



Vitaminsupplementation in der Krankheitsprävention

Reinhard Imoberdorf, Peter E. Ballmer

Medizinische Klinik, Kantonsspital Winterthur

Vitaminsupplementation in der Krankheitsprävention

Quintessenz

- Vitamine sind lebenswichtige, essentielle Nahrungsbestandteile und müssen mit der Nahrung zugeführt werden, da sie durch den eigenen Stoffwechsel nicht oder nicht in genügendem Umfang hergestellt werden können.
- Vitamine, vor allem antioxidative Vitamine, gelten als Allerweltsheilmittel. Supplementation mit hohen Dosen von Betakarotin, Vitamin A, C und E kann aber auch zur Zunahme der Mortalität führen.
- Bei älteren Leuten ist der Vitamin-D-Mangel häufig. Durch eine Supplementierung mit Vitamin D (+ Kalzium) kann die Sturzhäufigkeit reduziert werden.
- Die Folsäureversorgung wird in der Schweiz als kritisch betrachtet. Durch Anreicherung von Mehl mit Folsäure könnten 40–50% aller Neuralrohrdefekte verhütet werden.
- Vitamine werden auch propagiert zur Verhütung von Krebs. Eine grosse Metaanalyse zeigte keine Wirkung von Betakarotin, Vitamin A, C, E oder Selen, allein oder in Kombination, auf das Auftreten von gastrointestinalen Karzinomen.
- Gesunde Menschen, die sich vorwiegend mediterran ernähren, profitieren nicht von zusätzlichen Vitaminsupplementen.

Supplémentation de vitamines dans la prévention des maladies

Quintessence

- *Les vitamines sont des nutriments vitaux, essentiels, elles doivent être fournies par l'alimentation car elles ne peuvent être synthétisées par le métabolisme endogène, ou seulement en quantités insuffisantes.*
- *Les vitamines, antioxydantes surtout, sont considérées comme bonnes à tout faire. Mais une supplémentation par de hautes doses de bêta-carotène, de vitamines A, C et E peut également faire augmenter la mortalité.*
- *Le manque de vitamine D est fréquent chez les personnes âgées. Une supplémentation de vitamine D (+ calcium) peut faire diminuer le nombre de chutes.*
- *La supplémentation d'acide folique est jugée critique en Suisse. L'adjonction d'acide folique à la farine permettrait de prévenir 40–50% des malformations du tube neural.*
- *Les vitamines sont également réputées prévenir le cancer. Une importante méta-analyse n'a toutefois montré aucun effet du bêta-carotène, des vitamines A, C et E ni du sélénium, seuls ou en association, sur l'apparition de carcinomes gastro-intestinaux.*
- *Les personnes en bonne santé suivant un régime essentiellement méditerranéen ne profitent pas de suppléments vitaminiques.*

Traduction Dr G.-A. Berger

Vitamin supplementation in disease prevention

Summary

- Vitamins are vital, essential food constituents and must be delivered with food, since the body's own metabolism produces them not at all, or not in sufficient quantity.
- Vitamins, in particular antioxidant vitamins, are regarded as all-purpose medication. Supplementation with high doses of beta-carotene, vitamin A, C and E may, however, result in increased mortality.
- In older people vitamin D deficiency is common. Supplementation with vitamin C (+ calcium) may reduce the frequency of falls.
- The folic acid supply is considered critical in Switzerland. Addition of folic acid to flour could prevent 40–50% of all neural tube defects.
- Vitamins are also promoted for cancer prevention. A large metaanalysis showed no effect of beta-carotene, vitamin A, C or E, or selenium, alone or in combination, on the occurrence of gastrointestinal carcinoma.
- Healthy people who eat a chiefly Mediterranean diet derive no benefit from additional vitamin supplements.

Translation R. Turnill, MA

Vitamine – Panazee oder die Büchse der Pandora?

Der Markt für Multivitamin-tabletten und andere Nahrungsergänzungsmittel boomt. Vitamine verheissen Gesundheit und Wohlbefinden. Zu viele Vitamine können aber genauso ungesund sein wie ein Vitaminmangel und den Organismus stark belasten. Es gibt also auch hier eine Kehrseite der Medaille. In der *Nurses Health Study* war die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit bei Frauen, welche Vitamin-C-Supplemente einnahmen, signifikant tiefer als bei jenen, die Vitamin C nur mit der Nahrung zu sich genommen hatten [1]. Eine hochdosierte Supplementierung mit Betakarotin führte in einer anderen Studie bei Rauchern zu einer signifikanten Zunahme von Lungenkrebs [2]. Im Gegensatz zu epidemiologischen Untersuchungen, zeigte die Supplementierung von Vitamin C, E und Betakarotin in grossen prospektiven Studien keine Wirkung auf die Mortalität und Morbidität an Krebserkrankungen und kardiovaskulären Erkrankungen, wie wir kürzlich in einer kleinen Übersichtsarbeit erläutert haben [3]. «Bei gesunder Ernährung, basierend vor allem auf der täglichen mehrmaligen Einnahme von frischen Früchten, Gemüse und Salaten, ist der Vitaminbedarf des jungen Erwachsenen vollkommen gedeckt», war unsere evidenz-basierte Feststellung, die noch heute gilt [3]. Trotzdem gibt es Situationen, die Vitaminmangelerscheinungen begünstigen und zu folgenschweren Komplikationen führen können.

Vitamin D – nicht nur Knochenbauer

Eine 80jährige Patientin wurde im Februar 2004 notfallmässig hospitalisiert, nachdem sie daheim mehrmals gestürzt war. Im August 2003 musste ein Bandscheibenvorfall mit Kompression der Nervenwurzel L5 links operiert werden. Eine zur selben Zeit erlittene distale Radiusfraktur war nach Plattenosteosynthese ausgeheilt. Sie kam nach einer längeren Rehabilitation Ende September 2003 nach Hause und ging danach kaum noch aus dem Haus. Sie war zunehmend kraftlos und unsicher auf den Beinen. Zwei Wochen vor Spitaleintritt traten Übelkeit und Erbrechen auf, sie ass praktisch nichts mehr und war schliesslich bettlägerig. Komplizierend erlitt sie rezidivierende Gichtschübe. Bei Eintritt erfolgten ein Screening des Ernährungszustandes und anschliessend ein detailliertes Assessment. Die erhobenen Befunde führten (neben den Diagnosen Polyarthrose, Gichtarthropathie, Chondrokalzinose, Niereninsuffizienz, hypertensive und koronare Herzkrankheit) zur Diagnose einer schweren Unterernährung mit Verdacht auf Vitamin-D-Mangel, welchen wir für die rezidivierenden Stürze mitverantwortlich machten.

Das 25-(OH)-Vitamin-D₃ betrug 10 µg/L (Referenzwert: 10–42), das 1,25-(OH)₂-Vitamin-D₃ 9,9 ng/L (19,9–67) bei einer errechneten Kreatinin-Clearance von 21 ml/Minute.

Ein paar Angaben zu Vitamin D


Die Vitamin-D-Gruppe besteht aus mehreren biologischen Wirkstoffen, die man als Kalziferole bezeichnet. Vitamin D₃ wird unter Einwirkung von UVB-Strahlung aus 7-Dehydrocholesterin in der Haut gebildet, in der Leber zu 25-(OH)-Vitamin-D₃ und in der Niere zu 1,25-(OH)₂-Vitamin-D₃ hydroxyliert. Der Bedarf an Vitamin D kann bei ausreichender Sonnenexposition durch die endogene Synthese gedeckt werden [4]. Im Alter nimmt die Syntheseleistung aber deutlich ab und kann in den Wintermonaten ganz zum Erliegen kommen («Vitamin-D-Winter»), vor allem dann, wenn die älteren Leute das Haus nicht mehr verlassen können, wie bei unserer Patientin. Entsprechend sind sie auf eine genügende exogene Zufuhr angewiesen. Für eine optimale Vitamin-D-Wirkung ist eine adäquate Kalziumzufuhr notwendig. Tabelle 1  zeigt die Zufuhrempfehlungen gemäss Referenzwerten der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Ernährung [5].

Tabelle 1. Vitamin D: empfohlene Zufuhr.

Alter (Jahre)	µg/Tag (IE)
1–15	5 (200)
15–65	5 (200)
>65	10 (400)
Schwangere	5 (200)
Stillende	5 (200)

1 µg = 40 IE; 1 IE = 0,025 µg.

Im Säuglings- und Kleinkindalter führt der Vitamin-D₃-Mangel zum Krankheitsbild der Rachitis, im Erwachsenenalter zur Osteomalazie. Neben den klassischen Zielorganen (Darm, Knochen und Niere) wurden in den letzten Jahren zahlreiche Gewebe und Zellen gefunden, die Rezeptoren für 1,25-(OH)₂-Vitamin-D₃ besitzen. Im Pankreas beeinflusst 1,25-(OH)₂-Vitamin-D₃ die Insulinausschüttung, im Gehirn erhöht es die Cholinacetyltransferase und in der Haut scheint es einen Einfluss auf Zellwachstum und Differenzierung zu haben. Daneben existieren Rezeptoren in den Hämatopoesezellen, den Zellen des Immunsystems sowie verschiedensten Tumorzellen, wo 1,25-(OH)₂-Vitamin-D₃ zumeist die Zellproliferation hemmt.

Vitamin D und Muskelschwäche

Vitamin D übt auch eine Wirkung an den Muskelzellen aus [6]. Die Myopathie bei schwerer Osteomalazie ist seit langem bekannt (Watschelgang). Am stärksten betroffen ist die proximale Muskulatur der unteren Extremitäten. Das Aufstehen vom Stuhl oder Treppensteigen ist erschwert und die Sturzgefahr ist erhöht. Conzel-


mann et al. [6] konnten zeigen, dass bei der Hälfte von 122 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 85 Jahren, eine Substitution von täglich 800 IE (20 µg) Vitamin D und 1200 mg Kalzium die Häufigkeit von Sturzereignissen signifikant um 49% reduzierte, im Vergleich zur anderen Hälfte, die 1200 mg Kalzium als Monotherapie erhielten. Die Funktionsparameter für Muskelkraft und Muskelfunktion konnten dabei um 5–11% verbessert werden!

Fazit – es hat auch noch Fleisch am Knochen!

Viele ältere Leute leiden an einem Vitamin-D-Mangel. Der Knochen ist wichtig, aber er ist nicht alles, er wird ja bewegt durch die Muskeln. Unsere Patientin ist ein Musterbeispiel: soziale Isolation, eingeschränkte Mobilität, Spaziergänge sind nicht mehr möglich, allein daheim, unregelmässige Nahrungsaufnahme, zunehmende Unterernährung, Vitamin-D-Mangel, allgemeine und Muskelschwäche, rezidivierende Stürze. Wichtig: dran denken! Bei älteren Leuten können mit Vitamin D angereicherte Milchprodukte oder Fruchtsäfte, die auf dem Schweizer Markt erhältlich sind, oder Vitamin-D-(+Kalzium-)Supplemente im Form von Tabletten durchaus sinnvoll sein. Der Vitamin-D-Status wird am besten anhand der Plasmakonzentration von 25-(OH)-Vitamin-D₃ ermittelt.

In den D.A.CH.-Empfehlungen [5] wurde das Problem auch erkannt: «möglicherweise ist zur Erzielung optimaler Vitamin-D-Wirkungen bei Senioren (über 70 Jahre) eine Zufuhr von 15–20 µg/Tag notwendig. Die vorhandenen Daten reichen zurzeit jedoch nicht aus, um allgemein eine Zufuhr von über 10 µg/Tag zu empfehlen.» Diese Vorsicht ist begründet, da Vitamin D ein hohes Toxizitätspotential aufweist. Ältere Menschen können schon bei physiologischen Vitamin-D-Dosen eine Hyperkalzämie entwickeln. Zudem wird die Vitamin-D-Toxizität bei leichter Niereninsuffizienz und durch Einnahme von Thiaziddiuretika erhöht.

Folsäure – Wachstumsgarant für die Zellen

Folsäure ist der Sammelbegriff für alle folatwirksamen Substanzen in der Nahrung (Folsäure und Polyglutamate). Neu wurde der Begriff der «Folat-Äquivalente» geschaffen, womit der unterschiedlichen Resorption Rechnung getragen wird: 1 Folat-Äquivalent = 1 µg Nahrungsfolat = 0,5 µg synthetische Folsäure. Nahrungsfolat wird zu 50–60% resorbiert, Folsäure in galenischer Form zu fast 100%. Gemäss dem vierten Schweizerischen Ernährungsbericht wird die Versorgung mit Folsäure in unserer Bevölkerung als äusserst kritisch beurteilt. Tabelle 2  zeigt die Zufuhrempfehlungen gemäss D.A.CH.-Referenzwerten [5].

Frauen, die schwanger werden wollen, sollen zur Verhinderung von Neuralrohrdefekten zusätzlich 400 µg synthetische Folsäure pro Tag in Form von Supplementen aufnehmen. Sie sollen damit spätestens 4 Wochen vor der Schwangerschaft beginnen und die zusätzliche Folsäure während des ersten Drittels der Schwangerschaft weiterführen.

Folsäure – ein Wundermittel?

Tönz beschreibt in einem empfehlenswerten Artikel den heutigen Stand des Wissens über ein modernes «Wundermittel» und vertritt die generelle Folsäure-Prophylaxe [7]. Durch Anreicherung von Mehl mit Folsäure könnten 40–50% aller Neuralrohrdefekte verhütet werden. Auch andere Fehlbildungen (Herz, Gaumenspalten, Harnwege und Gliedmassen) würden mit hoher Wahrscheinlichkeit reduziert. Zudem geht aus verschiedenen Arbeiten hervor, dass Folsäure einen protektiven Effekt gegen Kolon-, Mamma- und Hirntumor und kindliche Leukämie aufweist [7]. Bei dieser Fülle von positiven Effekten gibt es neben logistischen wohl auch politische Gründe, warum eine generelle Anreicherung des Mehls mit Folsäure in der Schweiz noch nicht Realität ist.

Folsäure zur Senkung von Homocystein – Prophylaxe gegen Herzinfarkt und Apoplexie?


Die Hyperhomocysteinämie gilt als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer Atherosklerose, vor allem der Koronarien und Karotiden. Kein anderer Risikofaktor lässt sich so einfach und billig mittels Supplementierung von Folsäure (+ Vitamin B₁₂ und B₆) korrigieren. Homocystein entsteht durch Demethylierung der schwefelhaltigen Aminosäure Methionin (Abb. 1 ). Homocystein kann zu Methionin remethyliert werden, wobei Folsäure und Vitamin B₁₂ beteiligt sind, während die Umwandlung von Homocystein zu Cystathionin Vitamin B₆ erfordert. Dies erklärt, warum und wie ein Mangel an Folsäure, Vitamin B₁₂ und Vitamin B₆ die Höhe der Homocysteinkonzentration im Serum beeinflussen kann. Zudem spielen bei der Hyperhomocysteinämie genetische Faktoren eine Rolle, wobei verschiedene Polymorphismen beschrieben sind. Erwähnenswert ist die relativ häufige C677T-Mutation der MTHF-Reduktase (Abb. 1). Diese Enzymvariante ist thermolabil, kommt bei 10–15% der normalen Bevölkerung

Tabelle 2. Folsäure: Empfohlene Zufuhr

Alter (Jahre)	µg Folat-Äquivalent*/Tag
4–10	300
10–15	400
15–65 und älter	400
Schwangere	600
Stillende	600

* 1 µg Folat-Äquivalent = 1 µg Nahrungsfolat = 0,5 µg synthetische Folsäure.

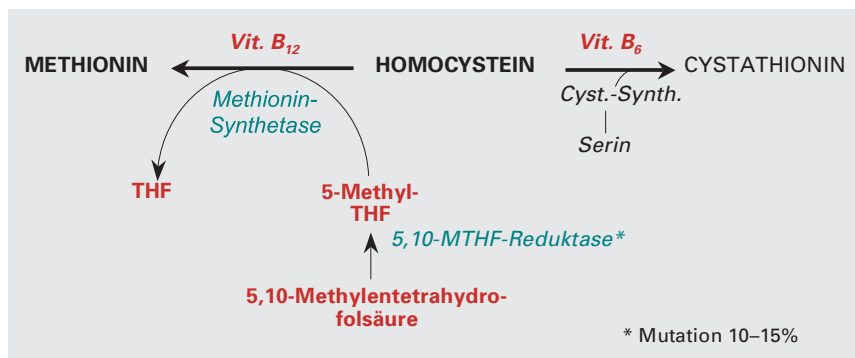


Abbildung 1. Homocystein-Methionin-Stoffwechsel (mod. nach Tönz, [7]).

vor und führt zu einer Erhöhung der Homocystein-Konzentration im Serum. Das Potential zur Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen wäre relativ gross wenn man bedenkt, dass 10–20% der Patienten mit koronarer Herzkrankheit und 25–40% der Patienten mit peripher arterieller Verschlusskrankheit eine Hyperhomocysteinämie aufweisen. Allerdings ist die Datenlage kontrovers. Die Behandlung mit Folsäure, Vitamin B₁₂ und Vitamin B₆ führte in einer ersten Interventionsstudie zu einer signifikanten Senkung der Homocystein-Plasmakonzentration, reduzierte die Restenose- und Revaskularisationsrate nach Koronarangioplastie [8]. Im Gegensatz dazu führte in einer anderen Studie die Supplementierung mit Folsäure, Vitamin B₁₂ und Vitamin B₆ zu einem höheren Risiko für eine In-Stent-Restenose und zu einer höheren Revaskularisationsrate der infarktrelevanten Koronararterien [9], obwohl auch in dieser Studie die Homocystein-Plasmakonzentration gesenkt werden konnte. Beide Studien waren in mehreren Punkten nicht vergleichbar, trotzdem werfen die Kontroversen Fragen bezüglich Kausalzusammenhang von Hyperhomocysteinämien und Arteriosklerose auf. Inzwischen ist auch eine erste grosse sekundär präventive Interventionsstudie publiziert worden. Im *Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) Trial* wurden 3680 Patienten nach einem ersten Hirnschlag in einem randomisierten doppelblinden und kontrollierten Studiendesign in eine Hochdosisgruppe mit täglich 2,5 mg Folsäure, 25 mg Vitamin B₆, 0,4 mg Vitamin B₁₂, oder in eine Niedrigdosisgruppe mit täglich 20 µg Folsäure, 200 µg Vitamin B₆ und 6 µg Vitamin B₁₂ eingeteilt [10]. Sowohl der primäre Endpunkt (Rezidiv Hirnschlag) als auch die sekundären Endpunkte (koronare Herzkrankheit, Tod) zeigten über zwei Jahre keine signifikanten Unterschiede. Deshalb sind die Schlussfolgerungen der *Taskforce Emerging Risk Factors* der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie [11] immer noch gültig: «Derzeit existieren keine Beweise, dass eine Senkung des Homocysteinspiegels eindeutige klinische Vorteile zur Folge hat.»

Während also Folsäure zur Verhinderung von Neuralrohrdefekten und anderen Missbildungen von grossem Nutzen ist und eine Anreicherung des Mehls durchaus empfehlenswert erscheint, kann eine generelle Folsäuresupplementation zur Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen zurzeit nicht empfohlen werden.

Vitamanie – nützt es nichts, so schadet es wenigstens nichts – eine gefährliche Annahme!

Antioxidativ wirksame Vitamine (Vitamin E, Vitamin C, Betakarotin) werden seit Jahren als Allerweltsheilmittel gegen Alzheimer-Demenz, Herzinfarkt, Krebs, Müdigkeit, Erkältungskrankheiten usw. propagiert. Die Muntermacher der Nation werden massenweise konsumiert, obwohl es dafür wenig wissenschaftliche Evidenz gibt. «Jedes Antioxidans kann unter gewissen Umständen zu einem Oxidans werden», haben wir damals geschrieben und bei Vitamin E vom zweischneidigen Schwert gesprochen [3]. In einer kürzlich publizierten Metaanalyse von 19 meist placebokontrollierten randomisierten Studien mit insgesamt 135 967 Patienten wurde der dosisabhängige Effekt von Vitamin E auf das Sterberisiko untersucht [12]. Die eingenommene Vitamin-E-Dosis lag zwischen 16,5 und 2000 IE pro Tag (Empfehlung D.A.CH. für Jugendliche und Erwachsene: 12–15 mg Tocopherol-Äquivalente = etwa 18–22 IE pro Tag). In 9 von 11 Studien welche eine Hochdosis-supplementierung mit Vitamin E (>400 IE pro Tag) untersuchten, fand sich eine signifikante Erhöhung der Gesamtsterblichkeit! Die Dosis-Wirkungs-Analyse zeigte eine kontinuierliche Zunahme der Sterblichkeit bei einer Dosis von über 150 IE Vitamin E pro Tag. In Apotheken sind Vitamin-E-Tabletten frei käuflich. Im Arzneimittelkompendium (www.kompendium.ch; accessed 02-2005) ist unter unerwünschte Wirkungen folgendes zu lesen: «Tagesdosen bis zu 800 mg verursachen in der Regel keine unerwünschten Wirkungen. Erst bei Dosen im Grammbereich kommt es gelegentlich zu vorübergehenden gastrointestinalen Störungen (Nausea, Flatulenz, Diarrhoe).» Diese Angaben müssten wohl revidiert werden wenn man bedenkt, dass 800 mg Vitamin E etwa 1200 IE entsprechen. Ein Umdenken bezüglich hochdosierter Vitamin-E-Supplementierung bei gesunden Leuten ist erforderlich, auch wenn diese Metaanalyse nicht unwidersprochen blieb.

Können Vitamintabletten gastrointestinale Karzinome verhüten?

In einer systematischen Übersicht von 14 Studien an 170 525 Patienten wurde die Wirkung von Antioxidanzien (Betakarotin, Vitamine A, C, E oder Selen) mit Placebo verglichen [13]. Die Antioxidanzien wurden peroral während 1–12 Jahren eingenommen. Die täglich eingenomme-

nen Dosen variierten zwischen 15–50 mg Beta-karotin, 1,5–15 mg Vitamin A, 120–2000 mg Vitamin C, 30–600 mg Vitamin E und 50–228 µg Selen. Die Gesamtanalyse zeigte keine Wirkung von Beta-karotin, Vitamin A, C, E oder Selen, allein oder in Kombination, auf das Auftreten von Ösophagus-, Magen-, Kolorektal-, Pankreas- und Leberkarzinomen. In sieben qualitativ hochstehenden Studien (n = 131727) führte die Einnahme von Antioxidanzien sogar zu einer erhöhten Gesamtsterblichkeit (relatives Sterberisiko 1,06, 95%-Vertrauensintervall 1,02–1,10). In vier Studien führte die Einnahme von Selen zu einer signifikanten Abnahme gastrointestinaler Karzinome. In drei dieser vier Studien war die Methodologie nicht klar formuliert oder inadäquat, so dass dieses Resultat nicht ohne Vorbehalte akzeptiert werden kann.

Die ernüchternde Schlussfolgerung: Antioxidanzien als perorale Supplemente konsumiert, sind nicht nur unwirksam zur Verhütung von gastrointestinalen Karzinomen, sondern können die Gesamtsterblichkeit sogar erhöhen.

Prävention liegt in erster Linie in der Verantwortung jedes einzelnen Menschen. In der oben erwähnten VISP-Studie [10] haben 13% der einen Hirnschlag Überlebenden weiter geraucht, 3% begannen mit dem Rauchen während der Studie und nur 3% haben mit dem Rauchen aufgehört! «Die Vitaminpille wird's schon richten», diese weit verbreitete Meinung sollte endgültig der Vergangenheit angehören.

Literatur

- Osganian SK, Stampfer MJ, Rimm E, Spiegelman D, Hu FB, Manson JE, et al. Vitamin C and risk of coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:246–52.
- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1994;334:1150–5.
- Imoberdorf R, Ballmer PE. Vitamine für jedermann? *Schweiz Med Forum* 2004;4:192–5.
- Suter PM. Checkliste Ernährung. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2002.
- D.A.C.H. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage. Neustadt: Neuer Umschau Buchverlag; 2000.
- Conzelmann M, Bischoff H. Vitamin D und sein Einfluss auf die Muskelfunktion. Ist der Vitamin D-Mangel ein unterschätztes Problem? *Geriatric Praxis* 2003;Nr.10:24–7.
- Tönz O. Vom Sinn und Zweck einer generellen Folsäure-Prophylaxe. *Schweiz Med Forum* 2002;2:303–10.
- Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001;345:1593–600.
- Lange H, Suryapranata H, DeLuca G, Börner C, Dille J, Kallmayer K, et al. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 2004;350:2673–81.
- Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death. *JAMA* 2004;291:565–75.
- Battegay E, Fowler B, Darioli R, Graf C, Miserez AR, Riesen W, et al. Homocystein als kardiovaskulärer Risikofaktor. *Kardiovask Med* 2004;7:71–7.
- Miller ER, Pastor-Barrusio R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-Analysis: high-dose vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37–46.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud Ch. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004;364:1219–28.

Korrespondenz:

Dr. med. Reinhard Imoberdorf
Medizinische Klinik
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
r.imoberdorf@ksw.ch