

- patients with reflux esophagitis poorly responsive to H₂-receptor antagonist treatment. *Digestion* 1992; 51 (suppl 1): 44-8.
35. Lundell L, Backman L, Ekström P, Enander LK, Falkmer S, Fausa O et al. Prevention and relapse of reflux esophagitis after endoscopic healing: the efficacy and safety of omeprazole compared with ranitidine. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 248-56.
 36. Tytgat GN, Anker-Hansen OJ, Carling L, de Groot GH, Geldof H, Glise H et al. Effect of cisapride on relapse of reflux esophagitis, healed with an antisecretory drug. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 175-83.
 37. Blum AL, Adami B, Bouzo MH, Brandstätter G, Fumagalli I, Galmiche JP et al. Effect of cisapride on relapse of esophagitis. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 551-60.
 38. Hetzel DJ. Controlled clinical trials of omeprazole in the long-term management of reflux disease. *Digestion* 1992; 51 (suppl 1): 35-42.
 39. Spechler SJ. Comparison of medical and surgical therapy for complicated gastroesophageal reflux disease in veterans. *N Engl J Med* 1992; 326: 786-92.
 40. Bjerkeset T, Edna T, Fjosne U. Long term results after floppy Nissen/Rosetti fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 707-10.

Den sundhedsmæssige betydning af antioxidanter i levnedsmidler og som kosttilskud

OVERSIGTSARTIKEL

Forskningsprofessor, dr.phil. Brittmarie Sandström, Arne V. Astrup, Jørn Dyerberg, professor, cand.polyt. Gunhild Hølmer, Henrik Enghusen Poulsen, Steen Stender, Jens Kondrup & Eivind Gudmand-Høyer

Resume

I det normale stofskifte dannes reaktive frie oxygenradikaler. Dannelsen er reguleret og balanceret af bl.a. kostens indhold af antioxidanter. Der er holdepunkter for, at en ubalance med overskud af frie radikaler kan være medvirkende årsag til visse cancerformer, aterosklerose og katarakt.

I en række epidemiologiske studier har man fundet nedsat risiko for udvikling af disse sygdomme hos personer, som indtager en kost med højt indhold af frugt og grøntsager, hvori der bl.a. findes betydelige mængder af antioxidanterne β -karoten, vitamin C og E. Interventionsstudier med tilskud af disse antioxidanter har derimod ikke vist en entydig gavnlig effekt. Den tilsyneladende sygdomsbeskyttende effekt kan derfor også skyldes andre stoffer i frugt og grøntsager.

I Danmark er indtaget af frugt og grøntsager lavt, og det vurderes, at et øget indtag af disse levnedsmidler vil kunne nedsætte forekomsten af visse cancerformer og aterosklerose. Der er i øjeblikket ikke belæg for, at kosttilskud af antioxidanter kan yde en sygdomsbeskyttende virkning, og deres sikkerhed er uafklaret. □

Ved cellernes normale metabolisme dannes forbindelser med høj reaktivitet, de såkaldte frie radikaler der har tiltrukket sig opmærksomhed som mulige aktører ved sygdomsudvikling. De basale biokemiske og patofysiologiske forhold er gennemgået andetsteds (1).

Ernæringsrådet, København.

Frie oxygenleverede radikaler kan medføre cellulær beskadigelse, men indgår også i en række fysiologiske funktioner, fx regulering af kationus og granulocytters fagocytose. Der er således tale om såvel fysiologiske som patofysiologiske virkninger, der formentlig kan eksistere i en optimal balance.

Det skal understreges, at der i den hidtidige forskning har været fokus på kostens indhold af kendte antioxidanter. Der hersker ingen tvivl om vigtigheden af disse, men andre ukendte stoffer i kosten kan være af større betydning.

Den aktuelle videnskabelige dokumentation for en positiv effekt af antioxidanter er overvejende mekanistisk og epidemiologisk. En række længerevarende interventionsstudier er dog igangsat.

Nærværende oversigt omhandler den mulige sygdomsforebyggende effekt af næringsstoffer med antioxidativ virkning, og vurderer betydningen af egentlige kosttilskud med kendte antioxidanter.

Antioxidanter i kosten

I kosten findes en række næringsstoffer med antioxidativ virkning herunder:

Karotenoider forekommer som pigment i planter. Den mest studerede er β -karoten, der er en membranassocieret antioxidant. β -karoten og i mindre omfang de øvrige karotenoider kan desuden omdannes til vitamin A i kroppen.

Vitamin C (askorbinsyre) er en vigtig såvel ekstra- som intracellulær antioxidant. Askorbinsyren kan reagere med og neutralisere frie oxygenradikaler under dannelse af dehydroaskorbatradikal.

Vitamin E er et fællesnavn for α -tokoferol, tre andre tokoferoler og fire tokotrienoler. De er alle fedtopløselige, og deres væsentligste antioxidative rolle er at forhindre lipidperoxidation.

Flavonoider er en gruppe naturligt forekommende polyfenoler, som findes i vegetabiliske levnedsmidler, bl.a. druer og i vin (2).

Antioxidanter og cancer

Den eller de mekanismer, hvorved oxidativt stress kan føre til udvikling af cancer, antages at udøves via en modifikation af DNA. Antioxidanternes virkningsmekanisme er i så fald at mindske det oxidative stress og dermed antallet af mutationer.

En række case-kontrol- og longitudinelle undersøgelser har relateret indtaget af frugt og grøntsager til cancerrisikoen (3) og viser samstemmende at dagligt indtag af grøntsager – specielt gulerødder, broccoli, spinat, salat og tomat – og frugt, specielt citrusfrugter, er forbundet med nedsat cancerrisiko.

De bedste holdepunkter for en mulig protektiv effekt af antioxidanter gælder lungecancer. Et hollandsk studie viste, at risikoen for udvikling af lungecancer hos personer i den øverste kvartil af β -karotenindtag var 50% lavere end hos personer i kvartilen med det laveste indtag. For personer i den øverste kvartil af indtag af vitamin C var risikoen for lungecancer ca. 65% lavere end for personer i kvartilen med laveste indtag (Tabel 1) (4).

En finsk undersøgelse (5) påviste blandt ikke-rygere en væsentligt lavere risiko i kvartilen med det højeste vitamin C-indtag af samme størrelse som i den ovennævnte hollandske undersøgelse (4). Et højt indtag af β -karoten havde en tilsyneladende svag protektiv virkning blandt ikke-rygere.

I en longitudinel undersøgelse (6) havde personer, som fik lungecancer, en signifikant lavere serumkoncentration af β -karoten end de, der forblev raske. Der var i denne undersøgelse ingen forskel i gruppernes vitamin C-koncentrationer.

Endvidere foreligger en række case-kontrol-studier, som støtter en sammenhæng mellem lavt indtag af β -karoten samt vitamin C og høj forekomst af lungecancer.

Cancer i mundhule og pharynx er tæt associeret til rygning og højt alkoholindtag. Der foreligger imidlertid case-kontrol-studier, som antyder, at lavt indtag af frugt og/eller vitamin C, er forbundet med en yderligere høj risiko for udvikling af disse cancer typer (7).

Cancer i mave-tarm-kanalen, herunder i pancreas, synes at forekomme dobbelt så hyppigt hos personer med lavt indtag af β -karoten og vitamin C. Korrelationen er dog mindst udtalt for cancer i colon og stærkest for cancer i pancreas og rectum (8). Et enkelt studie viste, at risikoen for udvikling af coloncancer er lavere hos personer med højt indtag af vitamin E (9).

Ved brystcancer og cancer i de kvindelige kønsorganer er billedet mere uklart. Et stort prospektivt studie viste ingen relation mellem indtaget af β -karoten, vitamin C, vitamin E og risikoen for senere udvikling af cancer mammae. Imidlertid var risikoen for udvikling af brystcancer reduceret i kvintilen med højeste vitamin A-indtag (10).

Der foreligger resultater fra to primære præventionstudier. I en kinesisk/amerikansk undersøgelse blev omkring 30.000 personer randomiseret til fire forskellige kombinationer af tilskud af sporstoffer og vitaminer (11). Undersøgelsen blev foretaget i Linxian-provinsen i Kina, som har en af verdens højeste forekomster af cancer i esophagus og ventrikel, ca. 100 gange hyppigere end i Danmark, og hvor kosten er særlig underlødige. Undersøgelsen, som havde en observationstid på fem år, viste, at kosttilskud med kombinationerne af 15 mg β -karoten, 50 μ g selen og 30 mg vitamin

Tabel 1. Sammenhæng mellem indtag af antioxidanter samt selen og relativ risiko for lungekræft (95% sikkerhedsgrænser), hvor risikoen ved indtagelse i laveste kvartil er sat til én (4).

Mikronæringsstof	Laveste kvartil	Midterste kvartiler	Højeste kvartil
β -karoten-indtag (mg/dag)	<2,72	2,72-4,03	>4,03
Risiko	1	0,49 (0,27-0,90)	0,68 (0,35-1,34)
Vitamin C-indtag (mg/dag)	<63	63-103	>103
Risiko	1	0,40 (0,23-0,71)	0,36 (0,18-0,75)

E daglig reducerede risikoen for død af alle årsager med 9% og død af cancer med 13%.

I en nylig finsk undersøgelse blev ca. 30.000 mandlige rygere randomiseret til dagligt kosttilskud af 20 mg β -karoten, 50 mg vitamin E, en kombination heraf eller placebo. Efter seks års behandling fandtes 18% flere tilfælde af lungecancer og 8% højere dødelighed i gruppen, som fik β -karoten. I gruppen, der fik vitamin E, var der en uændret totaldødelighed (12).

Med hensyn til sekundær prævention foreligger en undersøgelse, hvor mere end 3.000 personer med esophagusdysplasi blev randomiseret til placebo eller tilskud af en lang række mineraler og vitaminer. Der kunne ikke påvises nogen reduktion i risikoen for udvikling af esophaguscancer (13). I en undersøgelse blev ca. 800 patienter, som ved koloskopi havde fået fjernet mindst ét adenom i colon, randomiseret til én af følgende fire kosttilskudsgrupper: I: placebo, II: 25 mg β -karoten/dag, III: 1 g vitamin C/dag, IV: kombination af II og III. Ved kontrolkoloskopier efter et og fire år kunne der ikke påvises forskel i hyppigheden af nye adenomer (14).

Sammenfattende konkluderes, at der er epidemiologiske holdepunkter for, at en kost med et højt indhold af grøntsager og frugt, der bl.a. tilfører kroppen rigelige mængder antioxidanter, sammenlignet med en kost med lavt indhold, er forbundet med en væsentligt lavere risiko for en del cancerformer. Derimod er der i vesteuropæiske studier ikke holdepunkter for, at antioxidanter som kosttilskud har samme virkning.

Antioxidanter og aterosklerose

En central begivenhed i aterosklerosepatogenesen er akkumulation af kolesterol i makrofager i arterievæggen. Der er holdepunkter for, at en oxidativ modifikation i arterievæggen af de kolesterolholdige lav densitet lipoprotein-partikler accelererer denne proces. Antioxidanternes virkningsmekanisme er i så fald at mindske denne modifikation. De dyreeksperimentelle belæg for antioxidanternes hæmmende virkning på aterosklerose er næsten udelukkende baseret på forsøg med det stærkt antioxidative medikament probucol. Tilsvarende forsøg med vitamin E, C og β -karoten har ikke givet entydige resultater.

Der foreligger to store prospektive kohortestudier fra USA på henholdsvis mænd og kvinder vedrørende forekomsten af hjerte-kar-sygdom og indtag af vitamin E. Hos begge køn fandtes, at højeste kvintil med et medianindtag af 419 mg/d henholdsvis 208 mg/d havde en 35% lavere risiko for hjerte-kar-sygdom, justeret for andre kendte risikofaktorer, end den, der indtog 6,4 mg/d og 2,8 mg/d. Årsagen til, at

der i begge studier var grupper med meget højt vitaminindtag, var indtag af vitamin E som kosttilskud. Hverken hos mænd eller kvinder kunne man finde en sammenhæng mellem mængden af vitamin E fra kosten og relativ risiko for hjertesygdom i modsætning til fundene i et nyt finsk kohortestudie, hvor et højt indtag af vitamin E fra kosten er associeret med en nedsat risiko for hjerte-kar-sygdom (17).

Blandt mandlige rygere blev det vist (15, 16), at et højt β -karotenindtag var forbundet med reduceret risiko for hjerte-kar-sygdom. Rygere i den øverste kvintil med et gennemsnitligt indtag på 11 mg/dag havde en risiko på 71% af rygerne i nederste kvintil, som havde et gennemsnitligt indtag på 2,5 mg/dag. I det finske studie (17) fandt man derimod, at højt indtag af β -karoten var forbundet med reduceret risiko for hjerte-kar-sygdom hos kvinder. Ingen af disse tre studier kunne påvise nogen relation mellem størrelsen af vitamin C-indtaget og risikoen for hjerte-kar-sygdom.

I et case-kontrol-studie blev indholdet af α -tokoferol og β -karoten i fedtvæv brugt som mål for kroppens depoter hos patienter med nyligt overstået akut myokardieinfarkt (AMI) og matchede kontrolpersoner (18). Der påvist signifikant lavere koncentration af β -karoten, men ikke af α -tokoferol, blandt patienter med AMI. Der foreligger herudover prospektive studier, som viser, at lave serumkoncentrationer af vitamin C og β -karoten er forbundet med øget risiko for senere hjerte-kar-sygdom (19). Case-kontrol-studier har påvist lavere koncentration af vitamin E og C hos patienter med angina pectoris (20).

Tre ældre og mindre interventionsundersøgelser, hvor man i kortere perioder behandlede claudicatio intermittens med vitamin E, syntes at vise en effekt på claudicatio (21-23). I et senere dobbeltblindt randomiseret studie, hvor man behandlede patienter med angina pectoris med ca. 1.000 mg vitamin E daglig, kunne der ikke påvises nogen effekt (24). En subgruppeanalyse af en stor igangværende undersøgelse af β -karoten har vist, at patienter med kendt iskæmisk hjertesygdom, der fik et tilskud på 50 mg β -karoten hver anden dag, fik reduceret risikoen for nye tilfælde af klinisk hjertesygdom eller hjertedød til 46% af den ikke-behandlede gruppes (25).

I det tidligere omtalte finske interventionsstudie blev der i den gruppe, der fik 20 mg β -karoten daglig observeret flere dødsfald af hjerte-kar-sygdom end i gruppen, der ikke fik β -karotentilskud. I gruppen, der fik tilskud af 50 mg vitamin E daglig, blev der observeret færre dødsfald af iskæmisk hjertesygdom end i placebo-gruppen, men ca. 50% flere tilfælde af hjerneblødning. De nævnte forskelle er imidlertid ikke signifikant forskellige.

Muligheden for en aterosklerosebeskyttende effekt af store doser vitamin E er således god, men den opvejes på nuværende tidspunkt af manglende kendskab til langtidsbivirkningerne. Afvejningen af virknings-/bivirkningsforholdet for β -karotens og vitamin C's vedkommende er mindre favorabel end for vitamin E.

Antioxidanter og andre sygdomme

Et prospektivt epidemiologisk studie (26) viste, at et stort indtag af grøntsager (primært dagligt indtag af spinat) samt tilskud af vitamin C reducerer risikoen for operationskrævende katarakt med 45%.

Tabel 2. Eksempler på kilder for β -karoten, vitamin E og C (28).

Levnedsmiddel	β -karoten, mg per 100 g	Vitamin E, α -tokoferol-ækvivalenter, mg per 100 g	Vitamin C, mg per 100 g
Appelsin	0,07	0,6	53
Broccoli	2,5	1,3	115
Gulerod	11,0	0,55	5
Grønkål	5,1	5,4	161
Hvidkål	0,04	0,02	44
Peberfrugt, rød	2,0	2,9	195

Fra den kinesisk/amerikanske undersøgelse foreligger der subgruppeanalyser, som viser en signifikant reduktion af risikoen for udvikling af nukleær katarakt i de grupper, som fik et multimineral- og vitamintilskud eller riboflavin og niacintilskud (27).

Der foreligger ingen dokumentation for en effekt af antioxidanter ved senil maculadegeneration eller ved parkinsonisme.

Indtag af antioxidanter i den danske befolkning

De vigtigste næringskilder til de antioxidative vitaminer er grove grøntsager og frugt (Tabel 2), specifikke oplysninger om de enkelte antioxidanter kan findes i Ernæringsrådets rapport (29). Det mediane indtag af grøntsager er 100 g/dag og af frugt 116 g/dag.

β -karoten. Det mediane indtag er 3,2 mg/dag. 5% af befolkningen får mindre end 1 mg/dag og 25% mindre end 2,5 mg/dag.

Vitamin E. Det mediane indtag er 10 mg/dag hos mænd og 7 mg/dag hos kvinder. Mindre end 5% af befolkningen indtager mere end 30 mg/dag.

Vitamin C. Det mediane indtag fandtes at være 84 mg/dag.

Samlet vurdering

På nuværende tidspunkt er vor viden om en sammenhæng mellem lavt indtag af antioxidanter og øget sygelighed i det væsentlige baseret på epidemiologiske undersøgelser. I princippet kan disse derfor kun beskrive associationer og ikke årsagssammenhænge. Imidlertid er der en betydelig eksperimentel viden, som støtter, at antioxidanter er aktører i sygdomsforebyggelse, hvilket harmonerer med de epidemiologiske undersøgelser. Det er derfor overvejende sandsynligt, at et lavt indtag af antioxidanter er forbundet med en øget sygelighed.

Ernæringsrådet har vurderet, at der er belæg for følgende konklusioner:

En kostsammensætning, der medfører et indtag af vitamin C på mindre end 60-70 mg/dag og et β -karoten indtag under 2,5-3 mg/dag, er forbundet med øget cancerisiko. Der er ikke nogen sikker relation mellem lavt indtag af vitamin C eller β -karoten og hjerte-kar-sygdom.

Vitamin C og β -karoten forekommer primært i frugt og grøntsager, og relationen mellem lavt indtag af disse fødeemner og øget cancerisiko er meget stærk. Det er dog muligt, at det er andre indholdsstoffer i frugt og grøntsager, eller måske kombinationer af disse, som er den/de risikoreducerende faktor(er). Indtaget af frugt og grøntsager i den danske befolkning er forholdsvis lavt, og op til

50% af befolkningen har et lavt indtag af kost med vitamin C og β -karoten.

Der er ikke nogen sikker sammenhæng mellem kostens indhold af vitamin E og forekomst af hjerte-kar-sygdom. Det er muligt, at den lavere risiko, der ses hos personer, der tager kosttilskud med vitamin E, er forårsaget af en særlig sund livsstil og ikke af vitamin E.

Konklusion

Et højt indtag af frugt og grøntsager er forbundet med en reduceret risiko for nogle cancerformer. Denne kosttype medfører et højt indtag af vitamin C og β -karoten, men også adskillige andre stoffer med antioxidative egenskaber.

Et tilfredsstillende dagligt indtag af vitamin C og β -karoten sikres gennem 1-2 portioner (150 g) grøntsager og 1-2 portioner frugt (100 g) i alle befolkningsgrupper.

Ernæringsrådet konkluderer, at et højt indtag af antioxidanter bør ske via et dagligt indtag af frugt og grøntsager. Når dette ikke er muligt, kan indtag af en almindelig vitamintablet sikre det daglige tilskud af vitaminer med antioxidativ effekt. Vitaminer kan dog kun delvis forklare den tilsyneladende beskyttende effekt af frugt og grøntsager.

Der findes ikke med vor nuværende viden belæg for at anbefale indtag af antioxidanter i form af kosttilskud i doser væsentligt ud over gældende anbefalinger, ligesom sikkerheden heraf er uafklaret.

Summary

Brittmarie Sandström, Arne V. Astrup, Jørn Dyerberg, Gunhild Hølmer, Henrik Enghusen Poulsen, Steen Stender, Jens Kondrup & Ervind Gudmand-Høyer:
Health implications of dietary antioxidants and antioxidant supplements.

Ugeskr Læger 1994; 156: 7675-9.

Reactive free oxygen radicals are formed in the reactions involved in normal cell metabolism. This formation is closely regulated e.g. by dietary antioxidants. Present knowledge suggests that an imbalance, with surplus of free radicals, can play a role in the pathogenesis of certain types of cancer, atherosclerosis, and cataract.

A number of epidemiological studies have demonstrated a reduced risk of developing these diseases in persons who consume a diet with a high content of vegetables and fruit, which contains large quantities of the antioxidants: β -carotene, vitamins C and E. Intervention studies, using supplements of these antioxidants, have so far not been able to show a beneficial effect. The apparently protective effect of fruit and vegetables may be due to other active ingredients.

In Denmark the average intake of vegetables and fruit is low, and it is estimated that an increased consumption of these foods could reduce the occurrence of certain cancer types and atherosclerosis. In contrast, there is no evidence that antioxidant supplements would provide protection against disease, and their safety remains to be established.

Reprints: *Brittmarie Sandström*, Ernæringsrådet, Esplanaden 8 B, DK-1263 København K.

Denne oversigtsartikel er baseret på en mere omfattende rapport udgivet af Ernæringsrådet. Rapporten kan rekvireres hos Ernæringsrådet, Esplanaden 8 B, 1., 1263 København K, telefon 33 91 57 07.

Forfatterne og Ernæringsrådet takker konsulenterne *Thomas Aimdai* og *Hanne Jensen* samt sekretær *Helle Balthervin* for deres bidrag til rapporten.

Litteratur

1. Riis-Hansen P. Oxygenderiverede frie radikaler: biokemi, protektive mekanismer og patofysiologiske aspekter. *Ugeskr Læger* 1988; 150: 2564-8.
2. Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet* 1993; 341: 454-7.
3. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1992; 18: 1-29.
4. Kroomhout D. Essential micronutrients in relation to carcinogenesis. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 1361-7.
5. Knekt P, Järvinen R, Seppänen R, Rissanen A, Aromaa A, Heinonen OP et al. Dietary antioxidants and the risk of lung cancer. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 471-9.
6. Stähelin HB, Gey KF, Eichholzer M, Lüdin E, Bernasconi F, Thurneysen J et al. Plasma antioxidant vitamins and subsequent cancer mortality in the 12-year follow-up of the prospective Basel study. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 766-75.
7. McLaughlin JK, Gridley G, Block G, Winn DM, Preston-Martin S, Schoenberg JB et al. Dietary factors in oral and pharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 1237-43.
8. Comstock GW, Bush TL, Helzlsouer K. Serum retinol, beta-carotene, vitamin E and selenium as related to subsequent cancer of specific sites. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 115-21.
9. Bostick RM, Potter JD, McKenzie DR, Sellers TA, Kushi LH, Steinmetz KA et al. Reduced risk of colon cancer with high intake of vitamin E: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res* 1993; 53: 4230-7.
10. Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH et al. A prospective study of the intake of vitamins C, E and A, and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 329: 234-40.
11. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ 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* 1993; 85: 1483-92.
12. 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* 1994; 330: 1029-35.
13. Li JY, Taylor PR, Li B, Dawsey S, Wang GQ, Ershow AG et al. Nutrition interventional trials in Linxian, China: multiple vitamin/mineral supplementation, cancer incidence and disease-specific mortality among adults with oesophageal dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1492-8.
14. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, Freeman DH, Beck GJ, Bond JH et al. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *N Engl J Med* 1994; 331: 141-7.
15. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willet WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993; 328: 1450-6.
16. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willet WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1444-9.
17. Knekt P, Reunanen A, Järvinen R, Seppänen R, Heliövaara M, Aromaa A. Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1180-9.
18. Kardinal AFM, Kok FJ, Ringstad J, Gomez-Aracena J, Mazaev VP, Kohlmeier L et al. Antioxidants in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC Study. *Lancet* 1993; 342: 1379-84.
19. Gey KF, Stähelin HB, Eichholzer M. Poor plasma status of carotene and vitamin C is associated with higher mortality from ischaemic heart disease and stroke: Basel Prospective Study. *Clin Invest* 1993; 71: 3-6.
20. Riemersma RA, Wood DA, Macintyre CCA, Elton RA, Gey KF, Oliver MF. Risk of angina pectoris and plasma concentrations of vitamins A, C, and E and carotene. *Lancet* 1991; 337: 1-5.

21. Livingstone PD, Jones C. Treatment of intermittent claudication with vitamin E. *Lancet* 1958; II: 602-4.
22. Williams HT, Fenna D, MacBeth RA. Alpha-tocopherol in the treatment of intermittent claudication. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 132: 662-6.
23. Haeger K. Long-time treatment of intermittent claudication with vitamin E. *Am J Clin Nutr* 1974; 27: 1179-81.
24. Gillian RE, Mondell B, Warbasse JR. Quantitative evaluation of vitamin E in the treatment of angina pectoris. *Am Heart J* 1977; 93: 444-9.
25. Gaziano JM, Manson JE, Ridker PM, Buring JE, Hennekens CH. Beta-carotene therapy for chronic stable angina [abstract]. *Circulation* 1990; 82: 201.
26. Hankinson SE, Stampfer MJ, Seddon JM, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE et al. Nutrient intake and cataract extraction in women: a prospective study. *BMJ* 1992; 305: 335-9.
27. Sperduto RD, Hu TS, Milton RC, Zhao JL, Everett DF, Cheng QF et al. The Linxian cataract studies. Two nutrition intervention trials. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 1246-53.
28. Møller A. *Levnedsmiddeltabeller* 1989. Publ. nr. SC3. København: Storkøkkenet, Levnedsmiddelstyrelsen, 1989.
29. Sandström B, Astrup AV, Dyerberg J, Hølmer G, Poulsen HE, Stender S et al. Den sundhedsmæssige betydning af antioxidanter i levnedsmidler og som kosttilskud. Publ. nr. 3. København: Lægeforeningens forlag, Ernæringsrådet, 1994.