



## Antioxidanter og helbred

Skibsted, L. H.; Dragsted, L. O.; Dyerberg, J.; Hansen, H. S.; Kiens, B.; Ovesen, L.; Tjønneland, A.

*Publication date:*  
2006

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link back to DTU Orbit](#)

*Citation (APA):*  
Skibsted, L. H., Dragsted, L. O., Dyerberg, J., Hansen, H. S., Kiens, B., Ovesen, L., & Tjønneland, A. (2006). *Antioxidanter og helbred*. Motions- og Ernæringsrådet.

---

### General rights

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

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

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.



## Antioxidanter og helbred



Motions- og  
Ernæringsrådet



# Antioxidanter og helbred

En rapport fra Motions- og Ernæringsrådet

Af

Leif H. Skibsted

Lars O. Dragsted

Jørn Dyerberg

Harald S. Hansen

Bente Kiens

Lars Ovesen

Anne Tjønneland

Antioxidanter og helbred

Grafisk produktion: Boje & Mobeck as

Publikationsår: 2006

Publ. nr. 1 – Motions- og Ernæringsrådet

Pris: 85 kr. ekskl. moms.

# Indholdsfortegnelse

<b>Forord</b> .....	<b>9</b>
<b>Resumé</b> .....	<b>11</b>
<b>Summary</b> .....	<b>13</b>
<b>Kommissorium</b> .....	<b>15</b>
<b>1. Det gode måltid</b> .....	<b>17</b>
<b>2. Oxidation og antioxidanter</b> .....	<b>21</b>
2.1 Oxidation og oxidationssubstrater .....	21
2.1.1 Oxidativt stofskifte og forbrænding.....	22
2.1.2 Singlet oxygen og frie radikaler .....	22
2.1.3 Sekundære lipoxidationsprodukter .....	25
2.1.4 Mættede og umættede fedtstoffer.....	25
2.1.5 Andre oxiderbare biomolekyler .....	26
2.2 Antioxidanter i fødekæden .....	26
2.2.1 C-vitamin.....	26
2.2.2 E-vitamin.....	27
2.2.3 Ikke-vitaminantioxidanter.....	29
2.3 Antioxidanters virkningsmekanisme .....	30
2.3.1 Harskning og nølefase .....	30
2.3.2 Kædebrydende antioxidanter .....	31
2.3.3 Antioxidative enzymer.....	31
2.3.4 Synergi mellem antioxidanter.....	31
2.4 Antioxidativ kapacitet: In vitro måling .....	32
2.4.1 Deaktivering af frie radikaler. Kommercielle kits .....	32
2.4.2 Oxygenforbrug .....	32

<b>3. Oxidativt stress og frie radikaler .....</b>	<b>33</b>
3.1 Oxidativt stress: Dannelse af frie radikaler i kroppen.....	33
3.1.1 Frie radikaler fra cellens energistofskifte.....	33
3.1.2 Naturligt forekommende forbindelser ved oxidativt stress .....	33
3.1.3 Reaktive oxygenforbindelser i forsvaret mod mikroorganismer .....	34
3.2 Kroppens antioxidantforsvar .....	34
3.2.1 Antioxidative enzymer.....	35
3.2.2 Kroppens egne antioxidanter .....	35
3.2.3 Antioxidanter fra kosten.....	36
3.2.4 Reaktion på oxidativt stress .....	36
3.3 Ubalancer i antioxidantforsvaret .....	36
3.3.1 Læk af frie radikaler .....	36
3.3.2 Fødevarer med højt antioxidantindhold og sygdomsforebyggelse.....	37
3.3.3 Frie radikaler og kronisk sygdom.....	37
3.4 Forekomst af oxidative skader .....	38
3.4.1 Markører for oxidativ skade .....	38
3.4.1.1 DNA-skader .....	39
3.4.1.2 Oxidation af fedtstoffer.....	39
3.4.1.3 Proteinoxidation.....	40
3.4.2 Markører for antioxidantiv status .....	40
3.4.2.1 Antioxidativ kapacitet .....	40
3.4.2.2 Antioxidative enzymer.....	41
3.4.2.3 Vævs-koncentrationer af antioxidanter .....	41
3.4.3 Fortolkning af biomarkører.....	42
<b>4. Vitaminantioxidanter.....</b>	<b>43</b>
4.1 C-vitamin.....	43
4.1.1 Forekomst, dannelse og funktioner.....	43
4.1.2 C-vitamin som antioxidant i organismen .....	44
4.1.3 C-vitamin og eksperimentel kræftforebyggelse.....	44

4.1.4	C-vitamin og forebyggelse af lipidoxidation i karvæggen samt eksperimentel aterosklerose .....	45
4.1.5	C-vitamin og andre sygdomsrelaterede mekanismer.....	46
4.1.6	C-vitamin og sikkerhed .....	46
4.1.7	Konklusion .....	46
4.2	E-vitamin.....	47
4.2.1	Forekomst og ikke-antioxidative funktioner.....	47
4.2.2	E-vitamin som antioxidant i organismen .....	48
4.2.3	E-vitamin, mutationer og eksperimentel kræftforebyggelse.....	49
4.2.4	E-vitamin og eksperimentel aterosklerose.....	49
4.2.5	E-vitamin og andre sygdomsrelaterede mekanismer.....	49
4.2.6	E-vitamin og sikkerhed.....	50
4.2.7	Konklusion .....	51
<b>5.</b>	<b>Ikke-vitaminantioxidanter .....</b>	<b>53</b>
5.1	Plantefenoler .....	53
5.1.1	Dannelse og funktioner.....	53
5.1.2	Plantefenoler som antioxidant i organismen .....	53
5.1.3	Plantefenoler og eksperimentel kræftforebyggelse.....	54
5.1.4	Plantefenoler og forebyggelse af eksperimentel aterosklerose.....	55
5.1.5	Polyfenoler og andre sygdomsrelaterede mekanismer.....	55
5.1.6	Plantefenoler og sikkerhed .....	55
5.1.7	Konklusion .....	56
5.2	Karotenoider.....	56
5.2.1	Dannelse og funktioner.....	56
5.2.2	Karotenoider som antioxidant i organismen .....	57
5.2.3	Karotenoider, forebyggelse af DNA-skader og ekperimentel kræftforebyggelse .....	58

5.2.4	Karotenoider og forebyggelse af lipidoxidation og eksperimentel aterosklerose .....	59
5.2.5	Karotenoider og andre sygdomsrelaterede mekanismer.....	59
5.2.6	Karotenoider og sikkerhed .....	60
5.2.7	Konklusion .....	61
5.3	Selen .....	61
5.3.1	Forekomst og funktioner .....	61
5.3.2	Selen som antioxidant i organismen .....	62
5.3.3	Selen, mutationer og eksperimentel kræftforebyggelse .....	62
5.3.4	Selen og eksperimentel aterosklerose.....	63
5.3.5	Selen og andre sygdomsrelaterede mekanismer .....	63
5.3.6	Selen og sikkerhed .....	64
5.3.7	Konklusion .....	64
<b>6.</b>	<b>Antioxidanter og forebyggelse/behandling .....</b>	<b>65</b>
6.1	Antioxidanter og kræftsygdomme.....	65
6.1.1	Kræft i mave-tarm-kanal, bugspytkirtel og lever .....	67
6.1.2	Kræft i prostata.....	69
6.1.3	Brystkræft hos kvinder .....	70
6.1.4	Lungekræft.....	70
6.1.5	Kræft i andre organer (hud, mundhule, livmoderhals og blære) .....	71
6.1.6	Antioxidanter i forbindelse med kræftsygdomme .....	72
6.1.7	Konklusion .....	73
6.2	Antioxidanter og hjerte-kar-sygdomme .....	74
6.2.1	Indledning.....	74
6.2.2	Risikomarkører for hjertesygdom .....	75
6.2.2.1	Blodtryk.....	75
6.2.2.2	Lipider og lipoproteiner .....	77
6.2.2.3	Andre risikomarkører .....	79
6.2.2.4	Delkonklusion .....	82



6.2.3	Hjerte-kar-sygdomme.....	82
6.2.3.1	Iskæmisk hjertesygdom.....	83
6.2.3.2	Delkonklusion .....	88
6.2.3.3	Cerebrovaskulær sygdom.....	88
6.2.3.4	Delkonklusion .....	90
6.2.3.5	Andre aterosklerotiske sygdomme.....	90
6.2.3.6	Delkonklusion .....	91
6.2.4	Konklusion .....	91
6.3	Antioxidanter og synsfunktion .....	92
6.3.1	Øjets særlige behov for antioxidativt forsvar .....	92
6.3.2	Antioxidanter i forebyggelse af øjensygdomme.....	93
6.3.2.1	Stær .....	93
6.3.2.2	Aldersbetinget maculadegeneration .....	95
6.3.2.3	Natteblindhed .....	96
6.3.3	Antioxidanter og skader på øjet .....	97
6.3.4	Konklusion .....	97
6.4	Antioxidanter og andre sundhedseffekter.....	97
6.4.1	Antioxidanter og demens.....	97
6.4.2	C-vitamin og forkølelse .....	98
6.4.3	Antioxidanter og andre infektionssygdomme .....	99
6.4.4	Antioxidanter og osteoporose .....	100
6.4.5	Isoflavoner, postmenopausalt ubehag og type 2-diabetes .....	100
6.4.6	Antioxidanter og nyresygdom .....	101
6.4.7	Antioxidanter og aldring.....	101
6.4.8	Konklusion .....	102
6.5	Antioxidanter og fysisk aktivitet .....	102
<b>7.</b>	<b>Samlet konklusion .....</b>	<b>105</b>
<b>8.</b>	<b>Ordliste.....</b>	<b>109</b>
<b>9.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>115</b>
	<b>Bilag: Interessekonflikterklæring.....</b>	<b>149</b>



# Forord

Antioxidanter bliver af mange mennesker brugt som et middel til at forebygge sygdomme, men der mangler viden om, hvorvidt der opnås en gavnlig effekt af et højt indtag af antioxidanter.

Der er udført mange videnskabelige studier med det formål at undersøge virkningerne af antioxidanter i forhold til udviklingen af sygdomme. I 1994 publicerede Ernæringsrådet en rapport om antioxidanters virkning på helbredet. Konklusionen på denne rapport var, at den sygdomsforebyggende effekt af indtag af antioxidanter som kosttilskud ikke var afklaret. På daværende tidspunkt forelå der mange observerende undersøgelser og en del mere basale studier.

Siden er der publiceret resultater af en række store interventionsundersøgelser med mennesker. Her har effekten af antioxidanter været undersøgt, og der er ligeledes udført store undersøgelser af effekten af et højt indtag af frugt og grønt. Derfor nedsatte Ernæringsrådet i 2004 en arbejdsgruppe, som havde til formål at vurdere, om der er videnskabeligt belæg for at anbefale at øge indtaget af antioxidanter.

Arbejdet fortsatte pr. 1. november 2005 i Motions- og Ernæringsrådets regi. Rapporten opdaterer således vores viden om sammenhængen mellem antioxidanter og sundhed specielt med henblik på om højt indtag af antioxidanter har gavnlige effekter.

Rapporten kan bruges som et opslagsværk såvel vedrørende selve virkningen af antioxidanter som vedrørende de specifikke sundhedsmæssige effekter af antioxidanter. Det er Motions- og Ernæringsrådets håb, at alle, der har interesse for området, vil anvende og kan drage nytte af rapporten.

Bjørn Richelsen  
Formand



# Resumé

Oxidativt stress synes at være involveret i flere former for sygdomsudvikling, herunder kræft-sygdomme, hjerte-kar-sygdomme og øjensygdomme. Antioxidanter er stoffer, som er i stand til at forhindre eller begrænse oxidationsprocesser. Motions- og Ernæringsrådet har i denne rapport gjort rede for, hvorvidt der er videnskabeligt belæg for at anbefale et højt indtag af antioxidanter fra kosten eller fra kosttilskud med henblik på at forhindre sygdomme.

Det kan ikke udelukkes, at et øget selenindtag kan være gavnligt for personer med lav selen-status. Der er ikke fundet evidens for, at indtag af doser ud over det anbefalede daglige indtag af antioxidative mikronæringsstoffer, herunder C- og E-vitamin, kan nedsætte risikoen for sygdom. Endvidere er der ikke fundet evidens for, at tilskud af ikke-vitaminantioxidanter, som polyfenoler og karotenoide, kan nedsætte risikoen for sygdom.

Der er observeret øget total dødelighed ved tilskud af E-vitamin og beta-karoten og øget dødelighed af hjerte-kar-sygdom og lungekræft ved tilskud af beta-karoten. Indtagelse af kosttilskud med store doser af E-vitamin og beta-karoten må derfor frarådes.

En kost rig på mineraler og vitaminantioxidanter synes at beskytte mod aldersbetinget macula-degeneration (AMD). Det kan ikke udelukkes, at tilskud af zink i kombination med antioxidanter kan forsinke udviklingen af AMD.

Derudover er et højt indtag af frugt og grønt ledsaget af nedsat risiko for en række sygdomme. Der er dog ikke fundet evidens for, at den forebyggende effekt har sammenhæng med det høje antioxidantindhold i frugt og grønt.



# Summary

Oxidative stress appears to be involved in the development of several diseases including cancer, cardiovascular diseases and diseases of the eye. Antioxidants are compounds capable of preventing or slowing oxidation processes. In the present report, the Danish Fitness and Nutrition Council has evaluated the scientific evidence for recommending high intakes of antioxidants through diet or supplements to reduce risk of diseases.

The limited available evidence indicates that an increased selenium intake may be beneficial for individuals with low selenium status. No evidence was found that supports intake of anti-oxidative micronutrients including vitamin C and vitamin E at levels above the existing recommendations. In addition, there is no evidence to support a beneficial effect of supplementing with polyphenols or carotenoids.

Intervention studies have shown increased total death in subjects supplemented with high doses of vitamin E and beta-carotene. Moreover, intervention studies have shown an increased mortality from cardiovascular diseases and lung cancer in subjects supplemented with large doses of beta-carotene. Supplements with large doses of vitamin E and beta-carotene can accordingly not be recommended.

A diet rich in minerals and vitamin antioxidants appears to protect against age-related macular degeneration (AMD). There may be a beneficial effect on AMD of supplementation with zinc in combination with antioxidants.

Furthermore, high intakes of fruits and vegetables are associated with reduced risk of several diseases, but there is no evidence that the preventive effect is due to the high antioxidant content.





# Kommissorium

Ernæringsrådet publicerede i 1994 en rapport om antioxidanternes virkning på helbredet. På daværende tidspunkt forelå der mange observerende undersøgelser, mange in vitro undersøgelser og meget få interventionsundersøgelser. Gennem de sidste 9 år er der publiceret en række interventionsundersøgelser, hvor effekter af antioxidanter som bl.a. C-vitamin, E-vitamin og beta-karoten er blevet undersøgt.

Der har ligeledes været gennemført en række undersøgelser af øget indtag af frugt og grønt med højt indhold af ikke-vitaminantioxidanter som plantefenoler og antocyaniner.

På baggrund af den ny viden, der er opnået siden den forrige rapport, ønsker Ernæringsrådet at vurdere ud fra den videnskabelige litteratur, om det kan anbefales, at visse grupper i befolkningen øger indtaget af antioxidanter enten i form af ændret kostsammensætning eller i form af kosttilskud.

Med nedlæggelsen af Ernæringsrådet er arbejdet fortsat i regi af Motions- og Ernæringsrådet pr. 1. november 2005.

Arbejdsgruppens sammensætning:

Professor, lic.pharm. Leif H. Skibsted, formand

Professor, cand.scient., ph.d. Lars O. Dragsted

Professor, overlæge, dr.med. Jørn Dyerberg

Professor, dr.scient. Harald S. Hansen

Professor, dr.scient. Bente Kiens

Sundhedschef, læge Lars Ovesen

Afdelingsleder, overlæge, ph.d. Anne Tjønneland

Endvidere var lektor, dr.scient. Barbara Ann Halkier medlem af arbejdsgruppen indtil juli 2005, og adm. overlæge, dr.med. Steen Stender var medlem af gruppen indtil november 2005.

Cand.scient. i human ernæring Mie Julin Nielsen har været tilknyttet arbejdsgruppen som videnskabelig medarbejder indtil 30. april 2006. Herefter har cand.scient. i human ernæring, Karina Jørgensen, deltaget i færdiggørelsen af rapporten.



# 1. Det gode måltid

Rundt om i verden findes samfund, hvor folk, på grund af mindre risiko for hjerte-kar-sygdomme og måske også for kræft, i gennemsnit lever længere end i andre tilsvarende samfund. Mange har indtryk af, at disse mennesker ældes med færre tilfælde af demens og med bevarelse af syn og hørelse. Rygter har fortalt om isolerede landsbyer i Andesbjergene i Sydamerika, om områder i Kaukasus og bjergsamfund i det centrale Asien med mange endog meget gamle. Nye undersøgelser tyder dog på, at det er mere end tvivlsomt, om disse rygter har bund i virkeligheden. Tættere på os kender vi dog Middelhavsområdet, hvor folk på Kreta og i andre områder kan forvente højere levealder og muligvis en bedre alderdom.

Flere forklaringer på disse samfunds høje levealder har været foreslået. Et behageligt liv i pagt med naturen giver mindre belastning af krop og sind og mindre nedslidning. Kosten kom tidligt i fokus, og man har ledt efter en enkelt del af disse samfunds kost, der skulle være afgørende for det gode og lange liv. For Kaukasus blev det foreslået, at gavnlige bakterier i yoghurtlignende mælkeprodukter, der kunne etablere sig i tarmen, var afgørende, mens olivenolien for Middelhavssamfundene ofte har været sat i sammenhæng med et godt helbred. Man har også spurgt til enkelte urter og krydderier eller mineraler i jordbunden, men har ikke kunnet udpege "hemmeligheden".

For Middelhavskysten har måltidets sammensætning været fremhævet. Her spises mange grøntsager, frugter og nødder, brødet er groft, og her foretrækkes fisk for kød, der i øvrigt indtages med moderation. Fortællingerne om rødvinns lyksaligheder, når den nydes i behersket omfang til måltidet, afrunder forestillingen om det gode liv.

Vi ser måltidet for os med gule citroner, røde tomater, de rustikke brød, nødder, mandler og pistacier, fisken stegt i olivenolie med de mange krydderier, og rødvinen som tindrer i glasset. Man har peget på en fælles faktor for de gule citroner, de røde tomater, nødderne, olivenolien, krydderierne og rødvinen. Denne fælles faktor er antioxidanter, der traditionelt har været defineret som "stoffer der i ringe mængde er i stand til at forhindre eller i høj grad begrænse oxidation af let oxiderbart materiale som fedt" (1). Hvis antioxidanter er "hemmeligheden", skulle vejen være åben:

Sammensæt kosten, så den bliver rig på antioxidanter - og når det for nogle ikke er muligt, indtag i stedet antioxidanter som kosttilskud. Denne rapport vurderer kritisk, i hvilken grad der er belæg for især den sidste anbefaling.

Antioxidanter deles i to grupper. To af de stoffer, der er vitaminer for mennesket, er kemiske antioxidanter og anvendes som sådan til beskyttelse af fødevarer og i dyrefoder. Det er askorbinsyre, kendt som C-vitamin og alfa-tokoferol, kendt som E-vitamin. C-vitamin er opløseligt i vand og findes vidt udbredt i frugt og grøntsager, hvor citroner og peberfrugter er særligt righoldige. E-vitaminer findes i nødder og i planteolier og er fedtopløseligt. Middelhavsmåltidet er rigt på disse vitaminantioxidanter.

Ascorbinsyre forhindrer skørbug, og fra 1795 blev det et krav, at den engelske flådes besætninger indtog citronsaft dagligt. Herefter faldt hyppigheden og dødsfald af skørbug, som havde plaget skibsbesætninger på langfart. Det var også mangel på askorbinsyre, der var hovedårsagen til det tragiske endeligt for den danske ekspedition under ledelse af Jens Munk i dens søgen efter Nordvestpassagen til Indien. Ascorbinsyre blev identificeret som anti-skørbugsfaktoren i 1932. C-vitamin er nødvendigt for dannelse af bindevæv, dog er mange funktioner stadig omdiskuterede, men mangel på C-vitamin giver tydelige og alvorlige symptomer (2).

I modsætning til C-vitamin giver mangel på E-vitamin ikke tydelige symptomer på kort sigt. E-vitamin blev i 1922 identificeret som en hidtil ukendt faktor nødvendig for forplantningen hos rotter. Stoffet er fedtopløseligt og blev senere indordnet alfabetisk efter de da kendte fedtopløselige A- og D-vitaminer som E-vitamin.

Både C-vitamin og E-vitamin er effektive antioxidanter. C-vitamin findes i kroppens vandfase, og E-vitamin indlejres i cellemembraner og findes også bundet til lipoproteiner. Både C-vitamin og E-vitamin finder udbredt anvendelse til beskyttelse af fødevarer. C-vitamin tilsættes vandholdige produkter, mens E-vitamin tilsættes dyrefoder for at beskytte kød og mælk. Kød fra kyllinger og svin, opdrættet med foder tilsat E-vitamin, er mindre udsat for oxidation, har bedre holdbarhed og smager ikke harsk ved genopvarmning (3). For disse produktionsdyr er det således vist, at højt indtag af E-vitamin har en effekt på oxidation i kødet fra de slagtede dyr.

Ved omtale af E-vitamin i nærværende rapport menes tilsat syntetisk E-vitamin (se afsnit 4.2.1) med mindre det er angivet, at det er det naturligt forekommende E-vitamin.

Den anden gruppe af antioxidanter er ikke-vitaminer. Blandt ikke-vitaminantioxidanter er plantefenolerne vandopløselige, mens karotenoiderne er fedtopløselige. Plantefenoler findes overalt i planteriget. I krydderurter findes stoffer, der oprenset fra planterne er særdeles aktive antioxidanter. Grøn te er særlig rig på plantefenoler. Flavonoider og antocyaniner, som også tilhører gruppen af plantefenoler, giver den modne frugt røde og gule farver, som det f.eks kendes fra hyldebær og druer. Tomatens og gulerodens farver er derimod karotenoider. Plantefenoler og karotenoider har været tillagt sundhedsfremmende virkninger, og det har været foreslået, at de positive effekter skyldes, at de er antioxidanter.

Bordet er dækket med nødder, frugt og grønt. Her er vandopløselige og fedtopløselige antioxidanter, her er vitaminantioxidanter og antioxidanter, der ikke er vitaminer. Det gode måltid, det gode liv. Er det antioxidanterne, der er "hemmeligheden", og kan vi øge virkningen ved at ændre kosten eller ved at supplere med isolerede og renfremstillede antioxidanter?

For at besvare dette vigtige spørgsmål kræves indsigt i en række videnskabelige fagområder. Rapporten forsøger at give et objektivi grundlag herfor, men det indebærer brug af kemiske og medicinske begreber og termer. Til gengæld viser mange af konklusionerne sig at være klare og tydelige, og man behøver under læsningen ikke at fordybe sig i de ofte komplicerede detaljer.

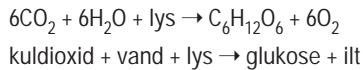
Rapporten er udarbejdet på baggrund af den tilgængelige dokumentation på antioxidantområdet frem til primo 2006 med kritisk anvendelse af evidensbaserede artikler, metaanalyser, systematiske gennemgange og øvrig dokumentation på antioxidantområdet. Der er ikke angivet fuldstændig litteraturliste, men de væsentligste referencer er medtaget.



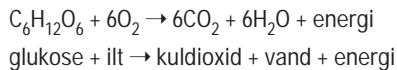
## 2. Oxidation og antioxidanter

### 2.1 Oxidation og oxidationssubstrater

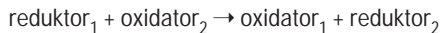
Den form for liv, vi kender og selv er en del af, bygger på elektronoverførselsprocesser til oplagring og frigivelse af energi. Solens lys driver planternes fotosyntese:



og der dannes kulhydrater ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ ) ud fra carbondioxid (kuldioxid) og vand, idet lysets energi indfanges af klorofyl. Kulhydrater som stivelse og cellulose er elektronrige (reducerende) forbindelser, der dannes samtidig med oxygen (ilt), der er en elektronacceptor (oxiderende). Dyr, mennesker og mange mikroorganismer udnytter den oplagrede energi i kulhydrater eller lipider og proteiner omdannet fra kulhydraterne i et såkaldt aerobt stofskifte:



Fotosyntesens bruttoproces og forbrændingsprocesser er eksempler på redoxprocesser eller elektronoverførselsprocesser:



hvor en eller flere elektroner overføres fra reduktor<sub>1</sub> til oxidator<sub>2</sub>, hvorved der dannes oxidator<sub>1</sub> og reduktor<sub>2</sub>. En stærk oxidator har en høj affinitet for elektroner. Denne egenskab udtrykkes i det elektrokemiske potentiale ( $E^\circ$ ), der har en positiv værdi for stærke oxidatorer, som oxygen og klor. Er  $E^\circ$  for oxidator<sub>2</sub> mere positiv end for oxidator<sub>1</sub>, forløber processen fra venstre mod højre. Denne generelle proces kender vi med stivelse fra kornprodukter som reduktor<sub>1</sub> og oxygen som oxidator<sub>2</sub> i vores eget stofskifte og med cellulose i træ som reduktor<sub>1</sub> og ilt som oxidator<sub>2</sub> i forbrænding. Fælles for disse to processer er, at oxygen er elektronacceptor (oxidator<sub>2</sub>). En vigtig forskel er dog, at vores stofskifte forløber langsomt og kontrolleret, så den frigjorte energi kan udnyttes, mens forbrændingen af træ blot producerer varme.

### 2.1.1 Oxidativt stofskifte og forbrænding

Jordens tidligste former for liv havde en anden form for stofskifte og havde ikke oxygen som elektronacceptor. Da blågrønne alger under evolutionen for 3 milliarder år siden begyndte at producere oxygen ved fotosyntese, ændrede betingelserne for liv på jorden sig så fundamentalt, at man har betegnet det "iltkatastrofen". Aerobe livsformer udviklede sig i den oxygenholdige atmosfære fra tidligere anaerobe livsformer, for hvem oxygen var en gift. De aerobe livsformer tilpassede sig jordens ændrede atmosfære, hvor der efterhånden blev ophobet 21 % oxygen, som vi kender det i nutiden. Denne omstilling var baseret på udvikling af enzymer til at kontrollere forbrændingen og frigive energi trinvis.

Oxygen har en elektronstruktur, der gør, at de stærkt reducerende forbindelser som biomassen består af, kan overleve i en oxygenatmosfære som jordens. Oxygen kræver aktivering for at kunne modtage elektroner i redoxprocesser. Oxygen har dog samtidig egenskaber, der gør, at når først oxidationsprocesserne går i gang efter aktivering, er de selvforstærkende og kræver kontrol for ikke at udvikle sig voldsomt og eksplosivt som ved en forbrænding. Disse processer foregår med frie radikaler som særligt reaktive mellemprodukter. Antioxidanter beskytter biomassens organiske forbindelser mod aktiveret oxygen og frie radikaler og er nødvendige for stofskiftets kontrollerede processer. Antioxidanter er udviklet i evolutionens løb som naturens kontrol af oxidationsprocesser i levende organismer. Antioxidanter anvendes også industrielt til beskyttelse af oxidationsfølsomme produkter, som plastmaterialer, kosmetik, fødevarer og lægemidler.

### 2.1.2 Singlet oxygen og frie radikaler

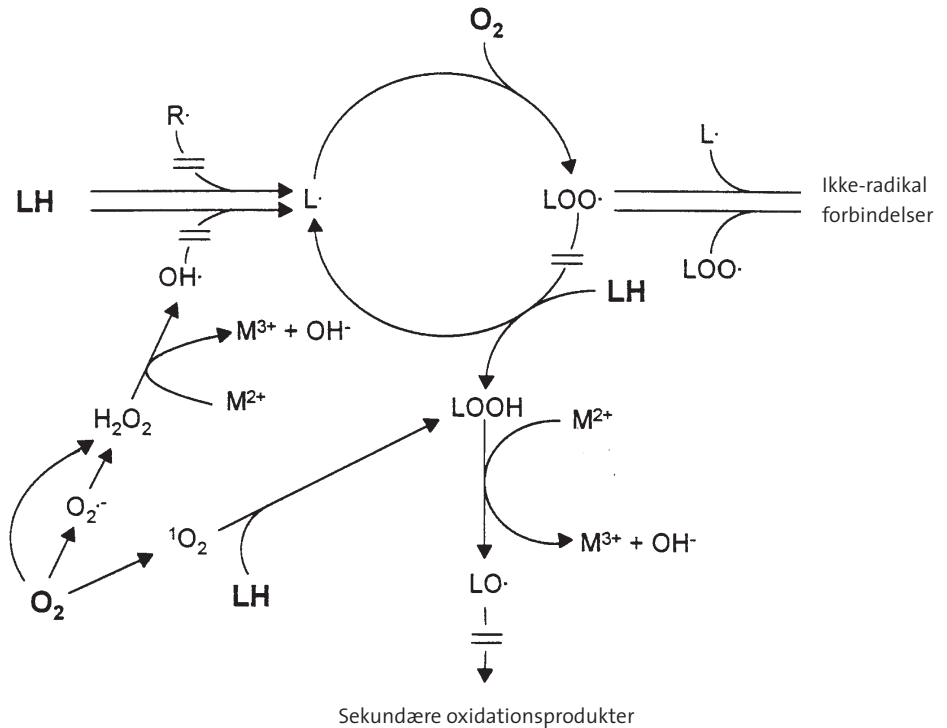
Oxygen har to uparrede elektroner. De uparrede elektroner gør oxygen magnetisk i modsætning til organiske forbindelser, hvor alle elektroner er parrede. Oxygen er med sine to uparrede elektroner i en triplet tilstand og kan ikke umiddelbart reagere med organiske molekyler, der befinder sig i en singlet tilstand, idet triplet og singlet er betegnelser for molekylernes spintilstande.



En særlig form for oxygen er i singlettilstanden. Singlet oxygen har elektronerne parrede og er både mere energirigt og særdeles reaktivt. Singlet oxygen dannes under indflydelse af lys og også ved stærkt energifrigivende kemiske processer, bl.a. af enzymer i kroppens forsvar mod infektioner. Singlet oxygen kan umiddelbart igangsætte oxidationsprocesser.

Oxygen kan også aktiveres af metalioner, som jerns og kobbers ioner, og af enzymer, der indeholder disse metalioner i enzymets aktive center. Ved denne aktivering dannes frie radikaler. Det beskrives i afsnit 3.1, hvordan frie radikaler dannes i kroppen.

Frie radikaler eller blot radikaler er molekyler med uparrede elektroner. For oxygen dannes radikaler, som superoxid anionen og hydroxylradikalet ved trinvis tilførsel af elektroner, se figur 2.1. Under forbrænding danner organiske molekyler radikaler med enkelte uparrede elektroner. Organiske radikaler og oxygenradikaler er særdeles reaktive. Især er hydroxylradikalet aggressivt, det dannes bl.a. i levende organismer, udsat for ioniseret stråling.



Figur 2.1: Oxidation af umættede fedtstoffer (LH; H er et hydrogenatom og L er forkortelse af resten af lipidet) kræver aktivering af ilt ( $O_2$ ). Lys kan aktivere ilt, hvorved der dannes singlet oxygen ( $^1O_2$ ), der direkte danner lipidhydroperoxider (LOOH). Enzymer og metalioner, som jern ( $M^{2+} = Fe^{2+}$ ), kan omdanne ilt til radikaler, der angriber de umættede og sårbare kulstofkæder i fedtstofferne. Herved igangsættes autooxidation, en kædeproces af radikaler med lipidradikaler (L·) og lipidperoxylradikaler (LOO·) som intermedieære, hvor antioxidanterne virker bremsende ved at indfange og deaktivere de aggressive radikaler (markeret med = i figuren). Hvis antioxidanterne mangler eller opbruges, løber oxidationen videre via alkoxyradikaler (LO·) til de sekundære oxidationsprodukter, og fedtstofferne bliver harske.

### 2.1.3 Sekundære lipidoxiderationsprodukter

Lipidhydroperoxider betegnes som primære lipidoxiderationsprodukter, da de dannes som første tegn på, at oxidation er i gang, og at antioxidanter ikke yder tilstrækkelig beskyttelse. For fødevarer gælder, at dannelse af lipidhydroperoxider ikke umiddelbart påvirker produktets smag og lugt. Ved kontrol af lipidholdige fødevarers kvalitet analyseres dog alligevel for indhold af peroxider, da højt indhold afslører uhensigtsmæssig opbevaring af f.eks. spiseolier. Et højt indhold af peroxider varslers ligeledes, at produktets smag og lugt vil ændre sig, da de primære oxiderationsprodukter let omdannes til sekundære lipidoxiderationsprodukter.

Sekundære lipidoxiderationsprodukter er især aldehyder og kulbrinter. Disse letflygtige forbindelser dannes ved spaltning af lipidhydroperoxider gennem metalionkatalyse, som er vist i figur 2.1, eller ved varmepåvirkning. Lugten af genopvarmet kyllingekød skyldes således især aldehydet hexanal. Harsk lugt og smag af planteolier og animalsk fedt skyldes igen andre sekundære lipidoxiderationsprodukter, der ofte er karakteristiske for det enkelte produkt, som det kendes fra lugten af harsk fiskeolie. Produktets fedtsyresammensætning bestemmer, hvilke sekundære lipidoxiderationsprodukter, der dannes ved oxidation, og blandt disse anses nogle for at være toksiske.

Måling af lipidhydroperoxider i blodet anvendes ved undersøgelse af oxidativt stress, og lipidhydroperoxiderne kan ligeledes i kroppen omdannes til sekundære lipidoxiderationsprodukter. En kulbrinte, der anvendes som markør for oxidativt stress, er således pentan, der kan påvises i udåndningsluften. Andre sekundære lipidoxiderationsprodukter reagerer med proteiner, og især gruppen af umættede aldehyder kan beskadige og krydsbinde proteiner.

### 2.1.4 Mættede og umættede fedtstoffer

Fedtstoffer eller lipider er vigtige i cellernes membraner og andre cellekomponenter, men tjener også til oplægning af energi i form af depotfedt i planter og dyr. Frigivelse af energi fra lipiderne sker ved oxiderationsprocesser. Lipiderne opdeles i mættede lipider, der er domineret af mættede fedtsyrer og umættede lipider, der indeholder stigende mængde af fedtsyrer med dobbeltbindinger. Polyumættet lipid indeholder mange fedtsyrer med flere dobbeltbindinger. Polyumættet lipid som fiskeolie og olie fra valnødder er mest udsat for oxidation, mens mættede lipider som drøvtyggers depotfedt er mindst udsat. Olivenolie er domineret af monumættet lipid og oxideres

med moderat hastighed. Oxidation af spiseolie og fedt kan erkendes som harskning, der udvikler ubehagelig smag og lugt. Fede fisk og fiskeolie bliver let harske, mens animalsk fedt er mere holdbart, og planteolier rangerer herimellem. Stigende grad af umættethed kræver stigende grad af beskyttelse mod oxidation.

### **2.1.5 Andre oxiderbare biomolekyler**

Ikke kun lipider oxideres. Proteiner krydsbindes ved oxidation, ligesom enzymer beskadiges og mister funktion. Arvemassen er ligeledes udsat for oxidativ beskadigelse som resultat af f.eks. bestråling eller dannelse af radikaler på anden måde (se afsnit 3.4.1). Livet, som vi kender det, balancerer mellem udnyttelse af oxygen til at generere energi og ødelæggelse af de nødvendige strukturer gennem løbsk oxidation. Antioxidanter er med til at sikre denne balance.

## **2.2 Antioxidanter i fødekæden**

Antioxidanter begrænser ilttingsreaktioner både i fødevarer og i vores krop. Kost anbefalingerne har været klare. Vi skal spise mere af det umættede fedt og mindre af det mættede fedt. Umættede lipider i fødevarer kræver beskyttelse af antioxidant for at hindre oxidation og harskning, som det kendes fra fede fisk, som makrel og stærkt umættede planteolier, som valnøddolie. Kostens fedtsyrefordeling påvirker vores stofskifte, og det blev i et dansk kostinterventionsstudie vist, at svinekød, der var gjort mere umættet gennem ændret fodring af grisene, gav anledning til større forbrug af E-vitamin i menneskekroppen end svinekød fra traditionelt opfodrede grise (4). Antioxidanter overføres i fødekæden, og det er vigtigt, at den mængde, vi indtager gennem kosten, er afstemt efter kroppens behov set i forhold til kostens sammensætning og kroppens øvrige belastning i form af fysisk aktivitet, rygning eller belastning i form af UV-lys eller radioaktiv bestråling. Med få undtagelser er de lavmolekylære antioxidant, der virker i vores krop, indtaget gennem kosten. De stammer fra planteriget og overføres ofte gennem flere trin i fødekæden, som det beskrives i afsnit 3.2.

### **2.2.1 C-vitamin**

Kemisk set hører askorbinsyre til kulhydraterne, se figur 2.2. Alle dyr, bortset fra primater som mennesket og nogle få andre dyr som marsvin (gnaveren), har enzymer, der til stadighed producerer askorbinsyre. Mennesket og de andre dyr, der ikke selv

producerer C-vitamin, har i evolutionen tabt et enkelt enzym, hvilket bevirker, at vi nu er afhængige af indtag gennem kosten. Frugt og grønt er til gengæld rige kilder til C-vitamin, og mennesket lærte sig at gemme frugt og kål til vintrene, og vikingerne bragte kvan med til de nordlige egne under landnamstiden. Ascorbinsyre anvendes industrielt til en række formål og fremstilles derfor syntetisk. Syntetisk askorbinsyre er kemisk set identisk med det i naturen forekommende.

### 2.2.2 E-vitamin

Betegnelsen E-vitamin bruges for 8 fedtopløselige planteindholdsstoffer med en chromanolring, se figur 2.2. Disse stoffer er fire homologe tokoferoler og fire homologe tokotrienoler, hver række med betegnelserne alfa-, beta-, gamma- og delta-. Alle 8 stoffer er antioxidanter.

Den biologiske aktivitet af E-vitamin anføres normalt i alfa-tokoferol ækvivalent (alfa-TE), som er lig med 1 mg R,R,R-alfa-tokoferol. Et mg af den syntetiske form, all-rac-alfa-tokoferol, har aktiviteten 0,74 alfa-TE. For anvendelse af enheden "international unit" (IU) baseret på all-rac-alfa-tokoferyl-acetat gælder at 1 IU = 0,67 alfa-TE (se ordforklaring ved E-vitamin).

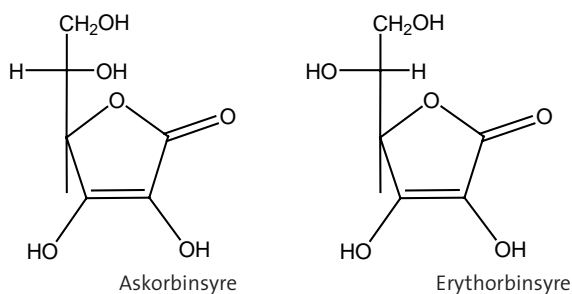
Betegnelsen all-rac henviser til tokoferolernes stereokemi (rumlige opbygning). Hver af de 4 homologe tokoferoler findes i 8 isomerer, hvoraf kun én af isomererne (med betegnelsen R,R,R) findes i naturen. Syntetisk alfa-tokoferol er derimod en blanding af de 8 isomerer, ofte i lige mængde, idet fordelingen dog er afhængig af fremstillingsmetoden.

I kosten findes tokoferoler i nødder, frø, planteolier, kornprodukter og brød. Fordelingen mellem alfa-, beta-, gamma- og delta-tokoferol afhænger af planteart, og befolkninger som den amerikanske, der spiser mange majs- og sojaprodukter, har et stort indtag af gamma-tokoferol, der nok er en antioxidant, men har ringere virkning som E-vitamin (5). Tokotrienolerne findes især i palmeolier, der har stor betydning som spiseolie i asiatiske lande.

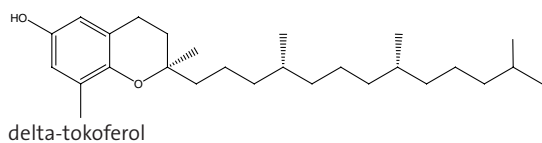
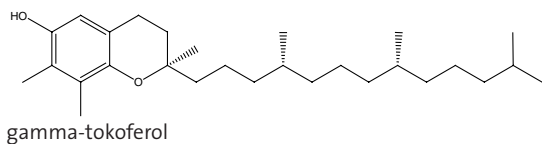
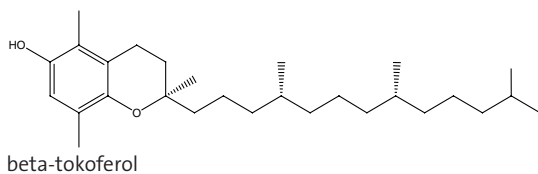
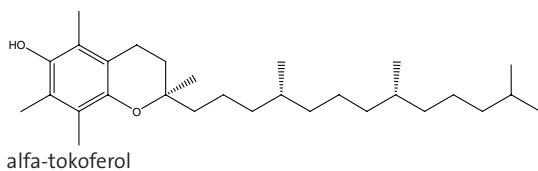
E-vitamin er vigtigt som tilsætning til dyrefoder i industrialiseret landbrug. Højtydende malkekøer har behov for ekstra E-vitamin, der også med fordel kan tilsættes svinefoder og kyllingefoder. Her anvendes syntetisk fremstillet E-vitamin i form af all-rac-alfa-tokoferol-acetat, der er kemisk forskelligt fra det naturligt forekommende.

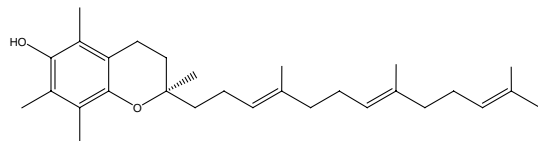
E-vitamin har været et populært kosttilskud, og både syntetiske præparater og præparater baseret på E-vitamin fra plantemateriale findes på markedet. Blandt naturprodukterne, der indbringer en væsentlig højere pris end de syntetiske, har også blandinger af alfa-, beta-, gamma- og delta-tokoferol været tilgængelige.

(A)

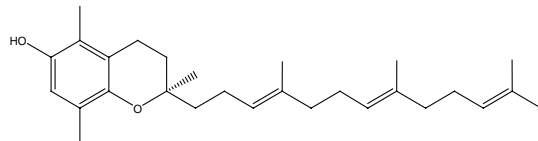


(B)

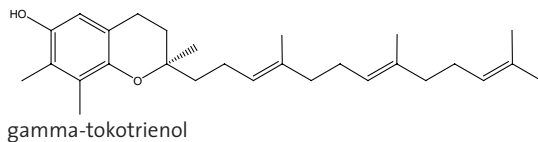




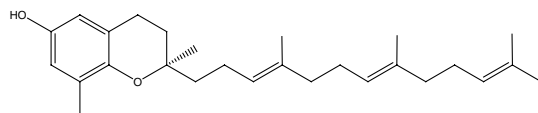
alfa-tokotrienol



beta-tokotrienol



gamma-tokotrienol



delta-tokotrienol

Figur 2.2. Vitaminantioxidanter (A) askorbinsyre sammenlignet med den optiske isomer, erythorbinsyre (isoaskorbinsyre), der anvendes som antioxidant i fødevarer, men ikke har C-vitaminvirkning. (B) de 4 homologe tokoferoler og tokotrienoler. Hver af tokoferolerne findes i 8 optiske isomerer, således er syntetisk alfa-tokoferol en blanding af de 8 former, i naturen findes kun én.

### 2.2.3 Ikke-vitaminantioxidanter

Karotenoider har vigtige beskyttende funktioner i planternes fotosyntese, hvor de deaktiverer singlet oxygen og frie radikaler. De overføres i fødekæden, hvor de ofte afsløres af deres intense farver. Astaxanthin dannes således i fytoplankton i kolde have og kan følges fra krill til rejer og andre skaldyr og giver også laksens muskler den røde farve. Mennesket har behov for to karotenoider til indlejring i den gule plet i øjet, hvor zeaxanthin og lutein fra grønne planter yder nødvendig beskyttelse mod oxidativt stress fremkaldt af lyset. Betydningen af andre karotenoider er meget omdiskuteret, men lycopen fra tomater har i stigende grad været i fokus i sygdomsforebyggelse. En række karotenoider, som beta-karoten fra gulerødder og alfa-karoten fra palmeolie, omdannes i vores krop til A-vitamin og er således vigtige pro-vitaminer.

Absorption af karotenoider afhænger meget af kostens øvrige sammensætning, men et stort indtag kan lejlighedsvis iagttages som gulfarvning af huden.

Den store gruppe af plantefenoler viser også meget forskellig optagelse fra kosten. Plantefenolers antioxidative virkning har hyppigt været demonstreret i fødevarer, hvor især ekstrakt af rosmarin finder udbredt anvendelse (6).

Flavonoider fra frugt og grønt og catechiner fra grøn te udskilles hurtigt og har tilsyneladende kun korttidseffekt i kroppen (7).

### **2.3 Antioxidanters virkningsmekanisme**

Antioxidanternes virkning kendes mest for beskyttelse af lipider mod oxidation, hvor de kan forhindre igangsætning af oxidationen eller bremse dens videre udbredelse, se figur 2.1.

Fødevarerholdbarhed er ofte begrænset af oxidation, og der er udviklet en række afprøvningsmetoder, der kan anvendes til forudsigelse af fødevarers holdbarhed. Mange fødevarer tilsættes antioxidant for at forlænge holdbarheden. Valg af korrekt antioxidant afhænger af det konkrete produkt, og i nogle produkter er vandopløselige antioxidant bedst, i andre er det de fedtopløselige.

#### **2.3.1 Harskning og nølefasen**

Fedtstoffer er ofte holdbare i længere tid, hvorefter kvalitetsforandringer i form af harskning sætter voldsomt ind. Perioden, hvor kvalitetsændringer ikke kan erkendes, benævnes nølefasen. Antioxidanter kan beskytte de umættede lipider i fedtstoffet mod iltning ved at deaktivere jernioner og kobberioner, som ellers igangsætter radikalprocesserne, se figur 2.1. Effektiv deaktivering sker ved kompleksbinding, som det kendes fra anvendelse af fosfater og for stoffet EDTA, der noget kontroversielt også har været foreslået til at bremse åreforkalkning hos mennesker. Plantefenoler, som flavonoider, binder ligeledes metalioner effektivt. I vores krop findes specifikke proteiner til opmagasinering og transport af metalioner som jern. Bundet i disse proteiner kontrolleres metalionernes evne til at igangsætte oxidationsprocesser. Forhindring af igangsættelse af lipidoxidation kan også ske ved deaktivering af singlet oxygen, og her er karotenoiderne særdeles effektive.



### 2.3.2 Kædebrydende antioxidanter

Alfa-tokoferol er et eksempel på en egentlig kædebrydende antioxidant, der ved at donere et hydrogenatom til radikaler i lipidernes autooxidation bryder kæden, som markeret i figur 2.1. Den afgørende reaktion er:



Her er  $\varphi\text{-OH}$  en fenol som alfa-tokoferol, der omdanner et lipidperoxyradikal (LOO) til et lipidhydroperoxid (LOOH) og selv bliver til et mindre reaktivt fenoxyradikal ( $\varphi\text{-O}\cdot$ ), der ikke bringer kædeprocessen videre. Fenoler, herunder plantefenoler, og måske karotenoider, virker også ved at reagere med andre radikaler i initieringsfasen.

Det karakteristiske forløb med en nølefasen opstår, fordi oxidationen bremses, så længe der er antioxidanter til stede. Når de er opbrugt, er der ingen bremse på processerne mere, og de forløber med stigende hastighed med voldsom effekt på et produkts kvalitet. Forholdene er mere komplicerede i vores krop, som det beskrives i afsnit 3.2.

### 2.3.3 Antioxidative enzymer

Enzymer med antioxidant effekt virker ved at bortskaffe aktiverede former for oxygen som superoxid-anion-radikalet, hydrogenperoxid eller lipidhydroperoxid (se kapitel 3). Især har ubalance i funktion af enzymet superoxiddismutase (SOD) været knyttet til sygdomsudvikling, se afsnit 3.3.

### 2.3.4 Synergi mellem antioxidanter

Askorbinsyre virker i vandfase og kan opfange radikaler, der ellers vil angribe lipiderne og formodentlig også ved at regenerere alfa-tokoferol i grænselag mellem lipid og vand som ved cellemembraner. Denne regenerering er vigtig for den levende organisme, da alfa-tokoferol i cellemembranerne ellers hurtigt vil blive brugt op. Kostintervention med kombinationer af alfa-tokoferol og askorbinsyre har da også været brugt for at undersøge denne vekselvirkning og påvise synergistiske effekter.

## **2.4 Antioxidativ kapacitet: In vitro måling**

Der findes en lang række analysemetoder til at bestemme vitaminindholdet i vore fødevarer, og ofte er de enkelte produkter deklareret med indhold af E-vitamin og C-vitamin. Andre stoffer med antioxidant effekt kan angives som det totale indhold af fenoliske forbindelser.

### **2.4.1 Deaktivering af frie radikaler. Kommercielle kits**

Da det ofte er svært ud fra indholdet af antioxidant at vurdere den antioxidative kapacitet i et produkt, er der udviklet en række metoder til at bestemme, hvor godt et planteekstrakt, som kunne anvendes som naturlig antioxidant til et produkt, evner at deaktivere frie radikaler. Disse metoder bygger på tilsætning af relativt stabile radikaler eller direkte dannelse af radikaler. Denne evne til at deaktivere frie radikaler kan have betydning for produktets egen oxidative stabilitet, men at skønne herfra til, hvordan effekten vil være i den menneskelige organisme, er næppe videnskabeligt begrundet (6). De fleste test bygger da også på radikaler, der ikke naturligt indgår i vores stofskifte. Til denne gruppe hører også de målesystemer i form af kits, der markedsføres til brug i forbindelse med styrketræning med opfordring til at følge den antioxidative kapacitet af blodet i forbindelse med belastning af kroppen.

### **2.4.2 Oxygenforbrug**

Radikalprocesser er vigtige i lipidoxidation. Det er dog næppe tilstrækkeligt at måle på en fødevarers eller et kosttilskuds evne til at deaktivere radikaler med henblik på at forudsige effekten i den menneskelige organisme, selvom den videnskabelige litteratur med dette enkle budskab er mangfoldig. Som minimum bør der i systemer til vurdering af potentielle antioxidant være et oxidationssubstrat, altså noget der kan oxideres. Dette vil typisk være et umættet lipid, hvor hastigheden for oxygenforbrug kan måles uden og med tilsat ekstrakt eller stof, man ønsker at undersøge.

Der er to aspekter af antioxidant i kosten. Antioxidanter har afgørende betydning for fødevarers holdbarhed og kvalitet. Måling af antioxidant kapacitet alene kan ikke forudsige et produkts holdbarhed, det skal afprøves ved lagring. Antioxidanter er også vigtige ernæringsmæssigt, men den helbredsmæssige effekt kan endnu mindre forudsiges ud fra måling af antioxidant kapacitet. Det skal undersøges ved kostintervention.

## 3. Oxidativt stress og frie radikaler

### 3.1 Oxidativt stress: Dannelse af frie radikaler i kroppen

Frie radikaler og reaktive oxygenforbindelser dannes hele tiden i levende organismer. For det første er alle nødvendige betingelser til stede, som beskrevet i kapitel 2. Levende organismer indeholder overgangsmetaller og andre redoxaktive forbindelser, som kan tage del i én-elektronoverførsler. De udsættes også for ioniserende stråling og lys fra omgivelserne, og der er flere andre kilder til radikaler, som det vil blive beskrevet. For det andet indgår komponenter, der let oxideres, som umættede fedtstoffer og svovlforbindelser, i livsnødvendige strukturer, og mange vævs- og kropsvæsker er mættet med oxygen. Dannelsen af radikaler i kroppen er derfor helt uundgåelig.

#### 3.1.1 Frie radikaler fra cellens energistofskifte

I cellen opretholdes elektriske potentialeforskelle, der anvendes til at drive energi-krævende reaktioner. I mitokondrierne produceres den største del af cellens energi gennem elektrontransportkæden, hvor elektroner passerer gennem en række proteiner for til sidst at reducere oxygen. Herved drives dannelsen af energi til cellens stofskifte. Mange af disse processer er én-elektronoverførsler mellem centre i proteinerne, hvor der sidder overgangsmetaller, og hvor der kan opstå læk af radikaler fra elektrontransporten.

En række enzymer er også kilder til radikaldannelse. Nogle er involveret i dannelsen af signalstoffer i cellen, andre er nødvendige for at omdanne giftstoffer til mindre giftige forbindelser, der lettere kan udskilles. Det er kendt, at der kan være et betydeligt læk af radikaler fra disse processer, så der opstår peroxiddannelse i nærheden af jernholdige proteiner (8). Især visse alkoholinducerede enzymer er kendt for at give anledning til lokalt oxidativt stress som følge af radikaldannelse (9;10). Dette medvirker til de kroniske skader fra alkohol.

#### 3.1.2 Naturligt forekommende forbindelser ved oxidativt stress

Hydrogenperoxid regnes med til de reaktive oxygenforbindelser, men har en ikke ubetydelig koncentration overalt i kroppen. Hvis denne koncentration øges, kan det

lede til programmeret celledød (apoptose) som følge af oxidativt stress (11). Hydrogenperoxid er med andre ord en fast komponent overalt i organismen, selvom stoffet sammen med superoxid-anion-radikal eller sammen med overgangsmetaller kan medføre dannelse af skadelige radikaler.

Nitrogenoxid (NO) er et nitrogencentreret radikal, som produceres og anvendes i organismen som signalstof, både i nervesystemet og i blodkarvæggene i forbindelse med blodtryksregulering. Radikalet transporteres dog ikke frit, men bundet til thiolere i specielle transportproteiner (som S-nitrosoforbindelser). I fri form nedbrydes nitrogenoxid på få sekunder og høje koncentrationer er meget giftige.

### **3.1.3 Reaktive oxygenforbindelser i forsvaret mod mikroorganismer**

Som led i forsvaret mod mikroorganismer producerer de hvide blodlegemer reaktive oxygenforbindelser og andre reaktive kemiske forsvarsstoffer, herunder superoxid-anion-radikal, hydrogenperoxid og hypochlorit. Deres skadevirkninger i vævet kender vi alle som rødmen og svien i et betændt område. Langvarige inflammationstilstande som inflammatorisk tarmsygdom, leverbetændelse og betændelse i karvæggene kan øge risikoen for kronisk sygdom som kræft eller hjerte-kar-lidelser. Mangel på inflammatorisk reaktion fra organismen kan derimod føre til alvorlig akut infektion. Reaktive oxygenforbindelser udnyttes således i organismens eget forsvar mod mikroorganismer, men kronisk påvirkning kan sandsynligvis medvirke til alvorlige skader på organismen selv.

## **3.2 Kroppens antioxidantforsvar**

Til forsvar mod de mange radikaler, der hele tiden dannes i kroppen, findes der et kompleks af forsvarsmekanismer, hvoraf nogle er generelle, mens andre er specialiseret til at beskytte bestemte strukturer i cellerne. Komponenterne i dette forsvarssystem kan opdeles i det enzymatiske forsvar, antioxidanterne og tilpasningssystemerne. Det sidste sikrer, at kroppen kan skrue op og ned for forsvaret efter behov. Disse komponenter spiller naturligvis sammen, men vil i det følgende blive beskrevet hver for sig.

### 3.2.1 Antioxidative enzymer

Der findes en hel del enzymer, hvis primære opgave er at bortskaffe radikaler eller nedbryde forbindelser, der kan lede til dannelse af radikaler. Som beskrevet i kapitel 2 er de fleste radikaler meget reaktive, og de mest reaktive radikaler som hydroxylradikalet, reagerer så hurtigt, at enzymer ikke kan virke i forsvaret mod dem. Superoxid-anion-radikal er ikke så reaktivt og kan opnå koncentrationer, der kan påvirkes enzymatisk. Superoxiddismutaserne (SOD) kan omdanne superoxid-anion-radikal til hydrogenperoxid og oxygen. Dannelsen af hydrogenperoxid medfører, at SOD kan opfattes som såvel et antioxidantivt som et prooxidativt enzym. Dette støttes af, at transgene mus med overexpression af forskellige superoxid dismutaser har øget beskyttelse mod høje oxygenkoncentrationer (12) og hudkræft (13), men har øget sygelighed i form af nerveskader og andre kræftformer (14). SOD skal fungere sammen med andre forsvarsenzymer som katalase eller peroxidaser, der bortskaffer hydrogenperoxid. Der findes mange forskellige peroxidaser i de fleste celler. De nedbryder organiske peroxider under anvendelse af glutathion, der er en af cellens egne antioxidant. En tilsvarende funktion har thioredoxinreduktaserne. De anvender blot thioredoxin som antioxidant og kan derved modvirke oxidative skader på en række komponenter i cellen.

### 3.2.2 Kroppens egne antioxidant

Kroppens egne antioxidant er glutathion, thioredoxin, ubiquinon ( $Q_{10}$ ) og proteiner. Som allerede nævnt anvendes glutathion og det lille protein thioredoxin som ko-faktorer for antioxidantende enzymer. De kan dannes i de fleste celler og er således endogene antioxidant, og de kan gendannes enzymatisk efter oxidation. Ubiquinon ( $Q_{10}$ ) er også en vigtig endogen antioxidant, der er specialiseret til at indgå i elektrontransportkæden i mitokondrierne. De endogene antioxidant kan også fungere som antioxidant uden enzymer. I proteinerne findes mange svovlholdige grupper, der let oxideres, så de udgør en væsentlig del af det antioxidantive forsvaret i celler og i mange vævsvæsker. Ud over disse komponenter kan man også betragte plasmaalbumin og muligvis andre proteiner, der forekommer i høje koncentrationer, som et bolværk mod reaktive radikaler. Endelig er der en såkaldt sekundær antioxidantiv aktivitet i de proteiner, der binder og transporterer overgangsmetallerne i organismen, så de ikke kan sætte radikalreaktionerne i gang. Det gælder f.eks for ceruloplasmin, der binder kobber og for ferritin og hæmosiderin, der binder jern.

### **3.2.3 Antioxidanter fra kosten**

En del af de antioxidanter, som indgår i forsvaret mod radikaler og andre reaktive oxygenforbindelser kan ikke dannes i organismen, men er vitaminer eller har vitamin-karakter, idet de må tilføres udefra. De vigtigste af disse exogene antioxidanter er askorbat (C-vitamin) og alfa-tokoferol (E-vitamin). Lutein og zeaxanthin regnes også til denne gruppe, da stofferne opkoncentreres i dele af nethinden og i andre strukturer i kroppen. Fælles for disse antioxidanter er, at der er udviklet specifikke systemer til at optage, transportere, opkoncentrere eller enzymatisk gendanne dem efter oxidation. Der findes et utal af andre forbindelser i kosten, som er reducerende, og derfor potentielt kan virke som antioxidanter, men det er i mange tilfælde usikkert, om de indgår i vores antioxidative forsvar og kan fungere som antioxidanter i menneskekroppen.

### **3.2.4 Reaktion på oxidativt stress**

Det antioxidative forsvar, der udgøres af enzymer og endogene antioxidanter er ikke fastlåst, men kan tilpasse sig ændringer i niveauet og arten af oxidativt stress. Direkte sollys medfører f. eks. et betydeligt oxidativt stress i huden og fører til øget dannelse (induktion) af antioxiderende enzymer foruden reparationsenzymer og enzymer involveret i dannelsen af det lysabsorberende melanin. Vi har molekylære sensorer for forskellige typer oxidativt stress, som kan aktiveres, hvorved signaler overføres til cellekernen. Her medfører de øget aflæsning af gener, der koder for proteiner til enzymatisk beskyttelse, reparation af skadede cellestrukturer samt forebyggelse af nye skader og senvirkninger. Disse systemer og signalveje er endnu ikke fuldt kortlagt. Det er dog klart, at mange forskellige former for oxidativt stress kan udløse et øget cellulært forsvarsberedskab. Det er også påvist, at nogle syntetiske og naturlige antioxidanter i sig selv udløser dette forsvar, muligvis fordi de som redoxaktive stoffer tillige fungerer som pro-oxidanter i cellen.

## **3.3 Ubalancer i antioxidantforsvaret**

### **3.3.1 Læk af frie radikaler**

Som omtalt ovenfor udnytter mennesket, ligesom mange andre organismer med elektrontransportkæden, den latente energi, der ligger i at reducere oxygen under forbrænding af føden. Mitokondrierne er de reaktorer, der står for denne del af ener-

giproduktionen, men der er et stadigt læk af oxygenradikaler fra denne proces, der kan medføre skader, hvis ikke de opfanges af antioxidanter. Der findes også andre oxygenforbrugende enzymatiske reaktioner, der har et betydeligt læk af radikaler, bl.a. peroxidaserne og enzymerne i forsvaret mod fremmedstoffer. Herudover foregår der en vis dannelse af radikaler under optagelse og transport af oxygen, såvel inden for som uden for cellerne, og der dannes radikaler som følge af transport og funktion af metaller, som jern og kobber i forskellige proteiner.

### **3.3.2 Fødevarer med højt antioxidantindhold og sygdomsforebyggelse**

Flere oversigtsartikler har gennem de seneste 30 år peget på en mindsket risiko for kræft, hjerte-kar-sygdomme og andre degenerative sygdomme hos personer med et højt indtag af frugt, grønt og andre plantebaserede fødevarer, herunder fuldkornsprodukter. Som følge af det store bidrag fra disse fødevarer til indtaget af C- og E-vitamin, karotener og selen blev det tidligt foreslået, at virkningen af disse stoffer som antioxidanter var årsag til forebyggelsen. Denne hypotese blev siden udvidet til også at omfatte mange andre planteindholdstoffer, der er antioxidanter i planterne. Herved var der skabt en sammenhængende hypotese mellem cellebeskadigende virkninger af radikaler og forebyggende virkninger af antioxidanter fra frugt og grønt og andre vegetabilier.

Dette igangsatte et stort antal forskningsprojekter, der gik ud på at påvise antioxiderende virkninger af vitaminer og andre planteindholdsstoffer i biologiske systemer, herunder celler, dyr og mennesker. Dette krævede udvikling af metoder til at påvise oxidative skader i biologiske prøver (biomarkører) og til at undersøge det antioxidative forsvar. Der blev også igangsat forsøg med øget indtag af antioxidanter blandt personer med en øget risiko for kroniske sygdomme, bl.a. hos rygere, tidligere kræftpatienter og asbestudsatte arbejdere (se kapitel 6).

### **3.3.3 Frie radikaler og kronisk sygdom**

Øget dannelse af radikaler er knyttet til en række sygdomstilstande som kroniske betændelsestilstande, hjerte-kar-lidelser og kræft.

I udviklingen af åreforkalkning fører ophobning af oxideret Low-Density Lipoprotein (LDL), til rekruttering af hvide blodlegemer (makrofager), der ved overbelastning med oxideret LDL aflejres som såkaldte skumceller under dannelsen af stadig tyk-

kere aflejringer. Øget dannelse af stoffet homocystein, der er en mulig selvstændig risikofaktor for hjerte-kar-sygdom, kan ligeledes føre til oxidativt stress i karvæggene. Herved kan der indirekte skabes forstyrrelser i dannelsen af nitrogenoxid, der på samme tid er et frit radikal og et vigtigt signalstof i reguleringen af blodtryk. Flere andre processer, der involverer radikaldannelse, kan udløses af denne ubalance i karvæggene, så der opstår et selvforstærkende syndrom af virkninger. Dette kompleks af reaktioner kan tillige medvirke til at sænke følsomheden for insulin. Radikaldannelsen er derfor involveret på flere niveauer i risiko for udvikling af hjerte-kar-sygdom og for type 2-diabetes. Oxidative modifikationer i DNA kan medføre ændringer i cellens arvemasse, der kan øge risikoen for kræft. Endvidere kan oxidativt stress fremme udviklingen af celleforandringer, som yderligere øger risikoen for kræft. Oxidativt stress har således flere mulige roller i kræftudvikling.

De komplekse sygdomstilstande fører i sig selv også til øget dannelse af reaktive oxygenforbindelser. Det kan derfor ikke sikkert afgøres, om radikalerne er en følge af sygdommen, eller om de er en af årsagerne, og det har endnu ikke kunnet vises utvetydigt med biomarkørerne, om et øget oxidativt stress øger risikoen for kronisk sygdom. Hertil behøves en række metoder, der beskrives i det følgende afsnit. De klare teoretiske forudsætninger for en rolle af reaktive oxygenforbindelser i kronisk sygdom har naturligt affødt hypotesen om, at antioxidanter kunne tænkes at forebygge sygdommene, den såkaldte antioxidanthypotese. Mange undersøgelser beskæftiger sig derfor med at finde metoder til at påvise radikalskader i blod eller andre prøver. Med disse metoder undersøges, om øget indtag af antioxidanter sænker oxidative skader i organismen, eller om en øget forekomst af disse skader tidligere i livet har forbindelse til øget risiko for senere sygdom.

### **3.4 Forekomst af oxidative skader**

#### **3.4.1 Markører for oxidativ skade**

Reaktive oxygenforbindelser kan medføre kemiske ændringer af biologiske strukturer, herunder membraner, proteiner og kernemateriale. I mange tilfælde medfører disse ændringer, at den pågældende struktur ikke længere kan fungere korrekt, og der tales derfor om oxidative skader.



Nogle strukturer, som polyumættede fedtsyrer, DNA-basen deoxyguanosin, og aminosyrerne methionin, cystein og lysin, er mere følsomme end andre. Der er derfor ofte ændringer i netop disse kemiske strukturer i cellerne, og de har af denne grund været genstand for udvikling af metoder til påvisning af biomarkører som udtryk for oxidative skader.

Da oxidativt modificerede biologiske strukturer ofte nedbrydes eller repareres, bliver måling af dem et udtryk for balancen mellem deres dannelse og deres nedbrydning. Ingen af de eksisterende metoder er perfekte, så der udestår stadig problemer med at bestemme oxidative skader.

#### **3.4.1.1 DNA-skader**

Reaktive oxygenforbindelser kan skade DNA på mange måder, og skader på DNA regnes for en forudsætning for udvikling af kræft. Oxidativ omdannelse af deoxyguanosin er formentlig den hyppigst forekommende skade i DNA. Oxidative skader i DNA kan repareres i cellen, således at de modificerede baser frigives og udskilles. Måling af skader på DNA eller reparationsprodukter i urin er derfor hyppigt anvendte markører for oxidativ DNA-skade. Begge lider under en række analytiske og fortolkningsmæssige problemer. Reaktive oxygenforbindelser kan også medføre brud på DNA-strengen, og der findes en særlig metode, den såkaldte kometmetode, der både kan bruges til måling af strengbrud og til måling af oxidativ skade på DNA. Metoden er meget anvendt, men resultaterne stemmer ikke helt overens med de direkte målinger af oxidative skader, så også her er der stadig problemer med metoderne.

#### **3.4.1.2 Oxidation af fedtstoffer**

Reaktive oxygenforbindelser medfører oxidation af umættede fedtsyrer, hvilket som beskrevet i kapitel 2, fører til nye radikaler og flere reaktive oxygenforbindelser, så processen er selvforstærkende og leder til harskning.

Antioxidanter er særlig vigtige for forebyggelsen af disse processer, og oxidative skader i fedtstoffer har derfor særlig interesse. Som allerede beskrevet dannes der bl.a. aldehyder og pentan som resultat af denne harskning, og disse sekundære oxidationsprodukter er derfor ofte anvendt som markører.

Fosfolipider har særlige nedbrydningsprodukter, isoprostaner, der regnes blandt de bedste markører for lipidoxidation. En af de mest anvendte markører er oxidation af LDL isoleret fra blodprøver. Markørens egnethed er meget debatteret, fordi der måles modstandsdygtighed over for en belastning, der foregår uden for kroppen, men resultaterne er ofte ganske konsistente på tværs af undersøgelserne.

#### **3.4.1.3 Proteinoxidation**

Markører for oxidation af proteiner anvendes ikke så ofte. De fleste proteiner ændrer form, når de beskadiges oxidativt, og der vil derfor være en tendens til, at de hurtigt fjernes af proteaser, der overvåger tilstedeværelsen af fremmede proteiner i kroppen. Oxidation af proteiner er dog direkte involveret i sygdomme i øjets linse, og ændringer i lipoproteiner er også involveret i deres fjernelse fra blodbanen.

Der er til stadighed en vis tilstedeværelse af oxiderede aminosyrer i kroppens proteiner, og der findes markører for generel proteinskade samt for tilstedeværelsen af oxiderede aminosyrer. Det vides ikke, om disse markører er udtryk for en ligevægt, eller om de repræsenterer modifikationer, der ikke kan fjernes af proteaserne, og som derfor er udtryk for den ophobede oxidative skade over proteinets normale levetid, et mål for det gennemsnitlige oxidative stress over for proteinet.

#### **3.4.2 Markører for antioxidant status**

Som navnet antyder, eksisterer der et antal markører, der udtrykker en balance eller status, typisk i blodplasma eller en anden vævsvæske. Dette svarer til de metoder til analyse af fødevarer, der er beskrevet i afsnit 2.4.

##### **3.4.2.1 Antioxidativ kapacitet**

Der er udviklet mange metoder til at bestemme den samlede kapacitet af alle 'antioxidanter' i blodplasma og andre legemsvæsker. Alle baserer sig på et belastningsprincip, hvor en plasmaprøve tilsættes én-elektron reaktant, hvorefter reaktionen måles med en eller anden indikator, oftest en farveændring eller et direkte målt oxygenforbrug. Metoderne er ofte ganske velegnede til at vise tilstedeværelsen af antioxidant kapacitet, men resultaterne af de forskellige metoder stemmer ikke altid overens, og der er i mange tilfælde ikke overensstemmelse mellem oxidative skader i et biologisk system og antioxidant kapacitet målt med disse metoder.

### 3.4.2.2 Antioxidative enzymer

De antioxidative enzymer er allerede omtalt (afsnit 3.2.1), og målingen af deres aktivitet i en biologisk struktur, som leveren eller i røde blodceller, kan give et udtryk for strukturens forsvarsevne mod reaktive oxygenforbindelser og især mod peroxider. Det er kendt, at genetiske defekter i visse antioxidative enzymer kan øge risikoen for bestemte kræftformer eller for hjerte-kar-sygdomme, og dette giver indirekte evidens for, at oxidationsprocesser kan bidrage til udviklingen af kronisk sygdom.

### 3.4.2.3 Vævs-koncentrationer af antioxidanter

De endogene antioxidanter findes som regel i en bestemt koncentration, som er karakteristisk for de forskellige biologiske strukturer. Dette gælder f.eks. for kroppens egne antioxidanter, herunder glutathion, ubiquinon ( $Q_{10}$ ) og thioredoxin. Som allerede beskrevet kan visse belastninger dog føre til ændringer i koncentrationerne, således at evnen til at modstå yderligere belastninger ændres.

$Q_{10}$  sælges som kosttilskud.  $Q_{10}$  optages dårligt og fordeles ikke særlig godt i organismen, måske fordi de fleste celler selv er i stand til at producere det. Glutathion og thioredoxin syntetiseres ligeledes i de fleste celler. De er ikke udbredt i kosttilskud.

Blandt andre antioxidanter, vi optager fra kosten, omtales vitaminerne C og E i afsnit 4.1 og 4.2. For andre antioxidanter gælder, at de fleste planter gennem evolutionen har udviklet stoffer, der er specielt tilpasset deres egne biologiske strukturer. Således er de mange tusinde polyfenoler og mange hundreder karotenoider vigtige i beskyttelsen af plantecelle væg og kloroplaster i forskellige planter mod skader fra sollys og andre kilder til oxidativt stress.

Antallet af kemisk forskellige antioxidanter i planter er således meget stort. De fleste af disse stoffer optages ikke særlig godt fra kosten, de har en meget kort halveringstid, og de udskilles aktivt med energiforbrugende processer. Ud fra en evolutionsbetragtning tyder det ikke på, at de har funktioner for vores modstandsdygtighed over for oxidativ belastning. Deres tilstedeværelse i kroppen medfører derimod en øget dannelse af forsvarsenzymer, som er typisk for reaktioner mod giftstoffer.

Billedet kompliceres imidlertid af, at netop induktion af afgiftnings- og andre forsvarsenzymer er nært knyttet til en øget modstandsdygtighed over for kræftfremkaldende

stoffer. Det kan derfor ikke udelukkes, at denne gruppe af ikke-essentielle antioxidanter har betydning for sygdomsforebyggelse hos mennesker, fordi de som svage giftstoffer aktiverer kroppens forsvar, men det er ikke klarlagt, om de også kan være involveret direkte som antioxidanter.

### **3.4.3 Fortolkning af biomarkører**

Det er vigtigt at understrege, at biomarkører for oxidativ skade eller for antioxidativt forsvar ikke kan betragtes som risikomarkører for sygdom. Der mangler velunderbyggede undersøgelser, hvor en befolkningsgruppe er fulgt med hensyn til sygdomsrisiko efter, at den forud er blevet undersøgt ved måling af disse markører.

Derimod foreligger der en del undersøgelser, der sammenholder indtag af rene antioxidanter med markører for antioxidanten, se kapitel 4 og 5. Undersøgelser med hele fødevarer er vanskelige at fortolke, da deres sammensætning ofte er så kompleks, at det vanskeligt kan afgøres, hvad der ligger bag en mulig antioxidativ virkning. Grøn te, frugt og grøntsager er de mest hyppigt undersøgte fødevarer. Grøn te er meget rig på visse plantefenoler (se afsnit 5.1).

Samlet kan man sige om undersøgelserne af frugt, grønt og ekstrakter af disse, at der ofte er påvist effekter på markører for oxidativ skade, men at det kun er for lipidoxidation, at der er gentagne og samstemmende resultater. Det er ikke kendt, hvilke stoffer i frugt og grønt, der forårsager denne virkning, og det er som sagt heller ikke kendt, om et sænket niveau af lipidoxidation fører til en lavere sygdomsrisiko. Dette er med andre ord et forskningsfelt i udvikling, hvor der endnu ikke kan konkluderes endeligt.

# 4. Vitaminantioxidanter

## 4.1 C-vitamin

### 4.1.1 Forekomst, dannelse og funktioner

C-vitamin er L-askorbinsyre, der ved fysiologisk pH findes som askorbat. Askorbinsyre er et hyppigt anvendt tilsætningsstof, ofte i form af salte som natriumaskorbat eller i form af estre af fedtsyrer. Disse stoffer omdannes til askorbinsyre i maven. Endelig findes askorbinsyre som et kompleks med visse indolforbindelser i kålplanter i form af askorbigen, der som navnet antyder, også frigør askorbinsyre efter indtagelse.

Askorbinsyre er ikke symmetrisk, og den isomere form, erythorbinsyre (iso-askorbinsyre), tilsættes også maden som antioxidant, men har ikke C-vitamins biologiske effekter (se figur 2.2).

Askorbinsyre forekommer i høj koncentration i mange frugter og grøntsager. Især citrusfrugter, grøntsager og kartofler er vigtige C-vitaminkilder i den danske kost, men vi ved fra tidligere tider, at rigelig tilgang til fersk kød giver tilstrækkelig med C-vitamin til at undgå mangelsygdommen skørbug.

De fleste pattedyr kan syntetisere askorbinsyre. Primater, inklusive mennesket, er en af undtagelserne, og marsvinet (gnaveren) er en anden. Da vi har behov for askorbat til en række enzymprocesser, bl.a. i syntesen af bindevæv, er stoffet essentielt og har vitaminstatus. Alvorlig mangel på C-vitamin medfører skørbug, som er karakteriseret ved blødende slimhinder, træthed, ledsår og i alvorlige tilfælde livstruende blødninger. Indtaget af C-vitamin i Danmark er 115 mg/dag pr. 10 MJ, og det anbefalede indtag i de nordiske lande af C-vitamin er 75 mg/dag til voksne mænd og kvinder og 30-50 mg/dag til børn i forskellige aldersgrupper fra 2-13 år (15).

C-vitamin optages meget effektivt fra mave-tarm-kanalen ved indtagelser op til ca. 100 mg/dag, hvor kropsdepoterne fyldes helt op. Ved omtrent denne dosis begynder askorbat også at udskilles i urinen. Ved høje doser på 250-1.000 mg/dag optages en stadig mindre andel af den tilførte askorbat fra mave-tarm-kanalen og udskillelsen

øges, således at plasmakoncentrationen fastholdes omkring 50-60 mM. Ved ekstremt høje doser kan plasmakoncentrationen øges med yderligere 30-50 %.

Ascorbat er vandopløseligt og findes i alle væv og væsker i varierende koncentrationer. De enzymer, der anvender askorbat som ko-faktor, bruger det i elektrontransporten. Der er otte kendte askorbatafhængige enzymer, heriblandt tre, der er vigtige for dannelsen af bindevæv, og som er vigtige for dets stabilitet og holdbarhed. Det er svigt af disse enzymer, der er væsentlige for mangelsymptomerne.

#### **4.1.2 C-vitamin som antioxidant i organismen**

Ascorbat er en effektiv elektrondonor og er i stand til at afgive én eller to elektroner. Det reagerer spontant med mange oxiderende stoffer i én- eller to-elektronreaktioner, herunder med frie radikaler, hypoklorit, jern(III) og nitrosaminer. Det har derfor en væsentlig betydning som beskytter af vigtige strukturer som membraner, proteiner og DNA, og virker som antioxidant i kroppens vandfaser, hvilket bl.a. er påvist ved visse inflammatoriske tilstande. En særlig effekt gælder regenerering af E-vitamin, der er den vigtigste antioxidant i fedtfasen. I dyreforsøg har C-vitamin i mange tilfælde modvirket fedtoxidation, men de anvendte doser har været meget høje, og det er derfor usikkert, om samme virkning ville være set ved doser svarende til det almindelige indtag med kosten (16).

Da nogle metaller, herunder jern, kan aktiveres af C-vitamin ved reduktion til Fe(II), der efterfølgende kan danne frie radikaler med peroxider (se kapitel 2), kan det ikke udelukkes, at C-vitamin paradoksalt nok også kan være medvirkende årsag til øget oxidativ skade.

#### **4.1.3 C-vitamin og eksperimentel kræftforebyggelse**

Som beskrevet ovenfor har C-vitamin egenskaber, der eventuelt kunne medvirke til forebyggelse af kræft. Det kan afdødeliggøre radikaler og andre kræftfremkaldende forbindelser og burde derved hæmme skader på DNA, som kunne medføre mutation og risiko for kræftudvikling. Da de fleste pattedyr selv producerer askorbinsyre, kan en evt. kræftforebyggende virkning kun testes i de få arter, hvor det er et essentielt næringsstof. Der er eksempler på artikler, der rapporterer dramatiske effekter af selv lave askorbatdoser på kræfthyppigheden hos mus (17), selvom mus selv producerer

askorbat, og den slags resultater kan være med til at sætte spørgsmålstegn ved sådanne dyremodellers evne til at påvise kræftforebyggende effekter. Der foreligger desværre kun meget få undersøgelser af askorbats antioxiderende og eventuelle kræftforebyggende virkninger i relevante dyrearter. I et forsøg med oxidativt stress i luftvejene hos marsvin havde C-vitamin ikke nogen virkning på niveauet af oxidative skader på protein eller DNA (18). Hos mennesker har tilskud med C-vitamin på 250 mg/dag ikke ændret antallet af oxidative skader målt i urinen (19), mens det har hævet eller sænket forskellige biomarkører i andre studier.

I den nyeste undersøgelse blev der gennem fire uger givet 2 gange 250 mg dagligt i en formulering, hvor C-vitamin afgives langsomt. Her blev der fundet en signifikant effekt med kometmetoden 4 og 8 timer efter en enkelt tablet samt ved afslutningen af 4-ugers perioden (20). Der blev dog ikke observeret nogen effekt på læsioner i DNA med andre metoder. Det er samlet set ikke muligt at konkludere, at tilskud af C-vitamin forebygger DNA-skader eller forebygger kræft hos dyrearter, der har et behov for vitaminet.

#### **4.1.4 C-vitamin og forebyggelse af lipidoxidation i karvæggen samt eksperimentel aterosklerose**

For forebyggelse af aterosklerose kunne hæmning af oxidation i karvæggen have central betydning for en antioxidativ mekanisme. Oftest kan lipidperoxidation ikke måles direkte i karvæggen, men undersøges i stedet i plasma eller som udskillelsesprodukter i urin, og det er ikke sikkert, det giver samme resultat. Der er rapporteret meget varierende resultater på forskellige markører, men i to af de hidtil største og bedste undersøgelser var der ingen effekt af dosering med 500 mg C-vitamin pr. dag på dannelsen af isoprostaner (se kapitel 3) blandt ca. 100 raske mænd med forhøjet kolesterol efter 12 måneder (21), eller blandt 69 mænd og kvinder med forhøjet blodtryk, behandlet gennem 6 uger (22).

I to andre studier med samme dosis til raske rygere eller raske passivrygere blev der derimod fundet en signifikant effekt efter ca. 6 ugers dosering (23;24). I forsøg med kaniner med forhøjet kolesterol har dosering med C-vitamin i kosten signifikant øget plasma C-vitamin, men det medførte ingen ændring i aterosklerose (25). Der er ikke gennemført tilsvarende forsøg i dyrearter, for hvilke askorbat er essentielt.

#### **4.1.5 C-vitamin og andre sygdomsrelaterede mekanismer**

I en oversigt over effekter af C-vitamin på inflammation, immunfunktion og bindevævsdannelse kunne det ud fra tilgængelige undersøgelser ikke konkluderes, om der var nogen gunstig effekt af øget indtagelse af C-vitamin (26). Der har været særlig stor opmærksomhed om muligheden for, at C-vitamin skulle kunne forebygge eller lindre forkølelse. De eksisterende interventionsundersøgelser med 500-1.000 mg askorbat dagligt til børn eller voksne har ikke kunnet påvise en sådan virkning (26), selvom det stadig undersøges, om C-vitamin kan forkorte forkølelssygdommes varighed (se afsnit 6.4.2).

#### **4.1.6 C-vitamin og sikkerhed**

C-vitamin har været anvendt i præparater i mere end en menneskealder i doser op til adskillige gram pr. dag. Der var på et tidspunkt frygt for, at omsætning til oxalat ville kunne medføre nyresten ved indtagelse af høje doser C-vitamin, men i undersøgelser har der ikke været tegn på en sådan effekt. Hos børn og voksne er der observeret diarre hos en mindre del af de frivillige forsøgspersoner og patienter, der har fået høje engangsdoser på omkring 3 g/dag. Den øvre tolerable grænse for indtag er på denne baggrund af forskellige internationale videnskabelige komiteer sat til mellem 1-2 g/dag. I de nordiske anbefalinger er den 1 g dagligt. Ved direkte infusion af store doser (5 g) askorbinsyre sammen med kompleksbinderen EDTA til en gruppe frivillige forsøgspersoner øgedes oxidative skader i fedtstoffer, proteiner og DNA. EDTA alene havde ikke denne virkning (27). Det er muligt, at denne virkning af C-vitamin skyldes infusionen, og at den ikke ville forekomme ved normal indtagelse.

Der mangler velgennemførte undersøgelser af doser på over 1 g/dag over en år-række. Der blev ikke observeret bivirkninger af askorbinsyre hos mænd i 40-60- års alderen i en undersøgelse, hvor askorbinsyre blev givet som to daglige doser på 250 mg igennem en 3-årig periode, efterfulgt af yderligere 3 år, hvor det blev givet sammen med 200 mg/dag af alfa-tokoferol. C-vitamin i større doser har ikke været testet over en længere periode, men i flere studier er der ikke rapporteret om bivirkninger hos ældre kvinder, der frivilligt tager store tilskud af C-vitamin (28).

#### **4.1.7 Konklusion**

C-vitamin er en antioxidant hos mennesker i bestemte biokemiske processer, men der er ikke evidens for nogen afledt fysiologisk effekt eller gavnlige effekt af høje



doser på kortere sigt, heller ikke på tidlige markører for kronisk sygdom. De direkte effekter på kronisk sygdom er beskrevet i kapitel 6. C-vitamin har lav akut giftighed, men der mangler langvarige forsøg med dyrearter, der ligesom mennesket mangler evnen til selv at syntetisere vitaminet.

## 4.2 E-vitamin

### 4.2.1 Forekomst og ikke-antioxidative funktioner

Betegnelsen E-vitamin er en fællesbetegnelse for en gruppe tokoferoler og tokotrienoler (alfa-, beta-, gamma- og delta-) (29), som findes i vores kost (se figur 2.2). Syntetiske E-vitaminer, som ofte findes i vitaminpiller, er som regel en blanding af isomerer, hvoraf flere har ringere biologisk aktivitet end naturligt forekommende tokoferol. Tokoferoler og tokotrienoler kan ikke dannes i den menneskelige organisme, men de findes udbredt i planter, især i de fedtholdige bestanddele af planterne. E-vitamin er den vigtigste fedtopløselige antioxidant for mennesker.

Historisk har man anvendt en biologisk målemetode for E-vitaminaktivitet, som involverede fosterreabsorption hos hunrotter, et forhold der er udtryk for mangel på E-vitamin. Der er ikke påvist tilsvarende mangelsymptomer hos mennesker. Indtaget af E-vitamin i Danmark er 7,7 alfa-TE pr. 10 MJ, og det anbefalede indtag i Norden er 8 alfa-TE/dag til kvinder og 10 alfa-TE/dag til mænd (15). Fedtstoffer er især gode kilder til E-vitamin, men kornprodukter, æg, ost, mælk, grøntsager og frugt bidrager også til indtaget. I vitaminpiller og kosttilskud findes E-vitamin ofte som en form, f.eks. alfa-tokoferyl-succinat eller -acetat, der bliver spaltet i tarmen, før den kan udøve sin antioxidant effekt.

E-vitamin absorberes med fødens fedtstof og transporteres med dette i chylomikronpartikler fra tarmen til leveren. Her findes et alfa-tokoferol-transferprotein, der overvejende binder R,R,R-alfa-tokoferol (30) og som sørger for, at denne naturlige isomer transporteres fra leveren til de andre væv, hvor alfa-tokoferol udøver sin funktion (31). Mennesker med medfødt mangel på dette protein kan ikke fordele R,R,R-alfa-tokoferol tilstrækkeligt ud i vævene fra leveren, og disse mennesker har E-vitaminmangel og udvikler neurologisk sygdom (ataxi) (32).

Andre E-vitamintyper end R,R,R-alfa-tokoferol bliver hurtigere nedbrudt og/eller udskilt. Alle tokoferolerne og tokotrienolerne har antioxidantaktivitet, men i de senere år er det fundet, at tokoferoler kan have andre effekter og virkningsmekanismer i kroppen.

Disse ikke-antioxidative mekanismer omfatter regulering af visse enzyms aktivitet, som bl.a. kan medføre hæmning af vækst af glatte muskelceller og reduktion i betændelsesreaktionen samt forlængelse af blødningstiden. Yderligere kan alfa-tokoferol regulere genekspression af en række vigtige proteiner og enzymer (33). Det er foreslået, at disse ikke-antioxidante aktiviteter af alfa-tokoferol er biologisk vigtige (34).

Gamma-tokoferol, som normalt indtages i større mængder end alfa-tokoferol, men som p.g.a. en hurtigere biologisk nedbrydning og udskillelse findes i lavere koncentration i plasma, har også vigtige ikke-antioxidative funktioner hos rotter (35). Det vides endnu ikke, om gamma-tokoferol har samme funktion hos mennesker. I cellekultursystemer er det fundet, at gamma-tokoferol kan inducere celledød via en mekanisme, som ikke involverer antioxidantfunktion. Erkendelsen af, at der kan være andre biologiske mekanismer for E-vitaminer, har givet helt nye perspektiver for vores forståelse af disse vitaminers betydning.

#### **4.2.2 E-vitamin som antioxidant i organismen**

Da E-vitaminer er fedtopløselige, vil de i organismen findes dels i fedtvæv og dels i cellemembraners fosfolipid-dobbeltlag. På grund af selektiviteten af alfa-tokoferol-transferprotein i leveren er det helt overvejende alfa-tokoferol, som findes i cellerne. De andre tokoferoler vil relativt hurtigt blive nedbrudt og/eller udskilt. I cellerne vil den frie hydroxygruppe i alfa-tokoferol kunne fungere som en fri-radikal-scavenger og derved være et forsvar mod oxidation. Ved denne reaktion, som fjerner lipidradikaler, omdannes alfa-tokoferol til et tokoferylradikal, der ved hjælp af det vandopløselige C-vitamin kan omdannes til alfa-tokoferol igen. Gennem sin antioxidantaktivitet kan E-vitamin beskytte røde blodceller mod oxidationsinduceret hæmolyse.

Ved en plasmakoncentration af alfa-tokoferol på under 12  $\mu\text{mol/l}$  (5 mg/l) øges erythrocytternes hæmolytiske tendens, og dette bruges bl.a. til at vurdere E-vitamin behovet hos mennesker (15). Alfa-tokoferol kan også under nogle omstændigheder virke som en pro-oxidant, hvilket kendes for isolerede LDL-partikler (29).

#### **4.2.3 E-vitamin, mutationer og eksperimentel kræftforebyggelse**

Tumorstørrelse har været knyttet sammen med oxidativ stress, men generelt har effekten af alfa-tokoferol til hæmning af tumorstørrelse hos forsøgsdyr dog ikke været entydig. Der er også tegn på, at oxidativ stress i tumorceller kan hæmme tumorstørrelse via induktion af øget celledød, og at antioxidanter således vil kunne fremme tumorstørrelse. Det er således fundet, at E-vitaminmangel kan forsinke tumorstørrelse og udvikling af metastaser i forsøgsdyr (36).

Der er talrige studier, som har vist, at tokoferyl-estre, især alfa-tokoferyl-succinat, kan hæmme vækst af mange typer af kræftceller *in vitro* via induktion af celledød, men mekanismen synes ikke at skyldes det frie alfa-tokoferol, som i modsætning til estrene besidder antioxidantegenskaber (29). Indtaget alfa-tokoferyl-succinat menes at blive hydrolyseret i tarmen til alfa-tokoferol, og der er derfor begrundet tvivl om, hvorvidt tokoferyl-estre kan have en kræfthæmmende effekt i dyr eller mennesker (37).

#### **4.2.4 E-vitamin og eksperimentel aterosklerose**

En udbredt hypotese om mekanismen for udvikling af aterosklerose, også kaldet åreforkalkning, og dermed en væsentlig årsag til hjerte-kar-sygdomme involverer dannelsen af oxiderede fedtstoffer i karvæggen (38), som kan virke som stimulatorer af betændelsesprocesser og af vækst af glatte muskelceller i blodkarret (39) som beskrevet i afsnit 3.3.3. Ud fra denne hypotese burde antioxidanter kunne hæmme den aterosklerotiske proces, og resultaterne fra talrige dyreforsøg har antydning, at oxidativ stress er involveret i den aterosklerotiske proces (40).

Herudover kan alfa-tokoferol dog også påvirke enzymer og proteiner, som er med til at danne de karakteristiske skumceller i åreforkalkningslæsioner i karvæggen. I forsøg med specielt avlede mus er det vist, at E-vitamin tilskud kan hæmme isoprostanndannelsen samt den aterosklerotiske proces (41;42). En bestemt isoprostan i urinen er fundet at være en risikomarkør for hjerte-kar-sygdom i case-kontrol studier med patienter (43).

#### **4.2.5 E-vitamin og andre sygdomsrelaterede mekanismer**

Alfa-tokoferols egenskaber, især som antioxidant, har givet anledning til hypoteser om dets mulige effekt i forebyggelse af sygdomme som katarakt (grå stær, sløring af øjets linse), nedsat immunfunktion, sukkersyge og demenssygdomme som Alzhei-

mer's sygdom. Dyreforsøg har overbevisende peget på, at oxidativt stress kan være involveret i udvikling af aldersbetinget grå stær også hos mennesker. Humane epidemiologiske undersøgelser har dog ikke fundet klare korrelationer mellem antioxidant-niveauer i plasma og risiko for grå stær (44), men der er også fundet dårlig korrelation mellem blodniveauer (plasma og røde blodceller) af alfa-tokoferol og niveauet af alfa-tokoferol i linsler fra patienter (45).

Dyreforsøg har peget på, at E-vitamintilskud kan have en positiv effekt på tidlige stadier af sukkersygekomplikationer samt på markører for kar- og nervekomplikationer (46).

Flere dyrestudier peger også på, at E-vitamin kan være gavnlig for immunforsvaret hos gamle dyr, idet det bl.a. øger T-cellernes funktion (47).

Alzheimer's sygdom er en alvorlig demenssygdom, hvor der i hjernen ses fremkomst af abnorme proteinaggregater, og gennem måling af isoprostaner i spinalvæsken fra patienter er konstateret et øget oxidativt stress (48). I dyremodeller for Alzheimer's sygdom har man fundet, at tidligt tilskud af E-vitamin resulterer i mindre forekomst af amyloid-proteinaggregater og af isoprostaner i hjernen (49). Dette har givet anledning til hypotesen om, at oxidativt stress er et bidrag til sygdomsudviklingen, og at tidligt tilskud af E-vitamin til patienter kan forsinke sygdommens udvikling.

#### **4.2.6 E-vitamin og sikkerhed**

E-vitamin er mindre toksisk end flere andre fedtopløselige vitaminer. I USA sætter Institute of Medicine, US National Academy of Science, den øvre grænse for ikke-farligt indtag til 1000 mg/dag for alfa-tokoferol, hvorimod EU's videnskabelige komité (EFSA) har foreslået en øvre grænse for sikkert indtag på 300 mg/dag (15). På det seneste har flere store studier antydnet en overdødelighed hos mennesker, som indtager store doser E-vitamin som kosttilskud (50;51), men der er ikke enighed om fortolkningen af undersøgelsernes resultater (52).

Høje doser af E-vitamin menes at forlænge blødningstiden og være årsag til komplikationer for patienter, der skal opereres (53;54). Yderligere kan E-vitaminkosttilskud forårsage ændringer i vigtige leverenzymmer, der nedbryder lægemidler, og der er bekymring for, at en sådan ændret lægemiddelnedbrydning kan fremkalde toksiske

bivirkninger for flere udbredt anvendte lægemidler (33). En kontrolleret undersøgelse viste symptomforværring af øvre luftvejsinfektion (længere varighed og flere symptomer) ved indtag af 200 IU E-vitamin dagligt i 15 måneder sammenlignet med placebo (55). De Nordiske Næringsstofanbefalinger (15) finder, at sundhedsrisikoen ved høje indtag af E-vitamin er uafklaret og fraråder disse kosttilskud. Der er således i dag ikke konsensus om en øvre grænse for indtag af E-vitamin.

#### **4.2.7 Konklusion**

E-vitamin er en antioxidant hos mennesker, og det er sandsynligt at den naturligt forekomne R,R,R-alfa-tokoferol også har andre vigtige biologiske funktioner. I leveren er alfa-tokoferol-transferprotein centralt for at fordele R,R,R-alfa-tokoferol til andre væv, og medfødt mangel på dette protein kan medføre neurologisk sygdom hos mennesker. Der er god evidens for, at E-vitamintilskud i dyremodeller kan forsinke udviklingen af åreforkalkning. Nogle former for E-vitamin forsinkes i nogle dyreforsøg tumorudvikling, men alfa-tokoferol nedsætter i andre dyremodeller effekten af lægemidler, der skal bekæmpe tumurvækst. Generelt har effekten af alfa-tokoferol til hæmning af tumurvækst hos forsøgsdyr ikke været entydig. Alfa-tokoferyl-succinat kan i laboratorieforsøg hæmme tumorcellevækst, men forventes ikke at kunne virke i hele organismer. Dyreforsøg har antydnet, at E-vitamin muligvis kan forsinke udvikling af demens.

Indtag af store doser E-vitamin som kosttilskud synes at have en række negative effekter, dels mulighed for øget blødningstendens, dels risiko for at forværre flere typer lægemidlers bivirkninger og dels risiko for en øget dødelighed.



## 5. Ikke-vitaminantioxidanter

Der findes et meget stort antal komponenter i kosten, især i vegetabilsk kost, der har et potentiale som antioxidanter, idet de fungerer som antioxidanter i de planter, de kommer fra, som beskrevet i afsnit 3.4.2.3. Endvidere har mineralet selen antioxidative virkninger, idet det indgår i antioxidative enzymer. I dette kapitel vil nogle af de antioxidanter, der ikke er vitaminer, blive omtalt i en kortfattet form.

### 5.1 Plantefenoler

#### 5.1.1 Dannelse og funktioner

Plantefenoler er en fælles betegnelse for en meget stor familie af planteindholdsstoffer, hvor de fleste har mere end én fenolgruppe og betegnes polyfenoler. De syntetiseres i planterne til mange funktioner, herunder beskyttelse mod sollys og oxidation, beskyttelse mod insektangreb, svampe og bakterier, som farvestoffer i blomster og som strukturelle komponenter i cellevæggene. Syntesevejene adskiller sig mellem plantefamilierne, hvilket fører til karakteristiske forskelle mellem indhold af fenoler, der ofte findes som glykosider, dvs. bundet til sukkerarter.

Blandt polyfenolerne er gruppen af flavonoider den mest undersøgte. Der findes måske 5-10.000 forskellige, og kun et lille antal af disse er nærmere undersøgt. Som regel undersøges de i form af deres aglykoner, dvs. flavonoidet uden sukkerrest. De simple fenoler og fenoliske syrer udgør tilsammen den gruppe, som fås i den største dosis gennem kosten, og de er tillige mest optagelige fra mave-tarm-kanalen. Afhængig af kemisk struktur har flavonoiderne oftest en biotilgængelighed (den optagne andel af dosis) på omkring 1 % og højst ca. 10 %. Nogle af flavonoiderne fra bl.a. grønte, citrus og soja kan dog optages ganske effektivt, i nogle tilfælde helt op til 30-60 %, bedømt ud fra udskillelsen i urinen (56). For de simple fenoliske forbindelser kan optagelsen være 10-60 %.

#### 5.1.2 Plantefenoler som antioxidanter i organismen

Polyfenoler er gode antioxidanter i reagensglasforsøg, idet effekten dog afhænger af

strukturen. Nogle er ikke særlig potente, mens andre er bedre antioxidanter end C-vitamin. Selvom mange plantefenoler således er effektive antioxidanter i reagensglas, er deres virkninger i levende organismer mere usikre. Der er gennemført et stort antal kostforsøg med komponenter, der er rige på bestemte plantefenoler, og her er der også observeret antioxidative effekter (se afsnit 3.4.2.3). Oftest ses en forøgelse af den antioxidative kapacitet af plasma i en kortere periode lige efter indtagelsen, hvilket er forventeligt ud fra deres optagelsesmønster, idet de fleste polyfenoler udskilles hurtigt og er helt ude af kroppen i løbet af 6-15 timer. Nogle har dog noget længere udskillelsetider på over 70 timer, bl.a. isoflavonoiderne fra soja. I mange tilfælde har de fundne effekter i kostinterventionsstudierne begrænset sig til den forøgede antioxidative kapacitet i plasma uden noget observeret fald i oxidative skader på fedtstoffer, proteiner eller DNA. Der er dog observeret en tendens til et fald i oxidation af blodfedt efter indtag af høje doser grøn te.

### **5.1.3 Plantefenoler og eksperimentel kræftforebyggelse**

Der er observeret en beskyttende effekt af flavonoidrige planteekstrakter mod DNA-oxidation målt med kometmetoden i hvide blodceller eller som urinudskillelsen af reparationsprodukter hos mennesker (57) (se afsnit 3.4), men i et forsøg med en lidt højere dosis til rotter blev der observeret en forøgelse af DNA-ødelæggelser (58). Der er også fundet både hæmmende og fremmede virkninger i forsøg med plantefenoler i dyremodeller for forskellige former for kræft. I meget få tilfælde er der anvendt doser inden for det område, der svarer til, hvad det er muligt for mennesker at opnå gennem kosten. Også i disse tilfælde er der rapporteret markante kræfthæmmende effekter i dyreforsøg, når dyrene får adgang til planteekstrakter eller hele grøntsager og frugter (59), f.eks. hvis de får grøn te i stedet for almindeligt drikkevand.

Dette viser, at mange plantekomponenter har et kræftforebyggende potentiale, heriblandt de stoffer der forekommer i polyfenolrige ekstrakter, men det viser også, at dyremodellerne skal udvikles yderligere, før de kan forudsige effekten hos mennesker, for i befolkningsundersøgelser er der ikke fundet tilsvarende markante relationer imellem indtaget og kræfttrisikoen. I forsøg, hvor rotter fik frysetørret menneskekost som grundfoder, havde ekstrakter af frugt og grønt ikke markant kræftforebyggende virkning (60). Sådanne forsøg giver således mere realistiske resultater. Det er derfor væsentligt at forstå baggrunden for polyfenolernes virkninger i modelsystemerne, inden man overvejer store, langvarige forsøg med tilskud til mennesker af de rene stoffer.



#### **5.1.4 Plantefenoler og forebyggelse af eksperimentel aterosklerose**

I mange af de kostinterventionsforsøg, der er omtalt i afsnit 5.1.2, er der målt biomarkører med en mulig relation til hjerte-kar-sygdom (57). Som allerede omtalt er der en effekt på stabiliteten af lipoproteiner (LDL) over for oxidative skader, men ikke alle undersøgelser peger i samme retning. Der blev således ikke fundet nogen effekt på dannelsen af isoprostaner (se afsnit 3.4) i andre undersøgelser, og en generel forebyggende effekt af polyfenoler på fedtoxidationen er derfor usikker. De isoflavonoidholdige fødevarer, og især soja har derimod mere udtalte virkninger på såvel LDL-oxidation som på udskillelsen af isoprostaner (57). Der er også observeret effekter på karvæggene i nogle undersøgelser, lige fra de oprindelige undersøgelser fra trediverne, hvor et hesperetin- og eriodictyolholdigt ekstrakt fra citronskal viste effektivt at hæmme permeabiliteten af væggene i de perifere kar (61;62) til en række observerede effekter af øget udvidelse af blodkarrene (57). Der er ikke observeret konsistente effekter på andre markører. Polyfenolerne har således også på dette område effekter, der er lovende, og andre der maner til forsigtighed.

#### **5.1.5 Polyfenoler og andre sygdomsrelaterede mekanismer**

Der er rapporteret flere andre forebyggende virkninger i kostforsøg med mennesker af ekstrakter med et højt indhold af polyfenoler. Nogle af effekterne kan være relateret til deres antioxidative virkninger eller til fenolernes effekt som afkoblere af åndingskæden (se afsnit 3.1). Således er der bl.a. rapporteret om øget fedtforbrænding, sænket kropsvægt og lavere ratio mellem omkreds af hofter og mave hos moderat overvægtige, øget energiforbrug og sænket respirationskvotient, alle efter indtag af grøn eller sort te med et højt indhold af bestemte flavonoider (catechiner) (57). Polyfenoler kan have mange andre egenskaber, som ikke er relateret til antioxidation, bl.a. har de fleste isoflavonoider fra soja østrogenlignende virkninger.

#### **5.1.6 Plantefenoler og sikkerhed**

Nogle af polyfenolerne kan ændre arveanlæggene i bakterier og pattedyrsceller i reagensglasforsøg. Det anses for et fingerpeg om mulig risiko for kræft. I dyreforsøg har plantefenolerne i almindelighed en overordentlig lav akut giftighed. I langtidsforsøg med meget høje doser af en plantefenol er der i nogle tilfælde observeret giftvirkninger over for bestemte organer. F.eks. giver 2-10 % af flavonoidet quercetin i kosten anledning til kroniske nyreskader hos hanrotter, en effekt der formentlig forklarer den mulige kræftfremkaldende effekt af dette stof netop i nyrene hos han-

rotter. Kræftfremkaldende virkninger af nogle af de fenoliske syrer i meget høje doser er ligeledes observeret i langtidsforsøg med rotter, men i almindelighed anses disse stoffer ikke for nogen reel kræftfare.

Det er ikke altid muligt at fortolke de korttidsvirkninger, der er observeret med biomarkører i kostforsøg med mennesker. Er ændringer i energistofskiftet, i hormonbalancer eller i antioxidativ kapacitet f.eks. gavnlige, eller er det måske et sikkerhedsmæssigt problem? Videre undersøgelser skal vise, om disse biomarkører er knyttet til øget risiko eller giver mindsket sygelighed og dødelighed hos mennesker.

### **5.1.7 Konklusion**

Nogle grupper af plantefenoler synes at have antioxidative virkninger hos mennesker efter indtagelse af doser, der kan opnås med fødevarer. Forebyggende virkninger over for kroniske lidelser i dyreforsøg ses som regel kun efter meget høje doser eller efter indgift med et ekstrakt, hvor også andre forbindelser er til stede. Det er derfor vanskeligt at tolke resultaterne entydigt. Det er i dag ikke kendt, om de observerede antioxidative virkninger kan bidrage til mindsket risiko for sygdom hos mennesker.

## **5.2 Karotenoider**

### **5.2.1 Dannelse og funktioner**

Karotenoider syntetiseres i alle fotosyntetiserende planter samt i enkelte andre. Karotenerne er hydrocarboner, mens xanthofyllerne også indeholder oxygen. De ernæringsmæssigt vigtigste karotenoider er alfa- og beta-karoten samt beta-karotenal og beta-kryptoxanthin, der alle kan omdannes til A-vitamin, samt lutein og zeaxanthin, som mennesket opkoncentrerer i bestemte væv. Kvantitativt får vi mest beta-karoten i kosten, fordi stoffet er meget udbredt i de fleste bladgrøntsager samt i gulerødder, der har deres farve fra alfa- og beta-karoten.

Kvantitativt vigtige er også lycopen fra tomater og lutein fra bladgrønt, mælk, ost og æg. Nogle af karotenoiderne er ligesom lycopen karakteristiske for bestemte madvarer. Vi får fortrinsvis zeaxanthin fra majs, astaxanthin fra krebsdyr og kanthaxanthin fra kantareller. Karotenoiderne fungerer i planten som modtagere af lysets energi i

visse bølgelængdeområder, og de deaktiverer singlet oxygen. Karotenoider effektiviserer udnyttelsen af solens energi og beskytter derved planternes klorofyl. De fungerer tillige som farvestoffer i kulturplanter, fx i gulerødder, chili og peberfrugter. Deres funktion i æggeblomme, lakserogn og i kantareller er ikke med sikkerhed kendt, men den kan være lysbeskyttende eller antioxidativ.

Mennesket adskiller sig fra de fleste andre pattedyr ved at kunne optage alfa- og beta-karoten uden at omdanne det til retinol. Optagelsen er meget afhængig af den fødevarer, karotenoiderne forekommer i. Optagelsen fra rå gulerødder er f.eks. lav (ca. 10 %), mens optagelsen fra fintrevne gulerødder bagt ind i brød, fra supper og fra præparater til indfarvning af fødevarer er langt mere effektiv. Lycopren optages også effektivt fra tomatpasta og varme retter med tomat og fedt, mens optagelsen fra rå tomater er mere beskedent.

### **5.2.2 Karotenoider som antioxidant i organismen**

Karotenoider kan modtage energi fra anslåede molekyler og afgive den som varme. Herved beskyttes mod oxygen i den reaktive singlet tilstand, som ellers øjeblikkelig danner peroxider med mange organiske stoffer og især med umættede fedtsyrer. Karotenoider beskrives desuden som kædebrydende antioxidanter og forstærker virkningen af tokoferoler og tokotrienoler i f.eks. palmeolie (se kapitel 2). Man kunne derfor tænke sig, at karotenoider også kunne beskytte som antioxidanter i organismen.

Specielt kunne man forestille sig en solbeskyttende virkning af karotenerne, der hos mennesket har en tendens til at ophobe sig i hudens keratin. En sådan effekt er beskrevet i flere studier, og der er god evidens for, at den kan finde sted (63), og for at beta-karoten herved modvirker UV-A induceret lipidoxidation i huden (64).

Der er en tendens til, at lycopren er mere aktiv end beta-karoten i solbeskyttelse hos mennesker, og lycopren har også haft en signifikant effekt i flere interventionsstudier med mennesker (65-67).

Generelle antioxidative effekter af karotenoider er undersøgt i flere kostinterventionsstudier og interventionsstudier med oprensede eller syntetiske karotenoider. Der er ikke observeret effekter i de fleste af studierne på biomarkører for oxidative skader hos normale raske personer eller hos rygere, selvom der er observeret et

fald i udåndingen af pentan hos rygere i et enkelt studie. Et tilsvarende fald blev ikke observeret hos ikkerygere, hvilket tyder på, at den antioxidative virkning af karotener kan være afhængig af et påført oxidativt stress.

### **5.2.3 Karotenoider, forebyggelse af DNA-skader og eksperimentel kræftforebyggelse**

I interventionsforsøg af op til 14 ugers varighed med beta-karoten i biotilgængelige formuleringer, givet til raske rygere eller ikkerygere i doser fra 18-40 mg/dag, er der ikke observeret ændringer i urinudskillelsen af DNA reparationsprodukter eller i søsterkromatidudvekslinger (et mål for DNA-reparation) i leukocytter. Der er således ikke nogen evidens for en beskyttende effekt af beta-karoten over for oxidative DNA-skader (26).

I et interventionsstudie uden kontrolgruppe blev patienter instrueret i at indtage tomatpuré (30 mg lycopene/dag) gennem en 3-ugers periode op til operation for prostatakræft (68). En prostatabiopsi blev taget initielt og oxidative skader på DNA blev sammenlignet i biopsi og i fjernet prostatavæv. Der sås et signifikant fald i DNA-skaderne. I et andet interventionsstudie uden kontrolgruppe blev der observeret et fald i DNA-skader i leukocytter målt med komettesten (69). I begge tilfælde er der åbenlyse mangler i forsøgsdesign, og det er ikke klart, om lycopene eller andre stoffer i tomatpuré var den aktive faktor. Der er således ikke sikker evidens for, at karotenoider kan forebygge oxidative skader på DNA hos mennesker.

Beta-karoten og mange andre karotenoider er blevet undersøgt i dyreeksperimentelle modeller for deres evne til at forebygge kræft. De har vist sig effektive i mange forskellige organer, og effekten af beta-karoten og kanthaxanthin i forebyggelsen af kræft er særligt overbevisende. Forebyggende effekter er også observeret for kræft i lever, tyktarm, bugspytkirtel, tunge og mave.

Den kræftforebyggende virkning af alfa-karoten og lutein er mere begrænset, men knytter sig til de samme organer. Lycopene har været testet for dets evne til at forebygge kræft i bryst, lunge og lever, og der blev kun fundet en effekt på lungekræft i hanmus (70-73). I et forsøg med forebyggelse af prostatakræft i rotter var tomatpuré effektivt, mens oprenset lycopene var uden effekt (74). Beta-karoten har været testet for dets evne til at forebygge lungekræft, men i dyremodellerne har der ikke været

nogen beskyttende virkning over for denne kræftform, og der har tilmed været en tendens til, at beta-karoten kunne øge kræfthyppigheden i nogle af studierne. De anvendte dyremodeller i studier af beta-karoten har ikke været valgt, idet der skal anvendes meget høje doser af beta-karoten i foderet til gnavere for at opnå plasma-koncentrationer på niveau med dem, man ser hos mennesker.

#### **5.2.4 Karotenoider og forebyggelse af lipidoxidation og eksperimentel aterosklerose**

Som allerede beskrevet er der begrænset evidens for en antioxidant effekt af karotenoider over for lipoproteiner i plasma hos mennesker. Effekten af beta-karoten på generel lipidoxidation, målt som udånding af pentan hos mennesker, er ikke ens i alle undersøgelser, men en mindsket pentandannelse er fundet i de fleste, hvilket kunne antyde en vis antioxidant virkning af beta-karoten i kroppen over for lipidoxidation, men det er usikkert, hvor virkningen eventuelt finder sted.

I dyreforsøg ses ikke beskyttelse af lipoproteiner ved dosering med beta-karoten (75-77) eller med astaxanthin (78). I kaniner med medfødt høje kolesterolværdier i blodet havde hverken dosering med beta-karoten eller astaxanthin nogen effekt på udviklingen af åreforkalkning (77;78). I kolesterolfodrede kaniner beskytter beta-karoten derimod aortavæggen mod aflejring (75;76). Denne effekt synes i forsøgene ikke at være relateret til antioxidant.

#### **5.2.5 Karotenoider og andre sygdomsrelaterede mekanismer**

Høje doser af beta-karoten, kanthaxanthin eller blandinger af karotenoider har igenem en lang årrække været anvendt som middel mod en bestemt hudlidelse, erythropoietisk protoporfyria. Lidelsen er karakteriseret ved et abnormt højt blodniveau af protoporfyryn, som giver en meget høj følsomhed for UV-lys. Doser på 180 mg/dag lindrer effekten hos et flertal af patienterne, men nogle kan ikke opkoncentrere karotener i en tilstrækkelig grad for effektiv forebyggelse af deres lysfølsomhed (79). Som nævnt ovenfor har karotenoider også en beskyttende effekt over for UV-lys hos raske, men effekten er i nogle undersøgelser bedømt som for svag til at have praktisk betydning i forebyggelsen af solskoldning. De nyeste undersøgelser tyder på, at karotenerne skal indtages igennem en længere periode, ca. 10 uger, for at opnå maksimal effekt (63).

Eftersom lutein og zeaxanthin opkoncentreres i den gule plet på nethinden, er det nærliggende at forestille sig, at karotenoider kunne være effektive i forebyggelsen af øjensygdomme. En enkelt undersøgelse antyder, at der kan være en antioxidant virkning af lutein i øjet hos rotter med sukkersyge (80). Virkningen af karotenoider på stær og på degeneration af nethinden behandles i kapitel 6.

### 5.2.6 Karotenoider og sikkerhed

Karotenoider har meget lav akut giftighed hos dyr og mennesker. Ophobningen i huden medfører gulfarvning ved dosis over 20 mg/dag. I patienter med høj lysfølsomhed har betydelige doser af beta-karoten over en årrække ikke givet anledning til bivirkninger. De undersøgelser, der ligger til grund for godkendelsen af beta-karoten og andre karotener som farvestoffer i fødevarer tyder også på en meget lav giftighed i længerevarende dyreforsøg, idet livslang dosering med helt op til 1.000 mg/kg kropsvægt/dag var uden effekter på kræftisiko, ligesom dosering på dette niveau igennem flere generationer ikke gav anledning til skader på reproduktion eller afkom i gnavere.

Undersøgelser af effekten af beta-karoten i bronkierne på ildere har vist, at der i denne dyremodel ses celleforandringer, som tilsyneladende er forårsaget af ændret omsætning af retinol (A-vitamin) og forstyrrelse af normale signalveje i reguleringen af cellevækst (10:81). Induktion af forsvarsenzymer i bronkierne er en mulig bagvedliggende årsag til denne virkning. Virkningen forstærkes af cigaretrøg, der ligeledes inducerer disse enzymer. Denne observation tyder på, at beta-karoten kan tænkes at påvirke udviklingen af kræft i bronkierne, men der er ikke gennemført langtidsforsøg med beta-karoten i ildere. Lycopren har ikke denne virkning, men det er kendt, at flere xanthofyller, herunder beta-karotenal, kanthaxanthin og astaxanthin kan inducere forsvarsenzymer i leveren hos mus (82-84). Der er behov for undersøgelser af, hvilke karotenoider, der kan inducere enzymer i bronkierne hos mennesker for at kunne vurdere en evt. risiko for langtidsvirkninger. I interventionsforsøg med rygere og asbestarbejdere har beta-karoten øget incidensen af lungekræft og af hjerte-kar-sygdom i overensstemmelse med de foreliggende resultater fra dyreforsøg. Beta-karotens virkninger på kræftisiko og hjertesygdomme hos mennesker er nærmere omtalt i kapitel 6.

Kanthaxanthin er kendt for at kunne give anledning til aflejringer af krystaller i øjet efter længere tids dosering hos mennesker. Effekten leder til synsnedsettelse, men

er reversibel (85). I et forsøg med aber kunne det fastslås, at selv den laveste dosis, 0,6 mg/kg/dag, gav anledning til kanthaxanthinaflejringer i øjets retina (86). Kanthaxanthin har tidligere været anvendt i stedet for astaxanthin til foder til opdrætsslaks for at sikre fiskekødet den rette farve. Kanthaxanthin har også været anvendt som farvestof i enkelte fødevarer og kosmetisk som bronzeringsmiddel, idet det ophobes i huden og giver et solbrændt udseende. Det er ikke kendt, om der er negative langtidseffekter af denne ophobning, men den teknologiske anvendelse af kanthaxanthin som farvestof og som bronzeringsmiddel er begrænset eller ophørt i Danmark som følge af den potentielle risiko for øjet.

### **5.2.7 Konklusion**

Samlet set er der ikke særlig godt belæg for, at karotenoider kan være antioxidanter i organismen, selvom det dog ikke kan udelukkes helt. Nogle karotenoider, især beta-karoten, har virkninger i dyreforsøg, der tyder på, at beta-karoten kan påvirke risiko for kræft i begge retninger, især er der observeret en potensering af cigaretrøgs virkninger på lungerne i overensstemmelse med, at beta-karoten øger lungekræftisiko hos rygere (se afsnit 6.1.4)

## **5.3 Selen**

### **5.3.1 Forekomst og funktioner**

Selen er et grundstof, der ligner svovl og som er essentielt i små mængder, men er toksisk i større mængder. Selen kan absorberes som uorganiske selenforbindelser og som aminosyrer, hvor selen har erstattet svovl, selenomethionin og selenocystein (15), og som andre organiske selenforbindelser. Planter indhold af selenholdige proteiner (og dermed også af selenocystein og selenomethionin) er afhængigt af jordbundens indhold af selen, som kan være meget lav i områder, hvor der i årtusinder er sket en udvaskning af jorden, som i nogle indre områder i Kina. Selenmangel, som det er set i visse områder af Kina, resulterer i en speciel sygdom i hjertemusklens (kaldet Keshan sygdom), der sandsynligvis er forårsaget af øget oxidativt stress på grund af nedsat aktivitet af selenholdig glutathionperoxidase kombineret med en speciel virusinfektion (87).

Selenocystein indbygges hos mennesket i specielle selenoproteiner (88), hvoraf flere er antioxidantzymer som glutathionperoxidaser, thioredoxinreduktase og iod-thyronin-deiodinaser, som deltager i dannelsen af hormoner i skjoldbruskkirtlen. Mange selenoproteiners betydning er ikke kendt, og der vil givetvis blive afsløret mange essentielle funktioner fremover. Selenomethionin indbygges, modsat selenocystein, uspecifikt i vævsproteiner sandsynligvis fordi selenomethionin af kroppens proteinsyntesystem forveksles med aminosyren methionin, og det antages, at denne indbygning ikke giver anledning til nogen speciel biologisk funktion. Men selenomethionin kan i organismen også omdannes til selenocystein, som derefter kan indbygges i de specifikke selenoproteiner (89).

Indtaget af selen i Danmark er 40-45 µg/dag pr. 10 MJ, og det anbefalede indtag i de nordiske lande er 40 µg/dag for kvinder og 50 µg/dag for mænd (15).

### **5.3.2 Selen som antioxidant i organismen**

Gennem selenocysteins rolle som nødvendig byggesten i de antioxidative enzymer, glutathionperoxidaser (89) og thioredoxinreduktase (90), tillægges selen antioxidative egenskaber, selv om det i sig selv ikke er en antioxidant. Det synes klart, at ved mangel på selen vil der være et fald i kroppens antioxidative forsvar. Indtag af selen på baggrund af en normal vesteuropæisk kost synes ikke at øge aktiviteten af disse antioxidative enzymer, hvorfor der er tvivl om, hvorvidt en eventuel antikræfteffekt af selen kan medieres alene gennem disse antioxidative enzymer (89).

### **5.3.3 Selen, mutationer og eksperimentel kræftforebyggelse**

Talrige dyreforsøg har vist, at store selentiilskud, overvejende som det uorganiske selenit, resulterer i væsentlig reduktion af antallet af tumorer, og dette er også understøttet af forsøg med cellekulturer (89). Den kræftbeskyttende mekanisme i disse studier er ikke klarlagt, men den synes ikke nødvendigvis at involvere antioxidative mekanismer eller selenoproteiner med kendt funktion (89). I nogle dyreforsøg synes ændringer i expressionen af selenoproteiner at kunne fremme eller hæmme tumordannelse afhængigt af celletype og genotype (91). De doser af selen, som giver antitumoreffekt i de fleste dyreforsøg, er betydeligt højere, end hvad der kan opnås gennem kosten, og de må derfor betegnes som farmakologiske. Antitumoreffekt af selen i dyreforsøg synes ikke begrænset til bestemte kræftformer, men synes derimod at være rettet mod flere forskellige typer kræft. Der er foreslået flere hypoteser



om mekanismer for selens anticarcinogene effekt således: (i) at lavmolekylære selenforbindelser kan interferere med kræftfremkaldende stoffers metabolisme; (ii) at selenforbindelser kan inducere apoptose (programmeret celledød) i tumorceller; (iii) at selenforbindelser kan øge enzymatisk reparation af beskadiget DNA; (iv) at selenforbindelser kan stimulere immunforsvaret, og (v) at de kan hæmme dannelsen af nye blodkar i tumurvæv (89).

#### **5.3.4 Selen og eksperimentel aterosklerose**

Teoretisk vil et optimalt antioxidant forsvar, hvortil også bidrag fra selenholdige antioxidative enzymer er vigtigt, have betydning for forebyggelse af aterosklerose og hjerte-kar-sygdomme. Selenmangel især kombineret med E-vitaminmangel kan øge isoprostanproduktionen hos rotter, hvilket antyder et øget oxidativt stress. Tidlige observerende studier i Skandinavien har fundet, at der tilsyneladende er invers korrelation mellem risiko for hjerte-kar-sygdom og serumniveau af selen (15). Imidlertid har et større europæisk multicenterstudie på basis af målinger af selenindhold i tånegle vurderet, at selenstatus ikke synes at være en vigtig risikofaktor for hjerte-kar-sygdomme ved det selenindtag, som forekommer i store dele af Europa (92). På det seneste er der endda fremkommet forslag om, at dele af lægemidlerne statiners gunstige effekt på hjerte-kar-sygdomme kan forklares ved hæmning af dannelse af selenoproteiner, hvilket så igen betyder, at nogle af disse selenoproteiner måske kan fremme udvikling af hjerte-kar-sygdomme (93).

#### **5.3.5 Selen og andre sygdomsrelaterede mekanismer**

Selenmangel synes at øge risikoen for virusinfektion, måske på grund af nedsat immunforsvar, og der arbejdes med studier af selens mulige stimulering af immunsystemet (94). Endnu er der dog ikke enighed om en sådan immunstimulerende effekt af kosttilskud af selen. Selen vides at have betydning for hjernens og skjoldbruskkirtlens funktion, men seleniveauet i disse væv synes at være mindst berørt af selenmangel, hvilket igen må betyde, at disse organer næppe er væsentligt berørt af lave selenindtag. I et interventionsforsøg, hvor 1.300 personer, som tidligere havde haft non-melanom hudkræft, fik 200 µg/dag som selenberiget gær i mere end 7 år, sås en 51 % nedsat forekomst af prostatakkræft (se afsnit 6.1.2) (95).

### **5.3.6 Selen og sikkerhed**

Høje selenindtag er toksiske. Akut toksiske effekter som kvalme og opkastninger er set ved indtag af en enkelt dosis på 250 mg eller ved flere doser à 30 mg (15).

Længerevarende toksiske effekter ved lavere doser omfatter som den hyppigste effekt skørhed af negle og hår. I De Nordiske Næringsstofanbefalinger (15) omtales, at øvre indtag ikke må overstige 300 µg/dag, og i USA er det øvre tolerable indtag 400 µg/dag (96). I et interventionsforsøg, hvor 1.300 personer, som tidligere havde haft non-melanom hudkræft, fik 200 µg/dag som selenberiget gær i mere end 7 år, sås en 25 % forøget forekomst af hudkræft (skællet carcinom) (95).

### **5.3.7 Konklusion**

Der synes ikke at være selenmangel i Danmark vurderet ud fra kendte selenmangelsymptomer. Selentilskud synes i dyreforsøg at kunne beskytte mod kræft. Denne effekt er ikke klart relateret til selens indbygning som selenomethionin i antioxidative enzymer, og der er derfor tvivl om, hvorvidt selens beskyttende effekt mod kræft skyldes en antioxidativ mekanisme.

# 6. Antioxidanter og forebyggelse/ behandling

## 6.1 Antioxidanter og kræftsygdomme

En kost med et højt indhold af frugt og grøntsager har, om end evidensen i de seneste år er blevet svækket noget, i en række observerende undersøgelser vist en sammenhæng med en lavere forekomst af en række kræftformer, som kræft i lungerne, mundhule, svælg, spiserør og mave, og i nogle undersøgelser også i tyk- og endetarm, samt i æggestokkene og urinblæren (97). Mange undersøgelser, fortrinsvis dyreforsøg og reagensglasforsøg, har fokuseret på det store antal indholdsstoffer i frugt og grøntsager, som kunne tillægges en kræftforebyggende effekt, heriblandt antioxidative stoffer.

I det følgende beskrives sammenhængen mellem indtagelsen af antioxidanter og udviklingen af kræftsygdomme, belyst ved eksisterende interventions- og de nyeste prospektive kohortestudier. Begge typer af undersøgelser er vigtige, men interventionsstudier bliver anset for at være den type undersøgelse, som kan give os det mest konklusive svar på en mulig sammenhæng. Denne type af studier bør dog også vurderes kritisk, specielt vedrørende timing og varighed af interventionen, efterlevelse af interventionen og valg af studiepopulation. Studiepopulationen kan være storrygere eller patienter med polypper i tarmen, hvor resultaterne ikke nødvendigvis kan generaliseres til almenbefolkningen, blandt andet fordi den såkaldte baseline-koncentration, altså udgangspunktet for interventionen, af de relevante antioxidanter kan være forskellig. Observerende, prospektive kohortestudier har derfor deres berettigelse som bidrag til den samlede evidens.

Fra et folkesundhedsmæssigt synspunkt kan det være interessant at vurdere indflydelsen af antioxidanter på den samlede kræftisiko. I 2004 kom de første resultater af det franske SU.VI.MAX-studie (Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants) (98), et interventionsstudie, hvori der deltog 13.017 mænd og kvinder mellem 35 og 60 år. De indtog enten en tablet med 120 mg C-vitamin, 30 mg E-vitamin (der er ikke angivet, i hvilken form E-vitamin er givet), 6 mg beta-karoten, 100 µg selen (som selen ølgær) og 20 mg zink eller en placebo-tablet i 7,5 år. Der var således tale

om tilskud med relativt lave doser af antioxidanter sammenlignet med andre interventionsstudier. Herefter opgjorde man den samlede hyppighed af kræftsygdomme. Blandt mændene fandtes i interventionsgruppen en nedsat risiko for kræft (Relativ Risiko, RR=0,69; 95 % konfidensinterval, KI: 0,53-0,91) med 88 kræfttilfælde i behandlingsgruppen og 124 tilfælde i placebogruppen, mens der ikke sås nogen effekt blandt kvinderne (RR=1,04; 95 % KI: 0,85-1,29), hvor der var 179 kræfttilfælde i behandlingsgruppen og 171 i placebogruppen. Relativ risiko er risikoen for et uønsket udfald i behandlingsgruppen divideret med samme risiko i kontrolgruppen. Konfidensinterval angiver det interval, der med 95 % sandsynlighed indeholder den sande værdi af RR.

En analyse af indholdet af beta-karoten og C-vitamin i blodprøverne fra et udvalg af deltagerne viste, at kvinderne som udgangspunkt havde koncentrationer, som lå væsentligt højere end mændenes. Antallet af kræfttilfælde var for lille til, at man kunne beregne risikoen for de enkelte kræftformer, men over halvdelen af kræfttilfældene hos kvinderne var brystkræft. Brystkræft har i flere prospektive kohorter ikke vist sig at være associeret til indtagelsen af frugt og grønt, og dermed heller ikke til en række naturligt forekommende antioxidanter.

I en efterfølgende analyse af de samme data (99) fandtes risikoen for kræft at være højst hos de mænd, som ved baseline havde lavt niveau af en række antioxidanter (beta-karoten, C-vitamin og E-vitamin), dog kun signifikant for E-vitamin (mindre end 15  $\mu\text{mol/l}$  ved baseline), når der blev justeret for alder, BMI og forbrug af tobak og alkohol. Der fandtes ikke nogen signifikant forskel for kvinderne, men dog en tendens til effekt ved lav baseline for vitaminerne C og E, men antallet af sygdomstilfælde var for lavt til at opnå tilstrækkelig statistisk styrke. Antioxidantniveauet i blodet ved baseline kunne således ikke alene forklare effektforskellen af interventionen mellem kønnene.

Der er igennem det seneste år publiceret resultater af to store interventionsstudier med E-vitamin, som har undersøgt effekten på kræftsygdomme. Det første er HOPE-studiet (Heart Outcomes Prevention Evaluation) og HOPE-TOO-studiet (The Ongoing Outcomes Study), som intervererede blandt patienter over 55 år med tidligere hjertekar-sygdomme eller diabetes.

Personerne i interventionsgruppen fik dagligt 400 IU E-vitamin. Antallet af kræftsygdomme blev opgjort efter hhv. 4,5 års intervention (HOPE) og igen 2,5 år senere blandt deltagere i HOPE-TOO studiet. Konklusionen var den samme ved begge opgørelser, nemlig at E-vitamin ikke reducerede risikoen for kræftsygdomme. Et enkelt signifikant fund for en reduceret risiko for lungekræft i HOPE studiet (RR=0,72; 95 % KI: 0,53-0,98) kunne ikke bekræftes i analysen af data fra den udvidede analyse i HOPE-TOO (100).

Et andet studie er det såkaldte Women's Health Study, hvis formål var at undersøge betydningen af E-vitamin og/eller aspirin givet til raske kvinder for den efterfølgende risiko for hjerte-kar- sygdomme eller kræftsygdomme. E-vitamin blev givet til behandlingsgruppen som 600 IU hveranden dag (101). 39.876 raske kvinder deltog i undersøgelsen, som havde en opfølgningstid på 10,1 år. I alt opstod der 1.437 kræfttilfælde i interventionsgruppen og 1.428 i placebogruppen (RR=1,01; 95 % KI: 0,94-1,08). Heller ikke for de specifikke kræftformer som brystkræft, lungekræft eller tyktarmskræft fandtes der signifikante forskelle i antallet af kræfttilfælde.

I en amerikansk prospektiv kohorteundersøgelse, der omfattede 71.910 kvinder og 37.725 mænd, kunne der ikke vises nogen association mellem indtagelsen af frugt og grøntsager eller med indtagelsen af C-vitaminholdige frugter og grøntsager og den senere risiko for at udvikle kræftsygdomme (RR=1,02; 95 % KI: 0,99-1,04) omfattende 9261 kræfttilfælde (102). En interessant observation i denne undersøgelse var, at en svag, grænsesignifikant beskyttende effekt for frugt og grøntsager var begrænset til personer, som ikke tog kosttilskud. Dette fund er senere bekræftet også på danske data fra befolkningsundersøgelsen "Kost, kræft og helbred" (103).

### **6.1.1 Kræft i mave-tarm-kanal, bugspytkirtel og lever**

I 2004 blev der offentliggjort en metaanalyse og et systematisk Cochrane-review (en systematisk oversigtsartikel fra et særligt bibliotek, se ordliste), vedrørende antioxidanter og kræft i mave-tarm-kanalen (50). Undersøgelsen omfattede 14 interventionsstudier med over 170.000 deltagere. Antioxidanterne blev givet som tabletter, både separat og i kombination. Dosis blev indtaget hver dag eller på vekslende dage imellem 1 og 12 år. For hvert stof var der tale om følgende doser: Beta-karoten (15-50 mg), A-vitamin (1,5-15 mg), C-vitamin (120-2.000 mg), E-vitamin (30-600 mg) og selen (30-228 µg). I alle studierne var der en kontrolgruppe, som fik tabletter uden antioxidanter og vitaminer (placebo). Alle studierne opgjorde den separate og/eller samlede fore-

komst af spiserørskræft, mavekræft, kræft i tyktarm og endetarm, kræft i bugspytkirtel og leverkræft. Undersøgelsens konklusion var, at beta-karoten, A-vitamin, C-vitamin og E-vitaminindtaget alene eller i kombination ikke forebygger kræftsygdomme i mave-tarm-kanalen. Det samlede resultat for alle studier viste ingen significant effekt (RR=0,96; 95 % KI: 0,88-1,04). Resultatet blev styrket, hvis man begrænsede analysen til 7 høj kvalitetsstudier (RR=0,99; 95 % KI: 0,90-1,10). Studier af tilskud af selen viste, at en beskyttende effekt ikke kunne udelukkes. Imidlertid skønnedes kvaliteten af undersøgelserne lav i 3 af de 4 studier, som inkluderede selen. Samlet fandtes for disse fire selenstudier en beskyttende effekt (RR=0,49; 95 % KI: 0,36-0,67) for kræft i mave-tarm-kanalen, baseret på 59 kræfttilfælde i selengruppen og 105 tilfælde i placebogruppen. I det omtalte Cochrane review blev der identificeret 7 studier, som også havde undersøgt, om indtagelsen af antioxidanter kunne forebygge dannelse af adenomer i tyktarmen. Adenomer er godartede svulster, som imidlertid kan være et forstadium til tyktarmskræft. Studierne anvendte forskellige kombinationer af antioxidanter. Man fandt ikke nogen sikker forebyggende effekt og konkluderede, at antioxidanter ikke synes at beskytte mod dannelse af adenomer i tyktarmen.

I et interventionsstudie fra 2003 fandt man dog, at indtagelse af beta-karoten beskyttede mod adenomdannelse hos personer, som hverken røg eller drak alkohol (RR=0,56; 95 % KI: 0,36-0,89). For personer, som både røg og drak en eller flere genstande dagligt, fordoblede beta-karoten derimod risikoen for adenomer (RR=2,07; 95 % KI: 1,39-3,08) (104).

Der er kun publiceret ganske få undersøgelser vedrørende andre antioxidanter og kræft i mave-tarm-kanalen. I en opfølgende kohorteundersøgelse af 18.244 mænd i Shanghai, udførtes et nested case-kontrol studie (se ordliste) vedrørende forekomsten i urinen af polyfenoler fra te og risikoen for senere udvikling af kræft i spiserøret og mavesækken (105). I alt 190 tilfælde af mavekræft og 42 tilfælde af spiserørskræft indgik efter 12 års opfølgning. Undersøgelsen viste, at et højt indhold af epigallocatechin (EGC) og epicatechin og disse polyfenolers omdannelsesprodukter var associeret med en lavere risiko for kræft, især blandt de personer, som samtidig havde lave niveauer af serumkarotener, (Odds Ratio, OR=0,46; 95 % KI: 0,26-0,84), P-værdi for interaktion mellem EGC og serumkarotener var 0,057 for kræft i spiserør og mavesæk. Odds Ratio er sandsynligheden (odds) for et uønsket udfald i behandlingsgruppen, divideret med odds i kontrolgruppen, se ordlisten.

### 6.1.2 Kræft i prostata

I 1996 kom nogle opsigtsvækkende resultater af et interventionsstudie med selen (Nutritional Prevention of Cancer, NPC) (106). Studiet var designet til at vurdere betydningen af et tilskud på 200 µg selen for nye tilfælde af hudkræft, som ikke stammede fra modermærker (non-melanom), blandt 1.312 tidligere hudkræftpatienter.

Undersøgelsen viste, selv om det ikke var blandt de primære hypoteser, at selen-tilskud blandt andet synes at beskytte mod udviklingen af kræft i prostata. Således fandtes en signifikant 63 % reduktion i antallet af tilfælde af kræft i prostata, baseret på 13 tilfælde i observationsgruppen og 35 tilfælde i placebogruppen. En nærmere undersøgelse af deltagernes selenstatus ved baseline viste, at kun deltagere med et plasmaselen under 123,2 ng/mL havde en signifikant reduktion i hyppigheden af prostatakræft (107). Dette fund støttes af flere prospektive kohortestudier, blandt andet har en stor amerikansk nested case-kontrol undersøgelse (108) vist en sammenhæng mellem et lavt indhold af selen i tånegleklip, som er et langtidsmål for selenindtagelsen, og en efterfølgende øget risiko for kræft i prostata.

I det finske ATBC studie (109), som var et interventionsstudie blandt 29.133 storrygere med 50 mg E-vitamin og 20 mg beta-karoten, har man undersøgt risikoen for kræft i prostata både under og 6 år efter interventionen blev stoppet i 1993 (109). Blandt de 672 tilfælde af kræft i prostata var RR=0,88 (95 % KI: 0,76-1,03) for deltagere, som fik E-vitamin sammenlignet med de deltagere, der ikke fik dette. Beta-karoten havde ikke indflydelse på risikoen for kræft i prostata.

I en prospektiv kohorteundersøgelse, Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort (110) identificeredes 4.281 tilfælde af kræft i prostata blandt 72.704 mænd. Der fandtes ingen overordnet sammenhæng mellem selvrapporteret brug af kosttilskud med E-vitamin og senere risiko for kræft i prostata, dog sås en svag insignifikant beskyttende effekt blandt nuværende rygere. Dette fund er bekræftet af et andet observerende studie, the PLOC trial, som er et screeningsstudie (111). I løbet af 8 års follow-up identificeredes 1.338 cases af prostatakræft blandt 29.361 mænd. Studiet viste ingen overordnet effekt af E-vitamin, C-vitamin eller beta-karoten, hverken fra kosten eller kosttilskud. Men E-vitamin som kosttilskud større end 400 IU/dag, reducerede risikoen for avanceret prostatakræft blandt rygere (RR=0,29; 95 % KI: 0,12-0,68) sammenlignet med de rygere, som ikke tog kosttilskud med E-vitamin. Ligeledes fandt un-

dersøgelsen, at blandt de personer, som havde en lav indtagelse af beta-karoten fra kosten, var der en beskyttende effekt for prostatakkræft ved kosttilskud på eller mere end 2.000 µg/dag (RR=0,52; 95 % KI: 0,33-0,81).

Forhåbentlig vil vi inden for en kortere årrække få uddybende svar på betydningen af tilskud af selen og E-vitamin i relation til kræft i prostata, idet et fase III interventionsforsøg kaldet SELECT er startet i USA i 2001. Forsøget omfatter 32.400 mænd, som tilfældigt fordeles til enten 200 µg selen og/eller 400 IU E-vitamin dagligt i minimum 7 og maximum 12 år (112).

Blandt karotenoiderne har en høj indtagelse af lycopen eller af tomater, som har et højt indhold af lycopen, i flere observerende undersøgelser været associeret med en lavere risiko for prostatakkræft. I en oversigt fra 2004 omfattende 11 case-kontrol og 10 kohorte studier fandtes en moderat beskyttende effekt ved en høj indtagelse af tomat og lycopen (113). Således var en ekstra portion om dagen af rå tomater associeret med RR=0,78 (95 % KI: 0,66-0,92) for de 10 kohortestudier, mens effekten var noget mindre i case-kontrol studierne (RR=0,97; 95 % KI: 0,85-1,10). I de fem kohortestudier, som havde målt serumlycopen, fandtes en høj koncentration at være associeret med en RR=0,78 (95 % KI: 0,61-1,00) sammenlignet med en lav koncentration.

### **6.1.3 Brystkræft hos kvinder**

Der er gennemført ganske få interventionsforsøg med antioxidanter og udviklingen af brystkræft hos kvinder. Der fandtes ingen association med selen indtagelsen i NPC-studiet (106), ligesom de tidligere refererede interventionsundersøgelser med beta-karoten heller ikke fandt nogen association med brystkræft. Der er i de seneste år publiceret en række prospektive kohorteundersøgelser, som ikke har fundet nogen association mellem indtagelsen af frugt og grøntsager og udviklingen af brystkræft (114). Prospektive studier, som har undersøgt den specifikke indtagelse af beta-karoten, C-vitamin og E-vitamin har heller ikke kunne påvise nogen sikker sammenhæng med udviklingen af brystkræft, selv om enkelte prospektive kohorteundersøgelser har påvist en lavere risiko hos kvinder med et højt indhold af karotenoider i blodet (115;116).

### **6.1.4 Lungekræft**

En række case-kontrol undersøgelser med beta-karoten førte i slutningen af 1980'erne til planlægningen og etableringen af 3 interventionsforsøg, som alle havde



til formål at teste sammenhængen mellem indtagelsen af blandt andet beta-karoten og udviklingen af lungekræft. Physicians Health Study testede beta-karoten blandt raske mænd (50 mg hver anden dag) og fandt ikke nogen association. Det finske ATBC-studie (109), som omfattede mænd, der var storrygere, fandt en 16 % højere risiko for de mænd, som fik 20 mg beta-karoten dagligt sammenlignet med placebo-gruppen. Endelig fandt det amerikanske CARET-studie (117), som omfattede mænd og kvinder, der var rygere eller tidligere rygere og/eller asbesteksponerede arbejdere, efter 4 års follow-up en signifikant 28 % højere risiko for lungekræft blandt de deltagere, der fik et tilskud af 30 mg beta-karoten og 25.000 IU af retinol (A-vitamin) dagligt. Efter at interventionen i det amerikanske studie blev afbrudt og i de følgende 6 år, var der stadig en højere risiko for lungekræft på 12 %, om end ikke signifikant, i den tidligere interventionsgruppe (118).

I en analyse af 7 kohortestudier har man undersøgt associationen mellem kostens indhold af karotenoider og risikoen for lungekræft. I alt havde undersøgelserne mellem 7 og 16 års follow-up, hvor der blev diagnosticeret 3.155 tilfælde af lungekræft blandt 399.765 deltagere (119). Der fandtes ingen association for beta-karoten og lycopen og udviklingen af lungekræft, mens beta-cryptoxanthin, som især findes i citrusfrugter, mango og ferskner, viste en omvendt association med lungekræft (RR=0,76; 95 % KI: 0,67-0,86).

I en oversigtsartikel vedrørende indtagelsen af polyfenoler i kosten og efterfølgende sygdomsrisiko (120) refereres 7 prospektive kohortestudier, som har undersøgt associationen mellem polyfenolerne flavonoler og catechiner og risikoen for kræftsygdomme i forskellige organer. For de fleste kræftformer fandtes ingen association med indtagelsen af polyfenoler. Kun for lungekræft sås i to finske studier (121;122) en beskyttelse ved en høj indtagelse af flavonoider.

### **6.1.5 Kræft i andre organer (hud, mundhule, livmoderhals og blære)**

Der har kun været et begrænset antal undersøgelser på andre kræftformer.

I Physicians' Health Study gennemførtes en analyse af sammenhængen mellem intervention med beta-karoten og udviklingen af 1.338 tilfælde af hudkræft, som ikke stammede fra modermærker (non-melanom). Undersøgelsen viste ingen association, ligesom en analyse af plasmaniveauet af beta-karoten og E-vitamin ikke viste nogen sammenhæng med risikoen for hudkræft (123). Beta-karoten (60 mg/dag) har i et

mindre 6 måneders interventionsstudie vist en mulig bedring af forstadier til kræft i mundhulen (124). Den primære hypotese i NCP-studiet var, at selen skulle forebygge non-melanom hudkræft. I studiet indgik 1.312 patienter med hudkræft, og efter 7,9 års follow-up, heraf 4,5 års intervention, fandtes en signifikant øget risiko for nye carcinomer i huden blandt interventionsgruppen for alle tilfælde af non-melanom hudkræft og (HR=1,17; KI: 1,02-1,34) og for planocellulære carcinomer (HR=1,25; KI: 1,03-1,51).

Den øgede risiko viste sig at være knyttet til de personer, som havde det højeste baseline plasma-selenniveau (107). Beta-karoten (30 mg) og C-vitamin (500 mg), var ikke virksomt i et dobbeltblindet 2-årigt interventionsforsøg blandt 141 patienter med lette celleforandringer i livmoderhalsen (125). I det finske ATBC-studie har Michaud et al. (126) blandt andet undersøgt kostens indhold af beta-karoten, lycopen, E-vitamin og C-vitamin og associationen til udvikling af blærekræft. Der fandtes ikke tegn på, at kostens indhold af disse stoffer havde betydning for risikoen for blærekræft i denne gruppe af mandlige rygere.

### **Q<sub>10</sub>**

Enkelte undersøgelser har rapporteret lavere koncentrationer af Q<sub>10</sub> i plasma eller væv hos kræftpatienter eller patienter med forstadier til kræft (127;128), ligesom lavt plasma Q<sub>10</sub> i et enkelt studie var signifikant associeret til en dårligere prognose blandt melanom (modermærke) kræftpatienter (129).

Der er imidlertid ikke i litteraturen fundet interventionsundersøgelser, som har undersøgt hypotesen om, at tilskud af Q<sub>10</sub> skulle kunne forebygge udviklingen af kræftsygdomme (130).

### **6.1.6 Antioxidanter i forbindelse med kræftsygdomme**

Mange kræftpatienter indtager antioxidanter som kosttilskud under og efter behandling for deres kræftsygdom. I 2004 blev der publiceret en oversigt over den eksisterende litteratur på området (131). I alt identificeredes 21 interventionsforsøg: Kun 6 af disse undersøgte antioxidanternes effekt på sygdommens forløb og patienternes overlevelse, og heraf inkluderedes kun en undersøgelse med mere end 10 patienter i et randomiseret design. I denne undersøgelse blev 65 blærekræftpatienter tilfældigt fordelt til henholdsvis multivitamin i anbefalet dagsdosis og multivitamin plus 40.000 IU A-vitamin, B<sub>6</sub> vitamin, 2.000 mg C-vitamin, 400 IU E-vitamin og 90 mg zink.

Efter 5 år sås nye blæretumorer hos 80 % af patienterne i den gruppe, som kun havde fået multivitaminer, mens nye blæretumorer kun sås hos 40 % af de patienter, som havde fået store doser af antioxidanter (P=0,0011) (132).

Generelt fandt den omtalte oversigt dog ikke holdepunkter for en beskyttende effekt af antioxidanter blandt kræftpatienter, men litteraturen er sparsom, og de fleste undersøgelser er meget små, ikke randomiserede og varierer i dosering, timing og varighed. Der er derfor et stort behov for store kliniske forsøg af ensartede patientgrupper, der samtidig modtager konventionel behandling. En canadisk undersøgelse opgjorde i 2002 overlevelse og prognose blandt 90 kvinder diagnosticeret mellem 1989 og 1998 med brystkræft (133). Disse kræftpatienter fulgte i minimum 2 måneder en behandling med varierende mængder af store doser af beta-karoten, niacin, C-vitamin, selen, Q<sub>10</sub> og zink. Efterfølgende blev de matchet til 2 kontrolpersoner til hver patient med samme stadie, alder, antal positive lymfeknuder, mikroskopiske forandringer, diagnose år og behandling. Efter en opfølgningstid på ca. 20 måneder var den sygdomsfri periode (HR=1,75; 95 % KI: 0,83-2,69) og overlevelse (HR=1,55; 95 % KI: 0,94-2,54) kortere i behandlingsgruppen, sammenlignet med kontrolgruppen.

Det har været diskuteret, hvorvidt tilskud af antioxidanter kan influere på den konventionelle kræftbehandling som for eksempel strålebehandling. Strålebehandling medfører dannelse af frie radikaler i kræftcellerne, således at disse går til grunde og i de raske celler, således at der opstår bivirkninger. Man kan derfor forestille sig, at behandling med antioxidanter kan "beskytte" kræftcellerne, således at behandlingen bliver mindre effektiv og måske ikke helbredende (134). Indtil denne hypotese er afklaret, tilråder de fleste, at kræftpatienter ikke indtager flere antioxidanter, end der findes i en almindelig vitaminpille.

### **6.1.7 Konklusion**

Efter at man i stigende grad blev klar over antioxidanternes betydning for udviklingen af kræftsygdomme (carcinogenesen) baseret på dyreforsøg, reagensglasundersøgelser og observerende undersøgelser på mennesker, blev der i løbet af 1990'erne igangsat en række interventionsstudier. Resultaterne af mange af disse studier er blevet publiceret inden for de seneste år. Disse har været temmelig konsistente ved ikke at kunne påvise en beskyttende effekt ved indtagelse af antioxidanter i relation til udviklingen af kræftsygdomme inden for studierne varighed.

Vi står dog over for en række uafklarede spørgsmål. Der har været meget få undersøgelser, som har fokuseret på de mulige forskelle i effekter af antioxidanter fra henholdsvis kost og kosttilskud. Flere undersøgelser har antydnet, at forskelle i baseline-niveauet af de forskellige antioxidanter i blodet eller andre biologiske medier i interventionsforsøg kan give et forskelligt udfald, og effekten kan være forskellig for eksempelvis rygere og ikkerygere. Disse forskelle i effekter var dog sjældent en del af den primære hypotese i undersøgelsen.

Det kan derfor ikke udelukkes, at der kan være en effekt i bestemte undergrupper i befolkningen for nogle sygdomme, eksempelvis bør resultaterne af de igangsatte undersøgelser vedrørende selen, E-vitamin og prostatakræft afventes, før der kan konkluderes endeligt om denne sammenhæng.

## **6.2 Antioxidanter og hjerte-kar-sygdomme**

### **6.2.1 Indledning**

Der er inden for de sidste 10-15 år blevet offentliggjort en række undersøgelser af sammenhængen mellem risiko for hjerte-kar-sygdom og indtag af fødevarer rige på antioxidanter eller indtag af tilskud rige på antioxidative stoffer. Resultaterne fra de vigtigste undersøgelser vil blive behandlet i dette afsnit med hovedvægten lagt på metaanalyser og systematiske gennemgange eller hvis disse ikke findes, større kohorteundersøgelser og randomiserede interventionsundersøgelser.

Sammenhængen mellem indtaget af antioxidantrige fødevarer og risiko for hjerte-kar-sygdom er begrænset til frugt og grønt, sojaprotein, kakaoprodukter, te og vin. Nogle undersøgelser har vist, at et højt indtag af disse fødevarer kan øge kroppens antioxidative forsvar. Det skal dog understreges, at disse fødevarer indeholder andre ikke-antioxidative stoffer, som kan have og formentlig har en selvstændig indflydelse på risikoen.

Sammenhængen med risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom vil også kort blive gennemgået. Der er valgt følgende risikofaktorer: Blodtryk, blodets fedtindhold og størkningsforhold (hæmostase/fibrinolyse) samt insulinvirkning (insulinresistens/-følsom-

hed), blodkarrenes stivhed (funktionen af blodkarrenes inderste lag – endothelet) og forekomst af ikke-symptomgivende åreforkalkning.

Blandt hjerte-kar-sygdommene foreligger der flest undersøgelser for sammenhængen med blodprop i hjertet (koronar hjertesygdom). For fuldstændighedens skyld er undersøgelser vedrørende sammenhængen med andre åreforkalkningssygdomme, herunder blodprop i hjernen (cerebrovaskulær sygdom), og perifere karsygdomme medtaget.

## **6.2.2 Risikomarkører for hjertesygdom**

### **6.2.2.1 Blodtryk**

#### **Antioxidantrige fødevarer**

Et højt indtag af frugt og grønt nedsætter blodtrykket. I det amerikanske DASH-studie (Dietary Approaches to Stop Hypertension) nedsattes blodtrykket signifikant efter en 8 ugers kost rig på frugt og grønt sammenlignet med en gennemsnitskost blandt 459 personer med moderat forhøjet blodtryk eller med normalt blodtryk (135). Det engelske Oxford Fruit and Vegetable Study fandt også et signifikant lavere blodtryk hos de deltagere, der var randomiseret til interventionsgruppen (5 portioner frugt og grønt om dagen i 6 måneder) sammenlignet med kontrolgruppen (136).

Lignende resultater er fundet i store kohorteundersøgelser. Eksempelvis viste det amerikanske studie, Chicago Western Electric Study, en mindre stigning i blodtrykket i løbet af de 7 år, undersøgelsen varede, hos de personer, der spiste 14-42 portioner frugt og grønt pr. måned sammenlignet med personer, der spiste mindre end 14 portioner om måneden (137). Der er også dokumenteret et lavere blodtryk ved indtag af vegetarkost sammenlignet med en gennemsnitskost (138).

Der er ikke fundet effekt på blodtrykket ved kortvarigt (uger) indtag af store mængder sort og grøn te, omkring 5 kopper (1 liter) om dagen (139;140), medens flertallet af interventionsundersøgelser viser en svag blodtryks-sænkende effekt af mørk chokolade, 100 g om dagen, hos personer med normalt (141) eller forhøjet blodtryk (142). Et moderat dagligt indtag af rødvin synes at have en let blodtryksstigende effekt – som påvist for andre alkoholiske drikke, medens alkoholfri rødvin med samme indhold af polyfenoler som almindelig rødvin, ikke påvirkede blodtrykket (143).

I Shanghai Women's Health Study, en kohorte, som omfattede godt 45.000 kvinder, fandtes lavere blodtryk ved højere indtag af sojaprotein (144). Randomiserede interventionsundersøgelser med sojaprotein har imidlertid fundet forskellige effekter på blodtrykket.

## **Antioxidanter**

### **Observerende undersøgelser**

Et kohortestudie viste, at et højere "antioxidativt indeks" i kosten baseret på indtaget af C-vitamin og beta-karoten, var ledsaget af en mindre aldersrelateret stigning i blodtrykket (145). Sammenhængen mellem indtaget og/eller koncentrationen i blodet af beta-karoten, C-vitamin, E-vitamin og selen og blodtrykket er især undersøgt i tværsnitsundersøgelser, hvor de fleste undersøgelser ikke har vist nogen sammenhæng.

### **Interventionsundersøgelser**

Der er offentliggjort mange randomiserede og blindede studier af effekten af C-vitamin tilskud på blodtrykket. Flere af disse undersøgelser har fundet et let til moderat blodtryksfald hos personer med normalt eller forhøjet blodtryk efter et tilskud af C-vitamin i daglige doser varierende fra 500 til 1500 mg (22;146). Undersøgelserne har imidlertid været af ringe metodologisk kvalitet, af relativ kort varighed og/eller har omfattet små stikprøver.

Enkelte blindede undersøgelser har vist signifikant blodtryksfald efter tilskud med  $Q_{10}$  (147;148), men om  $Q_{10}$  har nogen rolle i blodtryksbehandlingen må afvente større og længerevarende kontrollerede undersøgelser med kontinuerlig måling af blodtrykket. De relativt få randomiserede interventionsundersøgelser, der har været gennemført med E-vitamin, har ikke vist effekt på blodtrykket (149;150). Tilskud med en kombination af antioxidanter har heller ikke medført et blodtryksfald. Eksempelvis fandtes i det franske SU.VI.MAX-studie efter godt 6 års intervention ikke forskel i forekomsten af forhøjet blodtryk hos personer randomiseret til tilskud med en kombination af antioxidanter (120 mg C-vitamin, 30 mg E-vitamin, 6 mg beta-karoten og 100 µg selen samt 20 mg zink) sammenlignet med placebo (151).

Tilskud af isolerede polyfenoler (quercetin, isoflavoner) har været uden effekt på blodtrykket sammenlignet med placebo (140;152).

### 6.2.2.2 Lipider og lipoproteiner

#### **Antioxidantrige fødevarer**

National Heart, Lung and Blood Institute Family Heart Study, en amerikansk tvær-sniitsundersøgelse, omfattende 4.466 midaldrende mænd og kvinder, fandt, at højere indtag af frugt og grønt var ledsaget af et lavere LDL-kolesterol, medens der ikke var sammenhæng med HDL-kolesterol eller triglycid (153). Vegetarer har lavere blodlipider end ikke-vegetarer (154), og interventionsundersøgelser med vegetarisk kostform har reduceret LDL-kolesterol markant (155;156). Intervention med frugt og grønt inden for det anbefalede indtag har en moderat sænkende effekt på LDL-kolesterol (157). Effekten på blodets lipoproteiner skyldes formentlig ikke indholdet af antioxidanter, men den lavere mængde af mættet fedt og større mængde kostfibre i en kost rig på frugt og grønt.

Nogle observerende undersøgelser har fundet omvendt sammenhæng mellem indtaget af sort og grøn te og blodets kolesterolniveau. Ud fra randomiserede interventionsundersøgelser er det imidlertid usikkert, om øget indtag af te har en kolesterolsænkende effekt (139;158). Usikre effekter på blodlipider er fundet for højt indtag af mørk chokolade (142). Virkningsmekanismen for en eventuel effekt er ikke kendt, men skyldes formentlig ikke de indeholdte polyfenolers antioxidative virkning, snarere en nedsat kolesterolabsorption. En metaanalyse af humane eksperimentelle undersøgelser viste signifikant øget HDL-kolesterol (på 8,3 %) og øget triglycerid (på 5,9 %) ved et øget indtag på 30 g alkohol om dagen, en effekt, der ikke var speciel for rødvin sammenlignet med andre alkoholiske drikke (159).

Udskiftning af animalsk protein med sojaprotein (omkring 50 g/dag; svarende til et indtag af isoflavoner, der er 25 gange større end det sædvanlige i vestlige lande) medførte fald i total kolesterol, LDL-kolesterol og triglycerid på omkring 10 % hos personer med hyperkolesterolæmi, medens HDL-kolesterol var uændret (160). Virkningsmekanismen for en eventuelt kolesterolsænkende effekt er ikke kendt, men skyldes formentlig ikke de indeholdte isoflavoners antioxidative virkninger, se nedenfor.

## **Antioxidanter**

### **Observerende undersøgelser**

En systematisk gennemgang fra 1995 kunne oplyse om svage omvendte sammenhænge mellem indtaget af C-vitamin og kolesterolniveauet i blodet i kun 7 studier ud af i alt 17 case-kontrolundersøgelser og 1 prospektiv undersøgelse (161).

Der er for få undersøgelser til at kunne vurdere eventuelle sammenhænge mellem indtag af selen eller isoflavoner og blodets lipider og lipoproteiner.

### **Interventionsundersøgelser**

En systematisk gennemgang, som samlede litteraturen indtil 1995, viste, på basis af 3 randomiserede og blindede undersøgelser, ingen effekt af C-vitamin i daglige doser på 200-1000 mg på total kolesterol, triglycerid eller HDL-kolesterol (161). En senere blindet undersøgelse omfattende raske personer med lave serum C-vitaminsniveauer viste signifikant reduktion af total kolesterol og HDL-kolesterol efter tilskud af 2 g C-vitamin pr. dag i 4 uger, sammenlignet med placebo (162). Tilskud af C-vitamin har ingen effekt på lipoprotein(a) sammenlignet med placebo (163).

Det har været hævdet, at tokotrienoler, specielt gamma-tokotrienol, kan nedsætte kolesterol i blodet som følge af hæmning af HMG-CoA reductase og af lipoprotein(a), men en velgennemført blindet undersøgelse viste ingen kolesterolsænkende effekt af tilskud med tokotrienoler (164).

Tilskud af beta-karoten eller lycopen har ikke effekt på blodlipider og lipoproteiner (165;166) i modsætning til tilskud af retinoider og A-vitamin, som kan øge triglycerid og total kolesterol og nedsætte HDL-kolesterol. Tilskud med en antioxidant cocktail havde ikke effekt på blodlipider sammenlignet med placebo (167).

Tilskud af 1 g quercetin dagligt (152) eller af isoflavoner (55-80 mg dagligt) (168) har ikke medført ændringer i blodets lipider eller lipoproteiner sammenlignet med placebo.



### 6.2.2.3 Andre risikomarkører

#### **Insulinresistens (IR) og insulinresistenssyndrom (IR-syndrom)**

Intervention med den såkaldte DASH-diæt (169) eller med en middelhavskost (170), som blandt andet er rige på frugt og grønt, øger insulinfølsomheden og nedsætter risikoen for at udvikle IR-syndrom. Det er også vist, at vegetarer er mindre insulinresistente end ikkevegetarer (171). Observerende studier tyder på, at regelmæssigt moderat alkoholindtag er ledsaget af forbedret insulinfølsomhed (172;173), medens interventionsundersøgelser med 1-2 glas rødvin om dagen ikke har givet ensartede resultater (174;175). Raske personer fik bedret insulinfølsomheden efter indtag af mørk chokolade (141;142). Interventionsstudier med sojaprotein har givet varierende resultater. Den bedst gennemførte, en dansk placebo-kontrolleret undersøgelse, fandt ingen effekt på insulinfølsomheden hos personer med forhøjet kolesterol efter 6 måneders indtag af 30 g sojaprotein dagligt, indeholdende 100 mg isoflavoner, sammenlignet med indtag af samme mængde casein (176).

Nogle undersøgelser har vist, at brug af E-vitamintilskud ledsages af lavere forekomst af IR, og at en høj koncentration af karotenoider (alfa- og beta-karoten og lutein) og tokoferoler (alfa- og delta-tokoferol) i plasma, nedsætter graden af IR (177). I IRAS-studiet (Insulin Resistance and Atherosclerosis Study), som omfattede over 1.100 amerikanere med forskellige grader IR, fandtes ingen sammenhæng med indtaget eller blodkoncentrationen af E-vitamin, C-vitamin og IR (178). Der er usikre sammenhænge mellem forekomsten af IR-syndromet og indtaget eller plasmakoncentrationen af selen, tokoferoler, karotenoider og C-vitamin.

De få kontrollerede interventionsundersøgelser, der har studeret effekten af tilskud med antioxidanter (C-vitamin, E-vitamin og Q<sub>10</sub>) hos patienter med IR har ikke vist en overbevisende effekt. Der er ligeledes for få studier til at vurdere betydningen af flavonoider og isoflavoner på risikoen for IR.

Der er således ikke nogen entydig sammenhæng mellem indtaget af antioxidanter og glukoseomsætningen. Dette understøttes af, at der heller ikke er påvist sikre sammenhænge mellem koncentrationen af antioxidanter i serum og risiko for diabetes (179), og at tilskud med antioxidanter ikke nedsætter risikoen for type 2-diabetes (180).

### **Hæmostase og fibrinolyse**

Der er kun begrænset kendskab til effekten af specifikke antioxidantrige fødevarer og deres indholdsstoffer på de faktorer, der har betydning for den trombotiske proces, dvs. blodets hæmostase (f.eks. fibrinogen, faktor VII, blodpladeaktivitet) og fibrinolyse (f.eks. plasminogen-aktivator og plasminogen-aktivator inhibitor 1). Det er karakteristisk, at personer, der spiser en kost rig på frugt og grønt, f.eks. en Middelhavskost eller en vegetarkost, har lavere indhold af hæmostasemarkører, end personer, der spiser en typisk nordeuropæisk kost (181). Ansvarlige planteindholdsstoffer er usikre (muligvis alfa-linolensyre eller fedtsyrekaliteten i øvrigt), men effekten på hæmostasen skyldes næppe det højere indtag af antioxidanter.

En metaanalyse af interventionsundersøgelser viste øget trombolytisk profil i blodet med øget plasminogen og nedsat fibrinogen ved indtagelse af alkoholiske drikke, en effekt der fandtes for såvel vin som øl og spiritus (159). Der er ikke fundet samstemmende resultater for effekten på hæmostase og fibrinolyse ved højt indtag af fødevarer særligt rige på catechiner, isoflavoner og quercetin eller ved tilskud af isolerede polyfenoler.

Der er ganske få randomiserede undersøgelser, hvor effekten af tilskud af klassiske antioxidanter på hæmostase og fibrinolyse er undersøgt, og disse undersøgelser har ikke vist nogen effekt på de undersøgte markører.

### **Karstivhed**

Gennem syntesen af nitrogenoxid (NO) regulerer det inderste lag i blodkarrene (endothelet) bl.a. karrenes stivhed (kartonus), som formentlig er involveret i blodtryksregulation og aterosklerose. Karstivheden undersøges som regel i overarmens modstandskar (a. brachialis).

Effekten af højt indtag af frugt og grønt på karstivheden er ikke undersøgt, men vegetarer har en mindre karstivhed i a. brachialis end ikke-vegetarer, jo mindre desto længere tid personerne har spist vegetarisk kost (182). Randomiserede undersøgelser tyder på, at mørk chokolade (50-100 g dagligt) (141), sort te (omkring 1 liter dagligt) (183) samt flavonoidrig (rød) druesaft (184) kan nedsætte karstivheden. Derimod har velgennemførte interventionsundersøgelser med et moderat dagligt indtag af rødvin (143) eller tilskud af sojaprotein eller isolerede isoflavoner (176;185) givet forskellige resultater.

Mange randomiserede undersøgelser har undersøgt effekten af store doser af C-vitamin eller E-vitamin på karstivheden. Samlet set har der ikke været nogen entydig effekt hverken hos raske personer (f.eks. rygere eller ældre) eller hos personer med øget risiko for hjerte-kar-sygdom (f.eks. patienter med diabetes eller forhøjet blodtryk) eller allerede tilstedeværende hjerte-kar-sygdom (f.eks. patienter med tidligere blodprop i hjertet eller hjertekrampe).

Også hvad angår effekten af tilskud af antioxidanter på stivheden i kroppens store elastiske arterier (aorta = hovedpulsåren og a. carotis = halspulsåren) er resultaterne usikre. Nogle randomiserede undersøgelser har fundet nedsat karstivhed ved tilskud af individuelle antioxidanter eller kombination af antioxidanter (186), medens andre undersøgelser ikke har fundet en effekt (187).

### **Aterosklerose**

I det amerikanske randomiserede Life Style Heart Trial kunne påvises signifikant forbedring af ateroskleroseforandringerne i hjertets kranspulsårer 1 år efter påbegyndelse af vegankost. Interventionen omfattede også rygestop, opfordring til fysisk aktivitet og psykosocial støtte, sammenlignet med sædvanlig hjertevenlig kost (188), og effekten kunne også observeres ved en efterundersøgelse 5 år senere (189). I et kohortestudie (Bruneck Study) kunne der efter 5 år påvises en J-formet sammenhæng mellem ultralydpåvist aterosklerose i halspulsåren og alkoholindtaget, hvor et indtag på 25-50 g ethanol dagligt var forbundet med laveste forekomst af aterosklerose (190).

Et højere indtag og/eller et højere vævsindhold af C-vitamin (191), E-vitamin (192) og/eller beta-karoten (191) samt andre antioxidative karotenoider (193;194) er ledsaget af en mindre karvægstykkelser (man måler tykkelsen med ultralyd af de 2 inderste lag af blodkarret: Intima og media) og lavere forekomst af aterosklerotiske forandringer (plaques) i karrene. Sammenhænge har imidlertid generelt været svage og inkonsistente. I de undersøgelser, hvor indtaget af antioxidanttilskud er undersøgt, har resultaterne også været forskellige, fra en omvendt sammenhæng med karvægstykkelser (195) til ingen sammenhæng (193).

I Rotterdamstudiet, et case-kontrol studie omfattende raske personer over 55 år, fandtes, at højere koncentration af lycopene i serum var ledsaget af mindre risiko for

aterosklerose i hovedpulsåren (aorta abdominalis), specielt blandt aktuelle eller tidligere rygere (196). Der var ingen sammenhæng for øvrige karotenoider (alfa-karoten, beta-karoten, beta-kryptoxanthin, lutein og zeaxanthin). Et amerikansk studie viste ingen sammenhæng mellem udbredelse af aterosklerose i hjertets kranspulsårer og plasma antioxidantstatus (197).

Blandt personer over 55 år med verificeret karsygdom eller sukkersyge havde E-vitamin i daglige doser på 400 mg over en periode på 4,5 år ingen effekt på udviklingen af aterosklerose bedømt ud fra vægtykkelsen af halspulsåren (149). En anden interventionsundersøgelse med E-vitamin i daglige doser på 400 mg gennem en periode på 3 år viste heller ikke bedring af en fremadskridende vægtykkelse sammenlignet med placebo hos raske midaldrende personer med let forhøjet kolesterol (198). Det finske ASAP-studie (Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention) fandt, at en kombination af 100 mg E-vitamin dagligt og 250 mg C-vitamin dagligt, kunne afdæmpe en fremadskridende aterosklerose i halspulsåren hos mænd med forhøjet kolesterol (ikke hos kvinder), specielt ved tilstedeværelse af plaques i halspulsåren (199). I det franske SU.VI. MAX-studie kunne der efter 6 års behandling med en kombination af antioxidanter ikke konstateres forskel i vægtykkelse, men der påvistest signifikant flere plaques i halspulsåren i interventionsgruppen sammenlignet med placebogruppen (200).

#### **6.2.2.4 Delkonklusion**

En kost rig på frugt og grøntsager sænker blodtrykket og bedrer lipidprofilen i blodet, og et moderat indtag af alkohol, herunder rødvin, øger HDL-kolesterol, effekter, der er hensigtsmæssige for forebyggelsen af hjerte-kar-sygdom. Det er dog sandsynligt, at en øget forsyning af antioxidanter fra disse fødevarer ikke er forklaringen på de fundne effekter. Observerende undersøgelser og randomiserede interventionsundersøgelser har givet uoverensstemmelse resultater med hensyn til betydningen af tilskud af de klassiske antioxidanter, C-vitamin, E-vitamin og beta-karoten, indtaget isoleret eller kombineret, og risikomarkører for hjerte-kar-sygdom.

### **6.2.3 Hjerte-kar-sygdomme**

Hjerte-kar-sygdomme forårsaget af aterosklerose inddeles i 3 sygdomsgrupper: 1. iskæmisk eller koronar hjertesygdom = blodprop i hjertet, 2. cerebrovaskulær sygdom = blodprop i hjernen eller slagtilfælde, og 3. andre aterosklerotiske sygdomme (f.eks. claudicatio intermittens). Den anvendte opdeling skyldes, at undersøgelserne

af sammenhængen mellem antioxidanter og hjerte-kar-sygdomme oftest har sit udgangspunkt i denne opdeling. Der er flest undersøgelser vedrørende sammenhængen med iskæmisk hjertesygdom.

### 6.2.3.1 Iskæmisk hjertesygdom

#### **Antioxidantrige fødevarer**

En systematisk gennemgang af sammenhængen mellem indtaget af grøntsager og frugt, samt specifikke fødevarergrupper inden for frugt og grønt, og risikoen for iskæmisk hjertesygdom, fandt i de 8 inkluderede kohorteundersøgelser nedsat risiko ved øget indtag, i de bedst udførte undersøgelser med omkring 20 % (201). Der fandtes god, men ikke tilstrækkelig, evidens for at specielt bælgfrugter, men også gruppen af karotenoidrige grøntsager og frugter (tomater, bladgrøntsager, gulerødder, broccoli og rosenkål og mange bær og frugter) var ledsaget af nedsat risiko.

En analyse af 5 kohortestudier viste, at vegetarer havde en 24 % lavere dødelighed af iskæmisk hjertesygdom end ikke-vegetarer, formentlig først og fremmest forklaret af lavere kolesterolniveauer blandt vegetarerne (202). Middelhavskosten synes også at yde beskyttelse mod iskæmisk hjertesygdom. En kohorteundersøgelse viste lavere dødelighed af hjertesygdom desto mere kostvalget var i overensstemmelse med Middelhavskostens sammensætning (højt indtag af frugt, grønt og bælgfrugter samt kornprodukter, nødder og fisk og lavt indtag af kød og mejeriprodukter) (203). Den gavnlige effekt på risikoen understøttes af 2 randomiserede sekundære præventionsstudier, hvor varianter af Middelhavskosten også nedsatte risikoen (204;205). Såvel Middelhavskosten som en vegetarkost har et højt indhold af antioxidanter, men er forskellig fra kontrolkosten på mange andre områder, f.eks. med hensyn til dens fedtkvalitet.

Kohorteundersøgelsen Shanghai Women's Health Study, omfattende 64.915 kvinder, viste, at de kvinder, som spiste flest sojaprodukter (primært fra tofu og sojamælk) havde 75 % lavere risiko for iskæmisk hjertesygdom sammenlignet med kvinder, der spiste mindst (RR=0,25; 95 % KI: 0,10-0,63;  $P_{\text{trend}}=0,003$ ) (206).

En metaanalyse viste, at et teindtag på 3 kopper pr. dag var ledsaget af nedsat risiko for blodprop i hjertet på 11 % (RR=0,89; 95 % KI: 0,79-1,01) (207). Der var imidlertid stærke holdepunkter for, at data ikke var præsenteret uvildigt i de refererede undersøgelser.

En metaanalyse af 11 observerende studier (prospektive studier og case-kontrolstudier) viste risikoreduktion på 29 % (RR=0,71; 95 % KI: 0,59-0,85) blandt vindrikkere sammenlignet med personer, som ikke drak vin (208). Det franske paradoks, dvs. det forhold, at risikoen for iskæmisk hjertesygdom blandt franskmænd er lavere end blandt indbyggere i andre industrialiserede lande med en lignende risikofaktorprofil som hos franskmænd, tilskrives ofte det høje indtag af rødvin i Frankrig. Den fremherskende teori for den nedsatte risiko omfatter først og fremmest den alkoholfremkaldte stigning i HDL-kolesterol og den gavnlige effekt på trombolysen, men rødvin er rig på antioxidanter, som også kan have betydning for risikonedsættelsen.

## **E-vitamin, C-vitamin og karotenoider**

### **Observerende undersøgelser**

I en systematisk gennemgang fra 1996 fandtes nedsat risiko for iskæmisk hjertesygdom ved et højt indtag eller høj plasmakoncentration af C-vitamin i 1 ud af 4 case-kontrolundersøgelser og i 3 ud af 12 kohorteundersøgelser (209). En analyse af 10 kohorteundersøgelser tydede på en i bedste fald moderat beskyttende virkning af indtag (7 studier) eller serumkoncentration (3 studier) af beta-karoten overfor iskæmisk hjertesygdom, idet 6 undersøgelser fandt nedsat risiko, medens 4 ikke kunne påvise sammenhæng (210). En analyse omfattende 9 kohorteundersøgelser fandt ingen sammenhæng med indtaget af C-vitamin, E-vitamin eller karotenoider (alfa-karoten, beta-karoten, lycopen, beta-kryptoxantin og total karoten) med undtagelse af lutein, hvor der kunne konstateres en omvendt sammenhæng med risiko (211). Høje serumkoncentrationer af E-vitamin synes ikke at beskytte mod iskæmisk hjertesygdom.

En systematisk gennemgang af studier, publiceret før september 2001, viste, at brug af tilskud af C-vitamin var ledsaget af nedsat risiko for iskæmisk hjertesygdom i kun 1 ud af 4 kohorteundersøgelser (212). Der fandtes nedsat forekomst og dødelighed af blodprop i hjertet ved tilskud af C-vitamin, men ikke ved tilskud af E-vitamin i en analyse af 4 kohorter omfattende i alt 227.243 mænd og kvinder (Nurses' Health Study, Health Professional Follow-up Study, Iowa Women's Health Study og Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Study) (211).

Andre kohorteundersøgelser, som ikke var omfattet af den ovenfor nævnte poolede analyse, har vist forskellige resultater med hensyn til risikoen for iskæmisk hjertesygdom blandt brugere af tilskud. Således fandtes i en population af ældre (Established Populations for Epidemiologic Studies in the Elderly) nedsat dødelighed blandt tilskudsbrugere af E- og C-vitamin, men ikke C-vitamin alene (213), og i en kohorte omfattende personer med iskæmisk hjertesygdom havde brugere af E-vitamin, 100 mg/dag, signifikant mindre fremadskridende forsnævring i kranspulsårerne end ikke-brugerne (214). I Physicians' Health Study fandtes ikke lavere dødelighed af iskæmisk hjertesygdom blandt 17.000 mandlige læger, der tog tilskud af E-vitamin eller C-vitamin i store doser (som regel over 400 mg E-vitamin og 500 mg C-vitamin pr. dag) efter en opfølgingsperiode på 5,5 år (215).

I flere af de ovennævnte undersøgelser er der også opgjort resultater for total forekomst af hjerte-kar-sygdom (dvs. iskæmisk hjertesygdom plus cerebrovaskulær sygdom) ved kostindtag og tilskud af antioxidanter, uden at det har ændret på de fundne og generelt neutrale sammenhænge. Et nyligt publiceret kohortestudie viste, at risikoen for blodprop i hjertet efter 10 års opfølgning var højere blandt personer med lav antioxidativ status i blodet ved begyndelsen af studiet (216).

### **Interventionsundersøgelser**

Effekten af C-vitamins tilskud i den primære eller sekundære forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom er ikke undersøgt i randomiserede, blinde interventionsundersøgelser.

Flere metaanalyser og systematiske gennemgange har analyseret virkningen af antioxidanter på risikoen for iskæmisk hjertesygdom (217-219). De to seneste metaanalyser opsummerede resultaterne af i alt 7 publicerede interventionsstudier (heraf 4 primære præventionsstudier og 3 sekundære præventionsstudier), omfattende i alt 106.625 personer med samlet 9.727 endpoints for hjerte-kar-sygdom. E-vitamin blev givet som tilskud i doser på 30-800 mg dagligt, både naturligt og syntetisk E-vitamin har været anvendt alene eller sammen med øvrige antioxidanter. Kun 1 undersøgelse havde E-vitamin som eneste behandling over en periode på 1,5-6 år (218;219). Der fandtes i begge metaanalyser ingen effekt af antioxidanter på iskæmisk hjertesygdom eller total hjerte-kar-sygdom, sammenlignet med gruppen, der fik placebo.

Senere placebokontrollerede undersøgelser har ligeledes vist en manglende gavnlige effekt af tilskud af E-vitamin på risikoen for iskæmisk hjertesygdom.

I Women's Health Study fandtes ikke lavere risiko for forekomst af blodprop i hjertet hos raske kvinder (primær prævention), der tog tilskud af E-vitamin i daglige doser på 600 mg i ca. 10 år sammenlignet med personer, der tog placebo (RR=1,01; 95 % KI: 0,82-1,23) (101). Women's Health Study fandt dog signifikant lavere risiko for total hjerte-kar-sygdom, specielt i gruppen over 65 år, for personer som blev behandlet med E-vitamin. HOPE-studiet (Heart Outcomes Prevention Evaluation) er et interventionsstudie, som omfattede 9.541 personer med hjerte-kar-sygdom (koronar eller perifer karsygdom, blodprop i hjernen eller diabetes). Forsøgspersonerne blev randomiseret til at indtage 400 mg E-vitamin, dagligt, eller placebo. Resultaterne fra HOPE-TOO-studiet (The Ongoing Outcomes Study) er for nyligt publiceret efter 7 års opfølgning for 3.994 personer (100). Der kunne ikke påvises signifikante forskelle mellem behandlingerne i forekomsten af blodprop i hjertet (RR=1,06; 95 % KI: 0,96-1,18). Derimod fandtes en signifikant øget forekomst af hjerteinsufficiens og en dårligere pumpefunktion i gruppen, der fik E-vitamin sammenlignet med gruppen, der fik placebo. I det franske placebokontrollerede SU.VI.MAX-studie kunne der heller ikke påvises effekt på forekomsten af iskæmisk hjertesygdom af tilskud af antioxidative vitaminer (og mineraler) (220). Der er endog nogen evidens for en øget risiko for hjerte-kar-sygdom efter indtag af antioxidative tilskud. I en metaanalyse af randomiserede interventionsundersøgelser fandtes øget dødelighed af hjertesygdom efter tilskud med beta-karoten (15-50 mg dagligt) enten givet alene eller i kombination med andre antioxidanter (219), og i den finske ATBC-undersøgelse kunne der 6 år efter endt behandling demonstreres signifikant øget forekomst af iskæmisk hjertesygdom i gruppen, der havde fået tilskud af beta-karoten (221).

I det amerikanske studie, Women's Angiographic Vitamin and Estrogen Study, fandtes signifikant højere total dødelighed og en ikke-signifikant højere dødelighed af hjerte-kar-sygdom hos postmenopausale hormonsubstituerede kvinder, som fik E-vitamin plus C-vitamin sammenlignet med gruppen, der fik placebo (51). En anden amerikansk undersøgelse, HDL-Atherosclerosis Treatment Study, viste, at indtag af en antioxidativ cocktail bestående af E-vitamin, beta-karoten, C-vitamin og selen ophævede den gavnlige effekt på atherosklerotiske forandringer i hjertets kranspulsårer som følge af behandling med simvastatin/nikotinsyre (222).



## Selen

Et dansk (223) og et finsk (224) prospektivt studie viste øget risiko for iskæmisk hjertesygdom blandt personer med lavt serum selen ( $\leq 1$  mol/L) sammenlignet med personer med højere serum selen. Andre kohorteundersøgelser, bl.a. store amerikanske undersøgelser, hvor indtaget og status af selen er højere end i Danmark og tidligere i Finland, har imidlertid ikke fundet sammenhæng mellem koncentrationen af selen i plasma (225) og i tånegleklip (226) (som er en bedre markør for langtidsindtaget af selen end blodkoncentration) og risikoen for iskæmisk hjertesygdom.

## Q<sub>10</sub>

Flere kontrollerede studier har undersøgt virkningen af Q<sub>10</sub> hos patienter med moderat til svær hjerteinsufficiens. De tidligere studier tydede på mindre forbedringer i hjertets pumpefunktion ved tilskud med Q<sub>10</sub> (227), men flere senere undersøgelser med mere objektive og præcise mål for hjertets ydeevne, har ikke fundet nogen gavnlig effekt ved tilskud af Q<sub>10</sub> sammenlignet med placebo (228;229).

## Polyfenoler

Den omvendte sammenhæng mellem indtaget af kakao og chokolade samt rødvin og te og risikoen for iskæmisk hjertesygdom og andre aterosklerotiske sygdomme er ofte forklaret ud fra disse fødevarers høje indhold af flavonoider. Omfattende indholdsdata i fødevarer findes kun for flavonoiderne: Flavonoler, flavoner og catechiner. Da der ikke findes valide biomarkører for indtaget af de fleste polyfenoler, har studier af sammenhængen mellem polyfenoler og hjerte-kar-sygdom derfor alene omfattet disse flavonoider.

En metaanalyse af 7 prospektive kohorter viste nedsat risiko for at dø af blodprop i hjertet i gruppen med højest indtag af flavonoler i kosten (primært fra løg, æbler, broccoli, te og rødvin) sammenlignet med gruppen, der indtog mindst (RR=0,80; 95 % KI: 0,69-0,93; variation i indtag af flavonoler: Fra 2 til mere end 34 mg/dag) (230).

En nylig gennemgang af prospektive observerende undersøgelser af sammenhængen mellem kostindtaget af flavonoider og hjerte-kar-sygdom kunne rapportere om 12 kohortestudier, hvor risikoen for blodprop i hjertet var undersøgt (120). Ti af studierne fandt, at høje indtag af flavonoler, flavonoler + flavoner og catechiner var ledsaget af en mindre risiko, og i 7 af disse studier var sammenhængen signifikant.

Et finsk kohortestudie (Kuipio Heart Disease Risk Factor Study) har undersøgt sammenhængen mellem plasmakoncentrationen af enterolakton, som udtryk for indtaget af lignaner, og risikoen for iskæmisk hjertesygdom (231). I studiet fandtes serumkoncentrationen omvendt associeret med risiko (RR=0,44; 95 % KI: 0,20-0,96;  $P_{\text{trend}}=0,03$ ). En undersøgelse, baseret på EPIC-kohorten, fandt ikke sammenhæng mellem indtag af isoflavoner eller lignaner og iskæmisk hjertesygdom blandt hollandske kvinder (232).

### 6.2.3.2 Delkonklusion

Der er i adskillige store prospektive kohorteundersøgelser fundet, at et højt indtag af frugt og grønt ledsages af nedsat risiko for hjertesygdom. Kohorteundersøgelser har imidlertid vist forskellige resultater af sammenhængen mellem indtaget af antioxidanter i føden eller som tilskud eller koncentrationen i blodet og risiko. Flere store primære og sekundære interventionsstudier har ikke vist gavnlige effekt på risikoen for iskæmisk hjertesygdom ved indtag af tilskud af E-vitamin eller beta-karoten eller kombination af antioxidanter. Nyere randomiserede undersøgelser tyder ikke på, at  $Q_{10}$  har nogen plads i behandlingen af hjerteinsufficiens. Der er ikke evidens, alene baseret på observerende studier, for at øget selenindtag vil nedsætte risikoen, og nogen, men ikke tilstrækkelig, evidens for, at indtaget af polyfenoler (specielt flavoner og flavonoler) nedsætter risikoen.

### 6.2.3.3 Cerebrovaskulær sygdom

#### Antioxidantrige fødevarer

To nyligt offentliggjorte metaanalyser har dokumenteret, at et øget indtag af frugt og grønt nedsætter risikoen for cerebrovaskulær sygdom (233;234). I undersøgelsen af He et al. (234), som analyserede resultaterne fra 8 kohortestudier omfattende 257.500 personer, fandtes risikoen nedsat med 11 % ved indtag af 3-5 portioner dagligt og med 26 % ved et indtag af mere end 5 portioner sammenlignet med personer, der spiste mindre end 3 portioner frugt og grønt dagligt. En samlet analyse af 7 kohortestudier fandt imidlertid ingen forskel i dødeligheden af cerebrovaskulær sygdom mellem vegetarianer og ikkevegetarianer (202).

En metaanalyse viste, at ud af 6 observerende undersøgelser (5 kohorteundersøgelser og 1 case-kontrolundersøgelse) var et højere teindtag ledsaget af nedsat risiko for cerebrovaskulær sygdom i 5 af undersøgelserne og øget risiko i 1 undersøgelse (207).

## Antioxidanter

### Observerende undersøgelser

En systematisk gennemgang fra 1996 fandt, at kostindtaget af C-vitamin var ledsaget af nedsat risiko for cerebrovaskulær sygdom i kun 2 ud af 7 kohorteundersøgelser (209). Senere kohorteundersøgelser har vist usikre sammenhænge mellem risiko og indtaget af C-vitamin, beta-karoten og E-vitamin (235-237). Tre kohorteundersøgelser har fundet omvendte sammenhænge mellem koncentrationen af C-vitamin i blodet og risiko for cerebrovaskulær sygdom (238-240). Sammenhængen med koncentrationen af karotenoider og E-vitamin i blodet og risiko for cerebrovaskulær sygdom er derimod mere usikker.

Brugere af tilskud af E-vitamin og C-vitamin ser ikke ud til at have lavere risiko for cerebrovaskulær sygdom. I Health Professionals Follow-up Study, der omfattede 43.738 mandlige sundhedsarbejdere, fulgt igennem 8 år, fandtes således ingen sammenhæng mellem brug af E-vitamin eller C-vitamintilskud, eller med dosis eller varighed af brug af tilskud, og risiko for cerebrovaskulær sygdom (235). I Nurses' Health Study (241) og i Iowa Women's Health Study (237) fandtes heller ingen sammenhæng mellem brug af E-vitamintilskud og risiko for cerebrovaskulær sygdom.

En gennemgang af prospektive observerende undersøgelser kunne rapportere om 5 studier, hvor sammenhængen mellem kostindtaget af flavonoider og risiko for cerebrovaskulær sygdom var undersøgt (120). Fire af de 5 studier fandt, at et højere indtag af flavonoider (flavonoler og flavoner eller catechiner) var ledsaget af mindre risiko, men kun i 2 af disse studier var sammenhængen signifikant.

### Interventionsundersøgelser

En metaanalyse baseret på 4 interventionsstudier kunne ikke konstatere effekt af tilskud af E-vitamin i daglige doser på 300-800 mg på dødeligheden af cerebrovaskulær sygdom (OR=1,02; 95 % KI: 0,92-1,12; P=0,71), medens der, baseret på 3 studier, ikke var nogen forskel i dødeligheden ved tilskud af beta-karoten (OR=1,0; 95 % KI: 0,91-1,09; P=0,92) (219). I en metaanalyse af Eidelman et al. (218), som inkluderede de samme undersøgelser, fandtes ingen forskel i forekomsten af cerebrovaskulær sygdom mellem grupperne, der fik E-vitamin eller placebo.

Senere publicerede undersøgelser har heller ikke fundet effekt af E-vitamin. Således fandt Women's Health Study ingen effekt på forekomsten af cerebrovaskulær sygdom hos raske kvinder, der blev behandlet med E-vitamin sammenlignet med placebo (101). I HOPE-TOO studiet fandtes heller ingen signifikant forskel i forekomst og dødelighed af cerebrovaskulær sygdom mellem gruppen, der fik E-vitamin, og gruppen, der fik placebo (100).

#### **6.2.3.4 Delkonklusion**

Mange store kohorteundersøgelser har vist, at et større indtag af grøntsager og frugt er ledsaget af nedsat risiko for cerebrovaskulær sygdom. Der er derimod ikke fundet sikre sammenhænge mellem indtaget i kosten eller serumkoncentrationerne af C-vitamin, E-vitamin eller beta-karoten og risiko, og placebokontrollerede undersøgelser har ikke vist effekt på cerebrovaskulær risiko efter tilskud af disse antioxidanter, enten indtaget enkeltvis eller i kombination.

#### **6.2.3.5 Andre aterosklerotiske sygdomme**

##### **Antioxidantrige fødevarer**

To kohorteundersøgelser har opgjort sammenhængen mellem indtaget af grøntsager og frugt og risiko for claudicatio intermittens (242;243). I Health Professionals Study (243) fandtes ingen sammenhæng med indtag af frugt plus grønt, eller af frugt eller grønt, eller med indtaget af C-vitaminrige frugter og grøntsager og risiko. I ATBC-studiet (242) fandtes omvendt sammenhæng med indtaget af grøntsager, men ikke med indtaget af frugter eller bær. Sidstnævnte undersøgelse fandt desuden signifikant nedsat risiko for claudicatio intermittens blandt vindrikkere.

Der er ikke publiceret interventionsundersøgelser til at belyse effekten på sygdomsrisiko af ændringer i indtaget af frugt og grønt.

##### **Antioxidanter**

##### **Observerende undersøgelser**

De observerende tværsnitsundersøgelser af sammenhængen mellem de klassiske antioxidanter har generelt vist svage og usikre sammenhænge mellem indholdet af beta-karoten, E-vitamin og C-vitamin i kosten og risikoen for perifer aterosklerose,

bedømt ud fra ankelblodtryksmåling (244). I det finske ATBC-studie fandtes nedsat risiko for claudicatio intermittens efter 4 års opfølgning med en kost rig på C-vitamin, gamma-tokoferol og karotenoider samt med en høj koncentration i serum af alfa-tokoferol og beta-karoten (245). Samme undersøgelse viste non-signifikant nedsat risiko for claudicatio intermittens ved højt indtag af flavonoler plus flavoner (RR=0,93; 95 % KI: 0,81-1,08;  $P_{\text{trend}}=0,12$ ) (242).

### **Interventionsundersøgelser**

Det finske ATBC-studie fandt ingen effekt af E-vitamin, beta-karoten eller kombinationen af E-vitamin og beta-karoten på risikoen for claudicatio intermittens (246). En systematisk Cochrane-gennemgang, baseret på 5 placebokontrollerede undersøgelser, konkluderede, at E-vitamin i daglige doser varierende fra 300 mg til 1.600 mg i 3 til 18 måneder muligvis kunne have gavnlig virkning i behandlingen af claudicatio intermittens (247). Undersøgelserne anvendte imidlertid forskellige effektmål og var alle af ringe videnskabelig kvalitet, hvorfor evidensen for gavnligheden af tilskud var usikker.

I ATBC-studiet fandtes ingen effekt af E-vitamin eller beta-karoten på risikoen for større aortaudposninger (aneurismer, som næsten altid skyldes udbredt aterosklerose), dvs. aneurismer diagnosticeret efter spontan ruptur eller kirurgisk fjernede aneurismer, om end der var en 30 % (ikke-signifikant) reduktion i forekomsten af ikke-rupturerede aneurismer blandt dem, som blev behandlet med E-vitamin (248).

#### **6.2.3.6 Delkonklusion**

Der er ikke tilstrækkelige undersøgelser til at drage sikre konklusioner af effekten af antioxidanter på risikoen for perifere aterosklerotiske sygdomme, primært claudicatio intermittens.

#### **6.2.4 Konklusion**

Baseret på randomiserede interventionsundersøgelser samt metaanalyser af mange store prospektive kohorteundersøgelser synes der at være videnskabelig evidens for, at en kost rig på frugt og grøntsager kan sænke blodtrykket og bedre lipidprofilen, samt nedsætte risikoen for iskæmisk hjertesygdom og cerebrovaskulær sygdom. Det er dog mindre sandsynligt, at den nedsatte risiko skyldes indholdet af antioxidanter i frugt og grønt, og der er ikke tilstrækkelige holdepunkter for at et øget indtag af de klassiske antioxidanter, C-vitamin, beta-karoten eller E-vitamin, bedrer risikomarkører

for hjerte-kar-sygdom eller nedsætter risikoen for sygdom. Der er ikke sikker evidens for, at et øget indtag af polyfenolrige kakaoprodukter eller sojaprotein nedsætter risikoen for iskæmisk hjertesygdom. Randomiserede undersøgelser tyder ikke på, at Q<sub>10</sub> har nogen plads i behandlingen af hjerteinsufficiens. Der er ikke tilstrækkelig videnskabelig evidens for, at øget selenindtag vil nedsætte risikoen. Der er nogen, men ikke tilstrækkelig, evidens for at indtaget af polyfenoler (specielt flavoner og flavonoler) vil nedsætte risikoen.

Der er for få undersøgelser til at drage sikre konklusioner om, hvorvidt antioxidanter har effekt på risikoen for perifere aterosklerotiske sygdomme.

### **6.3 Antioxidanter og synsfunktion**

Nedsat syn som følge af grå stær (katarakt), grøn stær (glaukom) eller aldersbetinget maculadegeneration (AMD), der rammer den lysfølsomme gule plet i øjets nethinde (retina), er et meget stort problem overalt i verden. I Danmark rammes mere end en trediedel af alle mennesker af disse degenerative øjenssygdomme. Sygdommene er sjældne hos yngre mennesker, men hyppigheden stiger med alderen og over 40 % af alle 75-årige har enten haft stær eller AMD. Grå stær er forårsaget af proteinudfældninger i øjelinsen, så den bliver mindre og mindre gennemsigtig. Udfældningen skyldes oxidativ denaturering. AMD er en atrofi, der rammer det gulpigmenterede væv i retina, hvor lyset rammer øjets inderside. Det gule pigment her skyldes en ophobning af xanthofyllerne lutein og zeaxanthin, der begge har antioxidative egenskaber. En formodning om, at antioxidanter kunne yde beskyttelse mod udviklingen af disse øjenssygdomme, er derfor nærliggende. For grøn stær vedkommende er der kun få holdepunkter for, at sygdommen involverer oxidative forandringer, og den vil derfor kun få begrænset omtale her.

#### **6.3.1 Øjets særlige behov for antioxidativt forsvar**

Lys er energirigt og især lys i det violette og ultraviolette område kan excitere triplet oxygen til den reaktive singlet form via fotosensibilisatorer. Lys kan også excitere organiske molekyler, så de kan reagere med triplet oxygen eller indgå i én-elektronreaktioner (se kapitel 2). I planter med fotosyntese er klorofyl beskyttet af antioxidanter og af energidæmpende molekyler som karotenoider, der kan reagere med exciterede molekyler og

afsætte energien igen i form af varme. Det er derfor rimeligt at antage, at det er behovet for analoge beskyttelsesmekanismer, der er årsagen til den fysiologiske opkoncentrering af karotenoiderne lutein og zeaxanthin i macula, hvor lyset fokuseres gennem linsen, og hvor den afsatte lysenergi derfor er størst. Øjets linse består i stort omfang af stærkt hydrerede proteiner, som i sig selv har en meget ringe lysabsorberende virkning, omtrent som rå æggehvite. På vejen gennem linsen kan især ultraviolet lys absorberes af aromatiske aminosyrer i linsens proteiner og føre til dannelse af krydsbindinger imellem proteinerne, så de ændrer konformation og denatureres. Denatureres proteinerne, danner de hvide udfældninger, der mindsker lystilførslen til nethinden.

Da linsens proteiner kun meget langsomt kan udskiftes, fører en stadig dannelse af denaturerede proteiner med tiden til uoprettelig skade. Det er rimeligt at antage, at denne lysinducerede oxidationsproces kunne forebygges eller bremses med antioxidanter. Her kunne man især forestille sig, at de mere vandopløselige antioxidanter kunne have en virkning. Da øjet ligger bag blod-hjernebarrieren, er det en forudsætning, for at en antioxidant kan være aktiv, at den er lipidopløselig, så den kan passere igennem blod-hjernebarrieren. Vandopløselige antioxidanter når således vanskeligt frem til det vandige miljø i øjelinsen.

### **6.3.2 Antioxidanter i forebyggelse af øjensygdomme**

Der er gennemført en række epidemiologiske undersøgelser af sammenhængen mellem antioxidantindtag og risiko for udvikling af øjensygdom eller for nedsat syn. Nogle er observerende undersøgelser, baseret på et case-kontrol eller et prospektivt design, andre er baseret på intervention med antioxidanter. I langt de fleste tilfælde er der tale om intervention med mikronæringsstoffer som pro-vitamin A-, C- og E-vitamin eller tilførsel af lutein med en kendt fysiologisk funktion i øjet.

#### **6.3.2.1 Stær**

Der er fundet en lavere antioxidant kapacitet i linsen og ændringer i det enzymatiske forsvar i et enkelt studie af grøn stær, men kun grå stær har været genstand for interventionsundersøgelser med antioxidanter. I prospektive kohortestudier og i mindre kliniske studier er der fundet en omvendt sammenhæng mellem indtag af karotenoider, E- og C-vitamin og risiko for uklarheder i linsen i en række studier, men billedet er ikke konsistent. For eksempel blev der i det amerikanske VECAT-studie (E-vitamin, Cataract and Age-Related Maculopathy Trial) fundet, at E-vitamin i serum ved ba-

seline var omvendt associeret med risiko for grå stær (OR=0,47; 95 % KI: 0,28-0,83), og denne observerende del af VECAT pegede dermed på en mulig langsigtet beskyttende effekt af E-vitamin mod denne øjensygdom (249).

I et nyere italiensk studie blev der derimod fundet en overhyppighed af katarakt med øget E-vitaminindtag fra kost eller tilskud (OR=1,86; 95 % KI: 1,08-3,18), mens et højere plasmaniveau af C-vitamin var associeret med en lavere risiko for visse typer af katarakt (250). Der er i flere store prospektive studier observeret en moderat nedsat risiko med plasma C-vitamin eller med et højere indtag af grøntsager, lutein og zeaxanthin (251;252).

I AREDS-studiet (Age-Related Eye Disease Study) fik 4.757 AMD-patienter og 1.117 kontrolpersoner placebo eller C-vitamin (500 mg), alfa-tokoferol (400 IU) og beta-karoten (15 mg) gennem 6,3 år. Der var ingen effekt af behandlingen på udviklingen af uigennemsigthed i linsen i løbet af en 7-års periode (OR=0,97; P=0,55) (253).

I det amerikanske Physicians Health Study blev 22.071 deltagere fulgt op med hensyn til forebyggelse af øjensygdomme. Der var ingen effekt af daglige tilskud med 50 mg beta-karoten på nogen form for stær eller katarakt samlet (RR=1,00; 95 % KI: 0,91-1,09). Hos den lille gruppe af rygere blev der dog set en signifikant lavere hyppighed af stær (RR=0,74; 95 % KI: 0,57-0,95, P=0,02) (254;255).

I Women's Health Study fandt man heller ingen effekt på risiko for grå stær eller operationer for grå stær blandt kvinder efter 2,1 års tilskud med 50 mg beta-karoten hveranden dag (RR=0,95; 95 % KI: 0,75-1,21) (256). I VECAT-studiet, hvor 1.193 55-80 årige fik 500 IU alfa-tokoferol/dag eller placebo i 4 år, var der ingen effekt på risikoen for at få grå stær eller for en forbedring af tilstanden (RR=0,98; P=0,92) (257).

I REACT-studiet (The Roche European American Cataract Trial) blev 445 patienter fra USA og England med AMD randomiseret til C-vitamin (750 mg), beta-karoten (18 mg), eller alfa-tokoferol (600 IU) gennem 2-4 år. Der var en lille, men signifikant forebyggende effekt mod katarakt samlet set (P=0,048), der alene lå hos de amerikanske (P=0,0001), men ikke hos de engelske patienter (257;258). De 28.934 mandlige rygere i ATBC-studiet (The Alfa-Tokoferol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study) i Finland blev fulgt op med hensyn til operation for grå stær. Der var ingen effekt af interventionen med 20 mg/dag beta-karoten (RR=0,97; 95 % KI: 0,79-1,19) eller 50 mg/dag



alfa-tokoferol (RR=0,91; 95 % KI: 0,74-1,11), eller en kombination af begge stoffer på operationshyppigheden efter en opfølgningstid på 5,7 år (259).

### **6.3.2.2 Aldersbetinget maculadegeneration**

Aldersbetinget maculadegeneration (AMD) er en sygdom, der leder til ødelæggelse af den gule plet i øjet med synsnedsættelse og blindhed til følge. Omkring 12 % af alle danskere over 60 år og 40 % af alle over 75 år har begyndende tegn på sygdommen (maculopati), og den er den hyppigste årsag til blindhed herhjemme (260). Som allerede nævnt omfatter sygdommen tab af celler i det område (den gule plet), hvor der i øjets nethinde er en særlig høj koncentration af lutein og zeaxanthin, der forebygger lysinducerede oxidative skader. En alvorligere "våd" form af sygdommen er karakteriseret ved dannelse af nye blodkar og arvæv. Genetisk prædisposition til sygdommen synes at ramme gener involveret i inflammation. Inflammation medfører øget oxidativt stress, og peger på yderligere en mulig betydning af antioxidanter i forebyggelsen eller behandlingen.

Prospektive kohortestudier peger på sollys og rygning som væsentlige risikofaktorer for udvikling af AMD (261;262), mens et indtag på mere end 3 stk frugt om dagen muligvis har en forebyggende virkning (263). I en nyere observerende undersøgelse med 4.170 midaldrende hollændere blev der fundet en 35 % reduceret risiko for AMD ved højt indtag af beta-karoten, C-vitamin, E-vitamin og zink gennem kosten (264). Der er gennemført flere små ublindede kliniske undersøgelser med lutein til AMD-patienter med typisk færre end 20 patienter per undersøgelse. Disse peger overvejende på en positiv effekt af behandlingen på pigmentering af makula samt på visse tests for lysfølsomhed.

I LAST-studiet (Lutein Antioxidant Supplementation Trial) deltog 90 patienter i en 12-måneders blindet, placebokontrolleret intervention med lutein (10 mg), lutein (10 mg) plus en vitamin/mineral-tablet, eller placebo igennem 12 måneder. Der var såvel subjektive som objektive forbedringer af synet i de to grupper, der fik lutein (265), men studiet er for lille til at kunne føre til sikre konklusioner. Der er enkelte større, blandede og fuldt kontrollerede interventionsstudier med andre antioxidanter.

Interventionsstudier har udelukkende drejet sig om en evt. effekt af beta-karoten og alfa-tokoferol. En delgruppe på 1.852 deltagere i ATBC-studiet i Finland blev fulgt op med hensyn til forebyggelse af AMD. Der var ingen effekt af 20 mg/dag beta-karoten

(OR=1,0; 95 % KI: 0,8-1,3) eller 50 mg/dag alfa-tokoferol (OR=0,9; 95 % KI: 0,7-1,2), eller en kombination af begge stoffer på nogen form for AMD (259;266). I VECAT-studiet, hvor 1.193 55-80-årige fik 500 IU alfa-tokoferol/dag eller placebo i 4 år, var der ingen effekt på AMD (RR=1,05; 95 % KI: 0,69-1,61) (267). I AREDS studiet blev 3.640 AMD-patienter i 6,3 år randomiseret til at modtage en af de fire behandlinger: Placebo, antioxidanter (C-vitamin (500 mg), alfa-tokoferol (400 IU) og beta-karoten (15 mg)), 80 mg zink og 2 mg kobber eller 80 mg zink plus antioxidanter. Der var ingen signifikant forbedring af AMD efter behandlingen med antioxidanter alene (RR=0,80; 99 % KI: 0,59-1,08) eller mineraler alene (RR=0,75; 99 % KI: 0,55-1,03), selvom risikoen i begge tilfælde var nedsat med omkring 20 %. I den gruppe, der fik zink og antioxidanter var risikoen for forværring signifikant nedsat (RR=0,72; 99 % KI: 0,52-0,98), hvilket af forfatterne fortolkes som en kombinationseffekt af antioxidanterne og mineralerne (268).

I en senere metaanalyse af interventionsstudier med antioxidanter mod AMD konkluderes det ligeledes, at kombination af antioxidanter og zink har en signifikant beskyttende virkning, men at AREDS-studiet med sin størrelse dominerer analysen (269).

I et senere prospektivt studie med 4.170 personer fra Rotterdam, der blev fulgt op gennem 11-14 år, er hypotesen om en kombinationseffekt af zink og antioxidanter bekræftet (kombineret HR=0,65; 95 % KI: 0,46-0,92), idet hverken zink eller antioxidanter hver for sig gav over 10 % risikoreduktion (270).

### 6.3.2.3 Natteblindhed

Mangel på A-vitamin (retinol) fører til natteblindhed, da omdannelsesprodukter af retinol indgår direkte i synsprocessen. Retinol er kemisk beslægtet med karotenoiderne, hvor alfa- og beta-karoten er vigtige provitaminer, der kan omdannes til retinol ved optagelsen gennem tarmvæggen. Karotener og retinol anvendes derfor udbredt til forebyggelse og behandling af natteblindhed i områder af verden, hvor der er en endemisk mangel på A-vitamin. Dette er ikke i sig selv en antioxidativ virkning og behandles derfor ikke nærmere her.

Der findes anekdotiske beretninger om anvendelsen af anthocyaniner mod natteblindhed hos engelske flyvere under anden verdenskrig. I en nylig metaanalyse af de foreliggende kliniske studier og blindede interventionsstudier med anthocyaniner blev der ikke fundet nogen overbevisende effekt, idet de bedst gennemførte studier ikke viste nogen effekt (271). Det står dog stadig tilbage at afklare, om et væsentligt

højere dosisniveau af anthocyaniner kunne have en effekt. Anthocyaniner har meget lav biotilgængelighed fra mave-tarm-kanalen (mindre end 0,1 %), og en evt. virkning af disse stoffer i sig selv synes også af denne årsag usandsynlig.

### **6.3.3 Antioxidanter og skader på øjet**

Der er ikke fundet undersøgelser, der antyder nogen negativ effekt af antioxidanter på øjet.

### **6.3.4 Konklusion**

Der er ikke på baggrund af de foreliggende undersøgelser belæg for at tilskud af antioxidantende vitaminer (C og E) eller beta-karoten kan forebygge eller begrænse risikoen for at udvikle degenerative øjensygdomme, selvom enkelte observerende undersøgelser tyder på, at en antioxidantrig kost har en forebyggende effekt. Der er evidens fra ét større, velgennemført interventionsstudie for, at tilskud af antioxidanter i kombination med zink kan forsinke udviklingen af AMD, og en sådan kombinations-effekt kan derfor ikke udelukkes.

De eksisterende observerende undersøgelser og interventionsundersøgelser er forenelige med en antagelse om en forebyggende virkning af lutein og/eller zeaxanthin på AMD, men der mangler større, velgennemførte interventionsundersøgelser for at kunne konkludere sikkert om dette.

## **6.4 Antioxidanter og andre sundhedseffekter**

### **6.4.1 Antioxidanter og demens**

En række overvejelser og eksperimentelle undersøgelser har peget på, at dannelse af frie radikaler er en af mekanismerne bag beskadigelse og tilgrundgåen af hjerne-celler og dermed udvikling af demens som den frygtede og udbredte Alzheimer's sygdom. Der er således fundet oxidative beskadigelser i hjernevævet hos personer døde med Alzheimer's sygdom, og man har i dyreforsøg vist, at antioxidanter kan hæmme funktionstab ved aldring og modvirke udviklingen af Alzheimerlignende sygdom hos mus (272). Hos mennesket har man i nogle studier fundet lavere niveauer af E-vitamin i blodet hos personer med begyndende demens og lavere koncentration i rygmarvs-

væsken hos patienter med Alzheimer's, ligesom man i enkelte observerende undersøgelser har fundet en omvendt relation mellem kostens indhold af antioxidanter, specielt E-vitamin, og den senere forekomst af demens, specielt Alzheimer's sygdom (273;274). Lignende studier har dog ikke fundet nogen sammenhæng mellem hverken kostens indhold af eller tilskud af karotener, C-vitamin eller E-vitamin og risikoen for udvikling af Alzheimer's sygdom (275). I et studie af hukommelse målt med tests gennemført over telefonen hos hjemmeboende ældre kvinder, der tog selvvalgte C-vitamintilskud, blev der ikke fundet nogen effekt (276).

Konklusionen heraf må derfor blive, at de tilgængelige data ikke giver grundlag for særlige kostråd indenfor antioxidantområdet med hensyn til risikoen for udvikling af demens (277). De omtalte fund har inspireret til forskning med antioxidanttilskud specielt E-vitamin hos mennesker i risiko for demensudvikling. Forsøgene er resumeret i en Cochrane rapport fra 2000 (278). Kun ét studie fandtes af tilstrækkelig kvalitet, og studiets resultater var vanskelige at tolke, omend enkelte grupper syntes at have gavn af behandlingen. Konklusionen af Cochrane analysen var, at der var modstridende evidens for en eventuel gavnlig effekt af E-vitamin ved Alzheimer's sygdom.

Der er siden i det ansete medicinske tidsskrift *The New England Journal of Medicine* rapporteret fra et studie, hvor man bl.a. har undersøgt E-vitamintilskud som forebyggelse for udvikling af Alzheimer's sygdom hos patienter med milde former af demens. Der blev til 769 personer givet et dagligt tilskud af 2.000 IU E-vitamin i 3 år, og man fandt ingen effekt på risikoen for udvikling af Alzheimer's sygdom ( $HR \leq 1,02$ ; 95 % KI: 0,74-1,41) (279). Der er således i øjeblikket ikke tilstrækkeligt grundlag for at tilråde en anvendelse af antioxidanter i forebyggelse af demenssygdomme.

#### **6.4.2 C-vitamin og forkølelse**

C-vitamin anvendt i forebyggelse og behandling af almindelig forkølelse har været genstand for megen opmærksomhed siden nobelpristageren Linus Pauling i 1970'erne foreslog en sådan effekt. Der er i den forløbne årrække udført et stort antal kliniske studier både for at undersøge en mulig forebyggende virkning mod forkølelssessmitte og en effekt mod sygdommens varighed og sværhedsgrad.

Disse studier blev i 2004 underkastet en Cochrane analyse (280), som omfattede studier, hvor C-vitamin blev anvendt i doser på 200 mg/dag eller mere (mange studier anvendte

gramsdoser). Analysen omfatter såvel forekomst og varighed som sværhedsgrad af forkølelse og viste, at blandt 11.077 deltagere i 29 inkluderede studier var der ingen effekt af C-vitamin på forebyggelse af forkølelsessygdom. Risikoratio (RR) for gruppen, der tog C-vitamin, var 0,96 (95 % KI: 0,92-1,00). For visse grupper, som var udsat for hård fysisk belastning (maratonløbere, skisportsudøvere og soldater på øvelse i kolde områder), kunne man dog vise en forebyggende virkning med RR på 0,50 (0,38-0,66). Dette er i overensstemmelse med resultaterne af en anden metaanalyse (281), der ligesom Cochrane-analysen ikke fandt nogen generel forebyggende effekt af C-vitamin, bortset fra i grupper med kendt lavt indtag af C-vitamin (engelske skoledrenge).

Cochrane-analysen fandt, at C-vitaminindtag under forkølelse havde en svag, men signifikant reducerende effekt på forkølelsens varighed (en reduktion på 8 % hos voksne og 13 % hos børn), og på forkølelsens sværhedsgrad, dog ikke hvis C-vitaminindtaget blev påbegyndt efter sygdommens start.

Generelt kan det således ikke anbefales at anvende store C-vitaminsdoser i forkølelsesforebyggelse, men hos personer under stort fysisk arbejdspress, specielt i kolde omgivelser, kan dette dog overvejes.

### **6.4.3 Antioxidanter og andre infektionssygdomme**

Inflammatoriske betændelsesprocesser er dannelsessteder for reaktive oxygenmetabolitter, som i sig selv kan forstærke den inflammatoriske proces både gennem en direkte virkning og via opregulering af de gener, som koder for dannelsen af proinflammatoriske stoffer. Indtagelse af stoffer, som trans-resveratrol, der er en naturligt forekommende antioxidant i røde druer og dermed i rødvin, er vist i eksperimentelle studier at kunne nedregulere frigørelsen af inflammatoriske mediatorer fra de hvide blodlegemer (282).

Generelt har de udførte kliniske studier på området dog været begrænsede og inkonklusive. Der er i 2005 rapporteret et randomiseret studie, hvor man til 910 ældre over 65 år gav enten en daglig multivitamin og multimineral tablet eller en placebo-tablet. Vitamin-tabletten indeholdt blandt andet antioxidanter i form af 60 mg C-vitamin og 10 mg E-vitamin. Man fandt ingen effekt af tilskuddet på antal lægebesøg og sygdomsdage på grund af infektion, ligesom en opgørelse af livskvalitet ikke viste nogen bedring (283).

#### **6.4.4 Antioxidanter og osteoporose**

Osteoporose er en lidelse med betydelige personlige og samfundsmæssige omkostninger, der tilmed, som følge af den demografiske udvikling, er i betydelig vækst. Knoglevævets tilstand er især et resultat af balancen mellem processor forårsaget af de knogledannende (osteoblaster) og de knoglenedbrydende (osteoclaster) celler. Osteoclaster har vist sig at producere reaktive oxygen molekyler, som kan stimulere knoglenedbrydningen. Der har derfor været interesse for at undersøge, om antioxidanter kan have en forebyggende effekt over for osteoporose. C-vitamin er en nødvendig faktor i bindevævsnydannelsen blandt andet i knoglevæv, og dette er ikke direkte en funktion af C-vitamins antioxidative effekt. Observerende studier har vist en positiv association mellem C-vitaminindtag og knogletæthed, men der foreligger ikke interventionsstudier, der kan bekræfte en sådan virkning ved tilskud over den anbefalede daglige mængde (284-286).

Oversigter over studier med fytoøstrogener, herunder isoflavoner fra soja, som har antioxidativ virkning, men som også har stor affinitet for osteoblasternes østrogenreceptorer, konkluderer, at en kost rig på isoflavoner synes at have en knoglebevarende virkning, om end størrelsen af denne effekt er ukendt (287;288).

#### **6.4.5 Isoflavoner, postmenopausalt ubehag og type 2-diabetes**

De ovenfor omtalte mulige effekter af isoflavoner ved osteoporose er sandsynligvis begrundet i en østrogenlignende effekt af disse stoffer. Hormonvirkninger af en sojarig kost er vanskelige at påvise (289), men stofferne har, i form af kosttilskud, været underkastet kliniske vurderinger ved menopausegener. Selv om man må konkludere, at isoflavoner kan have nogle af fordelene af postmenopausal hormonbehandling (290), har supplement med isoflavoner til postmenopausale kvinder ikke vist sig at have effekt på sværhedsgraden af hedeture (291). Da tilskud af isoflavoner måske kan øge risikoen for brystkræft, kan disse ikke anbefales. Der er ej heller vist positiv effekt på sædkvaliteten i et mindre, åbent studie på mænd (292).

Isoflavoner har fået en ikke ringe udbredelse inden for helsekostbranchen, og FDA i Amerika tillader brugen af anprisning af sojaproteinrige produkter for hjerte-kar-sygdomme (293). Enkelte undersøgelser peger desuden på, at disse stoffer har en effekt på glukose- og lipidstofskiftet, der kunne have en gunstig virkning på type 2-diabetes. De hidtidige resultater er dog kun indikative, og der kræves flere undersøgelser, før der kan drages ernæringsmæssige konklusioner (294).

#### 6.4.6 Antioxidanter og nyresygdom

Nyrepatienter, specielt dialysepatienter, er udsat for et betydeligt oxidativt stress, der yderligere forværres som følge af et af uræmien nedsat antioxidativt beredskab. Af denne grund anbefaler nogle supplement med E-vitamin og C-vitamin til disse patienter (295). På samme grundlag er tilskud af isoflavoner blevet foreslået for at bevare nyrefunktionen hos nyresyge (296). N-acetylcystein (et omdannelsesprodukt af aminosyren cystein med antioxidativ virkning) er anvendt i forebyggelse af nyreskade ved røntgenkontrastundersøgelser af nyrerne (297).

#### 6.4.7 Antioxidanter og aldring

Harman formulerede i 1957 sin hypotese: "free radical theory of aging", som gik ud på, at aldring – og aldersrelaterede degenerative sygdomme – skyldtes en ophobning i cellerne af ødelagt mitokondrielt DNA, proteiner og lipider som følge af progressiv oxidativ skade på cellens mitokondrielle strukturer (298). Senere undersøgelser har i overensstemmelse med hypotesen vist, at (i) dyrearter med kort levetid normalt har højere energiomsætningshastighed end dyrearter med længere levetid, (ii) øget aktivitet af antioxidative enzymer kan forlænge forsøgsdyrs levetid, (iii) stigende alder er ledsaget af øget indhold af oxidationsprodukter i cellerne, den såkaldte "alderspigmentering", og (iv) nedsat energiindtag kan nedsætte produktionen af frie radikaler og forlænge forsøgsdyrs levetid (299).

Der findes flere observerende humane undersøgelser, som har vist sammenhæng mellem øget indtag og/eller koncentration af antioxidant i blodet og en nedsat forekomst af tilstande, som af mange forbindes med et normalt aldersforløb, som den aldersrelaterede nedsættelse af den kognitive funktion og immunfunktionen. Imidlertid har de få gennemførte randomiserede interventionsundersøgelser med tilskud af antioxidant ikke kunnet bedre kognitive funktioner (279) eller nedsætte infektionshyppigheden (55) hos raske ældre mennesker.

I forbindelse med betydningen af antioxidant for aldring er det interessant om raske ældre, specielt meget gamle mennesker, er karakteriseret ved at have et højt antioxidativt forsvar/lavt oxidativt stress i kroppen som en mulig forklaring på deres lange levetid. Der findes imidlertid kun meget få undersøgelser, alle tværsnitsundersøgelser, til belysning af dette spørgsmål. Disse undersøgelser har givet varierende resultater, både med henblik på koncentrationen af antioxidant i blodet, aktiviteten

af antioxidative enzymer i blodet eller målinger af andre markører for kroppens antioxidative kapacitet. Der findes ikke publiceret prospektive undersøgelser af sammenhængen mellem markører for antioxidantstatus og (rask) livslængde.

Der er således ikke evidens for, at tilskud af antioxidanter kan udsætte den "normale" aldring eller forlænge den raske levetid hos mennesker.

#### **6.4.8 Konklusion**

Antioxidanter er forsøgt anvendt i forebyggelse og behandling af en overordentlig lang række af lidelser og hyppigt forekommende svageligheder, ofte på et meget spinkelt og utilstrækkeligt grundlag. Med hensyn til sygdomme omtalt i dette afsnit er der, bortset fra i de specielle behandlingssituationer, der kræver særlig faglig indsigt, og måske for særligt udsatte grupper, hvor C-vitamin synes at have en vis effekt i forebyggelse af forkølelse, intet grundlag for at anbefale en generel anvendelse af tilskud af antioxidanter. En kost rig på frugt og grøntsager vil indeholde antioxidanter i tilstrækkeligt omfang og derudover måske andre hidtil upåagtede stoffer, der kan have væsentlige helbredsmæssige gevinster.

### **6.5 Antioxidanter og fysisk aktivitet**

Dannelsen af frie radikaler ved fysisk aktivitet blev første gang påvist af Davies et al i 1982 (300). Skeletmuskulaturen anses for at være en væsentlig kilde til dannelse af frie radikaler på grund af dens store evne til at forbruge ilt.

Frie radikaler kan dannes af forskellige veje i skeletmuskulaturen under fysisk arbejde og lokaliseringen er usikker, men der er stærk evidens for, at de primære kilder til dannelsen af radikaler er mitokondrierne, xanthinoxidase, NAD(P)H oxidase og i forbindelse med nitrogenoxidsynteseproduktion af nitrogenoxid.

Ved fysisk arbejde stiger oxygenoptag og oxygenforbrug 10-20 gange i forhold til hvile. Størstedelen af oxygen bruges til at danne ATP (energi) og vand. Men en lille del (1-3 %) undgår denne proces, og i stedet sker der én elektron reduktion af oxygen og dannelse af superoxid radikaler. Det er derfor naturligt, at biomarkører for oxidativt stress øges som følge af fysisk aktivitet. Dette kan medføre en forstyrrelse i musklens redox status, hvilket videre kan føre til muskeltræthed og bidrage til muskelskade.



Både intra- og extracellulære enzymantioxidanter og ikke-enzymantioxidanter, som C- og E-vitamin og glutathion, forekommer i skeletmuskulaturen og beskytter mod skader, forårsaget af de frie radikaler. Disse antioxidanter er lokaliseret i cellen, så de er tæt på dannelsen af radikaler, og kan yde den største beskyttelse.

I hvor høj grad der sker en dannelse af frie radikaler ved fysisk aktivitet er afhængig af, hvor hårdt det fysiske arbejde er. Ved lettere fysisk aktivitet, motion, dannes der ikke flere frie radikaler, end det endogene antioxidante system i skeletmusklen selv kan klare. Det er kun ved langvarigt fysisk arbejde og ved hårdt fysisk arbejde, man finder en målbar stigning i proteinoxidation og lipidoxidation som markører for dannelsen af frie radikaler (301).

I forbindelse med diskussionen af antioxidanters betydning under fysisk aktivitet, er der 3 spørgsmål, man må forholde sig til:

1. Vil tilskud (supplementering) af antioxidanter kunne reducere den arbejdsinduce-rede stigning i biomarkørerne, proteinoxidation og lipidoxidation?
2. Vil supplementering med antioxidanter forbedre den fysiske præstationsevne og nedsætte eller udskyde muskeltræthed?
3. Vil regelmæssig fysisk aktivitet (træning) øge det daglige behov for antioxidanter?

Med hensyn til 1 og 2 har nogle studier påvist, at supplementering med antioxidanter (C- og E-vitamin) reducerer protein-oxidation og lipid-oxidation som biomarkører, men andre har ikke observeret denne effekt (301-303). De meget divergerende fund skyldes formentlig den store forskel i forsøgsdesign. Men uanset dette er der ingen videnskabelig evidens for, at supplementering har en effekt på den fysiske præstationssevne og muskeltræthed.

Undersøgelser på dyr såvel som på mennesker viser, at ved regelmæssig træning øges aktiviteten af de endogene antioxidantzymer, glutathion peroxidase (304;305) og superoxid dismutase (SOD) (301;306).

Studier af rotter tyder på, at de frie radikaler, som dannes ved fysisk aktivitet, udgør en vigtig aktør i cellulær signalering og faktisk stimulerer til dannelsen af antioxidant enzymer samt andre enzymer, der indgår i muskelcellens tilpasning til fysisk aktivitet. Undersøgelser tyder ligeledes på, at det især er ved høj-intensivt fysisk arbejde, at de endogene antioxidantzymer stimuleres (307).

Effekten af fysisk arbejde på de non-enzymatiske antioxidanter er meget lille og den primære viden kommer fra studier af rotter. Bedst undersøgt er E-vitamin. Ud fra de foreliggende få humane studier tyder det ikke på, at E-vitaminindholdet i skeletmuskulaturen er påvirket af fysisk arbejde.

Med hensyn til det tredje spørgsmål er der i dag ikke nogen videnskabelig evidens for, at der er ekstra behov for antioxidanter, når man er regelmæssigt fysisk aktiv på et moderat niveau og indtager en varieret kost, som følger kostrådene. Dyrker man hårdere fysisk aktivitet regelmæssigt, inducerer det en øget antioxidantkapacitet, og indtager man samtidig en varieret kost og tilstrækkelige mængder med energi, og derved også vitaminer og mineraler, er der heller ikke behov for antioxidant supplement.

Træner man meget og samtidig har en lav energiindtagelse (f.eks. balletdansere, gymnaster, idrætsudøvere der konkurrerer i vægtklasser m.v.), kan det være svært at få dækket alle behov for vitaminer og mineraler gennem den daglige kost. Det kan her være fordelagtigt at supplere kosten med næringsstoffer, f.eks i form af en multivitamin-tablet. Megadoser må frarådes, da antioxidant supplementering muligvis vil svække vigtige cellulære adaptationer, som induceres ved fysisk arbejde.

## 7. Samlet konklusion

Kroppen får sin energi fra forbrænding (oxidation) af primært kostens fedtstoffer, kulhydrater og i mindre grad proteiner. Ved oxidationen overføres elektroner fra næringsstofferne til ilt (oxygen) i det aerobe stofskifte. Ved oxidationsprocesserne dannes ATP og varme. Energien bruges til kroppens fysiske aktiviteter og til opbygning og fornyelse af væv. Under disse nøje regulerede og kontrollerede oxidationsprocesser indgår aktiverede oxygenformer og frie radikaler som mellemprodukter. Ved ubalance i disse processer, for eksempel i forbindelse med udsættelse for UV-lys, ioniserende stråling eller tobaksrøg, ved forkert ernæring, ved infektion eller anden sygdom eller ved hård fysisk belastning, kan koncentrationen af frie radikaler lokalt øges og gøre skade på vigtige molekyler og strukturer i cellerne.

Evolutionen har rustet mennesket til at håndtere frie radikaler og aktiverede oxygenformer gennem udvikling og tilpasning af antioxidative beskyttelsesmekanismer. Arvelige defekter i visse antioxidative enzymer kan øge risikoen for kræft og hjertekar-sygdomme, hvilket har bidraget til vores erkendelse af, at radikaler og aktiverede oxygenforbindelser kan medvirke til udvikling af kronisk sygdom. Nogle af disse antioxidative enzymer indeholder mikronæringsstoffet selen, og selenindtaget betragtes derfor ofte i sammenhæng med de mere klassiske antioxidanter.

Kosten indeholder en række stoffer, antioxidanter, der reagerer med frie radikaler. Sådanne antioxidanter vides fra laboratorieforsøg at bremse oxidation af især umættede fedtsyrer ved at fjerne radikaler fra oxidationsprocessernes selvforstærkende kædeprocesser.

Det vandopløselige C-vitamin og det fedtopløselige E-vitamin er effektive antioxidanter i fødevarer. Andre antioxidanter, som plantefenoler og karotenoider, er ikke vitaminer og er specielt tilpasset til beskyttelse af planternes cellevægge og fotosynteseapparat mod oxidative skader fra sollys og andre kilder til oxidativt stress. Karotenoider og polyfenoler optages ikke særligt godt fra kosten, udskilles aktivt og øger dannelse af kroppens afgiftningsevenzymer. Det kan ikke udelukkes, at disse antioxidanter har betydning for sygdomsforebyggelse hos mennesket, mere fordi de øger kroppens afgiftskapacitet end i kraft af deres virkning som antioxidanter.

Behovet for beskyttelse mod frie radikaler, som uafvendeligt dannes under stofskiftet, har ledt til den besnærende teori, at et højt indtag af antioxidanter fra kosten eller som kosttilskud beskytter kroppen mod de sygdomme, som oxidativt stress kan igangsætte. Teorien understøttes af en række dyreforsøg, hvor antioxidanter har vist en beskyttelse mod eksperimentelt fremkaldte sygdomme.

Oxidativt stress har været sat i forbindelse med kræftsygdomme, hjerte- og kredsløbssygdomme, øjensygdomme, aldring og forskellige former for demens. Forståelsen af antioxidanters rolle i forebyggelse eller behandling af disse sygdomme er dog stadig mangelfuld. Oxidativt stress har også været sat i forbindelse med stærk fysisk belastning. Effekten af antioxidanter er undersøgt i eksperimentelle studier med dyr og i undersøgelser af sammenhæng mellem kost og sygdom hos mennesker i form af observerende undersøgelser og interventionsundersøgelser.

For C-vitamin mangler der langvarige forsøg med de dyrearter, der ligesom mennesket mangler evnen til selv at syntetisere vitaminet. For E-vitamin synes dyreforsøg at vise, at vitaminet kan forsinke udvikling af åreforkalkning, hvorimod effekten på tumorudvikling er uklar. Resultater fra dyreforsøg har ligeledes antydnet, at E-vitamin kan forsinke udvikling af demens. For plantefenoler har dyreforsøg vist, at kun meget høje doser har forebyggende virkning over for kroniske sygdomme, og disse resultater kan ikke umiddelbart overføres til mennesker. Karotenoidernes effekt som egentlige antioxidanter er tvivlsom, og beta-karoten kan tilsyneladende både have en forebyggende og en fremmende virkning på eksperimentel kræft i dyr. Selen er fundet at beskytte mod kræft i dyreforsøg.

Observerende undersøgelser af mennesker har vist en beskyttende effekt af frugt og grønt og antioxidanter over for en række kræftsygdomme. Interventionsstudier, hvor man har givet tilskud af antioxidanter, enten alene eller i kombination, har generelt ikke vist bedre effekt på risikoen for at udvikle en kræftsygdom sammenlignet med placebo, og i flere undersøgelser er risikoen endda øget. Nogle interventionsundersøgelser med selen kunne tyde på, at et lavt udgangsniveau bedrer udfaldet af interventionen. Det kan således ikke udelukkes, at der kan være en effekt af selen tilskud i bestemte grupper i befolkningen for nogle kræftsygdomme. En række igangværende undersøgelser vil måske give svar på, om selen og muligvis andre antioxidanter har beskyttende effekt for bestemte grupper i befolkningen.

En kost rig på frugt og grønt er ledsaget af en bedring af risikomarkører for hjerte-kar-sygdom. Det er dog sandsynligt, at den positive effekt på blodtryk og blodets lipidprofil ikke skyldes en antioxidativ virkning af frugt og grønt. Interventionsundersøgelser med C-vitamin, E-vitamin og beta-karoten har da også givet generelt negative resultater på risikomarkører. En kost rig på frugt og grønt nedsætter risikoen for hjerte-kar-sygdom. Tilskud af E-vitamin, beta-karoten eller selen, taget alene eller i kombination, synes ikke at have forebyggende effekt på iskæmisk hjertesygdom (blodprop i hjertet) eller cerebrovaskulær sygdom (blodprop i hjernen eller slagtilfælde). Der er ikke evidens for, at tilskud af antioxidanter kan nedsætte risikoen for andre sygdomme som følge af åreforkalkning. Der er derfor ikke holdepunkter for at antage, at øget indtag af C-vitamin, E-vitamin eller beta-karoten som kosttilskud bedrer risikomarkører eller nedsætter risikoen for kardiovaskulær sygdom.

Øjet er udsat for oxidativ belastning, især af UV-lys. Der er dog ikke på baggrund af de foreliggende undersøgelser belæg for, at tilskud af antioxidanterne E-vitamin og C-vitamin eller beta-karoten kan forebygge eller begrænse øjensygdomme som aldersbetinget maculadegeneration, grå stær (katarakt) eller grøn stær (glaukom). Man kan dog ikke udelukke, at tilskud af zink i kombination med disse antioxidanter kan forsinke udviklingen af aldersbetinget maculadegeneration. Endvidere synes en kost rig på antioxidanter at yde nogen beskyttelse mod aldersbetinget maculadegeneration. Karotenoiderne lutein og zeaxanthin i øjets gule plet stammer fra kosten, og resultater fra interventionsundersøgelser er forenelige med antagelsen om en forebyggende virkning af disse karotenoider på aldersbetinget maculadegeneration, men der mangler større, velgennemførte interventionsstudier.

I enkelte observationsstudier har man fundet lavere indhold af antioxidanter i blodet ved begyndende demens, men en forebyggende effekt af E-vitamin har ikke kunnet eftervises ved kostintervention.

C-vitamin har vist sig at have en moderat forebyggende effekt mod forkølelse hos personer med hård fysisk belastning under kolde betingelser.

Ved akut hård belastning (træning) hos mennesket dannes der flere frie radikaler, end kroppens antioxidative system kan håndtere, men der er i dag ikke evidens for et øget behov for antioxidanter ved regelmæssig fysisk aktivitet eller træning. Træner

man intenst og har samtidig lav energiindtagelse, kan det være svært af få dækket kroppens behov for vitaminer og mineraler, herunder antioxidanter, men kosttilskud med større doser end de dagligt anbefalede frarådes.

Mennesket har behov for E- og C-vitaminer. Disse behov for vitaminantioxidanter kan dækkes af en varieret kost rig på frugt og grønt. For ingen af de sygdomme for hvilke dyreforsøg har vist, at antioxidanter virker forebyggende eller helbredende, har kostinterventionsforsøg på mennesker kunnet påvise positive effekter af indtag af høje doser som kosttilskud.

Der har været bekymring for, at indtag af store doser af antioxidanter i form af kosttilskud skulle være en helbredsrisiko. C-vitamin har lav akut giftighed og for de befolkningsgrupper, hvor doser under 1 g C-vitamin har været testet over en længere periode, har der ikke været rapporteret om bivirkninger. Der er i interventionsstudier observeret øget total dødelighed ved tilskud af E-vitamin og beta-karoten, og øget dødelighed af hjerte-kar-sygdomme og lungekræft ved tilskud af beta-karoten. Blødningstiden forlænges efter indtag af store doser E-vitamin, hvilket kan give komplikationer ved operation. E-vitamin synes også ved høje doser at kunne ændre leverens nedbrydning af lægemidler med mulighed for toksiske bivirkninger af flere almindeligt anvendte lægemidler.

På baggrund af den foreliggende viden, især dokumenteret gennem kostintervention, kan det ikke anbefales at indtage store doser af vitaminantioxidanterne E og C eller af beta-karoten i form af kosttilskud. Ud fra dyreforsøg og fra observerende undersøgelser af befolkningsgrupper tyder alt dog på, at visse kostfaktorer med et højt indhold af antioxidanter har en positiv effekt i den menneskelige organisme. Dette gælder især for frugt og grønt, og det anbefales derfor at indtage øgede mængder af disse fødevarer. Fremtidig forskning vil forhåbentlig afklare, om de positive effekter heraf kan forklares ud fra den antioxidative virkning.

## 8. Ordliste

### **Adenom**

Godartet svulst, som kan være forstadium til f.eks tyktarmskræft.

### **Aterosklerose**

Ved aterosklerose er der sket en forsnævring af arterier, hvorved blodgennemstrømningen helt eller delvis blokeres. Forsnævringen er opstået ved aflejring af plaque (bl.a. kolesterol og bindevæv) på indersiden af arterievæggen.

### **Case-kontrol studie**

Et case-kontrol studie er en observerende undersøgelse. Der tages udgangspunkt i personer med den pågældende sygdom (cases) og en tilsvarende gruppe raske personer (kontroller). Herefter identificeres alle personers mulige udsættelse for forskellige formodede sygdomsårsager eller forebyggende foranstaltninger tidligere i livet. Det analyseres, om der er en statistisk sammenhæng mellem udsættelse for bestemte faktorer og udviklingen af den aktuelle sygdom.

### **Cerebrovaskulær sygdom**

Blodprop i hjernen og hjerneblødning.

### **Claudicatio intermittens**

Kroniske iskæmiske smerter i læggen under gang pga. åreforkalkning i benene.

### **Cochrane review**

En systematisk oversigtsartikel fra et særligt bibliotek, The Cochrane Library ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)), som har en database over metaanalyser (se ordforklaring) inden for sundhed.

### **E-vitamin**

R,R,R-alfa-tokoferol er den mest aktive form for E-vitamin in vivo. Blandt de 8 tokoferoler og tokotrienoler har de øvrige 7 begrænset eller ingen E-vitaminvirkning. Den biologiske aktivitet af E-vitamin anføres ofte i alfa-tokoferol ækvivalent (alfa-TE), og der gælder at: 1 alfa-TE = 1 mg R,R,R-alfa-tokoferol. All-rac-alfa-tokoferol er den

syntetiske form for E-vitamin og er en blanding af 8 isomerer. Omregningsfaktoren er: 1 mg all-rac-alfa-tokoferol = 0,74 alfa-TE. Tidligere blev vitaminaktiviteten udtrykt i internationale enheder og omregningsfaktoren er: 1 IU = 0,67 alfa-TE.

### **HR = Hazard Ratio**

Beskriver risikoen for et uønsket udfald baseret på sammenligning af udfaldsraten i kontrolgruppen og interventionsgruppen. Giver ikke nødvendigvis et tal for graden af ændring.

### **Hæmolyse**

Nedbrydning af erythrocytter (røde blodceller).

### **Inflammation**

Betændelse. Et kompleks af processer i bindevæv som organismens lokale reaktion på cellebeskadigelse.

### **Interventionsforsøg**

Undersøgelse, hvor der gives en bestemt type behandling, f.eks en given kost. Generaliserbarheden af en effekt, der er fundet i en interventionsundersøgelse, forudsætter, at effekten er uafhængig af de restriktioner, som er blevet anvendt ved udvælgelsen af forsøgspersonerne, og at andre effekter er tilfældige ved forsøgspersonerne.

### **Iskæmisk hjertesygdom**

Sygdom i hjertet forårsaget af iltmangel i hjertemusklen på grund af åreforkalkning i kranspulsårerne.

### **Isoprostaner**

Isoprostaner er en klasse af biologisk aktive lipider, som bruges som markører for oxidativt stress. Isoprostaner dannes ved, at frie radikaler katalyserer peroxidering af flerumættede fedtsyrer.

### **IU**

Betyder internationale enheder, hvilket bl.a. bruges som enhed for E-vitaminaktiviteten (se E-vitamin).



### **Kohorte studier**

Observerende undersøgelse. Udgangspunktet er en gruppe raske mennesker, som efter eget valg enten er blevet udsat for den formodede sygdomsårsag eller forebyggende aktivitet eller ej. Alle følges de følgende år, hvor det registreres, hvem der udvikler den aktuelle sygdom, og om der er en statistisk sammenhæng mellem den formodede sygdomsårsag og den forebyggende aktivitet.

### **Leukocytter**

Hvide blodlegemer.

### **Longitudinelle undersøgelser**

Længdegående undersøgelser over tid.

### **Metaanalyse**

En metaanalyse er en samlet systematisk og statistisk bearbejdning af mange videnskabelige undersøgelser lavet over samme emne.

### **Nested case-kontrol studie**

Et nested case-kontrol studie er et case-kontrol studie, hvor der anvendes data fra personer, som allerede deltager i eller har deltaget i et kohorte studie (se kohorte studier).

### **Observerende studier**

I follow-up undersøgelser tages der udgangspunkt i ekspositionsstatus for eksempel i ekspositionen til en given kostkomponent og sygdom eller sygdomserfaringer i de grupper, der har været mere eller mindre eksponeret til den pågældende komponent. I case-kontrol undersøgelser tages der udgangspunkt i en gruppe syge, hvis eksponeringsforhold for eksempel til en kostkomponent sammenholdes med eksponeringsforholdene i en stikprøve fra den underliggende befolkning, hvor de syge kom fra. I de observerende undersøgelser, såvel i follow-up undersøgelserne som i case-control undersøgelserne, er der mulighed for, at de grupper, der selv har valgt en given eksposition, for eksempel en given kost, også adskiller sig på andre lige så eller mere betydende områder end kosten.

## **Odds**

Forholdet mellem udfald og eksponering.

## **Odds Ratio (OR)**

Odds for et uønsket udfald i behandlingsgruppen divideret med odds i kontrolgruppen. Eksempel: Hvis Odds Ratio for brug af folsyre efter anbefalingen f.eks. er 1,96 for højtuddannede, betyder det, at sandsynligheden (udtrykt ved odds) for, at personen har fulgt anbefalingen er 96 % større for højtuddannede i forhold til sammenligningsgruppen.

## **Overgangsmetaller**

Er metaller med flere oxidationstrin. De har en elektronstruktur, der gør dem aktive i én-elektronprocesser med organiske molekyler og dermed i radikaldannelse. Overgangsmetaller er den aktive del af mange enzymer i energistofskiftet.

## **Placebo**

Et inaktivt middel, som udadtil fuldstændigt ligner det aktive middel, hvis virkning ønskes undersøgt.

## **Prospektive (kohorte) studier**

Et prospektivt studie er en observerende undersøgelse, hvor forekomsten af den faktor, hvis virkning ønskes undersøgt, bestemmes før forekomsten af det helbreds-fænomen, som faktoren skulle påvirke. Dette i modsætning til f.eks. case-kontrol undersøgelser. Se også under kohorte studier.

## **P<sub>trend</sub>**

Den P<sub>trend</sub> statistiske sandsynlighed for at en serie af målinger ikke er tilfældige, men går i bestemt retning, f.eks. faldende dødelighed ved stigende indtag af frugt og grønt.

## **P-værdi**

P-værdien er et statistisk mål for sandsynligheden af, at resultaterne i en undersøgelse kunne være opstået tilfældigt. Almindeligvis anses en p-værdi på 0,05 (5 %) eller derunder som statistisk signifikant.

**Randomiseret design**

Tilfældig inddeling ved lodtrækning af enheder i grupper for at sikre, at interventionen (f.eks. behandling med en given type kost), er den eneste faktor, der er fælles for dem, der er i den enkelte gruppe. Anvendes ved sammenligning af forskellige behandlinger, f.eks. ved interventionsstudier.

**Reaktive oxygenforbindelser**

Grundstoffet ilt eller oxygen udviser i sin grundtilstand, såkaldt triplet oxygen, stor reaktionstræghed. Ved aktivering med lys dannes singlet oxygen og ved enzymatiske eller metalion-katalyserede processer dannes superoxid radikaler, hydroxylradikaler og hydrogenperoxid. Disse meget reaktive stoffer betegnes samlet reaktive oxygenforbindelser.

**Relativ Risiko (RR)**

Relativ risiko er risikoen for et uønsket udfald af behandlingsgruppen divideret med risikoen i kontrolgruppen.

**TE**

Tokoferol ækvivalent, bruges som enhed for E-vitaminaktiviteten (se E-vitamin).

**Trombolyse**

Opløsning af trombe (blodprop) i kar.

**Tværsnitsundersøgelser**

Observerende undersøgelse. En sygdoms forekomst sammenlignes med udsættelsen for sygdomsårsag eller forebyggende aktivitet i en eller flere befolkningsgrupper.

**Vegankost**

En kost, som udelukkende består af vegetabilier.



## 9. Referencer

1. Chipault J. Antioxidants for food use. In: Lundberg W, editor. *Autoxidation and Antioxidants*. New York: Wiley Interscience Publishers; 1962. pp. 77-542.
2. Lykkesfeldt J. Vitamin C as biomarker and treatment of oxidative stress caused by smoking: Methodological and clinical studies. Doctor of Science thesis in medicine, Faculty of health Sciences, University of Copenhagen, Denmark. Frederiksberg, Denmark: Samfundslitteratur Grafik; 2005.
3. Bertelsen G, Skibsted L, Sandström BM. Gris på rapsolie giver sundere kød. In: *Erhvervsjordbruget, Landbonyt* 1998; Nr. 4:16-7.
4. Sandstrom B, Bugel S, Lauridsen C, Nielsen F, Jensen C, Skibsted LH. Cholesterol-lowering potential in human subjects of fat from pigs fed rapeseed oil. *Br J Nutr* 2000;84:143-50.
5. US Pharmacopeial Convention. *The United States Pharmacopeia*. 24. National Formulary 19, 1999. USP, Rockville, MD. 1999.
6. Becker EM, Nissen LR, Skibsted LH. Antioxidant evaluation protocols: Food quality or health effects. *Eur Food Res Tech* 2004;219:561-71.
7. Young JF, Dragsted LO, Haraldsdottir J, Daneshvar B, Kal MA, Loft S, et al. Green tea extract only affects markers of oxidative status postprandially: lasting antioxidant effect of flavonoid-free diet. *Br J Nutr* 2002;87:343-55.
8. Mishin VM, Thomas PE. Characterization of hydroxyl radical formation by microsomal enzymes using a water-soluble trap, terephthalate. *Biochem Pharmacol* 2004;68:747-52.
9. Dupont I, Lucas D, Clot P, Menez C, Albano E. Cytochrome P4502E1 inducibility and hydroxyethyl radical formation among alcoholics. *J Hepatol* 1998;28:564-71.

10. Liu C, Russell RM, Wang XD. Exposing ferrets to cigarette smoke and a pharmacological dose of beta-carotene supplementation enhance in vitro retinoic acid catabolism in lungs via induction of cytochrome P450 enzymes. *J Nutr* 2003;133:173-9.
11. Halliwell B, Clement MV, Long LH. Hydrogen peroxide in the human body. *FEBS Lett* 2000;486:10-3.
12. Folz RJ, Abushamaa AM, Suliman HB. Extracellular superoxide dismutase in the airways of transgenic mice reduces inflammation and attenuates lung toxicity following hyperoxia. *J Clin Invest* 1999;103:1055-66.
13. Zhao Y, Xue Y, Oberley TD, Kiningham KK, Lin SM, Yen HC, et al. Overexpression of manganese superoxide dismutase suppresses tumor formation by modulation of activator protein-1 signaling in a multistage skin carcinogenesis model. *Cancer Res* 2001;61:6082-8.
14. Lee M, Hyun DH, Halliwell B, Jenner P. Effect of overexpression of wild-type and mutant Cu/Zn-superoxide dismutases on oxidative stress and cell death induced by hydrogen peroxide, 4-hydroxynonenal or serum deprivation: potentiation of injury by ALS-related mutant superoxide dismutases and protection by Bcl-2. *J Neurochem* 2001;78:209-20.
15. Nordic Nutrition Recommendations - Integrating nutrition and physical activity. 4th edition. Nord 2004:13. København: Nordisk Ministerråd. 2004.
16. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *Journal of the American College of Nutrition* 2003;22:18-35.
17. Pauling L, Nixon JC, Stitt F, Marcuson R, Dunham WB, Barth R, et al. Effect of dietary ascorbic acid on the incidence of spontaneous mammary tumors in RIIL mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:5185-9.

18. Moller P, Daneshvar B, Loft S, Wallin H, Poulsen HE, Autrup H, et al. Oxidative DNA damage in vitamin C-supplemented guinea pigs after intratracheal instillation of diesel exhaust particles. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003;189:39-44.
19. Prieme H, Loft S, Nyssonen K, Salonen JT, Poulsen HE. No effect of supplementation with vitamin E, ascorbic acid, or coenzyme Q<sub>10</sub> on oxidative DNA damage estimated by 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine excretion in smokers. *Am J Clin Nutr* 1997;65:503-7.
20. Moller P, Viscovich M, Lykkesfeldt J, Loft S, Jensen A, Poulsen HE. Vitamin C supplementation decreases oxidative DNA damage in mononuclear blood cells of smokers. *Eur J Nutr* 2004;43:267-74.
21. Kaikkonen J, Porkkala-Sarataho E, Morrow JD, Roberts LJ, Nyssonen K, Salonen R, et al. Supplementation with vitamin E but not with vitamin C lowers lipid peroxidation in vivo in mildly hypercholesterolemic men. *Free Radic Res* 2001;35:967-78.
22. Ward NC, Hodgson JM, Croft KD, Burke V, Beilin LJ, Puddey IB. The combination of vitamin C and grape-seed polyphenols increases blood pressure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2005;23:427-34.
23. Dietrich M, Block G, Hudes M, Morrow JD, Norkus EP, Traber MG, et al. Antioxidant supplementation decreases lipid peroxidation biomarker F(2)-isoprostanes in plasma of smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:7-13.
24. Dietrich M, Block G, Benowitz NL, Morrow JD, Hudes M, Jacob P, III, et al. Vitamin C supplementation decreases oxidative stress biomarker f2-isoprostanes in plasma of nonsmokers exposed to environmental tobacco smoke. *Nutr Cancer* 2003;45:176-84.
25. Finne N, I, Elbol RS, Mortensen A, Ravn-Haren G, Ma HP, Knuthsen P, et al. Anthocyanins increase low-density lipoprotein and plasma cholesterol and do not reduce atherosclerosis in Watanabe Heritable Hyperlipidemic rabbits. *Mol Nutr Food Res* 2005;49:301-8.

26. Food and Nutrition Board IoM. Dietary reference intakes for vitamin C, selenium and carotenoids. National Academy Press, Washington, D.C. 2000.
27. Hininger I, Chopra M, Thurnham DI, Laporte F, Richard MJ, Favier A, et al. Effect of increased fruit and vegetable intake on the susceptibility of lipoprotein to oxidation in smokers. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:601-6.
28. Sasazuki S, Sasaki S, Tsubono Y, Okubo S, Hayashi M, Kakizoe T, et al. The effect of 5-year vitamin C supplementation on serum pepsinogen level and *Helicobacter pylori* infection. *Cancer Science* 2003;94:378-82.
29. Schneider C. Chemistry and biology of vitamin E. *Mol Nutr Food Res* 2005;49:7-30.
30. Hosomi A, Arita M, Sato Y, Kiyose C, Ueda T, Igarashi O, et al. Affinity for alpha-tocopherol transfer protein as a determinant of the biological activities of vitamin E analogs. *FEBS Lett* 1997;409:105-8.
31. Kayden HJ, Traber MG. Absorption, lipoprotein transport, and regulation of plasma concentrations of vitamin E in humans. *J Lipid Res* 1993;34:343-58.
32. Marzouki N, Benomar A, Yahyaoui M, Birouk N, Elouazzani M, Chkili T, et al. Vitamin E deficiency ataxia with (744 del A) mutation on alpha-TTP gene: genetic and clinical peculiarities in Moroccan patients. *Eur J Med Genet* 2005;48:21-8.
33. Traber MG. Vitamin E, nuclear receptors and xenobiotic metabolism. *Arch Biochem Biophys* 2004;423:6-11.
34. Zingg JM, Azzi A. Non-antioxidant activities of vitamin E. *Curr Med Chem* 2004;11:1113-33.
35. Saito H, Kiyose C, Yoshimura H, Ueda T, Kondo K, Igarashi O. Gamma-tocotrienol, a vitamin E homolog, is a natriuretic hormone precursor. *J Lipid Res* 2003;44:1530-5.
36. Albright CD, Salganik RI, Van DT. Dietary depletion of vitamin E and vitamin A inhibits mammary tumor growth and metastasis in transgenic mice. *J Nutr* 2004;134:1139-44.



37. Basu A, Imrhan V. Vitamin E and prostate cancer: is vitamin E succinate a superior chemopreventive agent? *Nutr Rev* 2005;63:247-51.
38. Navab M, Ananthramaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Fonarow GC, et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res* 2004;45:993-1007.
39. Berliner JA, Watson AD. A role for oxidized phospholipids in atherosclerosis. *N Engl J Med* 2005;353:9-11.
40. Singh U, Devaraj S, Jialal I. Vitamin E, oxidative stress, and inflammation. *Annu Rev Nutr* 2005;25:151-74.
41. Pratico D, Tangirala RK, Rader DJ, Rokach J, Fitzgerald GA. Vitamin E suppresses iso-prostane generation in vivo and reduces atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Nat Med* 1998;4:1189-92.
42. Terasawa Y, Ladha Z, Leonard SW, Morrow JD, Newland D, Sanan D, et al. Increased atherosclerosis in hyperlipidemic mice deficient in alpha-tocopherol transfer protein and vitamin E. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:13830-4.
43. Schwedhelm E, Bartling A, Lenzen H, Tsikas D, Maas R, Brummer J, et al. Urinary 8-iso-prostaglandin F2alpha as a risk marker in patients with coronary heart disease: a matched case-control study. *Circulation* 2004;109:843-8.
44. Taylor A, Hobbs M. 2001 assessment of nutritional influences on risk for cataract. *Nutrition* 2001;17:845-57.
45. Krepler K, Schmid R. Alpha-tocopherol in plasma, red blood cells and lenses with and without cataract. *Am J Ophthalmol* 2005;139:266-70.
46. Scott JA, King GL. Oxidative stress and antioxidant treatment in diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1031:204-13.

47. Han SN, Adolfsson O, Lee CK, Prolla TA, Ordovas J, Meydani SN. Vitamin E and gene expression in immune cells. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1031:96-101.
48. Montine TJ, Neely MD, Quinn JF, Beal MF, Markesbery WR, Roberts LJ, et al. Lipid peroxidation in aging brain and Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* 2002;33:620-6.
49. Sung S, Yao Y, Uryu K, Yang H, Lee VM, Trojanowski JQ, et al. Early vitamin E supplementation in young but not aged mice reduces Abeta levels and amyloid deposition in a transgenic model of Alzheimer's disease. *FASEB J* 2004;18:323-5.
50. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004;364:1219-28.
51. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, Howard BV, Cobb FR, Rogers WJ, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2432-40.
52. Hathcock JN, Azzi A, Blumberg J, Bray T, Dickinson A, Frei B, et al. Vitamins E and C are safe across a broad range of intakes. *Am J Clin Nutr* 2005 ;81:736-45.
53. Liu M, Wallmon A, Olsson-Mortlock C, Wallin R, Saldeen T. Mixed tocopherols inhibit platelet aggregation in humans: potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2003;77:700-6.
54. Reiter N, Jönsson B, Espersen K. Vitamin E og blødningstendens. *Ugeskr Læger* 2005;167:4664-5.
55. Graat JM, Schouten EG, Kok FJ. Effect of daily vitamin E and multivitamin-mineral supplementation on acute respiratory tract infections in elderly persons: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:715-21.

56. Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A, Remesy C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr* 2005;81:230S-42S.
57. Williamson G, Manach C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2005;81:243S-55S.
58. Breinholt VM, Molck AM, Svendsen GW, Daneshvar B, Vinggaard AM, Poulsen M, et al. Effects of dietary antioxidants and 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]-quinoline (IQ) on preneoplastic lesions and on oxidative damage, hormonal status, and detoxification capacity in the rat. *Food Chem Toxicol* 2003;41:1315-23.
59. Dragsted LO, Strube M, Larsen JC. Cancer-protective factors in fruits and vegetables: biochemical and biological background. *Pharmacol Toxicol* 1993;72:116-35.
60. Rijnkels JM, Hollanders VM, Woutersen RA, Koeman JH, Alink GM. Absence of an inhibitory effect of a vegetables-fruit mixture on the initiation and promotion phases of azoxymethane-induced colorectal carcinogenesis in rats fed low- or high-fat diets. *Nutr Cancer* 1998;30:124-9.
61. Bentsath A, Ruzsnyák S, Szent-Györgyi A. Vitamin P. *Nature* 1937;139:326-7.
62. Ruzsnyák S, Szent-Györgyi A. Vitamin P: Flavonols as vitamin. *Nature* 1936;138:27.
63. Sies H, Stahl W. Carotenoids and UV protection. *Photochem Photobiol Sci* 2004;3:749-52.
64. Lee J, Jiang S, Levine N, Watson RR. Carotenoid supplementation reduces erythema in human skin after simulated solar radiation exposure. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;223:170-4.
65. Andreassi M, Stanghellini E, Ettore A, Di SA, Andreassi L. Antioxidant activity of topically applied lycopene. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:52-5.

66. Ribaya-Mercado JD, Garmyn M, Gilchrest BA, Russell RM. Skin lycopene is destroyed preferentially over beta-carotene during ultraviolet irradiation in humans. *J Nutr* 1995;125:1854-9.
67. Stahl W, Heinrich U, Wiseman S, Eichler O, Sies H, Tronnier H. Dietary tomato paste protects against ultraviolet light-induced erythema in humans. *J Nutr* 2001;131:1449-51.
68. Bowen P, Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Duncan C, Sharifi R, Ghosh L, et al. Tomato sauce supplementation and prostate cancer: lycopene accumulation and modulation of biomarkers of carcinogenesis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227:886-93.
69. Pool-Zobel BL, Bub A, Muller H, Wollowski I, Rechkemmer G. Consumption of vegetables reduces genetic damage in humans: first results of a human intervention trial with carotenoid-rich foods. *Carcinogenesis* 1997;18:1847-50.
70. Cohen LA, Zhao Z, Pittman B, Khachik F. Effect of dietary lycopene on N-methylnitrosourea-induced mammary tumorigenesis. *Nutr Cancer* 1999;34:153-9.
71. Hecht SS, Kenney PM, Wang M, Trushin N, Agarwal S, Rao AV, et al. Evaluation of butylated hydroxyanisole, myo-inositol, curcumin, esculetin, resveratrol and lycopene as inhibitors of benzo[a]pyrene plus 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butane-induced lung tumorigenesis in A/J mice. *Cancer Lett* 1999;137:123-30.
72. Kim DJ, Takasuka N, Nishino H, Tsuda H. Chemoprevention of lung cancer by lycopene. *Biofactors* 2000;13:95-102.
73. Watanabe S, Kitade Y, Masaki T, Nishioka M, Satoh K, Nishino H. Effects of lycopene and Sho-saiko-to on hepatocarcinogenesis in a rat model of spontaneous liver cancer. *Nutr Cancer* 2001;39:96-101.
74. Boileau TW, Liao Z, Kim S, Lemeshow S, Erdman JW, Jr., Clinton SK. Prostate carcinogenesis in N-methyl-N-nitrosourea (NMU)-testosterone-treated rats fed tomato powder, lycopene, or energy-restricted diets. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1578-86.

75. Shaish A, Daugherty A, O'Sullivan F, Schonfeld G, Heinecke JW. Beta-carotene inhibits atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. *J Clin Invest* 1995;96:2075-82.
76. Sun J, Giraud DW, Moxley RA, Driskell JA. Beta-carotene and alpha-tocopherol inhibit the development of atherosclerotic lesions in hypercholesterolemic rabbits. *Int J Vitam Nutr Res* 1997;67:155-63.
77. Tijburg LB, Wiseman SA, Meijer GW, Weststrate JA. Effects of green tea, black tea and dietary lipophilic antioxidants on LDL oxidizability and atherosclerosis in hypercholesterolaemic rabbits. *Atherosclerosis* 1997;135:37-47.
78. Jacobsson LS, Yuan XM, Zieden B, Olsson AG. Effects of alpha-tocopherol and astaxanthin on LDL oxidation and atherosclerosis in WHHL rabbits. *Atherosclerosis* 2004;173:231-7.
79. WHO. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Carotenoids (Vol. 2). WHO, International Agency for Research on Cancer. IARC Press, Lyon, pp. 1-334. 1998.
80. Miranda M, Muriach M, Johnsen S, Bosch-Morell F, Araiz J, Roma J, et al. [Oxidative stress in a model for experimental diabetic retinopathy: treatment with antioxidants]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2004;79:289-94.
81. Liu C, Russell RM, Wang XD. Low dose beta-carotene supplementation of ferrets attenuates smoke-induced lung phosphorylation of JNK, p38 MAPK, and p53 proteins. *J Nutr* 2004;134:2705-10.
82. Astorg P, Gradelet S, Leclerc J, Siess MH. Effects of provitamin A or non-provitamin A carotenoids on liver xenobiotic-metabolizing enzymes in mice. *Nutr Cancer* 1997;27:245-9.
83. Gradelet S, Astorg P, Leclerc J, Chevalier J, Vernevault MF, Siess MH. Effects of canthaxanthin, astaxanthin, lycopene and lutein on liver xenobiotic-metabolizing enzymes in the rat. *Xenobiotica* 1996;26:49-63.

84. Gradelet S, Leclerc J, Siess MH, Astorg PO. beta-Apo-8'-carotenal, but not beta-carotene, is a strong inducer of liver cytochromes P4501A1 and 1A2 in rat. *Xenobiotica* 1996;26:909-19.
85. Leyon H, Ros AM, Nyberg S, Algvare P. Reversibility of canthaxanthin deposits within the retina. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1990;68:607-11.
86. Goralczyk R, Barker FM, Buser S, Liechti H, Bausch J. Dose dependency of canthaxanthin crystals in monkey retina and spatial distribution of its metabolites. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1513-22.
87. Beck MA, Esworthy RS, Ho YS, Chu FF. Glutathione peroxidase protects mice from viral-induced myocarditis. *FASEB J* 1998;12:1143-9.
88. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehtab O, Guigo R, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science* 2003;300:1439-43.
89. Whanger PD. Selenium and its relationship to cancer: an update dagger. *Br J Nutr* 2004;91:11-28.
90. May JM, Morrow JD, Burk RF. Thioredoxin reductase reduces lipid hydroperoxides and spares alpha-tocopherol. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;292:45-9.
91. Novoselov SV, Calvisi DV, Labunskyy VM, Factor VM, Carlson BA, Fomenko DE, et al. Selenoprotein deficiency and high levels of selenium compounds can effectively inhibit hepatocarcinogenesis in transgenic mice. *Oncogene* 2005; Sep 19.
92. Kardinaal AF, Kok FJ, Kohlmeier L, Martin-Moreno JM, Ringstad J, Gomez-Aracena J, et al. Association between toenail selenium and risk of acute myocardial infarction in European men. The EURAMIC Study. European Antioxidant Myocardial Infarction and Breast Cancer. *Am J Epidemiol* 1997;145:373-9.
93. Moosmann B, Behl C. Selenoproteins, cholesterol-lowering drugs, and the consequences: revisiting of the mevalonate pathway. *Trends Cardiovasc Med* 2004;14:273-81.

94. Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Glickman R, Schneider K, Rothstein S, Cooper J, et al. Selenium and immunocompetence in patients with head and neck cancer. *Biol Trace Elem Res* 2000;73:97-111.
95. Duffield-Lillico AJ, Slate EH, Reid ME, Turnbull BW, Wilkins PA, Combs GF, Jr., et al. Selenium supplementation and secondary prevention of nonmelanoma skin cancer in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1477-81.
96. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for Vitamin C, Vitamin E, selenium and carotenoids. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
97. WHO. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Fruit and Vegetables. WHO, International Agency for Research on Cancer. IARC Press, Lyon, pp. 1-375. 2003.
98. Hercberg S, Preziosi P, Galan P, Faure H, Arnaud J, Duport N, et al. "The SU.VI.MAX Study": a primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers. *SUPPLEMENTATION ON VITAMINES ET MINÉRAUX ANTIOXYDANTS*. *Food and Chemical Toxicology* 1999;37:925-30.
99. Galan P, Briancon S, Favier A, Bertrais S, Preziosi P, Faure H, et al. Antioxidant status and risk of cancer in the SU.VI.MAX study: is the effect of supplementation dependent on baseline levels? *Br J Nutr* 2005 ;94:125-32.
100. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM, et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1338-47.
101. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:56-65.
102. Hung HC, Joshipura KJ, Jiang R, Hu FB, Hunter D, Smith-Warner SA, et al. Fruit and vegetable intake and risk of major chronic disease. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1577-84.

103. Olsen A, Stripp C, Christensen J, Thomsen BL, Overvad K, Tjønneland A. Re: Fruit and vegetable intake and risk of major chronic disease. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1307-8.
104. Baron JA, Cole BF, Mott L, Haile R, Grau M, Church TR, et al. Neoplastic and antineoplastic effects of beta-carotene on colorectal adenoma recurrence: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:717-22.
105. Sun CL, Yuan JM, Lee MJ, Yang CS, Gao YT, Ross RK, et al. Urinary tea polyphenols in relation to gastric and esophageal cancers: a prospective study of men in Shanghai, China. *Carcinogenesis* 2002;23:1497-503.
106. Clark LC, Combs GF, Jr., Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 1996;276:1957-63.
107. Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, Turnbull BW, Slate EH, Jacobs ET, et al. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *BJU Int* 2003;91:608-12.
108. Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm EB, et al. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1219-24.
109. Virtamo J, Pietinen P, Huttunen JK, Korhonen P, Malila N, Virtanen MJ, et al. Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention follow-up. *JAMA* 2003;290:476-85.
110. Rodriguez C, Jacobs EJ, Mondul AM, Calle EE, McCullough ML, Thun MJ. Vitamin E supplements and risk of prostate cancer in U.S. men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:378-82.



111. Kirsh VA, Hayes RB, Mayne ST, Chatterjee N, Subar AF, Dixon LB, et al. Supplemental and dietary vitamin E, beta-carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:245-54.
112. Lippman SM, Goodman PJ, Klein EA, Parnes HL, Thompson IM, Jr., Kristal AR, et al. Designing the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *J Natl Cancer Inst* 2005;97:94-102.
113. Etmnan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:340-5.
114. van Gils CH, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Lahmann PH, Clavel-Chapelon F, et al. Consumption of vegetables and fruits and risk of breast cancer. *JAMA* 2005;293:183-93.
115. Hulten K, Van Kappel AL, Winkvist A, Kaaks R, Hallmans G, Lenner P, et al. Carotenoids, alpha-tocopherols, and retinol in plasma and breast cancer risk in northern Sweden. *Cancer Causes Control* 2001;12:529-37.
116. Toniolo P, Van Kappel AL, Akhmedkhanov A, Ferrari P, Kato I, Shore RE, et al. Serum carotenoids and breast cancer. *Am J Epidemiol* 2001;153:1142-7.
117. Bowen DJ, Thornquist M, Anderson K, Barnett M, Powell C, Goodman G, et al. Stopping the active intervention: CARET. *Control Clin Trials* 2003;24:39-50.
118. Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Meyskens FL, Jr., Omenn GS, et al. The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1743-50.
119. Mannisto S, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Albanes D, Anderson K, van den Brandt PA, et al. Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004 ;13:40-8.

120. Arts IC, Hollman PC. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 2005;81:317S-25S.
121. Hirvonen T, Virtamo J, Korhonen P, Albanes D, Pietinen P. Flavonol and flavone intake and the risk of cancer in male smokers (Finland). *Cancer Causes Control* 2001;12:789-96.
122. Knekt P, Jarvinen R, Seppanen R, Hellovaara M, Teppo L, Pukkala E, et al. Dietary flavonoids and the risk of lung cancer and other malignant neoplasms. *Am J Epidemiol* 1997;146:223-30.
123. Schaumberg DA, Frieling UM, Rifai N, Cook N. No effect of beta-carotene supplementation on risk of nonmelanoma skin cancer among men with low baseline plasma beta-carotene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1079-80.
124. Garewal HS, Katz RV, Meyskens F, Pitcock J, Morse D, Friedman S, et al. Beta-carotene produces sustained remissions in patients with oral leukoplakia: results of a multicenter prospective trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:1305-10.
125. Mackerras D, Irwig L, Simpson JM, Weisberg E, Cardona M, Webster F, et al. Randomized double-blind trial of beta-carotene and vitamin C in women with minor cervical abnormalities. *Br J Cancer* 1999;79:1448-53.
126. Michaud DS, Pietinen P, Taylor PR, Virtanen M, Virtamo J, Albanes D. Intakes of fruits and vegetables, carotenoids and vitamins A, E, C in relation to the risk of bladder cancer in the ATBC cohort study. *Br J Cancer* 2002;87:960-5.
127. Palan PR, Mikhail MS, Shaban DW, Romney SL. Plasma concentrations of coenzyme Q10 and tocopherols in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Eur J Cancer Prev* 2003;12:321-6.
128. Portakal O, Ozkaya O, Erden IM, Bozan B, Kosan M, Sayek I. Coenzyme Q<sub>10</sub> concentrations and antioxidant status in tissues of breast cancer patients. *Clin Biochem* 2000;33:279-84.

129. Rusciani L, Proietti I, Rusciani A, Paradisi A, Sbordoni G, Alfano C, et al. Low plasma coenzyme Q<sub>10</sub> levels as an independent prognostic factor for melanoma progression. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:234-41.
130. Shekelle P, Hardy ML, Coulter I, Udani J, Spar M, Oda K, et al. Effect of the supplemental use of antioxidants vitamin C, vitamin E, and coenzyme Q<sub>10</sub> for the prevention and treatment of cancer. *Evid Rep Technol Assess (Summ )* 2003;75:1-3.
131. Ladas EJ, Jacobson JS, Kennedy DD, Teel K, Fleischauer A, Kelly KM. Antioxidants and cancer therapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2004;22:517-28.
132. Lamm DL, Riggs DR, Shriver JS, vanGilder PF, Rach JF, DeHaven JI. Megadose vitamins in bladder cancer: a double-blind clinical trial. *J Urol* 1994;151:21-6.
133. Lesperance ML, Olivotto IA, Forde N, Zhao Y, Speers C, Foster H, et al. Mega-dose vitamins and minerals in the treatment of non-metastatic breast cancer: an historical cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76:137-43.
134. Weiss JF, Landauer MR. Protection against ionizing radiation by antioxidant nutrients and phytochemicals. *Toxicology* 2003;189:1-20.
135. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117-24.
136. John JH, Ziebland S, Yudkin P, Roe LS, Neil HA. Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1969-74.
137. Miura K, Greenland P, Stamler J, Liu K, Daviglius ML, Nakagawa H. Relation of vegetable, fruit, and meat intake to 7-year blood pressure change in middle-aged men: the Chicago Western Electric Study. *Am J Epidemiol* 2004;159:572-80.

138. Berkow SE, Barnard ND. Blood pressure regulation and vegetarian diets. *Nutr Rev* 2005;63:1-8.
139. Bingham SA, Vorster H, Jerling JC, Magee E, Mulligan A, Runswick SA, et al. Effect of black tea drinking on blood lipids, blood pressure and aspects of bowel habit. *Br J Nutr* 1997;78:41-55.
140. Hodgson JM, Puddey IB, Beilin LJ, Mori TA, Burke V, Croft KD, et al. Effects of isoflavonoids on blood pressure in subjects with high-normal ambulatory blood pressure levels: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 1999;12:47-53.
141. Grassi D, Lippi C, Necozione S, Desideri G, Ferri C. Short-term administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons. *Am J Clin Nutr* 2005;81:611-4.
142. Grassi D, Necozione S, Lippi C, Croce G, Valeri L, Pasqualetti P, et al. Cocoa reduces blood pressure and insulin resistance and improves endothelium-dependent vasodilation in hypertensives. *Hypertension* 2005;46:398-405.
143. Zilkens RR, Burke V, Hodgson JM, Barden A, Beilin LJ, Puddey IB. Red wine and beer elevate blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 2005;45:874-9.
144. Yang G, Shu XO, Jin F, Zhang X, Li HL, Li Q, et al. Longitudinal study of soy food intake and blood pressure among middle-aged and elderly Chinese women. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1012-7.
145. Stamler J, Liu K, Ruth KJ, Pryer J, Greenland P. Eight-year blood pressure change in middle-aged men: relationship to multiple nutrients. *Hypertension* 2002;39:1000-6.
146. Fotherby MD, Williams JC, Forster LA, Craner P, Ferns GA. Effect of vitamin C on ambulatory blood pressure and plasma lipids in older persons. *J Hypertens* 2000;18:411-5.
147. Burke BE, Neuenschwander R, Olson RD. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q<sub>10</sub> in isolated systolic hypertension. *South Med J* 2001;94:1112-7.

148. Hodgson JM, Watts GF, Playford DA, Burke V, Croft KD. Coenzyme Q<sub>10</sub> improves blood pressure and glycaemic control: a controlled trial in subjects with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:1137-42.
149. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, Doris C, Yi Q, Smith S, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001;103:919-25.
150. Palumbo G, Avanzini F, Alli C, Roncaglioni MC, Ronchi E, Cristofari M, et al. Effects of vitamin E on clinic and ambulatory blood pressure in treated hypertensive patients. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP)--Hypertension study. *Am J Hypertens* 2000;13:564-7.
151. Czernichow S, Bertrais S, Blacher J, Galan P, Briancon S, Favier A, et al. Effect of supplementation with antioxidants upon long-term risk of hypertension in the SU.VI. MAX study: association with plasma antioxidant levels. *J Hypertens* 2005;23:2013-8.
152. Conquer JA, Maiani G, Azzini E, Raguzzini A, Holub BJ. Supplementation with quercetin markedly increases plasma quercetin concentration without effect on selected risk factors for heart disease in healthy subjects. *J Nutr* 1998;128:593-7.
153. Djousse L, Arnett DK, Coon H, Province MA, Moore LL, Ellison RC. Fruit and vegetable consumption and LDL cholesterol: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2004;79:213-7.
154. Thorogood M. Vegetarianism, coronary disease risk factors and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:17-21.
155. Barnard ND, Scialli AR, Bertron P, Hurlock D, Edmonds K, Talev L. Effectiveness of a low-fat vegetarian diet in altering serum lipids in healthy premenopausal women. *Am J Cardiol* 2000;85:969-72.
156. Jenkins DJ, Popovich DG, Kendall CW, Vidgen E, Tariq N, Ransom TP, et al. Effect of a diet high in vegetables, fruit, and nuts on serum lipids. *Metabolism* 1997;46:530-7.

157. Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, Bray GA, Miller ER, III, Lin PH, et al. Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Clin Nutr* 2001;74:80-9.
158. Davies MJ, Judd JT, Baer DJ, Clevidence BA, Paul DR, Edwards AJ, et al. Black tea consumption reduces total and LDL cholesterol in mildly hypercholesterolemic adults. *J Nutr* 2003;133:3298S-302S.
159. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;319:1523-8.
160. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995;333:276-82.
161. Howard PA, Meyers DG. Effect of vitamin C on plasma lipids. *Ann Pharmacother* 1995;29:1129-36.
162. Tofler GH, Stec JJ, Stubbe I, Beadle J, Feng D, Lipinska I, et al. The effect of vitamin C supplementation on coagulability and lipid levels in healthy male subjects. *Thromb Res* 2000;100:35-41.
163. Jenner JL, Jacques PF, Seman LJ, Schaefer EJ. Ascorbic acid supplementation does not lower plasma lipoprotein(a) concentrations. *Atherosclerosis* 2000;151:541-4.
164. Mensink RP, van Houwelingen AC, Kromhout D, Hornstra G. A vitamin E concentrate rich in tocotrienols had no effect on serum lipids, lipoproteins, or platelet function in men with mildly elevated serum lipid concentrations. *Am J Clin Nutr* 1999;69:213-9.
165. Agarwal S, Rao AV. Tomato lycopene and low density lipoprotein oxidation: a human dietary intervention study. *Lipids* 1998;33:981-4.

166. Redlich CA, Chung JS, Cullen MR, Blaner WS, Van Bennekum AM, Berglund L. Effect of long-term beta-carotene and vitamin A on serum cholesterol and triglyceride levels among participants in the Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET). *Atherosclerosis* 1999;143:427-34.
167. Hercberg S, Bertrais S, Czernichow S, Noisette N, Galan P, Jaouen A, et al. Alterations of the lipid profile after 7.5 years of low-dose antioxidant supplementation in the SU.VI.MAX Study. *Lipids* 2005;40:335-42.
168. Hodgson JM, Puddey IB, Beilin LJ, Mori TA, Croft KD. Supplementation with isoflavonoid phytoestrogens does not alter serum lipid concentrations: a randomized controlled trial in humans. *J Nutr* 1998;128:728-32.
169. Ard JD, Grambow SC, Liu D, Slentz CA, Kraus WE, Svetkey LP. The effect of the PREMIER interventions on insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2004;27:340-7.
170. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di PC, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;292:1440-6.
171. Hua NW, Stoohs RA, Facchini FS. Low iron status and enhanced insulin sensitivity in lacto-ovo vegetarians. *Br J Nutr* 2001;86:515-9.
172. Kiechl S, Willeit J, Poewe W, Egger G, Oberhollenzer F, Muggeo M, et al. Insulin sensitivity and regular alcohol consumption: large, prospective, cross sectional population study (Bruneck study). *BMJ* 1996;313:1040-4.
173. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Alcohol intake and insulin levels. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:909-16.
174. Cordain L, Melby CL, Hamamoto AE, O'Neill DS, Cornier MA, Barakat HA, et al. Influence of moderate chronic wine consumption on insulin sensitivity and other correlates of syndrome X in moderately obese women. *Metabolism* 2000;49:1473-8.

175. Napoli R, Cozzolino D, Guardasole V, Angelini V, Zarra E, Matarazzo M, et al. Red wine consumption improves insulin resistance but not endothelial function in type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2005;54:306-13.
176. Hermansen K, Hansen B, Jacobsen R, Clausen P, Dalgaard M, Dinesen B, et al. Effects of soy supplementation on blood lipids and arterial function in hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:843-50.
177. Facchini FS, Humphreys MH, DoNascimento CA, Abbasi F, Reaven GM. Relation between insulin resistance and plasma concentrations of lipid hydroperoxides, carotenoids, and tocopherols. *Am J Clin Nutr* 2000;72:776-9.
178. Sanchez-Lugo L, Mayer-Davis EJ, Howard G, Selby JV, Ayad MF, Rewers M, et al. Insulin sensitivity and intake of vitamins E and C in African American, Hispanic, and non-Hispanic white men and women: the Insulin Resistance and Atherosclerosis Study (IRAS). *Am J Clin Nutr* 1997;66:1224-31.
179. Reunanen A, Knekt P, Aaran RK, Aromaa A. Serum antioxidants and risk of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:89-93.
180. Liu S, Ajani U, Chae C, Hennekens C, Buring JE, Manson JE. Long-term beta-carotene supplementation and risk of type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1073-5.
181. Rajaram S. The effect of vegetarian diet, plant foods, and phytochemicals on hemostasis and thrombosis. *Am J Clin Nutr* 2003 Sep;78:552S-8S.
182. Lin CL, Fang TC, Gueng MK. Vascular dilatory functions of ovo-lactovegetarians compared with omnivores. *Atherosclerosis* 2001;58:247-51.
183. Hodgson JM, Devine A, Puddey IB, Chan SY, Beilin LJ, Prince RL. Tea intake is inversely related to blood pressure in older women. *J Nutr* 2003;133:2883-6.



184. Stein JH, Keevil JG, Wiebe DA, Aeschlimann S, Folts JD. Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999;100:1050-5.
185. Steinberg FM, Guthrie NL, Villablanca AC, Kumar K, Murray MJ. Soy protein with isoflavones has favorable effects on endothelial function that are independent of lipid and antioxidant effects in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003;78:123-30.
186. Studinger P, Mersich B, Lenard Z, Somogyi A, Kollai M. Effect of vitamin E on carotid artery elasticity and baroreflex gain in young, healthy adults. *Auton Neurosci* 2004;113:63-70.
187. Eskurza I, Monahan KD, Robinson JA, Seals DR. Ascorbic acid does not affect large elastic artery compliance or central blood pressure in young and older men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004 ;286:H1528-H1534.
188. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 1990;336:129-33.
189. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, Brown SE, Gould KL, Merritt TA, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 1998;280:2001-7.
190. Kiechl S, Willeit J, Rungger G, Egger G, Oberhollenzer F, Bonora E. Alcohol consumption and atherosclerosis: what is the relation? Prospective results from the Bruneck Study. *Stroke* 1998;29:900-7.
191. Gale CR, Ashurst HE, Powers HJ, Martyn CN. Antioxidant vitamin status and carotid atherosclerosis in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2001;74:402-8.
192. Iannuzzi A, Celentano E, Panico S, Galasso R, Covetti G, Sacchetti L, et al. Dietary and circulating antioxidant vitamins in relation to carotid plaques in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 2002;76:582-7.

193. McQuillan BM, Hung J, Beilby JP, Nidorf M, Thompson PL. Antioxidant vitamins and the risk of carotid atherosclerosis. The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment study (CUDAS). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1788-94.
194. Rissanen TH, Voutilainen S, Nyyssonen K, Salonen R, Kaplan GA, Salonen JT. Serum lycopene concentrations and carotid atherosclerosis: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr* 2003;77:133-8.
195. Azen SP, Qian D, Mack WJ, Sevanian A, Selzer RH, Liu CR, et al. Effect of supplementary antioxidant vitamin intake on carotid arterial wall intima-media thickness in a controlled clinical trial of cholesterol lowering. *Circulation* 1996;94:2369-72.
196. Klipstein-Grobusch K, Launer LJ, Geleijnse JM, Boeing H, Hofman A, Witteman JC. Serum carotenoids and atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Atherosclerosis* 2000;148:49-56.
197. Vita JA, Keaney JF, Jr., Raby KE, Morrow JD, Freedman JE, Lynch S, et al. Low plasma ascorbic acid independently predicts the presence of an unstable coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:980-6.
198. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Mahrer PR, Sevanian A, Liu CR, et al. Alpha-tocopherol supplementation in healthy individuals reduces low-density lipoprotein oxidation but not atherosclerosis: the Vitamin E Atherosclerosis Prevention Study (VEAPS). *Circulation* 2002 17;106:1453-9.
199. Salonen RM, Nyyssonen K, Kaikkonen J, Porkkala-Sarataho E, Voutilainen S, Rissanen TH, et al. Six-year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerotic progression: the Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) Study. *Circulation* 2003;107:947-53.
200. Zureik M, Galan P, Bertrais S, Mennen L, Czernichow S, Blacher J, et al. Effects of long-term daily low-dose supplementation with antioxidant vitamins and minerals on structure and function of large arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1485-91.

201. Ovesen LF. [Increased consumption of fruits and vegetables reduces the risk of ischemic heart disease]. *Ugeskr Laeger* 2005 Jun;167:2742-7.
202. Key TJ, Fraser GE, Thorogood M, Appleby PN, Beral V, Reeves G, et al. Mortality in vegetarians and nonvegetarians: detailed findings from a collaborative analysis of 5 prospective studies. *Am J Clin Nutr* 1999;70:516S-24S.
203. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348:2599-608.
204. de LM, Renaud S, Mammelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454-9.
205. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2002;360:1455-61.
206. Zhang X, Shu XO, Gao YT, Yang G, Li Q, Li H, et al. Soy food consumption is associated with lower risk of coronary heart disease in Chinese women. *J Nutr* 2003;133:2874-8.
207. Peters U, Poole C, Arab L. Does tea affect cardiovascular disease? A meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2001;154:495-503.
208. Di CA, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, de GG. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002;105:2836-44.
209. Ness AR, Powles JW, Khaw KT. Vitamin C and cardiovascular disease: a systematic review. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:513-21.
210. Tavani A, La VC. Beta-carotene and risk of coronary heart disease. A review of observational and intervention studies. *Biomed Pharmacother* 1999;53:409-16.

211. Knekt P, Ritz J, Pereira MA, O'Reilly EJ, Augustsson K, Fraser GE, et al. Antioxidant vitamins and coronary heart disease risk: a pooled analysis of 9 cohorts. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1508-20.
212. Morris CD, Carson S. Routine vitamin supplementation to prevent cardiovascular disease: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003;139:56-70.
213. 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 ;64:190-6.
214. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Cashin-Hemphill L, Sevanian A, Johnson R, et al. Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis. *JAMA* 1995;273:1849-54.
215. 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;162:1472-6.
216. Stephens JW, Gable DR, Hurel SJ, Miller GJ, Cooper JA, Humphries SE. Increased plasma markers of oxidative stress are associated with coronary heart disease in males with diabetes mellitus and with 10-year risk in a prospective sample of males. *Clin Chem* 2006;52:446-52.
217. Asplund K. Antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *J Intern Med* 2002;251:372-92.
218. Eidelman RS, Hollar D, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH. Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004;164:1552-6.

219. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017-23.
220. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004;164:2335-42.
221. Tornwall ME, Virtamo J, Korhonen PA, Virtanen MJ, Taylor PR, Albanes D, et al. Effect of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on coronary heart disease during the 6-year post-trial follow-up in the ATBC study. *Eur Heart J* 2004;25:1171-8.
222. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583-92.
223. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Serum selenium concentration and risk of ischaemic heart disease in a prospective cohort study of 3000 males. *Atherosclerosis* 1992;96:33-42.
224. Salonen JT, Alfthan G, Huttunen JK, Pikkarainen J, Puska P. Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study. *Lancet* 1982;2:175-9.
225. Salvini S, Hennekens CH, Morris JS, Willett WC, Stampfer MJ. Plasma levels of the antioxidant selenium and risk of myocardial infarction among U.S. physicians. *Am J Cardiol* 1995;76:1218-21.
226. Yoshizawa K, Ascherio A, Morris JS, Stampfer MJ, Giovannucci E, Baskett CK, et al. Prospective study of selenium levels in toenails and risk of coronary heart disease in men. *Am J Epidemiol* 2003;158:852-60.
227. Overvad K, Diamant B, Holm L, Holmer G, Mortensen SA, Stender S. Coenzyme Q<sub>10</sub> in health and disease. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:764-70.

228. Khatta M, Alexander BS, Krichten CM, Fisher ML, Freudenberger R, Robinson SW, et al. The effect of coenzyme Q10 in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 2000;132:636-40.
229. Watson PS, Scalia GM, Galbraith A, Burstow DJ, Bett N, Aroney CN. Lack of effect of coenzyme Q on left ventricular function in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1549-52.
230. Huxley RR, Neil HA. The relation between dietary flavonol intake and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:904-8.
231. Vanharanta M, Voutilainen S, Rissanen TH, Adlercreutz H, Salonen JT. Risk of cardiovascular disease-related and all-cause death according to serum concentrations of enterolactone: Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Arch Intern Med* 2003;163:1099-104.
232. van der Schouw YT, Kreijkamp-Kaspers S, Peeters PH, Keinan-Boker L, Rimm EB, Grobbee DE. Prospective study on usual dietary phytoestrogen intake and cardiovascular disease risk in Western women. *Circulation* 2005;111:465-71.
233. Dauchet L, Amouyel P, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Neurology* 2005;65:1193-7.
234. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006 ;367:320-6.
235. Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, Giovannucci E, Kawachi I, Stampfer MJ, et al. Relation of consumption of vitamin E, vitamin C, and carotenoids to risk for stroke among men in the United States. *Ann Intern Med* 1999;130:963-70.
236. Daviglus ML, Orenca AJ, Dyer AR, Liu K, Morris DK, Persky V, et al. Dietary vitamin C, beta-carotene and 30-year risk of stroke: results from the Western Electric Study. *Neuroepidemiology* 1997;16:69-77.

237. Yochum LA, Folsom AR, Kushi LH. Intake of antioxidant vitamins and risk of death from stroke in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000;72:476-83.
238. 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. *BMJ* 1995;310:1563-6.
239. Gey KF, Stahelin 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 Investig* 1993;71:3-6.
240. Yokoyama T, Date C, Kokubo Y, Yoshiike N, Matsumura 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;31:2287-94.
241. 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;328:1444-9.
242. Hirvonen T, Tornwall ME, Pietinen P, Korhonen P, Albanes D, Virtamo J. Flavonol and flavone intake and the risk of intermittent claudication in male smokers. *Eur J Epidemiol* 2004;19:305-11.
243. Hung HC, Merchant A, Willett W, Ascherio A, Rosner BA, Rimm E, et al. The association between fruit and vegetable consumption and peripheral arterial disease. *Epidemiology* 2003 ;14:659-65.
244. Klipstein-Grobusch K, den Breeijen JH, Grobbee DE, Boeing H, Hofman A, Witteman JC. Dietary antioxidants and peripheral arterial disease: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 2001;154:145-9.
245. Tornwall ME, Virtamo J, Haukka JK, Aro A, Albanes D, Huttunen JK. Prospective study of diet, lifestyle, and intermittent claudication in male smokers. *Am J Epidemiol* 2000;151:892-901.

246. Tornwall M, Virtamo J, Haukka JK, Aro A, Albanes D, Edwards BK, et al. Effect of alpha-tocopherol (vitamin E) and beta-carotene supplementation on the incidence of intermittent claudication in male smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3475-80.
247. Kleijnen J, Mackerras D. Vitamin E for intermittent claudication. The Cochrane Database of Systemic Reviews 1998; Issue 1. Art No.: CD000987. DOI: 10.1002/14651858. CD 000987.
248. Tornwall ME, Virtamo J, Haukka JK, Albanes D, Huttunen JK. Alpha-tocopherol (vitamin E) and beta-carotene supplementation does not affect the risk for large abdominal aortic aneurysm in a controlled trial. *Atherosclerosis* 2001;157:167-73.
249. Nadalin G, Robman LD, McCarty CA, Garrett SK, McNeil JJ, Taylor HR. The role of past intake of vitamin E in early cataract changes. *Ophthalmic Epidemiol* 1999;6:105-12.
250. Ferrigno L, Aldigeri R, Rosmini F, Sperduto RD, Maraini G. Associations between plasma levels of vitamins and cataract in the Italian-American Clinical Trial of Nutritional Supplements and Age-Related Cataract (CTNS): CTNS Report #2. *Ophthalmic Epidemiol* 2005;12:71-80.
251. Brown L, Rimm EB, Seddon JM, Giovannucci EL, Chasan-Taber L, Spiegelman D, et al. A prospective study of carotenoid intake and risk of cataract extraction in US men. *Am J Clin Nutr* 1999;70:517-24.
252. Chasan-Taber L, Willett WC, Seddon JM, Stampfer MJ, Rosner B, Colditz GA, et al. A prospective study of carotenoid and vitamin A intakes and risk of cataract extraction in US women. *Am J Clin Nutr* 1999;70:509-16.
253. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1439-52.
254. Christen WG, Gaziano JM, Hennekens CH. Design of Physicians' Health Study II--a randomized trial of beta-carotene, vitamins E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials. *Ann Epidemiol* 2000;10:125-34.



255. Christen WG, Manson JE, Glynn RJ, Gaziano JM, Sperduto RD, Buring JE, et al. A randomized trial of beta carotene and age-related cataract in US physicians. *Arch Ophthalmol* 2003;121:372-8.
256. Christen W, Glynn R, Sperduto R, Chew E, Buring J. Age-related cataract in a randomized trial of beta-carotene in women. *Ophthalmic Epidemiol* 2004;11:401-12.
257. McNeil JJ, Robman L, Tikellis G, Sinclair MI, McCarty CA, Taylor HR. Vitamin E supplementation and cataract: randomized controlled trial. *Ophthalmology* 2004;111:75-84.
258. Chylack LT, Jr., Brown NP, Bron A, Hurst M, Kopcke W, Thien U, et al. The Roche European American Cataract Trial (REACT): a randomized clinical trial to investigate the efficacy of an oral antioxidant micronutrient mixture to slow progression of age-related cataract. *Ophthalmic Epidemiology* 2002;9:49-80.
259. Teikari JM, Rautalahti M, Haukka J, Jarvinen P, Hartman AM, Virtamo J, et al. Incidence of cataract operations in Finnish male smokers unaffected by alpha tocopherol or beta carotene supplements. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:468-72.
260. Nielsen NV. Sundhedsguiden. Facts om aldersrelateret makuladegeneration (AMD). Internettet 2006 February 17 Available from: URL: <http://www.sundhedsguiden.dk/article.aspx?categoryId=19&article=662>.
261. Tomany SC, Wang JJ, Van LR, Klein R, Mitchell P, Vingerling JR, et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology* 2004;111:1280-7.
262. Tomany SC, Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Knudtson MD. Sunlight and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2004;122:750-7.
263. Cho E, Seddon JM, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Prospective study of intake of fruits, vegetables, vitamins, and carotenoids and risk of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2004;22:883-92.

264. Van LR, Boekhoorn S, Vingerling JR, Witteman JC, Klaver CC, Hofman A, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* 2005;294:3101-7.
265. Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry* 2004;75:216-30.
266. Teikari JM, Laatikainen L, Rapola JM, Virtamo J, Haukka J, Liesio K, et al. Retinal vascular changes following supplementation with alpha-tocopherol or beta-carotene. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:68-73.
267. Taylor HR, Tikellis G, Robman LD, McCarty CA, McNeill JJ. Vitamin E supplementation and macular degeneration: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:1-2.
268. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
269. Evans JR. Antioxidant vitamin A and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD000254.
270. Van Leeuwen R., Boekhoorn S, Vingerling JR, Witteman JC, Klaver CC, Hofman A, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* 2005;294:3101-7.
271. Canter PH, Ernst E. Anthocyanosides of *Vaccinium myrtillus* (bilberry) for night vision- a systematic review of placebo-controlled trials. *Surv Ophthalmol* 2004;49:38-50.
272. Koppal T, Subramaniam R, Drake J, Prasad MR, Dhillon H, Butterfield DA. Vitamin E protects against Alzheimer's amyloid peptide (25-35)-induced changes in neocortical synaptosomal membrane lipid structure and composition. *Brain Res* 1998;786:270-3.

273. Larrieu S, Letenneur L, Helmer C, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. *J Nutr Health Aging* 2004;8:150-4.
274. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS, Aggarwal NT, et al. Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr* 2005;81:508-14.
275. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;60:203-8.
276. Grodstein F, Chen J, Willett WC. High-dose antioxidant supplements and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:975-84.
277. Luchsinger JA, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004;3:579-87.
278. Tabet N, Birks J, Grimley EJ, Orrel M, Spector A. Vitamin E for Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systemic Reviews* 2000;Issue 4. Art. No.:CD002854. DOI:10.1002/14651858. CD002854.
279. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005;352:2379-88.
280. Douglas RM, Hemila H, D'Souza R, Chalker EB, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):Issue 4. Art. No.: CD000980. DOI: 10.1002/14651858. CD00098.
281. Hemila H. Vitamin C intake and susceptibility to the common cold. *Br J Nutr* 1997;77:59-72.
282. Rotondo S, Rajtar G, Manarini S, Celardo A, Rotillo D, de GG, et al. Effect of trans-resveratrol, a natural polyphenolic compound, on human polymorphonuclear leukocyte function. *Br J Pharmacol* 1998;123:1691-9.

283. Avenell A, Campbell MK, Cook JA, Hannaford PC, Kilonzo MM, McNeill G, et al. Effect of multivitamin and multimineral supplements on morbidity from infections in older people (MAVIS trial): pragmatic, randomised, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2005;331:324-9.
284. Weber P. The role of vitamins in the prevention of osteoporosis--a brief status report. *Int J Vitam Nutr Res* 1999;69:194-7.
285. Kaptoge S, Welch A, McTaggart A, Mulligan A, Dalzell N, Day NE, et al. Effects of dietary nutrients and food groups on bone loss from the proximal femur in men and women in the 7th and 8th decades of age. *Osteoporos Int* 2003;14:418-28.
286. Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L. Bone and nutrition in elderly women: protein, energy, and calcium as main determinants of bone mineral density. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:554-65.
287. Scheiber MD, Rebar RW. Isoflavones and postmenopausal bone health: a viable alternative to estrogen therapy? *Menopause* 1999;6:233-41.
288. Setchell KD, Lydeking-Olsen E. Dietary phytoestrogens and their effect on bone: evidence from in vitro and in vivo, human observational, and dietary intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2003;78:593S-609S.
289. Kurzer MS. Hormonal effects of soy in premenopausal women and men. *J Nutr* 2002;132:570S-3S.
290. Messina MJ. Soy foods and soybean isoflavones and menopausal health. *Nutr Clin Care* 2002;5:272-82.
291. Tice JA, Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, Blackwell T, Cummings SR. Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the Isoflavone Clover Extract (ICE) Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:207-14.

292. Mitchell JH, Cawood E, Kinniburgh D, Provan A, Collins AR, Irvine DS. Effect of a phytoestrogen food supplement on reproductive health in normal males. *Clinical Science* 2001;100:613-8.
293. FDA. Food labeling: health claims; soy protein and coronary heart disease. Food and Drug Administration, HHS. Final rule. *Fed Regist* 1999;64:57700-33.
294. Bhathena SJ, Velasquez MT. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr* 2004;76:1191-201.
295. Morena M, Cristol JP, Canaud B. Why hemodialysis patients are in a prooxidant state? What could be done to correct the pro/antioxidant imbalance. *Blood Purification* 2000;18:191-9.
296. Velasquez MT, Bhathena SJ. Dietary phytoestrogens: a possible role in renal disease protection. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1056-68.
297. Isenbarger DW, Kent SM, O'Malley PG. Meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy. *Am J Cardiol* 2003;92:1454-8.
298. HARMAN D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956;11:298-300.
299. Wickens AP. Ageing and the free radical theory. *Respir Physiol* 2001;128:379-91.
300. Davies KJ, Quintanilha AT, Brooks GA, Packer L. Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun* 1982;107:1198-205.
301. Powers SK, DeRuisseau KC, Quindry J, Hamilton KL. Dietary antioxidants and exercise. *J Sports Sci* 2004;22:81-94.
302. Ashton T, Young IS, Peters JR, Jones E, Jackson SK, Davies B, et al. Electron spin resonance spectroscopy, exercise, and oxidative stress: an ascorbic acid intervention study. *J Appl Physiol* 1999;87:2032-6.

303. Davison G, Gleeson M. Influence of acute vitamin C and/or carbohydrate ingestion on hormonal, cytokine, and immune responses to prolonged exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2005;15:465-79.
304. Hellsten Y, Apple FS, Sjodin B. Effect of sprint cycle training on activities of antioxidant enzymes in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1996;81:1484-7.
305. Powers SK, Lennon SL. Analysis of cellular responses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. *Proc Nutr Soc* 1999;58:1025-33.
306. Laughlin MH, Simpson T, Sexton WL, Brown OR, Smith JK, Korthuis RJ. Skeletal muscle oxidative capacity, antioxidant enzymes, and exercise training. *J Appl Physiol* 1990;68:2337-43.
307. Vina J, Borras C, Gomez-Cabrera MC, Orr WC. Part of the series: from dietary antioxidants to regulators in cellular signalling and gene expression. Role of reactive oxygen species and (phyto)estrogens in the modulation of adaptive response to stress. *Free Radic Res* 2006;40:111-9.

# Bilag

## Interessekonflikterklæring

I relation til aktuelle rapport

### Dækkende perioden 2004 – 2006

Professor, lic.pharm. Leif H. Skibsted Institut for Fødevarervidenskab Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole	Ingen interessekonflikter
Professor, cand.scient., ph.d. Lars O. Dragsted Afd. For Toksikologi og Risikovurdering Danmarks Fødevareforskning	Ingen interessekonflikter
Professor, overlæge, dr.med. Jørn Dyerberg	Ingen interessekonflikter
Professor, dr.scient. Harald S. Hansen Institut for Farmakologi og Farmakoterapi Danmarks Farmaceutiske Universitet	Ingen interessekonflikter
Professor, dr.scient. Bente Kiens Afdeling for Humanfysiologi (CMRC) Institut for Idræt Københavns Universitet	Ingen interessekonflikter
Sundhedschef, læge Lars Ovesen Hjerteforeningen	Ingen interessekonflikter
Afdelingsleder, overlæge, ph.d. Anne Tjønneland Institut for Epidemiologisk Kræftforskning Kræftens Bekæmpelse	Ingen interessekonflikter









Motions- og  
Ernæringsrådet



Motions- og Ernæringsrådet  
Sydmarken 32D  
2860 Søborg  
Telefon 39 69 15 61  
Fax 39 69 15 81  
E-mail: [mer@meraadet.dk](mailto:mer@meraadet.dk)  
[www.meraadet.dk](http://www.meraadet.dk)