ -Carotin > 0,4  $\mu$ mol/l [3]. Als normaler Selenplasmaspiegel werden > 50  $\mu$ g/l angesehen und insofern für wünschenswert gehalten, als bei niedrigeren Werten mit einer Aktivitätseinschränkung der Glutathionperoxidase(GPx)-Funktion im Organismus zu rechnen ist [4]. Für andere antioxidativ wirkende sekundäre Pflanzenstoffe und für Spurenelemente, die neben Selen als Cofaktoren des enzymatischen Oxidationsschutz-Systems wirken, konnten Richtwerte einer anzustrebenden Plasmakonzentration bislang nicht benannt werden.

Eine Konsensus-Konferenz hat 1995 eine tägliche Zufuhr von 75-150 mg Vitamin C, 15 - 30 mg Vitamin E ( $\alpha$ -Tocopherol-Äquivalente) und 2 - 4 mg  $\beta$ -Carotin mit der Nahrung genannt [3], mit der die Plasmakonzentrationen von gesunden Personen, die keinem besonderen oxidativen Streß ausgesetzt sind, die oben genannten Größenordnungen erreichen. Die VERA-Studie hat gezeigt, daß in Deutschland die für die Vitamine C und E sowie für  $\beta$ -Carotin und Selen vorstehend angegebenen Richtwerte der Plasmakonzentration sich allein über die normale Ernährung realisieren lassen [4, 28, 49].

Es ist allerdings damit zu rechnen, daß die genannten Richtwerte einer anzustrebenden Plasmakonzentration trotz einer vollwertigen Ernährung bei einzelnen Personen nicht immer erreicht werden bzw. nicht ausreichen. Als Ursache dafür kommen sowohl die inter- und intraindividuelle Variabilität der Abhängigkeit der Plasmakonzentration von der Zufuhr als auch durch einen oxidativen Streß bedingte Bedarfssteigerungen in Betracht. In solchen speziellen Fällen kann, nach Rücksprache mit dem Arzt, eine ernährungsmedizinisch begründete Zufuhr antioxidativer Vitamine durch Supplemente angezeigt sein (s. S. 15 f). Sie darf jedoch keinesfalls zur Kompensation einer falschen Ernährung oder einer ungesunden Lebensweise erfolgen. Ausnahmen stellen ältere, speziell alleinstehende Menschen dar, wenn diese sich infolge ihrer Lebensumstände häufig einseitig und unzureichend ernähren. Da in diesen Fällen mit mehreren Nährstoffdefiziten zu rechnen ist, sollten bilanzierte Trinknahrungen als Zwischenmahlzeiten eingesetzt werden, vor allem wenn es sich um kranke Betagte handelt (s. S. 20).

Die Sekundärprävention mit Antioxidantien ist eindeutig präventivmedizinisch definiert und konzentriert sich bei Patienten mit Koronarkrankheit auf das Vitamin E. Von den prospektiven Interventionsstudien zur sekundären Prävention [21, 45, 55] hat, streng genommen, nur die über einen Zeitraum von 2 Jahren doppelblind durchgeführte und placebokontrollierte CHAOS-Studie gezeigt, daß Dosierungen von 400 und 800 IE (ca. 270 und 540 mg  $\alpha$ -Tocopherol-Äquivalente) Vitamin E/Tag die Zahl von nichttödlichen Herzinfarkten verringern. Die Zahl der tödlichen Infarkte und die kardiovaskuläre Gesamtmortalität wurden aber auch in dieser Studie ebenso wenig beeinflusst [55], wie in einer anderen, bei der 75 IE (50 mg  $\alpha$ -Tocopherol-Äquivalente) pro Tag verabreicht worden waren [45]. Auch die neueste derartige Studie brachte mit 450 IE (300 mg  $\alpha$ -Tocopherol-Äquivalente) pro Tag keinen Erfolg in der sekundären Prävention der Koronarkrankheit [21]. Die immer wieder postulierte kardioprotektive Wirkung von hochdosierten Supplementen wurde schon vorher kritisch kommentiert und in Zweifel gezogen [24, 25].

Mit einer Metaanalyse der Ergebnisse aller bis 1996 abgeschlossenen deskriptiven, Fall-Kontroll-, prospektiven und randomisierten, doppelblind- und placebokontrollierten Studien ist versucht worden, die mögliche Rolle von Vitamin E bei der Verhütung der Manifestation und Progression einer Koronarsklerose mit verschiedenen Mechanismen zu erklären [12]. Eine Verbindung zwischen LDL-Oxidation und Arteriosklerose herzustellen, hat sich dabei als problematisch erwies. Später ist anhand einer kritischen Wertung der großen Interventionsstudien (Physicians-Health-, CHAOS- und ATBC-Study) die Wirksamkeit der Sekundärprävention bei KHK-Patienten sogar prinzipiell in Frage gestellt worden [46]. Gestützt wird diese Zurückhaltung durch eine neuere prospektive Untersuchung an Männern mit hohem KHK-Risiko [14]. Bei ihnen wurde kein Zusammenhang zwischen den Konzentrationen von fettlöslichen Antioxidantien (Vitamine A und E, Carotinoide) im Plasma und der Häufigkeit des Herzinfarkts gefunden.

Die bisherigen biochemischen und pathophysiologischen Erkenntnisse belegen zwar die Notwendigkeit eines antioxidativen Schutzes. Die präventive Wirksamkeit von Antioxidantien in Form isolierter Substanzen oder bestimmter Kombinationen muß aber erst noch in weiteren Interventionsstudien bewiesen werden [34]. Die gegenwärtigen Kenntnisse über die wechselseitige Ergänzung und Verstärkung von antioxidativen Substanzen sprechen eher dafür, sie im Rahmen einer

vollwertigen Ernährung zuzuführen. Aus diesen Gründen wird hier auch auf die Angabe von präventiv wirksamen Mengen von antioxidativen Lebensmittelinhaltsstoffen verzichtet und auf die Wirksamkeit einer vollwertigen Ernährung und einer gesund erhaltenden Lebensweise verwiesen.

Wie beim therapeutischen Einsatz pharmakologischer Dosen von Antioxidantien sollte beim derzeitigen Stand des Wissens ebenso deren Anwendung in Form von hochdosierten Präparaten in der sekundären Prävention des Herzinfarkts gleichermaßen wie die Indikation und Wirksamkeitskontrolle als ärztliche Aufgabe betrachtet werden.

### **Sekundäre Pflanzenstoffe**

In den letzten Jahren wurde bei Untersuchungen in unterschiedlichen experimentellen und meist in-vitro-Systemen für sekundäre Pflanzenstoffe eine Vielzahl von physiologischen und pharmakologischen Wirkungen aufgezeigt [57]. Diese Befunde werden durch Aussagen epidemiologischer Studien zur präventiven Wirkung einer an Vollkornprodukten und vor allem an Gemüse und Obst reichen Ernährung gestützt. Die Bedeutung der in ihnen enthaltenen Ballaststoffe (Nahrungsfasern) wird auf S. 61 herausgestellt.

Für einige sekundäre Pflanzenstoffe sind inzwischen Plasma- bzw. Urinkonzentrationen beim Menschen bekannt, die mit einem verminderten Risiko für Tumor- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen korrelieren [22, 29, 42]. Die nachgewiesenen physiologischen Wirkungen und die mögliche präventive Rolle bei der Entstehung von Tumorerkrankungen haben die Frage aufgeworfen, ob für die Zufuhr sekundärer Pflanzenstoffe ebenfalls Richt- oder Schätzwerte angegeben werden sollten [23, 31, 58]. Im Gegensatz zu den essentiellen Nährstoffen sind Mangelerscheinungen einer unzureichenden Zufuhr von sekundären Pflanzenstoffen nicht bekannt. Die National Academy of Sciences der USA (Institute of Medicine, Panel on Dietary Antioxidants) sieht für  $\beta$ -Carotin als erstem sekundären Pflanzenstoff einen DRI-Wert vor [2]. Für andere sekundäre Pflanzenstoffe wie Flavonoide und Phytoöstrogene ist dies nicht möglich, da die Datenlage nicht ausreicht. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung hat bereits 1991 für  $\beta$ -Carotin einen Richtwert angegeben (s. auch S. 76).

Sekundäre Pflanzenstoffe lassen sich aufgrund ihrer chemischen Struktur und funktionellen Eigenschaften in verschiedene Gruppen unterteilen [57]. Die Hauptgruppen sind Carotinoide,

Phytosterine, Glucosinolate, Flavonoide, Phenolsäuren, Protease-Inhibitoren, Monoterpene, Phytoöstrogene und Schwefelverbindungen. In Abhängigkeit von der Ernährung können bis zu 14 Carotinoide im Blut vorkommen, unter denen  $\beta$ -Carotin und Lycopin überwiegen. Die tägliche Aufnahme an Gesamtcarotinoiden liegt bei ca. 6 mg. In epidemiologischen Studien korrelierte ein hoher Verzehr carotinoidreicher Gemüse- und Obstsorten mit einem verringerten Risiko für Herz-Kreislauf-Krankheiten sowie für Krebs. Im Tierversuch wirken Carotinoide antikanzerogen; als mögliche Mechanismen hierfür werden unter anderem antioxidative und immunmodulatorische Wirkungen diskutiert. In Interventionsstudien mit  $\beta$ -Carotin (20 mg/Tag) konnte jedoch keine Verringerung des Krebsrisikos beobachtet werden [26, 40, 56]. Phytosterine kommen in Nüssen und Pflanzensamen vor und unterscheiden sich vom Cholesterin chemisch durch eine zusätzliche Seitenkette. Wegen dieser Ähnlichkeit beeinträchtigen sie im Darm die Absorption des Cholesterins. Eine tägliche Aufnahme von 1,5 - 3 g Phytosterinen als Brotaufstrich (10mal so viel wie der durchschnittliche Gehalt der Nahrung) kann deshalb die Cholesterinkonzentration im Plasma um ca. 10% verringern. Gleichzeitig treten jedoch auch Beeinträchtigungen der Absorption von Carotinoiden auf. Glucosinolate finden sich in allen Kreuzblütlern (z. B. alle Kohlsorten, Rettich, Senf). Ihr enzymatischer Abbau führt zur Bildung schwefelhaltiger Isothiocyanate und Indole. In zahlreichen epidemiologischen Studien konnte eine inverse Korrelation zwischen der Aufnahme von Kohlgemüsen und dem Risiko für Krebserkrankungen beobachtet werden. In Zellkultursystemen sowie in Tier- und Humanstudien wurde eine Aktivierung von karzinogenentgiftenden Enzymen nachgewiesen [57].

Flavonoide stellen eine Gruppe von ca. 5000 verschiedenen phenolischen Verbindungen dar, die in den meisten Nahrungspflanzen vorhanden sind. Im Vergleich zu anderen sekundären Pflanzenstoffen besitzen sie ein besonders breites Wirkungsspektrum. Ihre antioxidative Wirkung hemmt vermutlich die Entwicklung der Arteriosklerose sowie die Kanzerogenese. Erste epidemiologische Ergebnisse von Untersuchungen zur Beziehung zwischen der Flavonoidzufuhr und der Häufigkeit von Herzinfarkten stützen diese Hypothese [27, 32]. Zusätzlich könnten Flavonoide über andere, nachgewiesene Mechanismen (z. B. Regulation des Zellwachstums) die Krebsentstehung hemmen [57]. Die in verschiedenen experimentellen Systemen beobachteten immunmodulatorischen Wirkun-

gen der Flavonoide sind beim Menschen bisher nur unzureichend untersucht.

Protease-Inhibitoren aus Nahrungspflanzen setzen die Aktivität körpereigener Proteasen herab (z. B. Trypsin). Ihnen wird eine potentiell antikanzerogene Wirkung nachgesagt. Ihre Wirkmechanismen (z. B. Hemmung tumorspezifischer Proteasen) unterscheiden sich von denen anderer sekundärer Pflanzenstoffe. Protease-Inhibitoren wird auch eine antioxidative Wirkung zugeschrieben.

Monoterpene, z. B. Menthol oder Limonen, sind potentielle Antikanzerogene. Sie können nach experimentellen Befunden in die Regulation des Zellwachstums (Proliferation) eingreifen, indem sie z. B. die Bildung zellwachstumsfördernder Substanzen verringern.

Phytoöstrogene binden an dieselben Rezeptoren an wie die körpereigenen Östrogene, allerdings mit wesentlich geringerer Hormonwirkung. Sie könnten theoretisch die Kanzerogenese, insbesondere bei Brust- und Prostatakrebs, sowie unter Umständen auch Herz-Kreislauf-Erkrankungen und die Osteoporose günstig beeinflussen.

Sulfide, wie z. B. Allicin, sind in Knoblauch und anderen Zwiebelgewächsen enthalten. Sie haben in vitro antimikrobielle, antikanzerogene, antioxidative und entzündungshemmende Wirkungen. Zusätzlich gibt es Hinweise, daß der Blutdruck sowie das Immunsystem verändert werden [57].

Für viele sekundäre Pflanzenstoffe gibt es nur unzureichende Daten über deren Gehalt in Lebensmitteln, die Bioverfügbarkeit, den Transport und die Metabolisierung. Die Wirkmechanismen sind bestenfalls teilweise geklärt, und die Kriterien für eine optimale Zufuhr sind nicht bekannt. Des Weiteren sind für einige von ihnen konzentrationsabhängig auch toxische Wirkungen nachgewiesen worden. Das Beispiel  $\beta$ -Carotin zeigt, wie grundlegend wichtig die Festlegung von gesundheitlich unbedenklichen Obergrenzen der Zufuhr isolierter sekundärer Pflanzenstoffe wäre [39]. Eine zuverlässige wissenschaftliche Basis ist derzeit jedoch weder für Zufuhrempfehlungen noch für Zufuhrbeschränkungen vorhanden.

Die Beteiligung sekundärer Pflanzenstoffe an der präventiven Wirkung einer hohen Gemüse- und Obstzufuhr ist jedoch unbestritten. Vom World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research wird empfohlen, mindestens 7% der Gesamtenergie als

Gemüse und Obst aufzunehmen [58]. Bei einem Richtwert für die Energieaufnahme von 8,5 MJ (2000 kcal) wären dies 400 g Gemüse und Obst. Da eine an Gemüse und Obst reiche Ernährung außer sekundären Pflanzenstoffen komplexe Kohlenhydrate, Vitamine, Mineralstoffe und Ballaststoffe liefert und in aller Regel fettarm ist, empfiehlt die DGE die tägliche Aufnahme von rund 400 g Gemüse und 250 - 300 g Obst. Dabei sollten Gemüse und Obst fünfmal am Tag Bestandteil einer Mahlzeit sein. Die Empfehlungen für Gemüse sind höher als die für Obst, weil die durchgeführten epidemiologischen Studien im Vergleich zu Obst eine stärkere protektive Wirkung von Gemüse gezeigt haben. Wegen der Vielzahl sekundärer Pflanzenstoffe sollte die ganze Breite des Angebots an Gemüse, Obst und Vollgetreideprodukten genutzt werden. Das dürfte sich auf bestimmte Tumorerkrankungen ebenfalls risikomindernd auswirken [17, 51, 59]. Zugleich wird das Risiko für die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen gesenkt [19, 35].

Die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln, die sekundäre Pflanzenstoffe in konzentrierter Form enthalten, ist als Ersatz für eine gemüse- und obstreiche Ernährung abzulehnen. Die Bioverfügbarkeit sekundärer Pflanzenstoffe aus Nahrungsergänzungsmitteln ist bisher kaum untersucht worden. Außerdem ist nicht bekannt, welche sekundären Pflanzenstoffe im einzelnen und in welcher Menge präventiv wirken.

### **Folsäure**

Zahlreiche epidemiologische Studien und insbesondere Fall-Kontroll-Studien haben ergeben, daß eine erhöhte Homocystein-konzentration im Plasma mit einem vermehrten Arterioskleroserisiko einhergeht und die Hyperhomocysteinämie ein unabhängiger Risikofaktor für den Herzinfarkt ist [7]. Ein Schwellen- oder Richtwert für den Homocystein-Plasmaspiegel kann jedoch nicht eindeutig definiert werden. Am häufigsten werden zwar 16 µmol/l genannt, aber es gibt auch niedrigere Grenzwertvorgaben bis herab zu 10 µmol/l.

Sowohl kontrollierte metabolische als auch epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, daß sich die Homocystein-konzentration im Plasma umgekehrt proportional zur Folatkonzentration im Blut verhält. Ursache hierfür ist eine bei geringer Folatkonzentration unzureichende Bereitstellung von Methylgruppen, um Homocystein in Methionin umzuwandeln. Die Bedeutung zweier unterschiedlicher Genotypen eines

daran beteiligten Enzyms ist nicht geklärt [38]. In den Methioninstoffwechsel greifen außer Folsäure die Vitamine B6 und B12 ein.

In vielen Studien ist ferner eine inverse Korrelation zwischen dem Folatstatus und dem Auftreten kolorektaler und (weniger ausgeprägt) anderer Tumore nachgewiesen worden [16, 20]. Aus den Ergebnissen der in der Literatur beschriebenen Untersuchungen kann allerdings bislang nicht sicher geschlossen werden, daß eine Steigerung der Folat-, Vitamin B6- und B12-Zufuhr das Risiko von Krebs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen vermindert [38].

Unstrittig sind jedoch (über die nutritiven hinausgehende) präventivmedizinische Empfehlungen zur pharmakologischen Supplementierung der Nahrung mit Folsäure zwecks Vermeidung von Neuralrohrdefekten. Frauen, die schwanger werden wollen oder könnten, sollten schon vor der Konzeption zur Vorbeugung eines Neuralrohrdefektes 0,4 mg Folsäure pro Tag als Supplement aufnehmen. Frauen, die bereits ein Kind mit Neuralrohrdefekt haben und erneut schwanger werden wollen, sollten zur Verhütung eines Neuralrohrdefektes beim nächsten Kind bereits vor der Konzeption 4,0 mg Folsäure pro Tag einnehmen.

### **Vitamin K**

In letzter Zeit mehren sich Hinweise, daß Vitamin K eine aktive Rolle bei der Entwicklung der Knochenfestigkeit spielt. Vitamin K ist Co-Faktor der  $\gamma$ -Carboxylierung von Glutamylresten in mehreren Knochen-Proteinen, unter anderem dem Osteocalcin. Erhöhte Serumkonzentrationen von unzureichend carboxyliertem Osteocalcin und niedrige Serumkonzentrationen von Vitamin K sind mit einer verringerten Knochendichte assoziiert und erhöhen das Risiko von Oberschenkelfrakturen. So konnte an über 70 000 Frauen im Alter von 38 - 63 Jahren in der prospektiven Nurses Health Study bei einer ausreichenden Zufuhr von Vitamin K ein signifikant niedrigeres Risiko von Oberschenkelfrakturen festgestellt werden [15]. Diese Beziehung war mit dem Verzehr von einer oder mehreren Portionen Salat am Tag korreliert. In einer placebokontrollierten Interventionsstudie mit 90 mg/Tag Vitamin K2 bei 39 Patienten mit einer Osteoporose wurde innerhalb 24 Wochen eine Zunahme der Knochendichte um 2,2% bei gleichzeitiger Abnahme um 7,3% in der Placebogruppe erzielt [41]. Weitere Interventionsstudien an größeren Kollektiven und über längere Zeiträume sind notwendig, um diese Hinweise

auf präventive Wirkungen von Vitamin K gegen die Osteoporose zu erhärten.

### Schlussfolgerungen

Auf der Grundlage dieser Betrachtungen ist festzustellen, daß die eingangs des Kapitels geschilderte Zielsetzung, unterschiedliche präventive Wirkungen auf langfristig auftretende Störungen der Gesundheit einzelnen Nährstoffen und Nahrungsinhaltsstoffen zuzuordnen, noch nicht erreicht worden ist. Es sind zwar viele Hinweise vorhanden, insbesondere bezüglich der antioxidativen Vitamine, es fehlen aber abschließende Resultate von Interventionsstudien, die gesicherte Empfehlungen für die Zufuhr einzelner Nährstoffe erlauben würden. Da placebo-kontrollierte Interventionsstudien über lange Zeit an gesunden Probanden wahrscheinlich kaum durchführbar sind, sucht man Biomarker für bestimmte Krankheiten, die bereits nach kürzerer Dauer eine Aussage erlauben. Da solche Biomarker noch wenig bekannt sind und zudem sorgfältig validiert werden müssen, wird noch einige Zeit vergehen, bis man zu gesicherten Aussagen kommt. Es wird in Zukunft zweifellos auch notwendig sein, nicht nur die Wirkung einzelner Nährstoffe, sondern auch die von Kombinationen zu untersuchen, zumal Studien gezeigt haben, daß für präventive Wirkungen mehrere Nährstoffe gleichzeitig verantwortlich sind und sich ergänzen.

Es gilt jedoch weiterhin, daß eine gemüse- und obstreiche Kost in besonderem Maße den Vorgaben einer präventiven, gesundheitsfördernden Ernährung gerecht wird. Durch einen bewußten Verzehr von überwiegend Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft wird die Zufuhr von antioxidativ wirksamen, immunologisch günstig bewerteten Nährstoffen deutlich erhöht. Besonders zu betonen ist die Vielfalt an Nährstoffen, die sehr wahrscheinlich entscheidend für die beobachteten protektiven Wirkungen ist. Allerdings haben Untersuchungen gezeigt, daß die Einhaltung der Empfehlung, mehr pflanzliche Lebensmittel, insbesondere Gemüse und Obst, zu verzehren, in Österreich, in der Schweiz und in Deutschland [8, 11, 30] nicht erfüllt wird. Aus Untersuchungen kann für Deutschland abgeleitet werden, daß nur 290 g Gemüse und Obst pro Tag verzehrt werden, anstelle der von der DGE postulierten Menge von 650 g. Weitere Anstrengungen sind notwendig, damit sich diese Empfehlung zukünftig, z. B. durch entsprechende Aufklärungskampagnen (5-a-day), verstärkt umsetzen läßt. Diskutiert wird auch die Möglichkeit, durch den gezielten Einsatz von mit Nährstoffen

angereicherten Lebensmitteln bzw. Functional Food die Versorgung mit Nährstoffen, insbesondere bei Risikogruppen, zu verbessern. Nach heutigem Wissen macht es aber wenig Sinn, einzelne Nährstoffe hochdosiert zuzuführen. Dies wird noch dadurch unterstrichen, daß bei vielen Nährstoffen zu wenig Informationen über mögliche Nebenwirkungen hoher Dosierungen vorliegen.

### Literatur

1. Albanes, D.: b-carotene and lung cancer: a case study. *Am. J. Clin. Nutr.* 69 (suppl) (1999), S1345 - S1350
2. Anonym: Institute of Medicine releases DRIs for antioxidants and related compounds. *J. Amer. Diet. Assoc.* 98 (1998), 1411
3. Biesalski, H. K.: Antioxidative Vitamine in der Prävention. *Dt. Ärztebl.* 92 (1995), A-1316 - 1321
4. Biesalski, H. K.: Kenntnisstand Selen - Ergebnisse des Hohenheimer Konsensusmeetings. *Akt. Ernähr.-Med.* 22 (1997), 224 - 231
5. Block, G., Patterson, B., Subar, A.: Fruit, vegetables and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutr. Cancer* 18 (1992), 1-29
6. Blot, W. J., Li, J. Y., Taylor, P. R. et al.: Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J. Natl. Cancer Inst.* 85 (1993), 1483 - 1492
7. Boushey, C. J., Beresford, S. A., Omenn, G. S., Motulsky, A. G.: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 274 (1995), 1049 - 1057
8. Bundesamt für Gesundheit (Hrsg.): Vierter Schweizerischer Ernährungsbericht. Bern (1998), 2 - 50
9. Byers, T.: The role of epidemiology in developing nutritional recommendations: past, present, and future. *Am. J. Clin. Nutr.* 69 (suppl) (1999), S1304 - S1308
10. Carr, A. C., Frei, B.: Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 69 (1999), 1086 - 1107
11. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): Ernährungsbericht 1996. Druckerei Henrich, Frankfurt/M. (1996)
12. Diaz, M. N., Frei, B., Vita, J. A., Keaney, J. F. Jr.: Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N. Engl. J. Med.* 337 (1997), 408 - 416
13. Eichholzer, M., Stähelin, H. B., Gey, K. F. et al.: Prediction of male cancer mortality by plasma levels of interacting vitamins: 17-year follow-up of the prospective Basel study. *Int. J. Cancer* 66 (1996), 145 - 150
14. Evans, R. W., Shaten, B. J., Day, B. W., Kuller, L. H.: Prospective association between lipid soluble antioxidants and coronary heart disease in men: The Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am. J. Epidemiol.* 147 (1998), 180 - 186

15. Feskanich, D., Weber, P., Willett, W. C., Rockett, H., Booth, S. L., Colditz, G. A.: Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am. J. Clin. Nutr.* 69 (1999), 74 - 79
16. Food and Nutrition Board/Institute of Medicine: Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Prepublication Copy. National Academy Press, Washington D.C. (1998), 8-36 - 8-38
17. Franceschi, S., Favero, A., LaVecchia, C., Negri, E., DalMaso, L., Salvini, S., Decarli, A., Giacosa, A.: Influence of food groups and food diversity on breast cancer risk in Italy. *Int. J. Cancer* 63 (1995), 785 - 789
18. Gey, K. F., Moser, U. K., Jordan, P., Stähelin, H. B., 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.* 57 (suppl) (1993), S787 - S797
19. Gillman, M. W., Cupples, L. A., Gagnon, D., Posner, B. M., Ellison, R. C., Castelli, W. P., Wolf, P. A.: Protective effects of fruits and vegetables on development of stroke in men. *JAMA* 273 (1995), 1113 - 1117
20. Giovannucci, E., Stamper, M. J., Colditz, G. A., Hunter, D. J., Fuchs, C. H., Rosner, B. A., Speizer, E., Willett, W. C.: Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann. Intern. Med.* 129 (1998), 517 - 524
21. GISSI-Prevenzione Investigators: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 354 (1999), 447 - 455
22. Greenberg, E. R., Baron, J. A., Karagas, M. R., Stukel, T. A., Nierenberg, D. W., Stevens, M. M., Mandel, J. S., Haile, R. W.: Mortality associated with low plasma concentration of beta carotene and the effect of oral supplementation. *JAMA* 275 (1996), 699 - 703
23. Hendrich, S., Lee, K. W., Xu, X., Wang, H. J., Murphy, P. A.: Defining food components as new nutrients. *J. Nutr.* 124 (1994), 1789S - 1792S
24. Hennekens, C. H., Buring, J. E., Peto, R.: Antioxidant vitamins - benefits not yet proved. *N. Engl. J. Med.* 330 (1994), 1080 - 1081
25. Hennekens, C. H., Gaziano, J. M., Manson, J. E., Buring, J. E.: Antioxidant vitamin-cardiovascular disease hypothesis is still promising, but still unproven: the need for randomized trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 62 (suppl) (1995), 1377S - 1380S
26. Hennekens, C. H., Buring, J. E., Manson, J. E. et al.: Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 334 (1996), 1145 - 1149
27. Hertog, M. G., Kromhout, D., Aravanis, C., Blackburn, H., Buzina, R. et al.: Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. *Arch. Intern. Med.* 155 (1995) 381 - 386
28. Hesecker, H., Schneider, R., Moch, K. J., Kohlmeier, M., Kübler, W.: Vitaminversorgung in der Bundesrepublik Deutschland. In : Kübler, W., Anders, H., J., Heeschen, W., Kohlmeier, M. : VERA-Schriftenreihe Bd. IV, Wiss. Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen (1992)
29. Ingram, D., Sanders, K., Kolybaba, M., Lopez, D.: Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *Lancet* 350 (1997), 990-994
30. Institut für Ernährungswissenschaften der Universität Wien (Hrsg.); im Auftrag des Bundesministeriums für Frauenangelegenheiten und Verbraucherschutz und des Bundesministeriums für Arbeit, Soziales und Gesundheit: Österreichischer Ernährungsbericht 1998. Wien (1998), 11 - 16
31. Johnson, I. I., Williamson, G., Musk, S. R. R.: Anticarcinogenic factors in plant foods: a new class of nutrients? *Nutr. Res. Rev.* 7 (1994), 175 - 204
32. Katan, M. B.: Flavonoids and heart disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 65 (1997) 1542 - 1543
33. Kushi, L. H., Folsom, A. R., Prineas, R. J., Mink, P. J., Wu Y., Bostick, R. M.: Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 334 (1996), 1156 - 1162
34. Kushi, L. H.: Vitamin E and heart disease: a case study. *Am. J. Clin. Nutr.* 69 (suppl) (1999), S1322 - S1329
35. Law, M. R., Morris, J. K.: By how much does fruit and vegetable consumption reduce the risk of ischaemic heart disease? *Eur. J. Clin. Nutr.* 52 (1998), 549 - 556
36. Levine, M., Rumsey, S. C., Daruwala, R., Park, J. B., Wang, Y.: Criteria and Recommendations for Vitamin C Intake. *JAMA* 281 (1999), 1415 - 1423
37. Lewis, C. J., Yetley, E. A.: Health claims and observational human data: relation between dietary fat and cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 69 (suppl) (1999), S1357 - S1364
38. Malinow, M. R., Bostom, A. G., Krauss, R. M.: Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 99 (1999), 178 - 182
39. Omenn, G. S.: An assessment of the scientific basis for attempting to define the Dietary Reference Intake for beta carotene. *J. Am. Diet. Assoc.* 98 (1998), 1406 - 1409
40. Omenn, G. S., Goodman, G. E., Thornquist, M. D. et al.: Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 334 (1996), 1150 - 1155
41. Orimo, H., Shiraki, M., Tomita, A., Morii, H., Fujita, T., Ohata, M.: Effects of menatetrenone on the bone and calcium metabolism in osteoporosis: A double-blind placebo-controlled study. *J. Bone Miner. Metab.* 16 (1998), 106 - 112
42. Palan, P. R., Mikhail, M. S., Goldberg, G. L., Basu, J., Runowicz, C. D., Romney, S. L.: Plasma levels of b -carotene, lycopene, canthaxanthin, retinol, and a - and g -tocopherol in cervical intraepithelial neoplasia and cancer. *Clin. Cancer Res.* 2 (1996), 181 - 185
43. Pandey, D. K., Shekelle, R., Selwyn, B. J., Tagney, C., Stamler, J.: Dietary vitamin C and b-carotene and risk of death in middle-aged men. The Western Electric Study. *Am. J. Epidemiol.* 142 (1995), 1269 - 1278
44. Rapola, J. M., Virtamo, J., Haukka, J. K., Heinonen, O. P., Albanes, D., Taylor, P. R., Huttunen, J. K.: Effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of angina pectoris. A



randomized, double-blind, controlled trial. *JAMA* 275 (1996), 693 - 698

45. Rapola, J. M., Virtamo, J., Ripatti, S., Huttunen, J. K., Albanes, D., Taylor, P. R., Heinonen, O. P.: Randomised trial of  $\alpha$ -tocopherol and  $\beta$ -carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet* 349 (1997), 1715 - 1720

46. Rapola, J. M.: Should we prescribe antioxidants to patients with coronary heart disease? *Eur. Heart J.* 19 (1998), 530 - 532

47. Rimm, E. B., Ascherio, A., Giovannucci, E., Spiegelman, D., Stampfer, M. J., Willett, W. C.: Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *JAMA* 275 (1996), 447 - 451

48. Rimm, E. B., Stampfer, M. J., Ascherio, A., Giovannucci, E., Colditz, G. A., Willett, W. C.: Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N. Engl. J. Med.* 328 (1993), 1450 - 1456

49. Schneider, R., Eberhard, W., Hesecker, H., Kübler, W.: Vitamin Intake and Vitamin Status in Germany, S. 116 - 127, in Walther, P.: *The Scientific Basis for Vitamin Intake in Human Nutrition. Bibliotheca Nutritio et Dieta*, No. 52, Karger, Basel u. a. (1995)

50. Sempos, C.T., Liu, K., Ernst, N.D.: Food and nutrient exposures: what to consider when evaluating epidemiologic evidence. *Am. J. Clin. Nutr.* 96 (suppl) (1999), S1330 - S1338

51. Slattery, M. L., Berry, T. D., Potter, J., Caan, B.: Diet diversity, diet composition, and risk of colon

cancer (United States). *Cancer Causes Control* 8 (1997), 872 - 882

52. Stampfer, M. J., Hennekens, C. H., Manson, J. E., Colditz, G. A., Rosner, B., Willett, W. C.: Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N. Engl. J. Med.* 328 (1993), 1444 - 1449

53. Stampfer, M. J., Rimm, E. B.: Epidemiologic evidence for vitamin E in prevention of cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 62 (1995), 1365S - 1369S

54. Statistisches Bundesamt (Hrsg.): *Gesundheitsbericht für Deutschland*. Metzler-Poeschel, Stuttgart (1998)

55. Stephens, N. G., Parsons, A., Schofield, P. M., Kelly, F., Cheeseman, K., Mitchinson, M. J.: Randomized controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study. *Lancet* 347 (1996), 781 - 786

56. 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 - 1035

57. Watzl, B., Leitzmann, C.: *Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln*. Hippokrates Verlag, Stuttgart, 2. Auflage (1999)

58. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: *Food, Nutrition, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective* (1997), 424

59. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: *Food, Nutrition, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective* (1997), 512