

Voeding en gezondheid – onduidelijk verband tussen inname van vitamine E en het risico op coronaire hartziekten

B.BUIJSSE, E.J.M.FESKENS EN D.KROMHOUT

Vitamine E behoort samen met vitamine A, D en K tot de in vet oplosbare vitaminen. Vanwege gunstige effecten op de vruchtbaarheid bij ratten staat vitamine E van oudsher bekend als 'het fertiliteitsvitamine'. Een dergelijk effect bij mensen is echter nooit vastgesteld. Toch dankt de bekendste vorm van vitamine E, tocoferol, er zijn naam aan (tokós = vrucht; fero = dragen).

Vitamine E is een algemene verzamelnaam voor 2 groepen in de natuur voorkomende stoffen, namelijk de tocoferolen en tocotrienolen. Deze groepen verschillen van elkaar in het aantal dubbele bindingen in de zijketen van het vitamine-E-molecuul (figuur). In beide groepen wordt op basis van het aantal en de plaats van methylgroepen in het molecuul onderscheid gemaakt in een α -, β -, γ - en een δ -vorm; α -tocoferol is veruit het bekendst en heeft op basis van de klassieke zwangerschapsabsorptietest bij ratten, waarin het effect van suppletie op foetale sterfte wordt onderzocht, de grootste biologische activiteit.¹

Van α -tocoferol bestaat naast de van nature voorkomende vorm (*RRR*- α -tocoferol) ook een synthetische vorm. Deze wordt meestal gebruikt voor het maken van voedingssupplementen en voor verrijking van voedingsmiddelen. Synthetisch α -tocoferol staat bekend als *all-rac*- α -tocoferol en bestaat uit 8 verschillende stereo-isomeren, waaronder *RRR*- α -tocoferol, dat in de voeding voorkomt. De andere stereo-isomeren hebben een lagere biologische activiteit dan *RRR*- α -tocoferol.² α -tocoferol uit de voeding heeft dus een hogere biologische activiteit dan synthetisch α -tocoferol.

Maten en eenheden. Als maat voor de vitamine-E-activiteit heeft men lange tijd gebruikgemaakt van de zogenoemde internationale eenheid (IU). Hierbij werd 1 IU gelijkgesteld aan de activiteit van 1 mg *all-rac*- α -tocoferylacetaat. De vitamine-E-activiteit van tocoferolen en tocotrienolen wordt tegenwoordig ook uitgedrukt in α -tocoferelequivalenten (α -TE). Hierbij komt 1 mg *RRR*- α -tocoferol overeen met 1 α -TE en met 1,49 IU vitamine E.

Aanbevolen hoeveelheid. De aanbevolen hoeveelheid vitamine E voor volwassenen in Nederland bedraagt

SAMENVATTING

- Vitamine E is een in vet oplosbare antioxidans en is mogelijk betrokken bij de preventie van coronaire hartziekten via het voorkomen van oxidatieve modificatie van LDL-cholesterol.
- De resultaten van onderzoek naar het verband tussen vitamine-E-inname en coronaire hartziekten zijn inconsistent voor observationeel onderzoek en ontbreken voor grootschalige interventiestudies.
- Dit zou een gevolg kunnen zijn van 'confounding' in observationeel onderzoek en van tekortkomingen in het ontwerp van interventiestudies.
- Een andere mogelijke verklaring is dat vitamine E alleen bescherming biedt bij aanwezigheid van voldoende coantioxidantia.
- Op dit moment is er geen bewijs dat vitamine E het risico op coronaire hartziekten verlaagt.

voor mannen dagelijks 11,8 en voor vrouwen 9,3 mg α -tocoferol.³ Op dit moment wordt door de Gezondheidsraad nagegaan of deze hoeveelheid aangepast moet worden. In de Verenigde Staten is de aanbeveling voor mannen en vrouwen onlangs verhoogd tot 15 mg α -tocoferol per dag.⁴ De gemiddelde inname in Nederland heeft alleen betrekking op tocoferolen en bedraagt voor volwassen mannen 14,8 mg/dag en voor volwassen vrouwen 11,6 mg/dag; dit is voor alle leeftijdsgroepen hoger dan de aanbevolen hoeveelheid.⁵ De belangrijkste vitamine-E-bron in de voeding zijn plantaardige oliën, zoals zonnebloemolie. Andere goede bronnen zijn onder meer volkoren producten, noten en groenten.

Naast voeding is supplementgebruik ook een bron van vitamine-E-inname. Van de Nederlandse vrouwen van 22 jaar en ouder rapporteert 11% een multivitaminesupplement te gebruiken. Bij mannen in dezelfde leeftijdscategorie is dit 8%.⁵ Van de cardiologen in Amerika gebruikte ongeveer 40% eind jaren negentig van de vorige eeuw een supplement met vitamine E.⁶

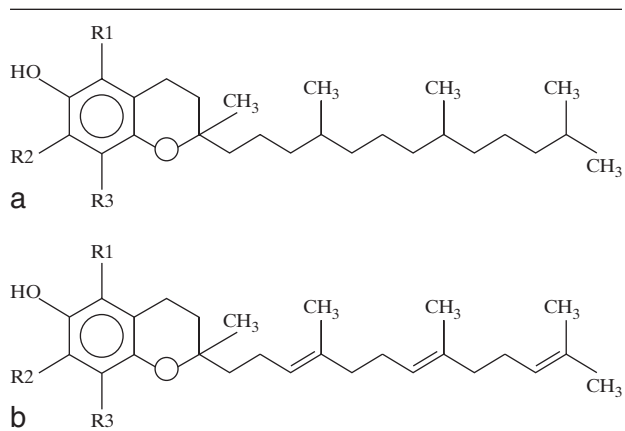
VITAMINE E EN CORONAIRE HARTZIEKTEN: DE OXIDATIEHYPOTHESE

Een hoge inname van vitamine E wordt al geruime tijd in verband gebracht met een verlaagd risico op coronaire hartziekten. Deze reductie in risico zou een gevolg zijn van het feit dat vitamine E de oxidatieve modificatie van LDL-cholesterol voorkomt en daarmee de vorming van atherosclerotische plaque vertraagt. Deze veronderstelling komt voort uit de oxidatiehypothese, die ervan uitgaat dat oxidatieve modificatie van LDL-cholesterol in de tunica intima van de vaatwand een be-

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Centrum voor Voeding en Gezondheid, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven.

Ir.B.Buijsse (tevens: Wageningen Universiteit, afd. Humane Voeding, Wageningen); mw.dr.ir.E.J.M.Feskens en prof.dr.ir.D.Kromhout (tevens: Wageningen Universiteit, afd. Humane Voeding, Wageningen), voedingsepidemiologen.

Correspondentieadres: ir.B.Buijsse (brian.buijsse@rivm.nl).



verbinding	R1	R2	R3
α -tocoferol/ α -tocotriënol	CH ₃	CH ₃	CH ₃
β -tocoferol/ β -tocotriënol	CH ₃	H	CH ₃
γ -tocoferol/ γ -tocotriënol	H	CH ₃	CH ₃
δ -tocoferol/ δ -tocotriënol	H	H	CH ₃

De chemische structuur van tocoferolen (a) en tocotriënolen (b).

langrijke, zo niet noodzakelijke stap is in de pathogenese van atherosclerose.⁷ Een verhoogde LDL-cholesterolconcentratie zou leiden tot een verhoogde opname van LDL-cholesterol in de intima en tegelijkertijd tot een verhoogde adhesie van monocytten aan arteriële endotheelcellen. In de intima zou oxidatieve modificatie van LDL-cholesterol plaatsvinden. Uit de circulatie binnengedrongen monocytten absorberen vervolgens geoxideerd LDL-cholesterol (ox-LDL) en worden getransformeerd tot schuimcellen. Deze leiden tot de vroegst herkenbare afwijking van het atherosclerotische proces, de zogenoemde 'fatty streak'.

Het bewijs voor de oxidatiehypothese neemt toe. Ox-LDL is aanwezig in atherosclerotische afwijkingen, maar niet in gezonde delen van de bloedvaten⁸ en in vitro beschikt ox-LDL over tal van atherogene eigenschappen.⁹ Naast het feit dat ox-LDL wordt herkend door receptoren van monocytten, stimuleert het onder meer de migratie van monocytten en lymfocyten vanuit de circulatie naar de vaatwand en doet het bovendien het vasodilatatoire effect van stikstofmonoxide gedeeltelijk teniet. In vitro is ox-LDL bovendien cytotoxisch voor endotheelcellen en mitogeen voor macrofagen en gladde spiercellen.⁹

Vitamine E is sterk in de belangstelling komen te staan vanwege zijn vermogen vrije zuurstofradicalen weg te vangen en mogelijk daardoor de oxidatie van lipiden te voorkomen.¹⁰ Daarnaast is vitamine E de meest voorkomende in vet oplosbare antioxidans in niet-gemodificeerd LDL-cholesterol.¹¹ Deze bevindingen vormden de aanleiding voor grootschalig onderzoek naar vitamine-E-inname en coronaire hartziekten.

RESULTATEN VAN OBSERVATIONEEL ONDERZOEK

In observationeel onderzoek naar het verband tussen vitamine E en coronaire hartziekten is gebruikgemaakt

van vitamine-E-concentraties in bloed en vetweefsel, vitamine-E-inname via de voeding en zelfgerapporteerd gebruik van supplementen met vitamine E.

Eén van de eerste studies naar vitamine E en coronaire hartziekten betrof de zogenaamde MONICA-studie.¹² In dit ecologisch onderzoek werd een sterk invers verband tussen α -tocoferolconcentraties in plasma en sterfte aan coronaire hartziekten waargenomen. Patiëntcontroleonderzoek naar vitamine-E-concentraties in bloed of vetbipten toonde ofwel een invers¹³ ofwel geen verband¹⁴⁻¹⁶ aan.

Studies naar vitamine-E-inname via de voeding vertonen ook tegenstrijdige resultaten. In de zogenaamde 'Zeven-landenstudie' werd op groepsniveau geen verband gevonden tussen vitamine-E-inname via de voeding en sterfte aan coronaire hartziekten.¹⁷ Een Finse cohortstudie naar het effect van vitamine E in de voeding liet na een gemiddelde follow-up van 14 jaar een invers verband zien met sterfte aan coronaire hartziekten.¹⁸ Een soortgelijk resultaat werd waargenomen in een Amerikaans onderzoek dat uitgevoerd werd bij ruim 21.000 postmenopauzale vrouwen.¹⁹ Bij vrouwen die geen vitaminesupplement gebruikten, was de hoeveelheid vitamine E in de voeding invers gerelateerd aan het optreden van coronaire hartziekten. In dit onderzoek kon echter geen effect van vitamine-E-supplementgebruik op coronaire hartziekten worden vastgesteld.¹⁹ In de Rotterdam-studie, waarin 8000 personen werden onderzocht, werd geen beschermend effect van vitamine-E-inname op het vóórkomen van het myocardinfarct waargenomen.²⁰

De aandacht voor een mogelijke rol van vitamine E bij de preventie van coronaire hartziekten werd vooral gevoed door de resultaten van 2 grootschalige prospectieve onderzoeken uit de Verenigde Staten gepubliceerd in het begin van de jaren negentig van de vorige eeuw.^{21, 22} Beide studies toonden een reductie in risico op coronaire hartziekten van circa 40% voor personen met een hoge vitamine-E-inname ten opzichte van personen met een lage inname. Deze reductie in risico was geheel²¹ of gedeeltelijk²² beperkt tot personen met een hoge vitamine-E-inname door supplementgebruik. Andere prospectieve studies toonden wel²³ en geen²⁴ gunstig effect van vitamine-E-supplementgebruik aan op sterfte ten gevolge van coronaire hartziekten.

De conclusie luidt dat de resultaten van observationeel onderzoek naar het beschermend effect van vitamine E in relatie tot coronaire hartziekten inconsistent zijn.

RESULTATEN VAN INTERVENTIEONDERZOEK

Tot dusver zijn 6 interventiestudies bekend waarin men het effect van suppletie van α -tocoferol op de incidentie van en sterfte aan coronaire hartziekten onderzocht (tabel). In 4 van deze studies betrof de suppletie de synthetische vorm van α -tocoferol, alleen in de zogenaamde CHAOS-trial²⁶ en HOPE-trial²⁷ werd natuurlijk α -tocoferol verstrekt. De gebruikte vitamine-E-dosis varieerde van 50 tot 800 IU per dag en de grootte van de studiepopulatie liep uiteen van minder dan 200 tot ruim 27.000 personen. De ATBC-studie rapporteerde het ef-

Overzicht van interventiestudies naar het effect van suppletie met vitamine E op de incidentie van en sterfte aan coronaire hartziekten

studie	dosis per dag in IU	patiënten/totaal (%) in		follow-up in jaren	relatief risico (95%-BI)
		vitamine-E-groep	placebogroep		
SPACE (Israël) ²⁵	800*	5/97 (5,2)	17/99 (17,2)	1,5	
CHAOS (VK) ²⁶	400-800†	41/469 (8,7)	62/377 (16,4)	1,3	
HOPE (VS) ²⁷	400†	532/4 761 (11,2)	524/4 780 (11,0)	4,5	
GISSI (Italië) ²⁸	330*	454/5 666 (8,0)	455/5 668 (8,0)	3,5	
PPP (Italië) ²⁹	330*	22/2 231 (1,0)	25/2 264 (1,1)	4,0	
ATBC (Finland) ^{30‡}	50*	1 030/13 601 (7,6)	1 081/13 670 (7,9)	6,0	
ATBC (Finland) ^{31§}	50*	94/466 (20,2)	94/438 (21,5)	5,3	
HPS (VK) ³²	660*	1 063/10 269 (10,4)	1 047/10 267 (10,2)	5,0	

*Verstrekt als synthetisch α -tocoferol.

†Verstrekt als natuurlijk α -tocoferol.

‡Gericht op primaire preventie van coronaire hartziekten.

§Gericht op secundaire preventie van coronaire hartziekten.

||Behalve vitamine E werden ook vitamine C en β -caroteen gesuppleerd.

fect van vitamine-E-suppletie in het kader van primaire³⁰ en secundaire preventie³¹ van coronaire hartziekten.

De 2 kleinste studies lieten een gunstig effect zien van vitamine-E-suppletie bij respectievelijk patiënten met coronairsclerose (CHAOS)²⁶ en hemodialysepatiënten met hart- en vaatziekten (SPACE).²⁵ In de 4 grote interventietrials werd echter geen effect van vitamine-E-suppletie op de incidentie en sterfte aan coronaire hartziekten vastgesteld (zie de tabel).²⁷⁻³¹ In een recent gepubliceerde meta-analyse, waarin alle 6 de interventiestudies werden geanalyseerd, werd geen effect van vitamine-E-suppletie op de sterfte aan hart- en vaatziekten en de incidentie van het niet-fatale myocardinfarct vastgesteld.³³

MOGELIJKE VERKLARINGEN VOOR INCONSISTENTE EN NEGATIEVE BEVINDINGEN

Voor de inconsistente resultaten van het observationeel onderzoek en de negatieve bevindingen van de interventiestudies zijn de volgende verklaringen mogelijk.

‘*Confounding*’ in *observationele studies*. De resultaten van observationeel onderzoek zijn mogelijk vertekend, doordat niet, of onvoldoende, rekening is gehouden met andere risicofactoren en voedingsstoffen die het verband met coronaire hartziekten zouden kunnen verklaren. Het is bekend dat gebruikers van vitaminesupplementen over het algemeen een gezonder leefpatroon hebben dan niet-supplementgebruikers. Hoewel in observationele studies hiervoor in multivariate analyses gecorrigeerd wordt, is het mogelijk dat dit niet volledig is gebeurd, bijvoorbeeld door meetfouten of binnenpersoonsvariatie. Daarnaast is het mogelijk dat een effect

van vitamine-E-inname via de voeding verklaard wordt door de samenhang met de inname van andere antioxidanta en voedingsstoffen.

Ontwerp van interventiestudies. De gepubliceerde interventiestudies verschillen onderling aanzienlijk. Er is verschil in studiepopulatie en interventieduur, en de vitamine-E-dosis varieerde van 50 tot 800 IU/dag (zie de tabel). Hierdoor wordt de onderlinge vergelijkbaarheid bemoeilijkt.

In de trials werd alleen *all-rac*- en soms *RRR*- α -tocoferol verstrekt, terwijl in observationele onderzoeken vitamine E uit een mengsel van tocoferolen bestond. Het niet suppleren van andere tocoferolen, bijvoorbeeld γ -tocoferol, kan mogelijk van invloed zijn geweest op de resultaten van de trials. Dit wordt bevestigd door de bevinding dat een mengsel van tocoferolen rijk aan γ -tocoferol in tegenstelling tot alleen α -tocoferol de aggregatie van bloedplaatjes positief beïnvloedt.³⁴

De tot nu toe uitgevoerde interventiestudies, met uitzondering van de ATBC-³⁰ en de PPP-trial,²⁹ onderzochten het effect van vitamine E bij patiënten met hart- en vaatziekten. Het is de vraag of bij personen met reeds atherosclerotische afwijkingen resultaat mag worden verwacht, omdat de oxidatiehypothese stelt dat vitamine E de ontwikkeling van deze afwijkingen voorkomt en niet geneest.

‘*Antioxidantienetwerk*’. Interventiestudies bestudeerden tot dusver één antioxidant tegelijk en vaak in hoge doses. Resultaten van in-vitrostudies geven aanwijzingen dat niet één antioxidant, maar een combinatie van in water en vet oplosbare antioxidanta mogelijk het ontstaan van coronaire hartziekten tegen kan gaan. Zo

blijkt dat vitamine C en andere reducerende stoffen vitamine E kunnen recycleren door het vitamine-E-radicaal terug te vormen.^{35, 36} Het is daarom mogelijk dat de antioxidatieve capaciteit van vitamine E alleen benut kan worden als er voldoende coantioxidantia aanwezig zijn. Er zijn zelfs aanwijzingen dat het innemen van hoge doses vitamine E zonder geschikte coantioxidantia pro-oxidatief in plaats van antioxidatief kan werken.^{37, 38}

De 'Heart protection study' (HPS)³² is tot nu toe de enige gepubliceerde grootschalige studie die het effect van meerdere antioxidantia tegelijk op harde onderzoeksuitkomsten van hart- en vaatziekten onderzocht. In deze placebogecontroleerde studie, waarin personen met hart- en vaatziekten, diabetes of hypertensie deelnamen, werden naast vitamine E ook andere antioxidantia gesuppleerd (zie de tabel). Er werd geen verschil in sterfte aan coronaire hartziekten en incidentie van niet-fatale myocardinfarcten tussen de groepen waargenomen. Eenzelfde resultaat werd gezien wanneer primaire preventie apart van secundaire preventie werd onderzocht. Een andere trial wees uit dat vitamine E (800 IU/dag) samen met vitamine C, β -caroteen en selenium geen invloed had op de progressie van coronaire stenose bij patiënten met coronaire hartziekten.³⁹ In een recente Amerikaanse interventiestudie vertraagde een combinatie van vitamine E (800 IU/dag) en C (1000 mg/dag) de progressie van transplantaatgerelateerde arteriosclerose.⁴⁰ Een Finse interventiestudie bij personen met een verhoogde cholesterolwaarde wees uit dat een combinatie van vitamine E (272 IU/dag) en C (500 mg/dag) de progressie van atherosclerose verminderde.⁴¹ Deze reductie werd alleen gezien bij mannen, die bij aanvang van de studie lagere plasmawaarden van zowel vitamine E als C hadden in vergelijking met de vrouwen. Een Amerikaanse trial vond geen effect van dagelijks 800 IU vitamine E en 1000 mg vitamine C op coronaire stenose bij postmenopauzale vrouwen.⁴²

Lopende interventiestudies, zoals de 'Physicians' health study II', de 'Supplémentation vitaminique et minérale en antioxydant'(SU.VI.MAX)-studie en de 'Women's health study', kunnen meer inzicht geven in de rol die vitamine E samen met andere antioxidantia speelt bij de preventie van coronaire hartziekten.

CONCLUSIE EN AANBEVELING

Op dit moment is er onvoldoende bewijs dat vitamine E het risico op coronaire hartziekten verlaagt. De aanbeveling om vitamine-E-supplementen te gebruiken is daarom niet gerechtvaardigd. Een door de Amerikaanse overheid aangewezen commissie van deskundigen onderkende recent ook het gebrek aan bewijs om regelmatig gebruik van vitamine-E-supplementen tegen hart- en vaatziekten aan te raden.⁴³ Eenzelfde conclusie werd getrokken voor suppletie van vitamine C en combinaties van antioxidantia.⁴³ Toekomstig onderzoek moet uitwijzen in hoeverre vitamine E met andere antioxidantia bescherming zou kunnen bieden tegen coronaire hartziekten. De belangrijkste aanbeveling voor preventie van coronaire hartziekten is een gezond voedingspatroon in combinatie met een gezonde levensstijl.⁴⁴

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

Nutrition and health – unclear association between intake of vitamin E and the risk of coronary heart disease

– Vitamin E is a fat-soluble antioxidant and is possibly involved in the prevention of coronary heart disease by inhibiting oxidative modification of LDL cholesterol.
– The results of studies on the association between vitamin-E intake and coronary heart disease are inconsistent in observational studies and absent in large-scale intervention studies.
– This may be the consequence of confounding in observational studies and imperfections in the design of intervention trials.
– Another explanation is that vitamin E may only function protectively in the presence of sufficient co-antioxidants.
– At present, there is no evidence that vitamin E lowers the risk of coronary heart disease.

LITERATUUR

- Leth T, Sondergaard H. Biological activity of vitamin E compounds and natural materials by the resorption-gestation test, and chemical determination of the vitamin E activity in foods and feeds. *J Nutr* 1977;107:2236-43.
- Weiser H, Vecchi M. Stereoisomers of alpha-tocopheryl acetate. II. Biopotencies of all eight stereoisomers, individually or in mixtures, as determined by rat resorption-gestation tests. *Int J Vitam Nutr Res* 1982;52:351-70.
- Voedingsraad. Nederlandse Voedingsnormen 1989. 2e dr. Den Haag: Voorlichtingsbureau voor de Voeding; 1992.
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids 2000. Washington, D.C.: National Academy Press; 2000.
- Voedingscentrum. Zo eet Nederland 1998. Resultaten van de Voedselconsumptiepeiling 1998. Den Haag: Voedingscentrum; 1998.
- Mehta J. Intake of antioxidants among American cardiologists. *Am J Cardiol* 1997;79:1558-60.
- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-24.
- Yla-Herttuala S, Palinski W, Rosenfeld ME, Parthasarathy S, Carew TE, Butler S, et al. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. *J Clin Invest* 1989;84:1086-95.
- Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997;272:20963-6.
- Esterbauer H, Dieber-Rotheneder M, Striegl G, Waeg G. Role of vitamin E in preventing the oxidation of low-density lipoprotein. *Am J Clin Nutr* 1991;53(1 Suppl):314S-21S.
- Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med* 1992;13:341-90.
- Gey KF, Puska P, Jordan P, Moser UK. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1991;53(1 Suppl):326S-34S.
- Riemersma RA, Wood DA, Macintyre CCA, Elton RA, Gey KF, Oliver MF. Risk of angina pectoris and plasma concentrations of vitamins A, C, and E and carotene. *Lancet* 1991;337:1-5.
- Kok FJ, Bruijn AM de, Vermeeren R, Hofman A, Laar A van, Bruin M de, et al. Serum selenium, vitamin antioxidants, and cardiovascular mortality: a 9-year follow-up study in the Netherlands. *Am J Clin Nutr* 1987;45:462-8.
- Hense HW, Stender M, Bors W, Keil U. Lack of an association between serum vitamin E and myocardial infarction in a population with high vitamin E levels. *Atherosclerosis* 1993;103:21-8.
- Kardinaal AF, Kok FJ, Ringstad J, Gomez-Aracena J, Mazaev VP, Kohlmeier L, et al. Antioxidants in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC Study. *Lancet* 1993;342:1379-84.

- 17 Kromhout D, Bloemberg BP, Feskens EJM, Hertog MG, Menotti A, Blackburn H. Alcohol, fish, fibre and antioxidant vitamins intake do not explain population differences in coronary heart disease mortality. *Int J Epidemiol* 1996;25:753-9.
- 18 Knekt P, Reunanen A, Jarvinen R, Seppanen R, Heliovaara M, Aromaa A. Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol* 1994;139:1180-9.
- 19 Kushi LH, Folsom AR, Princeas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1996;334:1156-62.
- 20 Klipstein-Grobusch K, Geleijnse JM, Breeijen JH den, Boeing H, Hofman A, Grobbee DE, et al. Dietary antioxidants and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:261-6.
- 21 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.
- 22 Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in men. *N Engl J Med* 1993;328:1450-6.
- 23 Losonczy KL, 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.
- 24 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.
- 25 Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gaftor U, Iaina A, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:1213-8.
- 26 Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996;347:781-6.
- 27 Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:154-60.
- 28 GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-55.
- 29 De Gaetano G. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001;357:89-95.
- 30 Virtamo J, Rapola JM, Ripatti S, Heinonen OP, Taylor PR, Albanes D, et al. Effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of primary nonfatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1998;158:668-75.
- 31 Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S, Huttunen JK, Albanes D, Taylor PR, et al. Randomised trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet* 1997;349:1715-20.
- 32 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:23-33.
- 33 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.
- 34 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.
- 35 Packer JE, Slater TF, Willson RL. Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. *Nature* 1979;278:737-8.
- 36 Stoyanovsky DA, Osipov AN, Quinn PJ, Kagan VE. Ubiquinone-dependent recycling of vitamin E radicals by superoxide. *Arch Biochem Biophys* 1995;323:343-51.
- 37 Upston JM, Terentis AC, Stocker R. Tocopherol-mediated peroxidation of lipoproteins: implications for vitamin E as a potential antiatherogenic supplement. *FASEB J* 1999;13:977-94.
- 38 Weinberg RB, Werken BS van der, Anderson RA, Stegner JE, Thomas MJ. Pro-oxidant effect of vitamin E in cigarette smokers consuming a high polyunsaturated fat diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1029-33.
- 39 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.
- 40 Fang JC, Kinlay S, Beltrame J, Hikiti H, Wainstein M, Behrendt D, et al. Effect of vitamins C and E on progression of transplant-associated arteriosclerosis: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:1108-13.
- 41 Salonen RM, Nyyssönen 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.
- 42 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.
- 43 US Preventive Services Task Force. Routine vitamin supplementation to prevent cancer and cardiovascular disease: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2003;139:51-5.
- 44 Kromhout D, Menotti A, Kesteloot H, Sans S. Prevention of coronary heart disease by diet and lifestyle: evidence from prospective cross-cultural, cohort, and intervention studies. *Circulation* 2002;105:893-8.

Aanvaard op 8 juli 2003

Bladvulling

Misbruik van opium

The medical Record deelt onrustbarende gegevens mede betreffende het misbruik, dat zoowel in Engeland als in Amerika van narcotica wordt gemaakt. Voornamelijk van opium, doch ook van cocaine. Chloral en cannabis indica komen eerst in de derde plaats. In den staat Vermont werden in 290 apotheken en drogistwinkels in den tijd van één maand 3.300.000 opiumhoudende middelen verkocht aan de vaste klanten, behalve de geneeskundige voorschriften en den verkoop van opiumhoudende 'spécialité's'. Dit geeft 1 1/2 dosis per persoon en per dag! Voor de Vereenigde Staten als geheel zal dit cijfer wel minder zijn, daar in Vermont het gebruik van sterken drank is verboden.

Dr. FORBES WINSLOW heeft aan een berichtgever der *London Daily News* medegedeeld, dat China jaarlijks voor 400.000 P. St. naar Engeland uitvoert. Vooral dames uit de hogere klassen zijn verslaafd aan laudanum, dat met alcoholica gemengd wordt gedronken. Vermoedelijk is het misbruik ook in andere beschaafde landen verspreid. Op de geneeskundigen rust de plicht, de bevolking krachtig te waarschuwen voor het vreeselijk gevaar, waarmede zij wordt bedreigd.

(Berichten Buitenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1903;47II:1329-30.)