

## **Lebensmittel mit Pflanzensterol- und Pflanzenstanol-Zusatz: Bewertung einer neuen Studie aus den Niederlanden**

Stellungnahme 006/2012 des BfR vom 1. Dezember 2011, ergänzt am 21. Januar 2013

Pflanzensterole und Pflanzenstanole werden Lebensmitteln wie Margarine, Milch oder Brot zugesetzt, weil sie einen cholesterinsenkenden Effekt haben. Die meisten Lebensmittel mit solchen Zusätzen sind Neuartige Lebensmittel, daher müssen sie entsprechend gesundheitlich bewertet und zugelassen werden.

Pflanzensterole kommen in geringen Mengen in allen fetthaltigen pflanzlichen Lebensmitteln wie Ölen, Nüssen, Samen und Getreide vor. Für den Menschen sind sie nicht essenziell und werden im menschlichen Stoffwechsel praktisch nicht genutzt. Pflanzenstanole sind hydrolierte Pflanzensterole, sie sind natürlicherweise nicht in pflanzlichen Lebensmitteln enthalten.



Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat im Folgenden eine Studie aus den Niederlanden beurteilt, die Hinweise auf unerwünschte Effekte von Pflanzensterolen auf die Mikrogefäße der menschlichen Netzhaut liefert. Die Analyse der Netzhautgefäße wird zunehmend auch zur Früherkennung kardiovaskulärer Risiken eingesetzt. Die Ergebnisse der Studie geben Hinweise darauf, dass die Aufnahme von Pflanzensterolen für gesunde Personen, die Pflanzensterol-haltige Lebensmittel in höheren Mengen und über einen längeren Zeitraum aufnehmen, möglicherweise mit kardiovaskulären Risiken verbunden ist. Aufgrund der vorliegenden Daten kann das Ausmaß des potenziellen Risikos derzeit nicht quantifiziert werden.

Das BfR hat bereits in früheren Stellungnahmen darauf hingewiesen, dass Lebensmittel mit Zusatz von Pflanzensterolen oder -stanolen zu einem großen Teil von Personen verzehrt werden, die keinen erhöhten Cholesterinspiegel haben sowie auch von Kindern. Derzeit empfiehlt die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit, den täglichen Verzehr von Pflanzensterolen und -stanolen auf drei Gramm zu begrenzen

Mit Blick auf die Ergebnisse der niederländischen Studie sollte aus Sicht des BfR die Verwendung von Pflanzensterolen als Lebensmittelzutat auf europäischer Ebene neu bewertet werden.

### **1 Gegenstand der Bewertung**

In der Zeitschrift *Atherosclerosis* 214 (2011) 225–230 wurde die Studie „Effects of long term plant sterol and -stanol consumption on the retinal vasculature: A randomized controlled trial in statin users“ von Kelly, Plat, Mensink und Berendschot veröffentlicht. Ergebnisse aus dieser Studie deuten auf unerwünschte Effekte des Verzehrs von Lebensmitteln mit Pflanzensterolen auf die Mikrogefäße der menschlichen Netzhaut hin. Das BfR hat im Auftrag des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) die Relevanz der beschriebenen Effekte eingeschätzt.

		<b>BfR-Risikoprofil:</b> <b>Lebensmittel mit Zusätzen von Pflanzensterolen (Stellungnahme Nr. 006/2012)</b>			
<b>A</b>	<b>Betroffen ist</b>	Gesunde Allgemeinbevölkerung 			
<b>B</b>	<b>Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei Verzehr von Lebensmitteln, die Pflanzensterole als Zutat enthalten</b>	Praktisch ausgeschlossen	Unwahrscheinlich	<b>Möglich [1]</b>	Wahrscheinlich Gesichert
<b>C</b>	<b>Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei Verzehr von Lebensmitteln, die Pflanzensterole als Zutat enthalten</b>	Schwere nicht bekannt [2]			
<b>D</b>	<b>Aussagekraft der vorliegenden Daten</b>	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei	<b>Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich</b>	Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	
<b>E</b>	<b>Kontrollierbarkeit durch Verbraucher [3]</b>	Kontrolle nicht notwendig	Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen	<b>Kontrollierbar durch Verzicht</b>	Nicht kontrollierbar

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. 006/2012 des BfR vom 01.12.2011).

**Erläuterungen**

Das Risikoprofil soll das in der BfR-Stellungnahme beschriebene Risiko visualisieren. Es ist nicht dazu gedacht, Risikovergleiche anzustellen. Das Risikoprofil sollte nur im Zusammenhang mit der Stellungnahme gelesen werden.

**Zeile B – Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung:**

[1] – Bei Verzehr der Lebensmittel, die mit Pflanzensterolen angereichert sind, in höheren Mengen über längeren Zeitraum.

**Zeile C – Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung:**

[2] – Aufgrund der vorliegenden Daten kann die Schwere des potenziellen Risikos derzeit nicht quantifiziert werden.

**Zeile E – Kontrollierbarkeit durch Verbraucher:**

[3] – Die Angaben in der Zeile „Kontrollierbarkeit durch Verbraucher“ sollen keine Empfehlung des BfR sein, sondern haben beschreibenden Charakter. Das BfR hat in seiner Stellungnahme Handlungsempfehlungen abgegeben. Die Empfehlung des BfR ist, dass Pflanzensterole als Lebensmittelzutat auf europäischer Ebene neu bewertet werden.

BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG (BfR)

**2 Ergebnis**

In der Studie „Effects of long term plant sterol and -stanol consumption on the retinal vasculature: A randomized controlled trial in statin users“ wurde bei Personen unter Statin-Medikation, die gleichzeitig phytosterol- oder phytostanolhaltige Margarine verzehrten, nach 85 Wochen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Campesterolkonzentration im Blutplasma und der Dicke der Venen in der Netzhaut gefunden, der unabhängig von der gleichzeitigen Senkung des LDL-Cholesterinspiegels war. Eine Zunahme des Durchmessers der Netzhautgefäße wird als früher Risikomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen diskutiert.

Damit liegen erstmals experimentelle Befunde am Menschen vor, die für ein eigenständiges atherogenes Potenzial gering erhöhter Plasmaphytosterolkonzentrationen sprechen könnten. Inwieweit der Verzehr der Phytosterolmargarine bei den Probanden das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen tatsächlich beeinflusst, kann jedoch noch nicht bewertet werden.

Anhand der Ergebnisse dieser Studie erscheint es jedoch möglich, dass insbesondere für Personen, die regelmäßig Lebensmittel mit Pflanzensterol-Zusatz verzehren und die keinen Vorteil von der Senkung des Cholesterinspiegels zu erwarten haben, ein erhöhtes atherogenes Risiko besteht.

In der Studie *“Consumption of plant sterols in Belgium: consumption patterns of plant sterol-enriched foods in Flanders Belgium”* von Sioen und Kollegen, veröffentlicht im *British Journal of Nutrition* (2011), 105, 911–918, wird berichtet, dass in einer flämischen Population 21 % der Vorschulkinder und 28 % der Erwachsenen phytosterolhaltige Lebensmittel verzehren. Dabei gab mehr als die Hälfte der erwachsenen Verzehrer, die ihren Cholesterinspiegel kannten, an, dass sie keinen erhöhten Cholesterinspiegel haben.

Trotz ihres lokalen Charakters bestätigt die belgische Verzehrsstudie, dass Lebensmittel mit Phytosterol-Zusatz zum großen Teil von gesunden Personen mit normalem Cholesterinspiegel, einschließlich Kindern, verzehrt werden. Angesichts der experimentellen und epidemiologischen Hinweise auf ein gefäßschädigendes Potenzial der Phytosterole hält das BfR die gesundheitliche Unbedenklichkeit dieser Lebensmittel für gesunde Personen, insbesondere für Kinder, für nicht ausreichend belegt.

Das BfR empfiehlt daher, dass das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) sich an die EU-Kommission wendet, damit diese die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) mit einer Neubewertung der Phytosterole als Lebensmittelzutaten beauftragt. Weiterhin empfiehlt das BfR, durch geeignete Managementmaßnahmen sicherzustellen, dass der Verzehr dieser Lebensmittel auf Menschen mit erhöhtem Cholesterinspiegel begrenzt wird und gesunde Personen, insbesondere Kinder, nicht regelmäßig Lebensmittel mit Phytosterolzusatz verzehren.

### 3 Begründung

Die vorliegende Studie „Effects of long term plant sterol and -stanol consumption on the retinal vasculature: A randomized controlled trial in statin users“ berührt die Frage, inwiefern Pflanzensterole als eigenständiger Risikofaktor für die Genese kardiovaskulärer Erkrankungen betrachtet werden müssen. Dazu hatte das BfR bereits 2004 folgende Aussagen getroffen:

a) Für die Hypothese, dass Phytosterole auch in leicht erhöhten Plasmakonzentrationen zur Entstehung von koronaren Herzkrankheiten beitragen können, gibt es Hinweise, aber keine schlüssige Beweiskette.

b) Die Hypothese resultiert

- aus der Korrelation frühzeitiger koronarer Ereignisse mit sehr hohen Phytosterolspiegeln im Plasma von Phytosterinämikern und
- aus der Beobachtung, dass frühzeitige koronare Ereignisse bei KHK-Probanden und familiärer Hypercholesterinämie mit Plasmaphytosterinkonzentrationen im oberen Bereich der Normalverteilung korrelieren.

Das NDA-Panel der EFSA (Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies) hatte mit seiner Stellungnahme vom 21. April 2005 zu dieser Frage festgestellt, dass dieser Problematik in den vorhandenen Sicherheitsbewertungen der Phytosterole im Rahmen der Novel Food-Anträge ausreichend Rechnung getragen worden sei (EFSA, 2005).

Seitdem wurden jedoch mehrfach Studien publiziert, die über eine positive Korrelation zwischen der Phytosterolkonzentration im Plasma und dem Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (KHK) berichtet hatten (Assmann et al., 2006; Rajaratnam et al., 2000 und Thiery et al., 2006). Es wurden allerdings auch epidemiologische Studien mit entgegengesetzten Ergebnissen publiziert (BfR, 2008). Weiterhin wurde die Studie „*Genetic Regulation of Serum Phytosterol Levels and Risk of Coronary Artery Disease*“ von D. Teupser und J. Thiery aus der Universität Leipzig unter Beteiligung von 42 weiteren Autoren aus nationalen und internationalen Institutionen in der Zeitschrift „*Circulation: Cardiovascular Genetics*“ der *American Heart Association* im August 2010 veröffentlicht, die über die Identifikation bestimmter genetischer Polymorphismen die sowohl mit der Höhe des Serumspiegels an Pflanzensterolen als auch mit dem Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen gleichsinnig und statistisch signifikant assoziiert waren, berichtet. Dass zwei der identifizierten Polymorphismen ein Gen des Steroltransportproteins ACBG5/8 betreffen, kann als Hinweis für einen möglichen ursächlichen Zusammenhang betrachtet werden. Der angeborene Funktionsverlust dieses Transportproteins ist als Ursache für die angeborene Stoffwechselkrankheit Phytosterolämie, die mit sehr hohen Phytosterolplasmakonzentrationen und einem hohen Risiko für vorzeitigen Herzinfarkt einhergeht, bekannt (Sudhop and Bergemann, 2004).

Die vorliegende Studie „*Effects of long term plant sterol and -stanol consumption on the retinal vasculature: A randomized controlled trial in statin users*“ untersuchte bei einer Population von Probanden unter Statin-Medikation (18 bis 65 Jahre) den Einfluss von Phytosterolen und Phytostanolen auf die Netzhautgefäße des menschlichen Auges. Die Netzhautgefäße sind Teil der Mikrozirkulation und durch nicht-invasive optische Methoden zugänglich, so dass die Gefäßdurchmesser mit optoelektronischen Methoden, wie der Augenhintergrundfotografie mit elektronischer Bildauswertung, erfassbar sind. Zwar werden unter kardiovaskulären Erkrankungen (KHK) im Wesentlichen Erkrankungen der großen Gefäße verstanden, jedoch hat sich in einigen Studien eine signifikante Korrelation zwischen dem Durchmesser der Netzhautgefäße (insbesondere der Venen) sowie dem Quotienten aus dem Arterien- und Venendurchmesser (A/V-Quotient) und etablierten kardiovaskulären Parametern bis hin zum tödlichen Herzinfarkt gezeigt (Wong et al., 2002, Ikram et al., 2004; Wang et al., 2002 und McGeechan et al., 2008). Die Analyse der Netzhautgefäße wird daher zunehmend zur Früherkennung kardiovaskulärer Risiken herangezogen.

Die mittels Augenhintergrundfotografie untersuchten Probanden hatten weder einen erhöhten Blutdruck noch erhöhte Blutzuckerwerte, jedoch wurden sie seit längerem zur Senkung des Cholesterinspiegels mit Cholesterinsynthese-Hemmern vom Typ der Statine behandelt. In der Studie wurde ihnen über 85 Wochen zusätzlich eine Halbfett-Margarine verabreicht, die entweder 2,5 g **Phytosterole** (elf Probanden), 2,5 g **Phytostanole** (acht Probanden) oder keinen Zusatz an Pflanzensterolen oder -stanolen (11 Probanden) pro Tagesverzehrsmenge (30 g) enthielt. Neben der Durchführung der Augenhintergrundfotografie wurden von den Probanden auch die Plasmakonzentrationen für verschiedene Sterolverbindungen vor und nach der Intervention gemessen.

Bei allen Probanden, die Margarinen mit **Phytosterolen** oder **Phytostanolen** erhielten, zeigte sich eine signifikante Senkung des LDL-Cholesterinspiegels um ca. 10 % im Vergleich zur Kontrollgruppe. Gleichzeitig war in beiden Gruppen die Cholesterinsynthese trotz Statin-Medikation signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Bei den 11 Probanden, die **Phytosterolmargarine** erhielten, stiegen die Plasmakonzentrationen an **Campesterol** und  **$\beta$ -Sitosterol** (bezogen auf Cholesterin) um 110 % bzw. 44 % an, während beide Konzentrationen bei den Probanden, die **Phytostanole** erhielten, um 14,3 % bzw. 6,8 % gesenkt wurden. Die basalen Plasmakonzentrationen an **Campestanol** und **Sitostanol** waren bei den Probanden in allen Gruppen etwa 100-fach geringer, als die basalen **Phytosterolkonzentrationen**. Bei

den Probanden, die über die 85 Wochen Phytostanole verzehrten, verzehnfachte bzw. verzehnfachte sich die Plasmakonzentrationen an Campestanol bzw. Sitostanol zwar, blieben jedoch insgesamt geringer als die Ausgangs-Phyosterolkonzentrationen in allen Gruppen.

In den Augenhintergrundfotografien aller Probanden, die vor und nach der Intervention angefertigt wurden, wurden jeweils die Durchmesser von vier retinalen Arterien und vier retinalen Venen gemessen. Zudem wurde die Differenz der Nach-Interventions-Werte zu den Ausgangswerten bestimmt. Im direkten Vergleich der Interventionsgruppen wurden keine statistisch signifikanten Änderungen im Gefäßdurchmesser gefunden, jedoch war in der Phyosterolgruppe ein Trend zur Zunahme der Venendurchmesser und zur Abnahme des A/V-Quotienten im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen erkennbar. Die Auswertung der Venendurchmesser in Abhängigkeit vom Phyosterolspiegel über alle Individuen erbrachte darüber hinaus in zwei statistischen Regressionsmodellen eine signifikante positive Korrelation des Venendurchmessers mit der Campesterolkonzentration (bezogen auf Cholesterol) im Blutplasma.

Die Ergebnisse der Studie werden von den Autoren als Hinweise für eine mögliche gefäßschädigende Wirkung der Phyosterole interpretiert, die a) unabhängig von der Senkung des Cholesterinspiegels vorhanden ist und b) in weiteren Studien verifiziert werden müsste.

Mit der vorliegenden Studie liegen erstmalig Ergebnisse am Menschen vor, die zeigen, dass die ernährungsbedingte Erhöhung des Pflanzensterolplasmaspiegels einen Risikoparameter für koronare Herzerkrankungen unabhängig von der Senkung des LDL-Cholesterins ungünstig beeinflusst. Zwar ist die Analyse der Mikrogefäße der Netzhaut zur Früherkennung kardiovaskulärer Risiken noch nicht voll etabliert, jedoch wird diese Methodik in der medizinischen Forschung/Praxis bereits weitgehend verwendet. Mit der vorliegenden Studie kann noch keine Aussage darüber getroffen werden, ob der Verzehr der Pflanzensterole bei den von den Veränderungen der Netzhautgefäße betroffenen Probanden das Risiko für einen Herzinfarkt tatsächlich erhöht oder ob wegen der Senkung des Cholesterinspiegels ein positiver Netto-Effekt zu erwarten ist. Hier müssten Studien, die den Einfluss des Verzehrs Phyosterolhaltiger Lebensmittel auf klinische Endpunkte untersuchen, abgewartet werden.

Weiterhin kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Gefäße der untersuchten Probanden bereits durch die Grunderkrankung beeinträchtigt waren. Daher müsste untersucht werden, ob gesunde Personen auf den ernährungsbedingten Anstieg der Plasmaphyosterolkonzentrationen ebenfalls mit Veränderungen des Durchmessers der retinalen Mikrogefäße reagieren.

Insgesamt liefert auch die vorliegende Studie noch keine ausreichenden Daten, die eine abschließende Bewertung des atherogenen Potenzials leicht erhöhter Phyosterolplasmakonzentrationen erlauben. Die Studie liefert jedoch im Kontext der Gesamtheit der Studien, die auf ein eigenständiges atherogenes Potenzial der Phyosterole hindeuten, weitere Hinweise auf ein potenzielles Risiko. Insbesondere bei gesunden Personen, die bereits in der Kindheit mit dem regelmäßigen Verzehr dieser Lebensmittel beginnen, erscheint ein erhöhtes atherogenes Risiko möglich.

Für Deutschland wurde festgestellt, dass 3,5 % der Nutzer Phyosterolhaltiger Lebensmittel minderjährige Kinder sind, von denen kein erhöhter Cholesterinspiegel bekannt war (Niemann et al., 2007). In Belgien wurde in einer aktuellen Verzehrstudie kürzlich ermittelt, dass 21 % der Vorschulkinder in einer flämischen Region ebenfalls regelmäßig Lebensmittel mit Phyosterolzusatz verzehren und dass bei 58 % der erwachsenen Verzehrer dieser Lebensmittel, denen ihr Cholesterinspiegel bekannt war, dieser nicht erhöht war (Sioen, et al.,

2011). Diese Zahlen sprechen dafür, dass die vorgeschriebene Kennzeichnung der Lebensmittel mit Pflanzensterolzusatz nicht ausreicht, um den Verzehr dieser Lebensmittel auf Menschen mit erhöhtem Cholesterinspiegel effektiv zu begrenzen.

#### 4 Handlungsrahmen / Maßnahmen

Das BfR empfiehlt, die EFSA mit einer Neubewertung der Phytosterole als Lebensmittelzutaten zu beauftragen. Weiterhin empfiehlt das BfR, durch geeignete Managementmaßnahmen sicherzustellen, dass der Verzehr dieser Lebensmittel auf Menschen mit erhöhtem Cholesterinspiegel begrenzt wird und gesunde Personen, insbesondere Kinder, nicht regelmäßig Lebensmittel mit Phytosterolzusatz verzehren.

#### 5 Referenzen

Assmann G, Cullen P, Erbey J, Ramey DR, Kannenberg F, Schulte H. Plasma sitosterol elevations are associated with an increased incidence of coronary events in men: results of a nested case-control analysis of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006 Jan; 16(1):13-21.

BfR 2008, Menschen mit normalen Cholesterinwerten sollten auf den Verzehr von Lebensmitteln mit zugesetzten Pflanzensterinen verzichten, Stellungnahme vom 3. September 2008

EFSA 2005, Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to two scientific publications concerning aspects of serum levels of phytosterols. Adopted on 21th April 2005.

Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, et al. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:2129–34.

Kelly ER, Plat J, Mensink RP, Berendschot TT. Effects of long term plant sterol and -stanol consumption on the retinal vasculature: a randomized controlled trial in statin users. *Atherosclerosis.* 2011 Jan; 214(1):225-30.

McGeechan K, Liew G, Macaskill P, Irwig L, Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Wang JJ, Chambless LE, Wong TY. Risk prediction of coronary heart disease based on retinal vascular caliber (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] Study). *Am J Cardiol.* 2008 Jul 1; 102(1):58-63.

Niemann B., Sommerfeld C., Hembeck A. and C. Bergmann Plant sterol enriched foods as perceived by consumers, *BfR-Wissenschaft* 05/2007

Rajaratnam RA, Gylling H, Miettinen TA. Independent association of serum squalene and noncholesterol sterols with coronary artery disease in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Apr; 35(5):1185-91.

Sioen I, Matthys C, Huybrechts I, Van Camp J, De Henauw S. Consumption of plant sterols in Belgium: consumption patterns of plant sterol-enriched foods in Flanders, Belgium. *Br J Nutr.* 2011 Mar; 105(6):911-8.

Sudhop T, von Bergmann K. Sitosterolemia--a rare disease. Are elevated plant sterols an additional risk factor? *Z Kardiol.* 2004 Dec; 93(12):921-8. Review.

Teupser D, Baber R, Ceglarek U, Scholz M, Illig T, Gieger C, Holdt LM, Leichtle A, Greiser KH, Huster D, Linsel-Nitschke P, Schäfer A, Braund PS, Tired L, Stark K, Raaz-Schrauder D, Fiedler GM, Wilfert W, Beutner F, Gielen S, Grosshennig A, König IR, Lichtner P, Heid IM, Kluttig A, El Mokhtari NE, Rubin D, Ekici AB, Reis A, Garlachs CD, Hall AS, Matthes G, Wittekind C, Hengstenberg C, Cambien F, Schreiber S, Werdan K, Meitinger T, Loeffler M, Samani NJ, Erdmann J, Wichmann HE, Schunkert H, Thiery J. Genetic regulation of serum phytosterol levels and risk of coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010 Aug; 3(4):331-9.

Thiery J, Ceglarek U., Fiedler GM, Leichtle A, Baumann S, Teupser D, Lang O, Baumert J, Meisinger M, Loewel H, and Doering A. Abstract 4099: Elevated Campesterol Serum Levels - a Significant Predictor of Incident Myocardial Infarction: Results of the Population-based MONICA/KORA Follow-up Study 1994 to 2005 *Circulation*, Oct 2006; 114: II\_884.

Wang JJ, Liew G, Wong TY, Smith W, Klein R, Leeder SR, Mitchell P. Retinal vascular calibre and the risk of coronary heart disease-related death. *Heart.* 2006 Nov;92(11):1583-7.

Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, Klein BE, Hubbard LD. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA.* 2002 Mar 6; 287(9):1153-9.