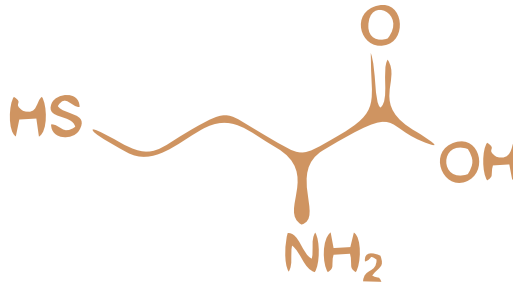


Johanna Breilmann

**Veränderungen des Homocysteinspiegels bei Senioren
im Verlauf von zehn Jahren unter Berücksichtigung
ausgewählter Einflussfaktoren**

Eine Untersuchung im Rahmen der
Giessener Senioren Langzeitstudie



INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. oec. troph.)
im Fachbereich Agrarwissenschaften, Ökotrophologie und
Umweltmanagement der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei den Autoren dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2015

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1st Edition 2015

© 2015 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Institut für Ernährungswissenschaft
Justus-Liebig-Universität Giessen

**Veränderungen des Homocysteinspiegels bei Senioren im
Verlauf von zehn Jahren unter Berücksichtigung
ausgewählter Einflussfaktoren**

Eine Untersuchung im Rahmen der Giessener Senioren Langzeitstudie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. oec. troph.)
im Fachbereich Agrarwissenschaften, Ökötrophologie und Umweltmanagement
der Justus-Liebig-Universität Giessen

Johanna Breilmann

Giessen 2014

Dissertation im Fachbereich
Agrarwissenschaften, Ökotoxikologie und Umweltmanagement
der Justus-Liebig-Universität Giessen
15. Dezember 2014

Prüfungskommission:

Vorsitzende: Prof. Dr. G. Lühken
1. Gutachterin: Prof. Dr. M. Neuhäuser-Berthold
2. Gutachter: Prof. Dr. M. Krawinkel
Prüfer: Prof. Dr. C. Kunz
Prüfer: Prof. Dr. U. Wenzel

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	IX
Abkürzungsverzeichnis	X
1 Einleitung	1
2 Literaturübersicht zu Homocystein	3
3 Giessener Senioren Langzeitstudie	8
4 Methoden	9
4.1 Blutanalysen	9
4.1.1 Blutprobengewinnung und -aufbereitung	9
4.1.2 Homocystein im Plasma	9
4.1.3 Vitamin B ₆ im Serum	10
4.1.4 Vitamin B ₁₂ und Folat im Serum	10
4.1.5 Vitamin C im Plasma	10
4.1.6 Vitamin E im Plasma	11
4.1.7 β -Carotin im Plasma	11
4.1.8 Selen im Plasma	11
4.1.9 Kreatinin im Serum	11
4.2 Nierenfunktion	12
4.3 Anthropometrische Daten	12
4.4 Nährstoffzufuhr	13
4.5 Genussmittelkonsum, Nährstoffsupplement-Einnahme, Krankheiten und Medikamenteneinnahme	13
4.6 Statistische Kennzahlen und Testverfahren	15
5 Ergebnisse	21
5.1 Untersuchungskollektiv	21
5.2 Basisdaten des Untersuchungskollektivs	22
5.2.1 Alter und Anthropometrische Daten	22

5.2.2	Blutparameter und Nierenfunktion	22
5.2.3	Nährstoffzufuhr	23
5.2.4	Genussmittelkonsum	24
5.2.5	Hormon- und Nährstoffsupplement-Einnahme	26
5.3	Einfluss der Untersuchungsparameter auf den Homocystein-Spiegel	27
5.3.1	Geschlecht und Alter	27
5.3.2	Body Mass Index und Waist-Hip-Ratio	28
5.3.3	Serum-Vitamin-B ₆ , -Vitamin-B ₁₂ und -Folat	29
5.3.4	Plasma-Vitamin-C, - α -Tocopherol, - β -Carotin und -Selen	30
5.3.5	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate und Serum-Kreatinin	31
5.3.6	Vitaminzufuhr	31
5.3.7	Ballaststoff-, Methionin- und Omega-3-Fettsäurezufuhr	33
5.3.8	Genussmittelkonsum	34
5.3.9	Hormoneinnahme	35
5.3.10	Nährstoffsupplement-Einnahme	36
5.3.11	Zusammenfassung der Ergebnisse der einfachen Regressionsanalysen	37
5.4	Gemeinsamer Einfluss der Untersuchungsparameter auf den Homocystein-Spiegel	38
5.4.1	Untersuchungsjahr 1996	39
5.4.2	Untersuchungsjahr 1997	40
5.4.3	Untersuchungsjahr 1998	41
5.4.4	Untersuchungsjahr 2002	42
5.4.5	Untersuchungsjahr 2006	43
5.4.6	Zusammenfassung der Ergebnisse der multiplen Regressionsanalysen	44
5.5	Einfluss ausgewählter Untersuchungsparameter auf den Homocystein-Spiegel im Altersverlauf	45
5.5.1	Einfluss der einzelnen Untersuchungsparameter auf den Homocystein-Spiegel im Altersverlauf	46
5.5.1.1	Geschlecht	46
5.5.1.2	Serum-Vitamin-B ₆ , -Vitamin-B ₁₂ und -Folat	47
5.5.1.3	Plasma-Vitamin-C und - α -Tocopherol	49
5.5.1.4	Serum-Kreatinin	51
5.5.1.5	Vitamin-B ₆ -, Folat- und Riboflavinzufuhr	52
5.5.1.6	Vitamin-C-, Vitamin-E- und β -Carotin-Zufuhr	53
5.5.1.7	Ballaststoff- und Methioninzufuhr	56
5.5.1.8	Hormoneinnahme	57
5.5.1.9	Nährstoffsupplement-Einnahme	57
5.5.2	Gemeinsamer Einfluss der Untersuchungsparameter auf den Homocystein- Spiegel im Altersverlauf	60

5.5.3	Zusammenfassung der Ergebnisse der longitudinalen Analyse	62
6	Diskussion	63
6.1	Probanden	63
6.2	Einflussfaktoren des Homocystein-Spiegels in der Querschnittsanalyse	75
6.3	Einflussfaktoren des Homocystein-Spiegels in der longitudinalen Analyse	87
6.4	Zusammenfassende Diskussion	92
7	Schlussfolgerung	97
8	Zusammenfassung/Summary	100
9	Literatur	104
A	Anhang	129

Tabellenverzeichnis

2.1	Potenzielle Einflussfaktoren des Hcys und Hypothesen zu den jeweiligen Mechanismen	6
4.1	Gruppenbildung aus den Antwortmöglichkeiten des Fragebogens	14
4.2	Analyisierte Einflussfaktoren des Hcys	16
5.1	Ausschlusskriterien und Anzahl der ausgeschlossenen Probanden in jedem Untersuchungsjahr	21
5.2	Alter und anthropometrische Daten der Probanden	22
5.3	Blutparameter und Nierenfunktion der Probanden	23
5.4	Nährstoffzufuhr der Probanden	24
5.5	Genussmittelkonsum der Probanden	25
5.6	Hormon- und Nährstoffsupplement-Einnahme der Probanden	26
5.7	Einfluss des Geschlechts bzw. des Alters auf den Hcys in den Untersuchungsjahren	27
5.8	Einfluss des BMI bzw. der WHR auf den Hcys in den Untersuchungsjahren	28
5.9	Einflüsse des Serum-Vitamin-B ₆ , -Vitamin-B ₁₂ und -Folat auf den Hcys in den Untersuchungsjahren	29
5.10	Einflüsse des Plasma-Vitamin-C, - α -Tocopherols, - β -Carotins und -Selens auf den Hcys in den Untersuchungsjahren	30
5.11	Einfluss der eGFR bzw. des Serum-Kreatinins auf den Hcys in den Untersuchungsjahren	31
5.12	Einflüsse der Vitaminzufuhren auf den Hcys in den Untersuchungsjahren	32
5.13	Einflüsse der Ballaststoff-, Methionin- und Omega-3-Fettsäurezufuhr auf den Hcys in den Untersuchungsjahren	33
5.14	Einflüsse von Genussmitteln auf den Hcys in den Untersuchungsjahren	34
5.15	Einfluss der Hormoneinnahme auf den Hcys in den Untersuchungsjahren	35
5.16	Einflüsse der Nährstoffsupplement-Einnahmen auf den Hcys in den Untersuchungsjahren	36
5.17	Einfluss der aufgeführten Variablen auf den Hcys im Jahr 1996	39
5.18	Einfluss der aufgeführten Variablen auf den Hcys im Jahr 1997	40
5.19	Einfluss der aufgeführten Variablen auf den Hcys im Jahr 1998	41
5.20	Einfluss der aufgeführten Variablen auf den Hcys im Jahr 2002	42
5.21	Einfluss der aufgeführten Variablen auf den Hcys im Jahr 2006	43
5.22	Einfluss des Geschlechts auf den Hcys im Altersverlauf	46
5.23	Einfluss des Serum-Vitamin-B ₆ auf den Hcys im Altersverlauf	47
5.24	Einfluss des Serum-Vitamin-B ₁₂ auf den Hcys im Altersverlauf	47

5.25	Einfluss des Serum-Folats auf den Hcys im Altersverlauf	48
5.26	Einfluss des Plasma-Vitamin-C auf den Hcys im Altersverlauf	50
5.27	Einfluss des Plasma- α -Tocopherols auf den Hcys im Altersverlauf	51
5.28	Einfluss des Serum-Kreatinins auf den Hcys im Altersverlauf	52
5.29	Einfluss der Vitamin-B ₆ -Zufuhr auf den Hcys im Altersverlauf	52
5.30	Einfluss der Folatezufuhr auf den Hcys im Altersverlauf	53
5.31	Einfluss der Riboflavinzufuhr auf den Hcys im Altersverlauf	53
5.32	Einfluss der Vitamin-C-Zufuhr auf den Hcys im Altersverlauf	54
5.33	Einfluss der Vitamin-E-Zufuhr auf den Hcys im Altersverlauf	54
5.34	Einfluss der β -Carotin-Zufuhr auf den Hcys im Altersverlauf	55
5.35	Einfluss der Ballaststoffzufuhr auf den Hcys im Altersverlauf	56
5.36	Einfluss der Methioninzufuhr auf den Hcys im Altersverlauf	56
5.37	Einfluss der Hormoneinnahme auf den Hcys im Altersverlauf	57
5.38	Einfluss der B-Vitamin-Supplement-Einnahme auf den Hcys im Altersverlauf . . .	58
5.39	Einfluss der Vitamin-C-Supplement-Einnahme auf den Hcys im Altersverlauf . . .	58
5.40	Einfluss der Vitamin-E-Supplement-Einnahme auf den Hcys im Altersverlauf . . .	58
5.41	Einfluss der β -Carotin-Supplement-Einnahme auf den Hcys im Altersverlauf . . .	59
5.42	Einfluss der Selen-Supplement-Einnahme auf den Hcys im Altersverlauf	59
5.43	Einfluss der Multivitamin-Supplement-Einnahme auf den Hcys im Altersverlauf .	59
5.44	Einfluss des Plasma-Vitamin-C und der β -Carotin-Zufuhr auf den Hcys im Alters- verlauf	61
5.45	Einfluss des Serum-Folats, des Plasma-Vitamin-C und der β -Carotin-Zufuhr auf den Hcys im Altersverlauf	62
6.1	Prozentuale Verteilung des BMI der GISELA-Probanden und der Probanden der NVS II	65
6.2	WHR der GISELA-Probanden und der Probanden der NVS II	66
6.3	Homocystein-Spiegel in der GISELA Studie und in Vergleichsstudien	67
6.4	Vitamin-B ₆ -, Vitamin-B ₁₂ - und Folat-Spiegel in der GISELA Studie und in Ver- gleichsstudien	68
6.5	Vitamin-C-, Vitamin-E-, β -Carotin- und Selen-Spiegel in der GISELA Studie und in Vergleichsstudien	69
6.6	Kreatinin-Spiegel und eGFR in der GISELA Studie und in Vergleichsstudien . . .	70
6.7	Nährstoffzufuhr in der GISELA Studie und in Vergleichsstudien	71
6.8	Genussmittelkonsum in der GISELA Studie und in Vergleichsstudien	72
6.9	Prozentualer Anteil der Frauen in Vergleichsstudien, die Hormone im Rahmen ei- ner Hormonersatztherapie einnehmen	73
6.10	Prozentualer Anteil der Probanden in der GISELA Studie und in Vergleichsstudi- en, die Nährstoffsupplemente einnehmen	74

A.1	Teilnehmer der GISELA Studie in jedem Untersuchungsjahr	129
A.2	Bisher identifizierte mögliche Einflussfaktoren des Hcys	130
A.3	Konzentrationen der Standards der Vitamin-B ₁₂ - und Folat-Bestimmung	143
A.4	Homocystein-Spiegel in den fünf Untersuchungsjahren im Kollektiv für die longi- tudinale Analyse	173
A.5	Einfluss des Vitamin-C-Spiegels auf den Hcys im Altersverlauf (drei Messzeitpunkte)	174
A.6	Einfluss der β -Carotin-Zufuhr auf den Hcys im Altersverlauf (drei Messzeitpunkte)	174
A.7	Einteilung Erwachsener nach BMI	175
A.8	Grenzwerte für einen adäquaten Versorgungsstatus mit den aufgeführten Vitaminen und Selen	176
A.9	Grenzwerte für Serum-Kreatinin und eGFR als Marker für eine chronische Nieren- insuffizienz	177
A.10	Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr für Erwachsene von 65 Jahren und älter . .	177
A.11	Beschreibung der Kollektive der Vergleichsstudien in der Diskussion	178

Abbildungsverzeichnis

2.1	Homocystein-Metabolismus beim Menschen	4
5.1	Einfluss des Serum-Folats auf den Hcys im Altersverlauf	49
5.2	Einfluss des Plasma-Vitamin-C auf den Hcys im Altersverlauf	50
5.3	Einfluss der β -Carotin-Zufuhr auf den Hcys im Altersverlauf	55
A.1	Fragebogen	150
A.2	Einfluss des Alters auf den Hcys in den Untersuchungsjahren 1996, 1998 und 2002	162
A.3	Einfluss des Serum-Vitamin-B ₆ auf den Hcys in den Untersuchungsjahren 1997, 1998 und 2002	163
A.4	Einfluss des Serum-Vitamin-B ₁₂ auf den Hcys in allen Untersuchungsjahren	163
A.5	Einfluss des Serum-Folats auf den Hcys in den Untersuchungsjahren 1997, 1998, 2002 und 2006	164
A.6	Einfluss des Plasma-Vitamin-C auf den Hcys in den Untersuchungsjahren 1998 und 2006	164
A.7	Einfluss des Plasma- α -Tocopherols auf den Hcys in den Untersuchungsjahren 1997 und 1998	165
A.8	Einfluss des Plasma- β -Carotins auf den Hcys in den Untersuchungsjahren 1997, 1998 und 2002	165
A.9	Einfluss des Plasma-Selens auf den Hcys in den Untersuchungsjahren 1997 und 2002	166
A.10	Einfluss der eGFR auf den Hcys in den Untersuchungsjahren 2002 und 2006	166
A.11	Einfluss des Serum-Kreatinins auf den Hcys in den Untersuchungsjahren 2002 und 2006	167
A.12	Einfluss der Vitamin-B ₆ -Zufuhr auf den Hcys im Untersuchungsjahr 1997	167
A.13	Einfluss der Folatezufuhr auf den Hcys im Untersuchungsjahr 1997	168
A.14	Einfluss der Riboflavinzufuhr auf den Hcys im Untersuchungsjahr 1997	168
A.15	Einfluss der Vitamin-C-Zufuhr auf den Hcys in den Untersuchungsjahren 1997 und 2006	169
A.16	Einfluss der Vitamin-E-Zufuhr auf den Hcys im Untersuchungsjahr 1997	169
A.17	Einfluss der β -Carotin-Zufuhr auf den Hcys in den Untersuchungsjahren 1997, 2002 und 2006	170
A.18	Einfluss der Ballaststoffzufuhr auf den Hcys im Untersuchungsjahr 1997	170
A.19	Einfluss der Methioninzufuhr auf den Hcys im Untersuchungsjahr 1997	171
A.20	Einfluss der Omega-3-Fettsäurezufuhr auf den Hcys im Untersuchungsjahr 1997	171
A.21	Einfluss des Serum-Kreatinins auf den Hcys im Altersverlauf	175

Abkürzungsverzeichnis

β	standardisierter Regressionskoeffizient
ad	addiere; auffüllen auf... mit...
aqua dest.	aqua destillata = destilliertes Wasser
b	nicht standardisierter Regressionskoeffizient
BMI	Body Mass Index
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
eGFR	estimated glomerular filtration rate; geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
F	Frau/en
FAD	Flavinadenindinukleotid
GEDA	Telefonischer Gesundheitssurvey „Gesundheit in Deutschland aktuell“ des Robert-Koch-Institutes
GEM	Ginkgo Evaluation of Memory Study
GISELA Studie	Giessener Senioren Langzeitstudie
Hcy	Homocystein
Hcys	Plasma-Homocystein-Spiegel
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
J	Jahre
log	logarithmiert
M	Mann/Männer
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease study
MW	Mittelwert
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NVS II	Nationale Verzehrsstudie II
P	Signifikanzniveau
PLP	Pyridoxal-5'-Phosphat
r	Rangkorrelationskoeffizient
r^2	Bestimmtheitsmaß
SBD-F	Ammonium-7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazol-4-sulfonat
SE	Standardfehler
t	Testwert aus <i>t</i> -Test der Regressionsanalyse
UL	tolerable upper intake level
WHO	World Health Organization
WHR	Waist-Hip-Ratio

1 Einleitung

Hohe Plasma-Homocystein-Spiegel (Hcys) wurden in den letzten Jahrzehnten vermehrt mit diversen Erkrankungen, wie z. B. kardiovaskulären und neurodegenerativen Erkrankungen, in Verbindung gebracht (Castro et al. 2006, Schalinske und Smazal 2012). Bisher ist ungeklärt, ob ein hoher Hcys das Risiko für diese Erkrankungen erhöht oder ob er lediglich ein Biomarker für metabolische Veränderungen, wie sie bei diesen Erkrankungen vorliegen, darstellt (Schalinske und Smazal 2012). Zudem konnten Interventionsstudien zur Senkung des v. a. kardiovaskulären Risikos bisher keine Risikominderung durch Reduktion des Hcys erzielen (Bønaa et al. 2006, Lonn et al. 2006, McMahon et al. 2006, Smith et al. 2010, Toole et al. 2004).

Zur Senkung des Erkrankungsrisikos (v. a. für kardiovaskuläre Erkrankungen) wurden in den Interventionsstudien bisher fast ausschließlich die drei B-Vitamine Folat, Vitamin B₁₂ und Vitamin B₆ untersucht. Diese Vitamine sind von Bedeutung für den Homocystein-Metabolismus und sind die am besten untersuchten Einflussfaktoren des Hcys (Jacques et al. 2001).

Weitere bekannte Einflussfaktoren des Hcys sind das Alter, das Geschlecht, genetische Aspekte und die Nierenfunktion (Jacques et al. 2001, Refsum et al. 2004). Bisher unzureichende Untersuchungen gibt es auch zum Einfluss des Hormonstatus, der Proteinzufuhr, des Kaffee-, Alkohol- und Tabakkonsums sowie zum Einfluss von antioxidativen Vitaminen und Selen (Angelova et al. 2008, Konstantinova et al. 2007, Refsum et al. 2004).

Da die Supplementation der drei B-Vitamine in den Interventionsstudien bisher keine Verringerung des Erkrankungsrisikos erzielen konnte, ist eine weitere umfassende Ermittlung und Erforschung der Einflussfaktoren und deren Auswirkungen auf den Hcys, z. B. auch während verschiedener Lebensphasen, im Hinblick auf mögliche Strategien zur Prävention wünschenswert.

Neben der unzureichenden Erfassung der relevanten Einflussfaktoren des Hcys ist bisher auch ungeklärt, ob der beobachtete Anstieg des Hcys mit zunehmendem Alter auf Veränderungen der Einflussfaktoren zurückzuführen ist oder ob dieser per se einen Alterseffekt darstellt und ggf. durch die Einflussfaktoren modifiziert wird. Diesen Fragen kann mit longitudinalen Studien mit Messwiederholung nachgegangen werden. Daneben können Langzeitbeobachtungen auch Hinweise darüber liefern, ob die bisher in einzelnen Querschnittstudien beobachteten Zusammenhänge, mit teilweise inkonsistenten Ergebnissen hinsichtlich der in Frage kommenden Einflussfaktoren, als robust anzusehen sind oder Zufallsbefunde zu einem bestimmten Zeitpunkt darstellen.

Bisher gibt es lediglich eine Studie, die bei Senioren¹ mittels einer longitudinalen Analyse den Einfluss von Lebensstilfaktoren auf die Veränderung des Hcys über die Zeit untersucht hat (unter Einbezug des Alters und des Geschlechts als Confounder) (Nurk et al. 2004). Die Autoren beobachteten über einen Zeitraum von sechs Jahren einen mäßigen Einfluss des Folat- und Vitamin-B₁₂-Spiegels, der Einnahme von Vitaminsupplementen und des Tabakkonsums auf die Veränderungen des Hcys.

Fragestellungen

In Anbetracht fehlender Langzeitstudien sollen in dieser Arbeit folgende Fragestellungen bearbeitet werden:

1. Welche Variablen sind die relevanten Einflussfaktoren des Hcys?
2. Wie groß ist der Einfluss der relevanten Faktoren auf den Hcys?
3. Wie stark ist der Anstieg des Hcys während des Alterns?
4. Sind Veränderungen der Einflussfaktoren Ursache für den Anstieg des Hcys während des Alterns oder führt das Altern per se zu dem Anstieg (Alterseffekt)?
5. Wird der mögliche Alterseffekt durch die Einflussfaktoren modifiziert?
6. Sind die beobachteten Zusammenhänge der Einflussfaktoren mit dem Hcys robust oder Zufallsbefunde zu einzelnen Zeitpunkten?

Zur Beantwortung dieser Fragestellungen werden Langzeitdaten mit Messwiederholung der Giessener Senioren Langzeitstudie (GISELA Studie) aus einem Zeitraum von zehn Jahren ausgewertet. In einer Querschnittsanalyse und anschließenden longitudinalen Analyse werden folgende Variablen als potenzielle Einflussfaktoren berücksichtigt: Alter; Geschlecht; geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR=estimated glomerular filtration rate) bzw. Serum-Kreatinin (als Parameter für die Nierenfunktion); Folat, Vitamin B₁₂, Vitamin B₆, Vitamin C, Vitamin E und β -Carotin (jeweils als Serum- oder Plasmaspiegel, Zufuhr und Supplement); Selen (Plasmaspiegel und Supplement); Riboflavin-, Ballaststoff-, Methionin- und Omega-3-Fettsäurezufuhr; Body Mass Index (BMI); Waist-Hip-Ratio (WHR); Kaffee-, Schwarztee-, Alkohol- und Tabakkonsum sowie Hormoneinnahme.

¹In der vorliegenden Arbeit wird durchgängig die männliche Form von Senioren, Probanden, Teilnehmer etc. verwendet. Diese Form bezieht sich sowohl auf Frauen als auch auf Männer. Sie wurde lediglich zur einfacheren Lesbarkeit gewählt.

2 Literaturübersicht zu Homocystein

Homocystein ist eine schwefelhaltige Aminosäure, die im Jahre 1932 entdeckt wurde (Selhub 1999, Stipanuk 2006). In den 1990er Jahren wurde ein Zusammenhang zwischen dem Anstieg des Hcys und einem steigenden Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Neuralrohrdefekte beobachtet (Clarke et al. 1991, Robinson et al. 1994, Steegers-Theunissen et al. 1994, Wouters et al. 1993).

Biochemie

Homocystein kann in drei Formen vorliegen: in der reduzierten Form (Thiolform), der freien oxidierten Form (Disulfid) und der proteingebundenen (oxidierten) Form. Die reduzierte Form enthält im Gegensatz zur oxidierten Form eine freie Thiolgruppe (Hcy-SH). In der freien oxidierten Form bildet Homocystein ein Disulfid, entweder mit einem zweiten Homocystein-Molekül (Hcy-SS-Hcy = Homocystin) oder mit einem anderen Thiol, z. B. Cystein (R-SS-Hcy). In der proteingebundenen Form ist Homocystein mit einer Disulfidbrücke an thiolhaltige Plasmaproteine, wie z. B. Albumin, gebunden. Intrazellulär finden sich nur geringe Konzentrationen an hauptsächlich reduziertem Homocystein. Im Plasma liegt es überwiegend oxidiert vor, und zwar vor allem in der proteingebundenen Form mit Albumin ($\sim 70\%$) und in der Disulfid-Form mit Cystein ($\sim 30\%$). In der reduzierten Form tritt es im Plasma nur in Spuren auf ($\sim 1\%$) (Mansoor et al. 1992, Stipanuk 2006, Togawa et al. 2000, Ueland et al. 1996).

Metabolismus

Homocystein wird nur in unbedeutenden Mengen über die Nahrung aufgenommen. Die Zufuhrmenge wird auf $400-700\ \mu\text{g}/\text{d}$ geschätzt, wobei mögliche Quellen z. B. Weißbrot, Käse, Schweineleber oder Thunfisch darstellen können (Pexa et al. 2008).

Eine bedeutendere Rolle stellt die endogene Synthese von Homocystein durch Demethylierung von Methionin dar. Dabei wird Methionin durch das Enzym Methionin-Adenosyltransferase durch Übertragung eines Adenosyl-Restes zu S-Adenosylmethionin umgewandelt. Unter Abgabe einer Methylgruppe entsteht aus S-Adenosylmethionin S-Adenosylhomocystein, woraus durch Abspaltung von Adenosin Homocystein entsteht (Enzym Adenosylhomocysteinase) (siehe Abb. 2.1) (Castro et al. 2006, Finkelstein und Martin 1986).

Der Abbau von Homocystein kann über zwei Wege erfolgen: die Transsulfurierung zu Cystein (nur in Leber und Niere möglich) und die Remethylierung zu Methionin (in allen Zellen möglich). Bei der Transsulfurierung wird die Thiolgruppe des Homocysteins mit Hilfe

des Enzyms Cystathionin- β -Synthase auf Serin übertragen, wodurch Cystathionin entsteht. In einem zweiten Schritt entstehen Cystein und α -Ketobutyrat durch das Enzym Cystathionase. Beide Enzyme benötigen Pyridoxal-5'-Phosphat (PLP) als Cofaktor (siehe Abb. 2.1) (Castro et al. 2006, Stipanuk 2006).

Für die Remethylierung von Homocystein zu Methionin ist die Übertragung einer Methylgruppe auf Homocystein nötig. Diese Methylgruppe kann von Methyltetrahydrofolat (mittels Methioninsynthase; benötigt Vitamin B₁₂ als Cofaktor) oder von Betain (mittels Betain-Homocystein-Methyltransferase; nur in Leber, Niere und Augenlinsen vorhanden) auf Homocystein übertragen werden (siehe Abb. 2.1) (Stipanuk 2006).

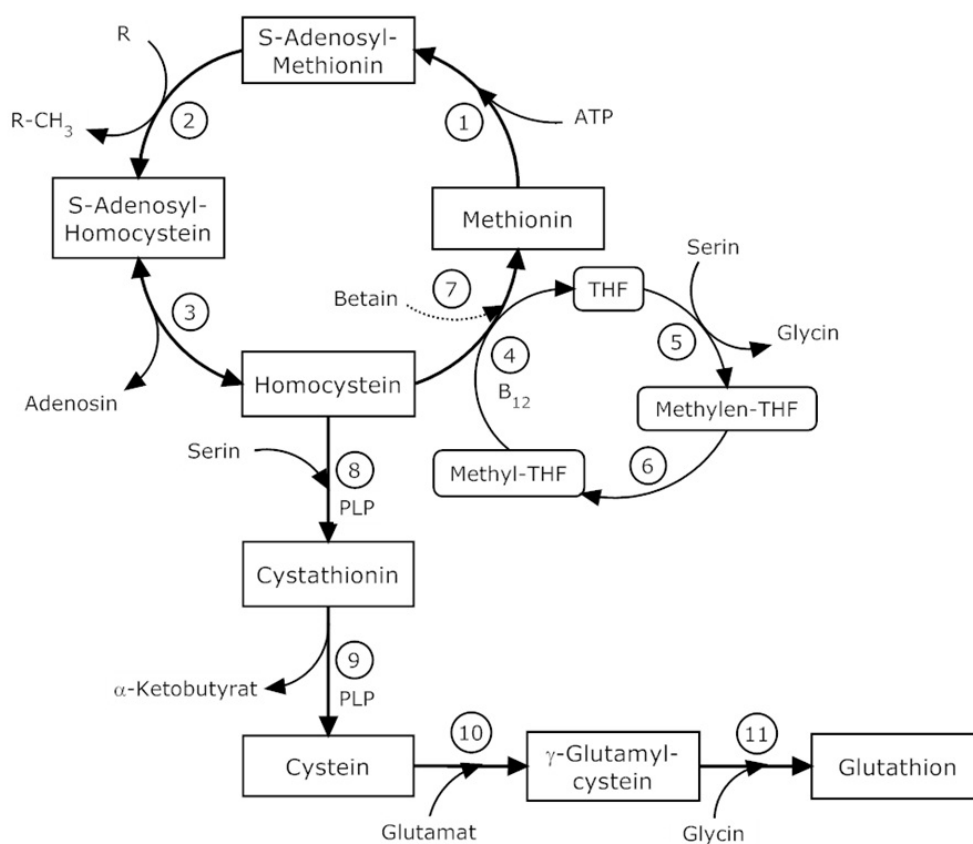


Abb. 2.1: Homocystein-Metabolismus beim Menschen. Involvierte Enzyme: 1) Methionin-Adenosyltransferase; 2) Methyltransferasen (z. B. Glycin-N-Methyltransferase); 3) Adenosylhomocysteinase; 4) Methioninsynthase; 5) Serin-Hydroxymethyltransferase; 6) Metylentetrahydrofolat-Reduktase; 7) Betain-Homocystein-Methyltransferase; 8) Cystathionin- β -Synthase; 9) Cystathionase; 10) Glutamatcysteinligase; 11) Glutathionsynthase. B₁₂ = Vitamin B₁₂; PLP = Pyridoxal-5'-Phosphat; THF = Tetrahydrofolat. Modifiziert nach Mosharov et al. (2000) und Stolzenberg-Solomon et al. (1999)

Exkretion

Die renale Ausscheidung von extrazellulärem Homocystein ist limitiert, da es im Plasma hauptsächlich proteingebunden vorliegt. Im Urin werden daher nur etwa 3 – 10 $\mu\text{mol/d}$ ausgeschieden (Refsum et al. 1985). Höhere Homocystein-Konzentrationen im Urin deuten daher auf sehr hohe Hcys und auf einen angeborenen Defekt im Homocystein-Metabolismus hin (Stipanuk 2006).

Hyperhomocysteinämie und Einflussfaktoren

Der Grenzwert für eine Hyperhomocysteinämie wird in den meisten Studien uneinheitlich definiert. In den Studien von Bostom et al. (1995)¹ und Dalery et al. (1995)² wurden durch Verwendung der 90. Perzentile Hcys zwischen 14 und 16 $\mu\text{mol/L}$ als Indikatoren für eine Hyperhomocysteinämie gewählt. Amores-Sánchez und Medina (2000) und Eikelboom et al. (1999) legten in ihren Review-Artikeln 15 $\mu\text{mol/L}$ als Grenzwert fest. An diesem Grenzwert orientiert sich auch die vorliegende Untersuchung, da dieser Wert am häufigsten in Studien verwendet wird.

Hohe Hcys können aus einer erhöhten Syntheserate (Demethylierung), einer verringerten Abbaurate (Transsulfurierung, Remethylierung) oder einer verringerten renalen Exkretion von Homocystein resultieren (Stipanuk 2006).

Die nachfolgende Tabelle (Tab. 2.1) zeigt die bisher identifizierten potenziellen Einflussfaktoren des Hcys und die jeweiligen Hypothesen zu den zu Grunde liegenden Mechanismen der beobachteten Assoziationen. In Tab. A.2 im Anhang S. 130 ist die bisherige Studienlage zu den erwähnten Einflussfaktoren und ihrer Wirkung auf den Hcys zusammengefasst.

Weitere Einflussfaktoren auf den Hcys sind angeborene Defekte des Homocysteinstoffwechsels (Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR)-Mangel durch Punktmutation (677C \rightarrow T); Fehlen der Cystathionin- β -Synthase-Aktivität) und die Einnahme von Medikamenten, v. a. von Antagonisten der drei B-Vitamine. In der vorliegenden Untersuchung werden genetische Aspekte nicht berücksichtigt.

¹Bostom et al. 1995: USA, Populationsstudie, 274 Probanden, 40 – 59 Jahre, Hcys: 9,6 $\mu\text{mol/L}$ (Werte sind Mittelwerte (MW))

²Dalery et al. 1995: Kanada, Querschnittsstudie, 584 gesunde Probanden und 150 Probanden mit koronarer Herzkrankung, < 60 Jahre, Hcys: 7,6 – 12,0 $\mu\text{mol/L}$ (Werte sind MW)

Tab. 2.1: Potenzielle Einflussfaktoren des Hcys und Hypothesen zu den jeweiligen Mechanismen

Einflussfaktor	Mechanismen	Quellenverweise
Alter	Abnahme der Nierenfunktion, evtl. reduzierte Aktivität der Cystathionin- β -Synthase und evtl. inadäquate Vitaminzufuhr im höheren Alter führen zu höheren Hcys	Ganji und Kafai (2003); Schneede et al. (2000)
Nierenfunktion (eGFR bzw. Kreatinin-Spiegel)	evtl. führt ein eingeschränkter Homocystein-Metabolismus in der Niere bei eingeschränkter Nierenfunktion zu höheren Hcys	Bostom und Lathrop (1997); Gale et al. (2001); Lin et al. (2007)
Geschlecht	höherer Östrogenspiegel bei Frauen führt zu niedrigeren Hcys	Schneede et al. (2000); Dierkes et al. (2001); Morris et al. (2000)
Folat	Remethylierung von Homocystein zu Methionin ist folatabhängig	Ganji und Kafai (2003); Stipanuk (2006)
Vitamin B ₁₂	Remethylierung von Homocystein zu Methionin ist Vitamin-B ₁₂ -abhängig	Stipanuk (2006)
Vitamin B ₆	Transsulfurierung des Homocysteins zu Cystein ist PLP-abhängig	Stipanuk (2006)
Vitamin C	ein hoher Vitamin-C-Status führt evtl. durch den Schutz des Folates vor Oxidation zu niedrigeren Hcys	Fuchs et al. (2001); Vilter et al. (1963)
Vitamin E	Mechanismen sind nicht geklärt	–
β -Carotin	Mechanismen sind nicht geklärt	–
Selen	bei Selendefizit zeigte sich bei Ratten eine Beeinträchtigung von Enzymen, die in den Homocystein-Metabolismus involviert sind (Betain-Homocystein-Methyltransferase, Glycin-N-Methyltransferase und Glutamacysteinligase)	Uthus et al. (2002); Uthus und Ross (2007)
Ballaststoffe	Mechanismen sind nicht geklärt; evtl. ist der Effekt lediglich auf andere, in ballaststoffreichen Lebensmitteln enthaltene Nährstoffe zurückzuführen (z. B. Folat)	Jensen et al. (2006); Senser et al. (2004)
Riboflavin	Flavinadenindinukleotid (FAD) ist ein Cofaktor der Methylentetrahydrofolat-Reduktase	Castro et al. (2006); Wolters et al. (2005)
Methionin	durch Demethylierung von Methionin entsteht Homocystein	Ditscheid et al. (2005)
Omega-3-Fettsäuren	evtl. führt ein hoher Omega-3-Fettsäuren-Spiegel zu einer Modulation der Genexpression in Enzymen, die am Homocystein-Metabolismus beteiligt sind	Berstad et al. (2007)

wird auf der folgenden Seite fortgesetzt

Einflussfaktor	Mechanismen	Quellenverweise
BMI und WHR	evtl. führt Insulinresistenz bei abdominaler Adipositas zu erhöhten Hcys	Lin et al. (2008)
Hormoneinnahme (Östrogene)	siehe Geschlecht	
Alkoholkonsum	evtl. führt ein hoher Alkoholkonsum zu höheren Hcys durch eine Verringerung des Folat-, Vitamin-B ₁₂ - und Vitamin-B ₆ -Status und durch eine Hemmung der Methioninsynthese durch Acetaldehyd	Ganji und Kafai (2003)
Tabakkonsum	evtl. führt der Tabakkonsum zu höheren Hcys durch eine Verringerung des Folat-, Vitamin-B ₁₂ - und Vitamin-B ₆ -Status	Ganji und Kafai (2003)
Kaffeeconsum	evtl. führt der Kaffeeconsum zu höheren Hcys durch eine Verringerung des Folat-, Vitamin-B ₁₂ - und Vitamin-B ₆ -Status	Chrysohoou et al. (2004)
Schwarzteeconsum	siehe Kaffee; allerdings führt nur ein sehr hoher Schwarzteeconsum zu steigenden Hcys; ein moderater Schwarzteeconsum führt eher zu niedrigeren Hcys, was möglicherweise auf einen insgesamt günstigeren Lebensstil der Schwarzteeconsumenten zurückzuführen ist	Nygård et al. (1997)

3 Giessener Senioren Langzeitstudie

Die GISELA Studie ist eine seit 1994 laufende, prospektive Kohortenstudie zum Ernährungs- und Gesundheitsstatus von Giessener Senioren im Verlauf des Alterns. Erhoben werden Daten zum Energieumsatz, zur Anthropometrie und zur Körperzusammensetzung sowie zum Lebensmittelverzehr und der daraus resultierenden Energie- und Nährstoffzufuhr. Zusätzlich werden biochemische Parameter (z. B. der Vitamin- und Antioxidantienstatus, der Hcys, der Selen- und Kreatininspiegel), Daten zum Ernährungsverhalten, zum Genussmittelkonsum, zu Erkrankungen, zur Medikamenten- und Nährstoffsupplement-Einnahme sowie soziodemographische und -ökonomische Daten erfasst. Von 1994 bis 1998 wurden die Daten in jährlichem und seit dem Jahr 2000 in zweijährlichem Abstand erhoben.

Die Voraussetzungen für die Teilnahme an der GISELA Studie sind ein Mindestalter von 60 Jahren, körperliche Mobilität und ein Wohnsitz in Giessen oder der näheren Umgebung. Von 1994 bis 2006 nahmen insgesamt 587 Probanden an der GISELA Studie teil, davon 416 Frauen und 171 Männer. Das GISELA-Kollektiv wurde nicht nach repräsentativen Kriterien ausgewählt, da der Untersuchungsschwerpunkt der Studie auf der Beobachtung von Veränderungen des Ernährungs- und Gesundheitsstatus im Verlauf des Alterns liegt.

Alle Untersuchungen, die direkt an den Probanden vorgenommen werden, erfolgen im Institut für Ernährungswissenschaft der Justus-Liebig-Universität Giessen. Die Senioren kommen zwischen Juli und Oktober morgens zwischen 7 und 11 Uhr nüchtern in das Institut.

Das Forschungsvorhaben wurde von der Ethik-Kommission am Fachbereich Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Giessen geprüft und ohne Einwände genehmigt.

Weiterführende Informationen zur Studie finden sich in den Arbeiten von Lührmann (1999) und Herbert (2000).

4 Methoden

4.1 Blutanalysen

4.1.1 Blutprobengewinnung und -aufbereitung

Den Studienteilnehmern wurde morgens im Nüchternzustand dreimal 10 ml venöses Blut in je ein unbeschichtetes, ein EDTA-(Ethyldiamintetraessigsäure-)beschichtetes und ein heparinbeschichtetes Röhrchen entnommen. Das Heparin- und EDTA-Blut wurde nach der Abnahme 10 Min. auf Eis gekühlt, während das Vollblut 10 Min. bei Zimmertemperatur gelagert wurde. Im Anschluss wurden alle Blutproben 10 Min. bei $1200 \times g$ zentrifugiert. Nach Abtrennung der Blutzellen wurde das gewonnene Plasma bzw. Serum in Eppendorf-Reaktionsgefäße pipettiert und bis zur Analyse bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt.

Die detaillierte Beschreibung der nachfolgenden Analysemethoden befindet sich im Anhang ab S. 139.

4.1.2 Homocystein im Plasma

Die Bestimmung von Homocystein im Plasma erfolgte mit der HPLC-(High Performance Liquid Chromatography-)Methode mit Fluoreszenzdetektion nach Ubbink et al. (1991) in modifizierter Weise. Die Methode geht auf Araki und Sako (1987) zurück. Bei dieser Methode kommt es zur Reduktion aller im Plasma vorliegenden Thiolverbindungen durch Zugabe von Tributylphosphin-Lösung. Danach erfolgt eine Derivatisierung mit SBD-F (Ammonium-7-fluorbenzo-2-oxa-1,3-diazol-4-sulfonat) und im Anschluss eine chromatografische Auftrennung und Fluoreszenzdetektion.

Die Wiederfindungsrate wurde durch Messen einer Probe mit bekannter Homocystein-Konzentration und Vergleich der gemessenen mit den erwarteten Konzentrationen ermittelt. Die Wiederfindungsrate betrug bei 5, 10 bzw. $20\text{ }\mu\text{mol/L}$ Homocystein 98,8 %, 96,0 % und 94,7 %.

Zur Qualitätskontrolle der Homocystein-Bestimmungen wurden die Variationskoeffizienten der Präzision in der Serie (zehn Messwiederholungen) und von Tag zu Tag ermittelt. Der Variationskoeffizient der Präzision in der Serie lag von 1996 bis 2006 zwischen 1,2 und 1,9 % und der Variationskoeffizient von Tag zu Tag zwischen 1,0 und 3,3 %. Wenn der Betrag der Abweichung zwischen den jeweiligen Doppelbestimmungen über dem 2,5-fachen des Variationskoeffizienten lag, wurde die Messung der Probe wiederholt.

4.1.3 Vitamin B₆ im Serum

Vitamin B₆ (PLP) wurde im Serum mit der HPLC-Methode mit Fluoreszenzdetektion modifiziert nach Zempleni et al. (1992) analysiert. Die Grundlage hierzu ist die Umwandlung von PLP in seine Cyanhydrinform durch Kaliumcyanid, welche nach chromatografischer Trennung mit Fluoreszenzdetektion erfasst wird.

Der Variationskoeffizient der Präzision in der Serie (zehn Messwiederholungen) lag zwischen 1,0 und 5,5 %, der Variationskoeffizient von Tag zu Tag zwischen 1,2 und 5,8 % (je von 1996 bis 2006). Wenn der Betrag der Abweichung zwischen den jeweiligen Doppelbestimmungen über dem 2,5-fachen des Variationskoeffizienten lag, wurde die Messung der Probe wiederholt.

4.1.4 Vitamin B₁₂ und Folat im Serum

Vitamin B₁₂ und Folat wurden im Serum mit dem SimulTRAC-SNB Radioassay Kit der Firma ICN Biomedicals (später MP Biomedicals), Eschwege, bestimmt (MP Biomedicals 2008). Bei diesem kompetitiven Proteinbindungsassay binden Vitamin B₁₂ und Folat spezifisch an das jeweilige Bindungsprotein und konkurrieren dabei mit den entsprechenden radioaktiven Analoga um die begrenzte Anzahl von Bindungsstellen. Dadurch wird die Menge an gebundenem radioaktivem Vitamin B₁₂ bzw. Folat reduziert. Die Menge an gebundener Radioaktivität ist demnach umgekehrt proportional zur Konzentration in der Serumprobe.

Die Analyse von Vitamin B₁₂ und Folat im Serum erfolgte in den Laboratorien des Strahlencentrums der Zentralen Biotechnischen Betriebseinheit der Justus-Liebig-Universität Giessen.

Daten zur Präzision und Wiederholbarkeit können der Anleitung zum Testkit entnommen werden (MP Biomedicals 2008). In den Jahren 1996 bis 2006 lag der Variationskoeffizient von Tag zu Tag für Vitamin B₁₂ zwischen 13,4 und 22,9 % und für Folat zwischen 5,4 und 10,4 %. Wenn der Betrag der Abweichung zwischen den jeweiligen Doppelbestimmungen über dem 2,5-fachen des Variationskoeffizienten lag, wurde die Messung der Probe wiederholt.

4.1.5 Vitamin C im Plasma

Vitamin C (Ascorbinsäure) wurde in einer kupferkatalytischen Reaktion zu Dehydroascorbinsäure oxidiert, mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin umgesetzt und photometrisch bestimmt (Lowry et al. 1943).

Der Variationskoeffizient der Präzision in der Serie lag zwischen 0,9 und 4,1 % (von 1996 bis 2004) bzw. die Präzision von Tag zu Tag im Jahr 2006 bei 3,7 % .

4.1.6 Vitamin E im Plasma

Vitamin E wurde als α -Tocopherol im Plasma mit HPLC-Methode mit fluorimetrischer Detektion analysiert. Prinzip der Methode ist eine Abtrennung des hexanextrahierbaren α -Tocopherols durch Adsorption an Kieselgel (Si-60) und anschließende fluorimetrische Detektion (Vuilleumier et al. 1983).

Der Variationskoeffizient der Präzision in der Serie lag im Jahr 2006 bei 1,4 % und der Variationskoeffizient von Tag zu Tag bei 2,3 %.

4.1.7 β -Carotin im Plasma

Die Bestimmung von β -Carotin erfolgte im Plasma mit der HPLC-Methode mit UV-Detektion. Hierbei kommt es zu einer Abtrennung des hexanextrahierbaren β -Carotins durch Adsorption an Kieselgel und anschließender photometrischer Detektion (Vuilleumier et al. 1983).

Der Variationskoeffizient der Präzision in der Serie lag im Jahr 2006 bei 2,1 %, der Variationskoeffizient von Tag zu Tag bei 4,8 %.

4.1.8 Selen im Plasma

Selen wurde im Plasma mit elektrothermaler Atomabsorptions-Spektralphotometrie bestimmt, wobei eine Zeeman-Untergrundkompensation und die Anwendung eines Matrixmodifizierers für eine störungsfreie Bestimmung erforderlich sind (Perkin Elmer 1984).

Der Variationskoeffizient der Präzision von Tag zu Tag lag zwischen 5,5 und 16,0 % (von 1996 bis 2006).

4.1.9 Kreatinin im Serum

Kreatinin wurde im Serum mit kinetischem Farbttest nach Jaffé bestimmt (Seelig und Wüst 1969, modifiziert nach Popper et al. 1937). Dabei bildet Kreatinin mit Pikrinsäure im alkalischen Medium einen rot gefärbten Kreatinin-Pikrat-Komplex. Die Absorption der Lösung ist in einem gewissen Bereich proportional zur Kreatininkonzentration.

Der Variationskoeffizient der Präzision von Tag zu Tag lag im Jahr 2002 bei 3,2 % und im Jahr 2006 bei 3,4 %.

4.2 Nierenfunktion

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Abschätzung der Nierenfunktion die eGFR aus der Serum-Kreatinin-Konzentration nach der vereinfachten MDRD-Formel berechnet (Levey et al. 1999, Levey et al. 2000):

$$eGFR (mL/min/1,73 m^2) = 186 \cdot \text{Kreatinin (mg/dL)}^{-1,154} \cdot \text{Alter (J)}^{-0,203} \cdot (0,742 \text{ wenn } F)$$

mit: J = Jahre; F = Frau

Die glomeruläre Filtrationsrate repräsentiert das Volumen des Plasma-Ultrafiltrates, das die Glomeruli pro Zeiteinheit bilden (Schwartz und Furth 2007).

4.3 Anthropometrische Daten

Für die Berechnung des BMI wurde das Körpergewicht mit einer geeichten elektronischen Waage der Marke Seca (Vogel & Halke, Frankfurt) auf 0,5 kg genau bestimmt. Die Probanden wurden leicht bekleidet und ohne Schuhe gewogen, wobei für die Kleidung anschließend 0,5 bis 1 kg subtrahiert wurde.

Die Körpergröße wurde im Stehen mit nach vorne gerichtetem Blick mittels der in der Waage integrierten geeichten Teleskopmesslatte auf 0,5 cm genau erfasst.

Die Berechnung des BMI erfolgte nach folgender Formel:

$$BMI (kg/m^2) = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße (m)}^2$$

Die WHR wurde aus dem Taillen- und dem Hüftumfang berechnet, welche bei den Probanden mit einem Maßband mit 0 – 150-cm-Messbereich (Firma Prym) bei dünner Bekleidung auf 1 cm genau bestimmt wurde.

Der Taillenumfang wurde an der engsten Stelle zwischen der untersten Rippe und dem Beckenkamm gemessen. Die Messung des Hüftumfanges erfolgte über der breitesten Stelle des Gesäßes auf Höhe des Trochanter majors.

Für die Berechnung der WHR wurde folgende Formel verwendet:

$$WHR = \text{Taillenumfang (cm)} / \text{Hüftumfang (cm)}$$

4.4 Nährstoffzufuhr

Die Nährstoffzufuhr wurde mit einem 3-Tage-Schätzprotokoll erfasst, das für die GISELA Studie entwickelt und validiert wurde (Lührmann 1999). Das Protokoll enthält 146 Lebensmittelitems, die in 16 Lebensmittelgruppen unterteilt sind. Für jedes Lebensmittelitem sind die haushaltsüblichen Portionsgrößen sowie das dazugehörige Portionsgewicht vorgegeben. Die Probanden wurden gebeten, an drei aufeinander folgenden Tagen (Sonntag, Montag und Dienstag) die Mengen aller verzehrten Lebensmittel direkt nach dem Konsum zu notieren.

Die Nährstoffzusammensetzung der Lebensmittelitems wurde mit Hilfe des Bundeslebensmittelschlüssels II.3 (Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Berlin) (Dehne et al. 1999) kalkuliert. Die Nährstoffzufuhr wurde als individueller Mittelwert der protokollierten drei Tage berechnet.

In der vorliegenden Arbeit wurden nur diejenigen Nährstoffe bzw. Nahrungsbestandteile berücksichtigt, die nach gegenwärtigem Stand der Literatur einen Einfluss auf den Hcys haben bzw. haben könnten. Die berücksichtigten Nährstoffe bzw. Nahrungsbestandteile aus der Lebensmittelaufnahme sind in Tab. 4.2 (siehe S. 16) aufgeführt.

4.5 Genussmittelkonsum, Nährstoffsupplement-Einnahme, Krankheiten und Medikamenteneinnahme

Daten zum Kaffee-, Schwarztee-, Alkohol- und Tabakkonsum, zur Nährstoffsupplement-Einnahme sowie zu Erkrankungen, Hormon- und Medikamenteneinnahme wurden mit einem Fragebogen (siehe Abb. A.1 im Anhang S. 150) erfasst.

Für die Auswertung wurden die Antwortmöglichkeiten des Fragebogens in Gruppen zusammengefasst (Tab. 4.1, S. 14). Die berücksichtigten Nährstoffsupplemente sind in Tab. 4.2 (siehe S. 16) aufgeführt.

Unter dem Begriff Hormoneinnahme wurde die Einnahme von Östrogenen, Gestagenen und verwandten Wirkstoffen im Rahmen der postmenopausalen Hormonersatztherapie und darüber hinaus auch von anderen Hormonen verstanden.

Tab. 4.1: Gruppenbildung aus den Antwortmöglichkeiten des Fragebogens

Antwortmöglichkeit	Gruppenzuteilung
Schwarzteeconsum	
<ul style="list-style-type: none"> • Ich trinke keinen schwarzen Tee (1) • Weniger als 1 Tasse/d (2) • 1 – 2 Tassen/d (3) • 3 – 4 Tassen/d (4) • 5 Tassen/d und mehr (5) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ich trinke keinen schwarzen Tee (1) • Weniger als 1 Tasse/d (2) • 1 – 2 Tassen/d (3) • 3 Tassen/d und mehr (4 + 5)
Häufigkeit Alkoholkonsum	
<ul style="list-style-type: none"> • Nie (1) • Selten (2) • Mehrmals im Monat (3) • 1 – 2 mal pro Woche (4) • 3 – 4 mal pro Woche (5) • 5 – 6 mal pro Woche (6) • Täglich (7) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie (1) • Selten (2) • Mehrmals im Monat (3) • 1 – 2 mal pro Woche (4) • 3 – 4 mal pro Woche (5) • 5 mal pro Woche und öfter (6 + 7)
Tabakkonsumverhalten	
<ul style="list-style-type: none"> • Nein, ich habe nie geraucht (1) • Ich habe geraucht, rauche aber schon länger nicht mehr (2) • Ich habe geraucht, rauche aber seit dem Jahr... nicht mehr (3) • Ich rauche nur bei besonderen Gelegenheiten (4) • Ja, ich rauche (5) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nein, ich habe nie geraucht (1) • Ich habe früher geraucht (2 + 3) • Ja, ich rauche (4 + 5)
Dauer Tabakkonsum	
<ul style="list-style-type: none"> • Ich habe nie geraucht (1) • 1 – 5 Jahre (2) • 5 – 10 Jahre (3) • 10 – 20 Jahre (4) • 20 – 30 Jahre (5) • 30 Jahre und länger (6) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ich habe nie geraucht (1) • 1 – 10 Jahre (2 + 3) • 10 – 20 Jahre (4) • 20 Jahre und länger (5 + 6)
Menge Zigarettenkonsum	
<ul style="list-style-type: none"> • Ich habe nie geraucht (1) • Ich rauche nur bei besonderen Gelegenheiten (2) • 1 – 4 Stück pro Tag (3) • 5 – 14 Stück pro Tag (4) • 15 – 24 Stück pro Tag (5) • Mehr als 24 Stück pro Tag (6) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ich habe nie geraucht (1) • Ich rauche nur bei besonderen Gelegenheiten bzw. max. 4 Stück pro Tag (2 + 3) • 5 – 14 Stück pro Tag (4) • 15 – 24 Stück pro Tag und mehr (5 + 6)
Nährstoffsupplement-, Hormon- bzw. Medikamenteneinnahme	
<ul style="list-style-type: none"> • Keine (1) • Manchmal (2) • Regelmäßig (3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Einnahme (1) • Einnahme (2 + 3)

4.6 Statistische Kennzahlen und Testverfahren

Die Querschnittsanalysen erfolgten mit SPSS 15.0 bis 20.0 für Windows; die longitudinale Auswertung mit SAS 9.2 bzw. mit SPSS 20.0. Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten statistischen Verfahren sind in der Literatur ausführlich beschrieben (Bender et al. 2007a, Bender et al. 2007b, Bortz und Döring 2006, Brosius 2008, Cnaan et al. 1997, Köhler et al. 2007, Lange und Bender 2007, Littell et al. 1998, Littell et al. 2006).

Die in der Analyse berücksichtigten Einflussfaktoren (=unabhängige Variablen) des Hcys (=abhängige Variable) sind in Tab. 4.2 aufgeführt.

Im Jahr 1996 konnte die Variable Serum-Folat-Spiegel nicht in der Analyse berücksichtigt werden, da aus diesem Jahr keine verwertbaren Daten vorliegen.

Tab. 4.2: Analysierte Einflussfaktoren des Hcys

Metrische Variablen	Kategoriale Variablen
Alter (<i>J</i>)	Geschlecht
Anthropometrische Daten <ul style="list-style-type: none"> • BMI (kg/m^2) • WHR 	Genussmittelkonsum <ul style="list-style-type: none"> • Menge Kaffeekonsum • Menge Schwarzteeconsum • Häufigkeit Alkoholkonsum • Tabakkonsumverhalten • Dauer Tabakkonsum • Menge Zigarettenkonsum
Blutparameter <ul style="list-style-type: none"> • Serum-Vitamin-B₆-Spiegel ($nmol/L$) • Serum-Vitamin-B₁₂-Spiegel ($pmol/L$) • Serum-Folat-Spiegel ($nmol/L$) • Plasma-Vitamin-C-Spiegel ($\mu mol/L$) • Plasma-α-Tocopherol-Spiegel ($\mu mol/L$) • Plasma-β-Carotin-Spiegel ($\mu mol/L$) • Plasma-Selen-Spiegel ($\mu mol/L$) • eGFR ($mL/min/1,73 m^2$) bzw. Serum-Kreatinin-Spiegel (mg/dL) 	Hormon- und Nährstoffsupplement-Einnahme <ul style="list-style-type: none"> • Hormoneinnahme • B-Vitamin-Supplement-Einnahme • Vitamin-C-Supplement-Einnahme • Vitamin-E-Supplement-Einnahme • β-Carotin-Supplement-Einnahme • Selen-Supplement-Einnahme • Multivitamin-Supplement-Einnahme
Nährstoffzufuhr <ul style="list-style-type: none"> • Vitamin-B₁₂-Zufuhr ($\mu g/d$) • Vitamin-B₆-Zufuhr (mg/d) • Folatzufuhr¹ ($\mu g/d$) • Riboflavinzufuhr (mg/d) • Vitamin-C-Zufuhr (mg/d) • Vitamin-E-Zufuhr¹ (mg/d) • β-Carotin-Zufuhr (mg/d) • Ballaststoffzufuhr (g/d) • Methioninzufuhr (g/d) • Omega-3-Fettsäurezufuhr (g/d) 	

BMI = Body Mass Index; WHR = Waist-Hip-Ratio; eGFR = geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate

¹ Äquivalent

Für die Ermittlung der Ausschlusskriterien wurden Erkrankungen und Medikamente, die laut Literatur möglicherweise den Hcys beeinflussen, bezüglich ihrer Wirkung auf den Hcys des hier untersuchten Kollektivs geprüft. Dafür wurde jeweils die Gruppe der Probanden, die die jeweilige Erkrankung oder Medikation im Fragebogen angegeben hatten, und die Gruppe der Probanden, auf die die jeweilige Angabe nicht zutrifft, mit Hilfe des U-Tests nach Mann und Whitney auf Strukturgleichheit untersucht. Erkrankungen oder Medikationen, bei denen die Probanden einen signifikant verschiedenen Hcys hatten, im Vergleich zu den Probanden ohne diese Erkrankungen bzw. Medikationen, wurden als Ausschlusskriterien definiert.

Da die Plasma-Konzentrationen der lipophilen Vitamine α -Tocopherol und β -Carotin stark mit den Blutlipiden, insbesondere mit der Gesamt-Cholesterin-Konzentration, korrelieren und zudem die β -Carotin-Konzentration stark mit dem BMI korreliert, wurden die beiden Vitamine um die jeweiligen Störfaktoren adjustiert. Die Adjustierung erfolgte mit Hilfe der multiplen Regressionsanalyse mit Einschlussmethode, wobei der Vitamin-Spiegel jeweils als abhängige und die Störfaktoren als unabhängige Variablen eingesetzt wurden (Methode siehe Heseke et al. 1993).

A) Darstellung des Untersuchungskollektivs

Bei den metrischen Variablen wurden als statistische Kennzahlen der Median (und die 5–95er Perzentile) angegeben, da der Median weniger stark durch Ausreißer beeinflusst wird als das arithmetische Mittel. Als statistische Kennzahl der kategorialen Variablen wurde die relative Häufigkeit (%) verwendet. Unterschiede zwischen den Geschlechtern wurden bei den metrischen Variablen mit dem U-Test nach Mann und Whitney und bei den kategorialen Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson geprüft.

B) Ermittlung von Einflussfaktoren auf den Hcys

Als Vorbereitung für die longitudinale Auswertung wurde für jedes vorliegende Untersuchungsjahr zwischen 1996 und 2006 eine Querschnittsauswertung durchgeführt, um die relevanten Einflussfaktoren des Hcys zu ermitteln. Hierfür standen Daten aus den Jahren 1996, 1997, 1998, 2002 und 2006 zur Verfügung. Die Jahre 2000 und 2004 entfielen, da für diese Jahre keine Daten zum Hcys vorliegen.

Um mögliche Zusammenhänge der unabhängigen Variablen mit dem Hcys zu identifizieren, wurden in jedem Untersuchungsjahr zunächst die unabhängigen Variablen einzeln mit dem Hcys mittels einfacher linearer Regressionsanalyse untersucht. Die kategorialen Variablen, die nur zwei Merkmalsausprägungen aufweisen, wurden ebenfalls in die einfache lineare Regressionsanalyse einbezogen.

Bei den kategorialen Variablen, die mehr als zwei Merkmalsausprägungen besitzen, wurde mittels Rangkorrelationsanalyse nach Spearman der Zusammenhang überprüft, wobei die Stärke des Zusammenhangs mit dem Rangkorrelationskoeffizienten r nach Spearman zum Ausdruck gebracht wurde.

C) *Ermittlung der relevanten Einflussfaktoren und deren Stärke und Auswirkungen auf den Hcys (inkl. Ermittlung des Einflusses des Alters)*

Anschließend wurden in jedem Untersuchungsjahr die Variable Alter sowie alle Variablen, die in mindestens einem Jahr einen Einfluss auf den Hcys zeigten, in die multiple Regressionsanalyse mit Einschlussmethode einbezogen. Dem Ergebnis kann entnommen werden, welche Variablen relevante Determinanten darstellen. Außerdem kann berechnet werden, in welcher Höhe sich der Hcys innerhalb von zehn Jahren ändert und welche Veränderungen der relevanten Determinanten (bei Konstanz der anderen Variablen) zu einer Änderung des Hcys um 1 $\mu\text{mol/L}$ führt.

In einem zweiten Schritt wurden die signifikanten Determinanten noch einmal in eine schrittweise Regressionsanalyse (Methode: vorwärts) einbezogen, um die Beiträge der Variablen zur Erklärung der Variabilität des Hcys zu ermitteln.

Um Kollinearität¹ nach Möglichkeit zu vermeiden, wurden Variablen, die stark mit anderen unabhängigen Variablen korrelierten ($r \geq 0,6$), nicht in die multiple Regressionsanalyse einbezogen.

Zur statistischen Beurteilung der einfachen linearen und der multiplen Regressionsanalyse wurden das (korrigierte) Bestimmtheitsmaß (*korrigiertes*) r^2 , der standardisierte Regressionskoeffizient β , der Testwert t sowie das Signifikanzniveau P des t -Tests herangezogen. Bei der multiplen Regressionsanalyse wurde zusätzlich der nicht standardisierte Regressionskoeffizient b angegeben.

Das Bestimmtheitsmaß r^2 gibt den relativen Erklärungsbeitrag der unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable wieder. Da bei einem Regressionsmodell mit mehreren unabhängigen Variablen (multiple Regressionsanalyse) das r^2 mit jeder weiteren hinzugefügten Variable zunimmt, wurde das *korrigierte* r^2 verwendet, da bei dessen Berechnung die Anzahl der verwendeten unabhängigen Variablen berücksichtigt wird. Das *korrigierte* r^2 gibt den relativen Erklärungsbeitrag aller im Regressionsmodell verwendeten unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable wieder.

Der standardisierte Regressionskoeffizient β lässt eine Aussage über den Einfluss der unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable zu. Er gleicht, im Gegensatz zum nicht standardisierten Regressionskoeffizienten b , den Einfluss der unterschiedlichen Maßeinheiten der unabhängigen Variablen aus und lässt somit einen direkten Vergleich zu. Dem standardisierten Regressionskoeffizienten β kann die Stärke des Einflusses einer unabhängigen Variable im Vergleich zu den anderen unabhängigen Variablen entnommen werden.

¹Starke Korrelation von zwei oder mehreren Variablen im Regressionsmodell miteinander, was zu Problemen beim Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse führen kann.

Der nicht standardisierte Regressionskoeffizient b kann für die Berechnung der erforderlichen Änderung einer unabhängigen Variable, die mit einer Änderung des Hcys um $1 \mu\text{mol/L}$ assoziiert ist, herangezogen werden.

Der Testwert t entstammt dem t -Test und dient der Prüfung, ob der wahre Anstieg des standardisierten Regressionskoeffizienten β signifikant von der Steigung eines theoretischen β_T -Wertes verschieden ist. Ein t -Wert $> 1,96$ und ein dazu gehöriges Signifikanzniveau von $P < 0,05$ geben an, ob ein relevanter Einfluss der unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable besteht.

Um die kategorialen Variablen in die Korrelations- und Regressionsanalysen einbeziehen zu können, wurden jeweils $k - 1$ Dummy-Variablen² gebildet, wobei gilt:

1 = Merkmal vorhanden

0 = Merkmal nicht vorhanden

Im Anschluss an die Erstellung der Regressionsmodelle wurden die Residuen auf Normalverteilung überprüft (Residualanalyse). Dies erfolgte mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests und durch Begutachtung der Histogramme und Q-Q-Diagramme.

Da die Residuen in allen multiplen Modellen nicht normalverteilt waren, wurde die abhängige Variable Hcys durch dekadische Logarithmierung transformiert und als logarithmierte Variable in die Berechnungen einbezogen. Die Residuen aller Modelle waren anschließend normalverteilt.

D) Ermittlung von Einflussfaktoren des Hcys während des Alterns

Um den Einfluss der unabhängigen Variablen auf die Beziehung zwischen dem Alter und dem Hcys zu untersuchen, erfolgte eine Analyse der Daten mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholungen unter der Prozedur „proc mixed“. Im Vergleich zu herkömmlichen linearen Modellen für wiederholte Messungen muss bei linearen gemischten Modellen nicht für jeden Probanden die gleiche Anzahl an Messungen vorliegen. Somit konnten auch Probanden in die Analyse einbezogen werden, für die kein vollständiger Datensatz vorliegt. Die Parameterschätzung erfolgte mit Hilfe der Maximum-Likelihood-Methode mit unstrukturierter Kovarianzmatrix.

Für die Analyse wurden als Intra-Subjekt-Faktor das Alter (fester Effekt) und als Inter-Subjekt-Faktor die zu untersuchende unabhängige Variable verwendet (Hauptfaktoren). Um den Effekt der unabhängigen Variable auf den Altersverlauf des Hcys zu ermitteln, wurden zudem

²k = Anzahl der Kategorien der kategorialen Variable

Wechselwirkungsterme zwischen der Variable Alter und der jeweiligen unabhängigen Variable gebildet.

Im ersten Schritt der Analyse wurden zunächst die Einflüsse der unabhängigen Variablen auf den Hcys einzeln untersucht (univariate Analyse), um im zweiten Schritt in einer multiplen Analyse ein Modell mit denjenigen unabhängigen Variablen gemeinsam zu bilden, die einen signifikanten Einfluss im Altersverlauf auf den Hcys zeigen.

Die Residuen waren in allen Modellen normalverteilt (überprüft durch Betrachtung der Histogramme).

Zur statistischen Beurteilung der Ergebnisse der longitudinalen Analyse wurden der *Schätzwert* und das Signifikanzniveau P des t -Tests herangezogen.

Die *Schätzwerte* der Haupteffekte (des Intra-Subjekt-Faktors und des Inter-Subjekt-Faktors) geben die Steigung des Hcys an; abhängig von dem jeweiligen Faktor, aber unabhängig von der Wechselwirkung (Wechselwirkungsterm = 0).

Der *Schätzwert* des Wechselwirkungsterms gibt die Gewichtung an, mit der der Inter-Subjekt-Faktor den Anstieg des Hcys während des Alterns verändert. Das heißt, der Schätzwert multipliziert mit dem Inter-Subjekt-Faktor ergibt die Steigung des Hcys während des Alterns in Abhängigkeit vom Inter-Subjekt-Faktor.

Ein Signifikanzniveau von $P < 0,05$ gibt an, dass ein relevanter Einfluss der Variable auf die abhängige Variable Hcys besteht.

Bei der Interpretation ist zu beachten, dass ein signifikanter Wechselwirkungseffekt auch Auswirkungen auf die Interpretation der Haupteffekte hat. Bei signifikantem Wechselwirkungsterm sollte somit zunächst dieser analysiert werden und erst danach Aussagen zu den Ergebnissen der Intra-Subjekt- und Inter-Subjekt-Faktoren gemacht werden, da es sonst zu nicht korrekten und irreführenden Aussagen kommen kann (Bender et al. 2007a).

E) Signifikanzniveau

Für alle verwendeten statistischen Tests wurde das Level der statistischen Signifikanz auf $P < 0,05$ festgelegt. Da die vorliegende Datenanalyse einen explorativen Charakter hat, soll dieses Signifikanzniveau keine absolute Grenze darstellen, sondern eher ein Maß für die Reproduzierbarkeit. Ergebnisse mit $P > 0,05$ sind demnach nicht zwingend irrelevant, gerade wenn P nur knapp $> 0,05$ ist. Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Arbeit auch Ergebnisse, bei denen P zwischen 0,05 und 0,1 liegt, beachtet, da diese ebenfalls einen Trend aufzeigen.

Aufgrund der nicht sehr großen Stichprobengrößen in allen Untersuchungsjahren, könnte die Studie auch „underpowered“ sein, wodurch schwächere Zusammenhänge ein nicht signifikantes Ergebnis aufzeigen könnten, obwohl sie bei einer größeren Stichprobe einen P -Wert $< 0,05$ hätten. Testergebnisse mit P zwischen 0,05 und 0,1 können daher auch in diesem Fall auf relevante Effekte hindeuten.

5 Ergebnisse

5.1 Untersuchungskollektiv

Für die Untersuchungen lagen Daten von insgesamt 539 Probanden (384 Frauen, 155 Männer) aus den Jahren 1996, 1997, 1998, 2002 und 2006 vor. Eine Auflistung der Teilnehmerinnen und Teilnehmer in jedem Untersuchungsjahr ist in Tab. A.1 im Anhang auf S. 129 dargestellt.

In Tab. 5.1 sind die Ausschlusskriterien und die Anzahl der ausgeschlossenen Probanden für jedes Jahr dargestellt.

Da die Einnahme von Antidiabetika bzw. Diuretika einen Einfluss auf den Hcys zeigen, wurden diese beiden Variablen ebenfalls als Ausschlusskriterien definiert. Des Weiteren wurden in den Jahren 1998 und 2006 drei Probanden als Ausreißer ausgeschlossen, um eine Normalverteilung der Residuen zu erreichen. Somit standen für die Analyse noch Daten von insgesamt 430 Probanden (302 Frauen, 128 Männer) zur Verfügung.

Tab. 5.1: Ausschlusskriterien und Anzahl (n) der ausgeschlossenen Probanden in jedem Untersuchungsjahr

	1996	1997	1998	2002	2006
n vor Ausschluss	336	382	388	403	315
Kein Fragebogen	7	16	15	10	8
Keine Angaben zum Kaffeekonsum	12	21	27	28	16
Keine Angaben zum Schwarzteeconsum	28	41	38	38	23
Keine Angaben zum Alkoholkonsum	13	26	37	16	11
Keine Angaben zum Rauchen	20	34	42	36	36
Kein Ernährungsprotokoll	28	39	42	34	35
Keine Blutdaten	31	15	18	17	14
Keine anthropometrischen Daten	12	3	2	3	2
Einnahme Antidiabetika	9	12	13	24	19
Einnahme Diuretika	38	36	38	52	55
Ausreißer	–	–	1	–	2
n nach Ausschluss	205	249	238	246	172

5.2 Basisdaten des Untersuchungskollektivs

Die Beschreibung des Kollektivs erfolgt anhand der Basisdaten¹.

5.2.1 Alter und Anthropometrische Daten

Das Alter, der BMI und die WHR der Probanden sind in Tab. 5.2 aufgeführt. Das Alter und der BMI sind bei beiden Geschlechtern etwa gleich, während die WHR bei den Männern im Median höher ist als bei den Frauen.

Tab. 5.2: Alter und anthropometrische Daten der Probanden (Median, 5 – 95er Perzentile)

	Frauen (<i>n</i> = 302)	Männer (<i>n</i> = 128)	<i>p</i> ¹	Gesamt (<i>n</i> = 430)
Alter (<i>J</i>)	68,0 (61,0 – 79,0)	67,0 (60,5 – 79,6)	0,607	68,0 (61,0 – 79,0)
BMI (<i>kg/m</i> ²)	26,3 (21,0 – 35,3)	26,1 (22,6 – 32,9)	0,837	26,2 (21,3 – 34,4)
WHR	0,84 (0,77 – 0,91)	0,94 (0,87 – 1,02)	< 0,001	0,86 (0,77 – 0,99)

BMI = Body Mass Index; WHR = Waist-Hip-Ratio

¹U-Test nach Mann und Whitney

5.2.2 Blutparameter und Nierenfunktion

Die Ergebnisse der Blutanalysen sind in Tab. 5.3 dargestellt. Der Median des Hcys ist bei den Männern höher als bei den Frauen, während die medianen Plasma-Spiegel von Vitamin C, α -Tocopherol und β -Carotin bei den Frauen höher sind. Die Serum-Spiegel von Vitamin B₆, Vitamin B₁₂ und Folat sowie der Plasma-Spiegel von Selen sind bei beiden Geschlechtern gleich. Die eGFR und das Serum-Kreatinin sind bei den Männern höher als bei den Frauen.

¹Die Basisdaten beinhalten ausschließlich die jeweils ersten Daten der Probanden, die innerhalb des Untersuchungszeitraums der vorliegenden Arbeit erfasst wurden.

Tab. 5.3: Blutparameter und Nierenfunktion der Probanden (Median, 5 – 95er Perzentile)

	Frauen (<i>n</i> = 302)	Männer (<i>n</i> = 128)	<i>P</i> ¹	Gesamt (<i>n</i> = 430)
Hcys ($\mu\text{mol/L}$)	9,0 (5,0 – 16,9)	9,8 (4,9 – 19,8)	0,031	9,1 (5,0 – 17,7)
Vitamin B ₆ (<i>nmol/L</i>)	39 (9 – 171)	39 (13 – 172)	0,323	39 (9 – 168)
Vitamin B ₁₂ (<i>pmol/L</i>)	349 (123 – 1092)	301 (112 – 1217)	0,228	336 (118 – 1162)
Folat ² (<i>nmol/L</i>)	20,0 (8,8 – 47,9)	19,6 (10,1 – 43,6)	0,181	19,8 (8,8 – 45,9)
Vitamin C ($\mu\text{mol/L}$)	78,4 (47,7 – 109,0)	67,0 (43,2 – 95,4)	< 0,001	75,0 (46,0 – 106,8)
α -Tocopherol ³ ($\mu\text{mol/L}$)	36,3 (25,2 – 61,7)	33,3 (25,1 – 56,7)	0,001	35,3 (25,1 – 61,7)
β -Carotin ⁴ ($\mu\text{mol/L}$)	0,90 (0,34 – 2,53)	0,72 (0,27 – 1,85)	< 0,001	0,84 (0,32 – 2,28)
Selen ($\mu\text{mol/L}$)	0,90 (0,61 – 1,28)	0,85 (0,61 – 1,22)	0,079	0,89 (0,61 – 1,26)
eGFR ⁵ (<i>mL/min/1,73 m²</i>)	63,0 (47,6 – 79,1)	74,4 (53,0 – 94,3)	< 0,001	65,0 (48,5 – 85,3)
Kreatinin ⁵ (<i>mg/dL</i>)	0,94 (0,77 – 1,17)	1,05 (0,87 – 1,36)	< 0,001	0,96 (0,78 – 1,27)

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

¹U-Test nach Mann und Whitney

²abweichende Probandenanzahl: Frauen: *n* = 292; Männer: *n* = 123; Gesamt: *n* = 415

³adjustiert um Cholesterinspiegel

⁴adjustiert um Cholesterinspiegel und BMI

⁵abweichende Probandenanzahl: Frauen: *n* = 206; Männer: *n* = 81; Gesamt: *n* = 287

5.2.3 Nährstoffzufuhr

Die Tabelle 5.4 zeigt die Nährstoffzufuhr der Probanden. Bis auf die β -Carotin- und die Vitamin-C-Zufuhr haben die Männer eine höhere mediane Nährstoffzufuhr als die Frauen. Die Zufuhr von β -Carotin und Vitamin C ist bei beiden Geschlechtern etwa gleich hoch.

Tab. 5.4: Nährstoffzufuhr der Probanden (Median, 5 – 95er Perzentile)

	Frauen (<i>n</i> = 302)	Männer (<i>n</i> = 128)	<i>P</i> ¹	Gesamt (<i>n</i> = 430)
Vitamin B ₆ (mg/d)	1,54 (0,95 – 2,51)	1,86 (1,09 – 2,91)	< 0,001	1,64 (0,97 – 2,62)
Vitamin B ₁₂ (µg/d)	5,36 (2,19 – 10,49)	6,88 (3,11 – 15,01)	< 0,001	5,66 (2,36 – 11,91)
Folat ² (µg/d)	225 (133 – 381)	260 (142 – 392)	< 0,001	233 (135 – 381)
Riboflavin (mg/d)	1,38 (0,88 – 2,35)	1,60 (1,06 – 2,76)	< 0,001	1,45 (0,90 – 2,64)
Vitamin C (mg/d)	93,5 (42,4 – 200,4)	92,0 (43,9 – 205,6)	0,945	93,3 (43,3 – 201,2)
Vitamin E ² (mg/d)	10,5 (5,4 – 22,7)	12,5 (6,0 – 24,4)	0,003	11,1 (5,8 – 23,0)
β-Carotin (mg/d)	2,94 (1,02 – 8,39)	2,88 (0,81 – 9,42)	0,920	2,93 (0,99 – 8,47)
Ballaststoffe (g/d)	21,0 (12,3 – 35,5)	23,9 (12,3 – 39,7)	0,002	21,8 (12,3 – 37,5)
Methionin (g/d)	1,62 (0,95 – 2,66)	1,93 (1,11 – 3,15)	< 0,001	1,72 (1,00 – 2,88)
Omega-3-Fettsäuren (g/d)	1,20 (0,61 – 2,35)	1,48 (0,78 – 3,11)	< 0,001	1,28 (0,65 – 2,56)

¹U-Test nach Mann und Whitney²Äquivalent

5.2.4 Genussmittelkonsum

Der Alkohol- und Tabakkonsum unterscheidet sich bei den Männern deutlich von dem der Frauen (Tab. 5.5). Die Männer konsumieren öfter Alkohol als die Frauen. Beim Tabakkonsum gibt es unter den Frauen mehr Fälle, die nie geraucht haben als bei den Männern. Dazu kommt, dass die Männer, die rauchen oder geraucht haben, mehr Zigaretten am Tag rauchen und in ihrem Leben länger geraucht haben. Der Kaffee- und Teekonsum unterscheidet sich nicht zwischen den Geschlechtern.

Tab. 5.5: Genussmittelkonsum der Probanden (%)

	Frauen (n = 302)	Männer (n = 128)	P¹	Gesamt (n = 430)
Menge Kaffeekonsum			0,652	
kein Kaffeekonsum	22,2	21,1		21,9
weniger als 1 Tasse pro Tag	5,6	8,6		6,5
1 – 2 Tassen pro Tag	30,1	32,8		30,9
3 – 4 Tassen pro Tag	36,1	30,5		34,4
5 Tassen pro Tag und mehr	6,0	7,0		6,3
Menge Schwarzteeconsum			0,359	
kein Schwarzteeconsum	45,7	53,1		47,9
weniger als 1 Tasse pro Tag	20,5	16,4		19,3
1 – 2 Tassen pro Tag	24,5	19,6		23,0
3 – 4 Tassen pro Tag	8,0	7,8		7,9
5 Tassen pro Tag und mehr	1,3	3,1		1,9
Häufigkeit Alkoholkonsum			< 0,001	
kein Alkoholkonsum	11,2	6,2		9,8
seltener Konsum	51,3	23,4		43,0
mehrmals im Monat	12,9	13,3		13,0
1 – 2 mal pro Woche	10,3	15,6		11,9
3 – 4 mal pro Woche	7,3	21,1		11,4
5 – 6 mal pro Woche	3,0	6,3		3,9
täglicher Konsum	4,0	14,1		7,0
Tabakkonsumverhalten			< 0,001	
nie geraucht	72,5	29,7		59,8
schon länger nicht mehr geraucht	20,2	58,6		31,6
seit einem Jahr nicht mehr geraucht	0,0	0,8		0,2
gelegentlicher Raucher	1,3	0,8		1,2
Raucher	6,0	10,1		7,2
Dauer Tabakkonsum			< 0,001	
nie geraucht	72,5	29,7		59,8
1 – 5 Jahre	2,3	2,4		2,3
5 – 10 Jahre	8,6	16,4		10,9
10 – 20 Jahre	9,3	20,3		12,6
20 – 30 Jahre	5,6	19,5		9,8
30 Jahre und länger	1,7	11,7		4,6
Menge Zigarettenkonsum			< 0,001	
nie geraucht	72,5	29,7		59,8
gelegentlich	5,6	7,0		6,0
1 – 4 Stück pro Tag	3,3	7,8		4,7
5 – 14 Stück pro Tag	7,0	20,3		10,9
15 – 24 Stück pro Tag	5,6	14,9		8,4
> 24 Stück pro Tag	6,0	20,3		10,2

¹Chi-Quadrat-Test nach Pearson

5.2.5 Hormon- und Nährstoffsupplement-Einnahme

Von den GISELA-Probanden nehmen lediglich die Frauen Hormone ein.

Es nehmen etwa gleich viele Männer Supplemente ein wie Frauen. Lediglich Vitamin-E-Supplemente verwenden mehr Frauen als Männer (Tab. 5.6).

Tab. 5.6: Hormon- und Nährstoffsupplement-Einnahme der Probanden (%)

	Frauen (n = 302)	Männer (n = 128)	P¹	Gesamt (n = 430)
Hormone	23,8	0,0	< 0,001	16,7
B-Vitamine	18,2	12,5	0,145	16,5
Vitamin C	32,1	31,2	0,860	31,9
Vitamin E	32,1	20,3	0,013	28,6
β -Carotin	6,0	5,5	0,842	5,8
Selen	7,0	6,2	0,790	6,7
Multivitaminpräparate	25,5	25,0	0,914	25,3

¹Chi-Quadrat-Test nach Pearson

5.3 Einfluss der Untersuchungsparameter auf den Homocystein-Spiegel

5.3.1 Geschlecht und Alter

Wie aus Tab. 5.7 ersichtlich ist, hat sowohl das Geschlecht als auch das Alter einen Einfluss auf den Hcys.

Im Jahr 1998 besteht bei den Frauen ein niedrigerer Hcys als bei den Männern. Im Jahr 2002 zeigt sich bei der Variable Geschlecht zusätzlich ein negativer Trend.

Das Alter zeigt einen positiven Einfluss auf den Hcys in den Jahren 1996, 1998 und 2002.

Die Diagramme und Regressionsgleichungen zu den Einflüssen (auch der nachfolgenden signifikanten Variablen) befinden sich im Anhang ab S. 162.

Tab. 5.7: Einfluss des Geschlechts bzw. des Alters auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) in den Untersuchungsjahren²

		1996 (n = 205)	1997 (n = 249)	1998 (n = 238)	2002 (n = 246)	2006 (n = 172)
Geschlecht (F^3)	r^2	0,008	0,011	0,028	0,014	0,016
	β	-0,092	-0,103	-0,168	-0,120	-0,126
	t	-1,315	-1,634	-2,624	-1,884	-1,654
	P	0,190	0,104	0,009	0,061	0,100
Alter (J)	r^2	0,054	0,008	0,053	0,047	0,004
	β	0,232	0,091	0,229	0,217	0,066
	t	3,394	1,442	3,618	3,466	0,867
	P	0,001	0,151	< 0,001	0,001	0,387

F = Frauen; r^2 = Bestimmtheitsmaß; β = standardisierter Regressionskoeffizient, t = Testwert aus t -Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse

³Dummy-Variable: Merkmal vorhanden = 1, Merkmal nicht vorhanden = 0

5.3.2 Body Mass Index und Waist-Hip-Ratio

Die Tabelle 5.8 enthält die Ergebnisse der einfachen linearen Regressionsanalyse mit dem BMI bzw. der WHR. In den untersuchten Jahren zeigt keine der beiden Variablen einen signifikanten Einfluss auf den Hcys. Sie werden daher in den nachfolgenden Analysen nicht weiter berücksichtigt.

Tab. 5.8: Einfluss des BMI bzw. der WHR auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) in den Untersuchungsjahren²

		1996 (<i>n</i> = 205)	1997 (<i>n</i> = 249)	1998 (<i>n</i> = 238)	2002 (<i>n</i> = 246)	2006 (<i>n</i> = 172)
BMI (kg/m^2)	r^2	0,002	0,000	0,003	0,013	0,001
	β	-0,047	0,007	-0,057	-0,112	-0,036
	t	-0,665	0,102	-0,872	-1,763	-0,471
	P	0,507	0,918	0,384	0,079	0,638
WHR	r^2	0,001	0,001	0,012	0,000	0,000
	β	0,025	0,029	0,109	-0,013	-0,011
	t	0,361	0,462	1,689	-0,202	-0,149
	P	0,718	0,644	0,093	0,840	0,882

BMI = Body Mass Index; WHR = Waist-Hip-Ratio; r^2 = Bestimmtheitsmaß; β = standardisierter Regressionskoeffizient, t = Testwert aus t -Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse

5.3.3 Serum-Vitamin-B₆, -Vitamin-B₁₂ und -Folat

Die Serum-Spiegel der drei Vitamine B₆, B₁₂ und Folat zeigen in den Jahren 1997, 1998 und 2002 (Vitamin B₆) bzw. in allen Untersuchungsjahren (Vitamin B₁₂ und Folat) einen negativen Einfluss auf den Hcys (Tab. 5.9). Das heißt, je höher die Spiegel der drei Vitamine sind, desto niedriger ist der Hcys.

Tab. 5.9: Einflüsse des Serum-Vitamin-B₆, -Vitamin-B₁₂ und -Folat auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) in den Untersuchungsjahren²

		1996 (<i>n</i> = 205)	1997 (<i>n</i> = 249)	1998 (<i>n</i> = 238)	2002 (<i>n</i> = 246)	2006 (<i>n</i> = 172)
Vitamin B ₆ (nmol/L)	<i>r</i> ²	0,003	0,057	0,036	0,043	0,000
	β	0,053	-0,239	-0,189	-0,207	0,000
	<i>t</i>	0,755	-3,871	-2,949	-3,302	-0,006
	<i>P</i>	0,451	< 0,001	0,004	0,001	0,996
Vitamin B ₁₂ (pmol/L)	<i>r</i> ²	0,030	0,037	0,025	0,081	0,033
	β	-0,172	-0,193	-0,157	-0,284	-0,182
	<i>t</i>	-2,484	-3,086	-2,435	-4,627	-2,409
	<i>P</i>	0,014	0,002	0,016	< 0,001	0,017
Folat (nmol/L)	<i>r</i> ²	–	0,074	0,176	0,151	0,057
	β	–	-0,271	-0,420	-0,389	-0,239
	<i>t</i>	–	-4,432	-7,112	-6,594	-3,214
	<i>P</i>	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,002

*r*² = Bestimmtheitsmaß; β = standardisierter Regressionskoeffizient, *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse

5.3.4 Plasma-Vitamin-C, - α -Tocopherol, - β -Carotin und -Selen

In Tab. 5.10 sind die Einflüsse des Plasma-Vitamin-C, - α -Tocopherols, - β -Carotins und -Selens auf den Hcys dargestellt. Alle vier Parameter zeigen in zwei oder drei Untersuchungsjahren eine negative Beziehung mit dem Hcys.

Tab. 5.10: Einflüsse des Plasma-Vitamin-C, - α -Tocopherols, - β -Carotins und -Selens auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) in den Untersuchungsjahren²

		1996 (<i>n</i> = 205)	1997 (<i>n</i> = 249)	1998 (<i>n</i> = 238)	2002 (<i>n</i> = 246)	2006 (<i>n</i> = 172)
Vitamin C ($\mu\text{mol/L}$)	r^2	0,008	0,011	0,048	0,009	0,030
	β	-0,087	-0,107	-0,219	-0,094	-0,174
	t	-1,242	-1,695	-3,442	-1,476	-2,301
	P	0,216	0,091	0,001	0,141	0,023
α -Tocopherol ³ ($\mu\text{mol/L}$)	r^2	0,001	0,022	0,026	0,011	0,020
	β	-0,035	-0,147	-0,160	-0,105	-0,142
	t	-0,501	-2,337	-2,493	-1,653	-1,866
	P	0,617	0,020	0,013	0,100	0,064
β -Carotin ⁴ ($\mu\text{mol/L}$)	r^2	0,009	0,022	0,016	0,026	0,000
	β	-0,094	-0,147	-0,128	-0,162	-0,020
	t	-1,350	-2,342	-1,989	-2,565	-0,263
	P	0,179	0,020	0,048	0,011	0,793
Selen ($\mu\text{mol/L}$)	r^2	0,008	0,022	0,009	0,016	0,021
	β	-0,092	-0,150	-0,092	-0,126	-0,145
	t	-1,314	-2,377	-1,423	-1,978	-1,909
	P	0,190	0,018	0,156	0,049	0,058

r^2 = Bestimmtheitsmaß; β = standardisierter Regressionskoeffizient, t = Testwert aus t -Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse

³adjustiert um Cholesterinspiegel

⁴adjustiert um Cholesterinspiegel und BMI

5.3.5 Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate und Serum-Kreatinin

Die Tabelle 5.11 zeigt den Einfluss der eGFR bzw. des Serum-Kreatinins auf den Hcys in den zwei Untersuchungsjahren, in denen diese Variablen erhoben wurden. In beiden Jahren ist ein negativer Einfluss der eGFR und ein positiver Einfluss des Serum-Kreatinins zu beobachten.

Tab. 5.11: Einfluss der eGFR bzw. des Serum-Kreatinins auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) in den Untersuchungsjahren²

		2002 (n = 246)	2006 (n = 172)
eGFR ($\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$)	r^2	0,092	0,130
	β	-0,303	-0,360
	t	-4,966	-5,033
	P	< 0,001	< 0,001
Kreatinin (mg/dL)	r^2	0,195	0,262
	β	0,442	0,512
	t	7,688	7,764
	P	< 0,001	< 0,001

eGFR = geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate; r^2 = Bestimmtheitsmaß; β = standardisierter Regressionskoeffizient, t = Testwert aus t -Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse

5.3.6 Vitaminzufuhr

Von den aus Lebensmitteln aufgenommenen Vitaminen zeigen Vitamin B₆, Folat, Riboflavin, Vitamin C, Vitamin E und β -Carotin in einem, zwei oder drei Jahren einen negativen Effekt auf den Hcys (Tab. 5.12).

Die Vitamin-B₁₂-Zufuhr zeigt im Jahr 1997 lediglich einen negativen Trend. Diese Variable wird in den weiteren Analysen nicht berücksichtigt, da die Assoziation mit dem Hcys zu schwach ist.

Tab. 5.12: Einflüsse der Vitaminzufuhren auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) in den Untersuchungsjahren²

		1996 (<i>n</i> = 205)	1997 (<i>n</i> = 249)	1998 (<i>n</i> = 238)	2002 (<i>n</i> = 246)	2006 (<i>n</i> = 172)
Vitamin B ₆ (mg/d)	<i>r</i> ²	0,006	0,068	0,005	0,001	0,004
	β	-0,081	-0,261	0,069	0,034	-0,062
	<i>t</i>	-1,152	-4,253	1,060	0,527	-0,807
	<i>P</i>	0,251	< 0,001	0,290	0,599	0,421
Vitamin B ₁₂ ($\mu\text{g/d}$)	<i>r</i> ²	0,001	0,015	0,008	0,001	0,001
	β	-0,025	-0,123	0,089	-0,028	-0,030
	<i>t</i>	-0,351	-1,951	1,376	-0,444	-0,386
	<i>P</i>	0,726	0,052	0,170	0,658	0,700
Folat ³ ($\mu\text{g/d}$)	<i>r</i> ²	0,004	0,023	0,005	0,002	0,017
	β	-0,064	-0,151	0,073	-0,040	-0,132
	<i>t</i>	-0,909	-2,406	1,126	-0,627	-1,731
	<i>P</i>	0,364	0,017	0,261	0,531	0,085
Riboflavin (mg/d)	<i>r</i> ²	0,002	0,030	0,009	0,000	0,003
	β	-0,049	-0,172	0,095	0,009	-0,058
	<i>t</i>	-0,704	-2,746	1,473	0,142	-0,759
	<i>P</i>	0,482	0,006	0,142	0,887	0,449
Vitamin C (mg/d)	<i>r</i> ²	0,007	0,056	0,002	0,002	0,026
	β	-0,083	-0,237	-0,049	-0,044	-0,161
	<i>t</i>	-1,189	-3,831	-0,757	-0,689	-2,124
	<i>P</i>	0,236	< 0,001	0,450	0,491	0,035
Vitamin E ³ (mg/d)	<i>r</i> ²	0,000	0,029	0,001	0,002	0,000
	β	-0,010	-0,170	-0,025	-0,041	-0,022
	<i>t</i>	-0,138	-2,714	-0,388	-0,648	-0,285
	<i>P</i>	0,890	0,007	0,698	0,518	0,776
β -Carotin (mg/d)	<i>r</i> ²	0,002	0,033	0,000	0,042	0,025
	β	-0,041	-0,181	0,016	-0,204	-0,157
	<i>t</i>	-0,584	-2,892	0,239	-3,260	-2,073
	<i>P</i>	0,560	0,004	0,812	0,001	0,040

*r*² = Bestimmtheitsmaß; β = standardisierter Regressionskoeffizient, *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse

³Äquivalent

5.3.7 Ballaststoff-, Methionin- und Omega-3-Fettsäurezufuhr

Die Effekte der Ballaststoff-, Methionin- und Omega-3-Fettsäurezufuhr auf den Hcys sind in Tab. 5.13 zu sehen. Alle drei Variablen zeigen im Jahr 1997 einen negativen Einfluss auf den Hcys.

Tab. 5.13: Einflüsse der Ballaststoff-, Methionin- und Omega-3-Fettsäurezufuhr auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) in den Untersuchungsjahren²

		1996 (<i>n</i> = 205)	1997 (<i>n</i> = 249)	1998 (<i>n</i> = 238)	2002 (<i>n</i> = 246)	2006 (<i>n</i> = 172)
Ballaststoffe (<i>g/d</i>)	r^2	0,003	0,024	0,000	0,001	0,004
	β	-0,051	-0,156	0,003	-0,027	-0,065
	<i>t</i>	-0,732	-2,488	0,047	-0,419	-0,844
	<i>P</i>	0,465	0,014	0,962	0,675	0,400
Methionin (<i>g/d</i>)	r^2	0,001	0,020	0,006	0,002	0,003
	β	-0,031	-0,140	0,080	0,045	0,056
	<i>t</i>	-0,436	-2,226	1,230	0,696	0,733
	<i>P</i>	0,664	0,027	0,220	0,487	0,465
Omega-3-Fettsäuren (<i>g/d</i>)	r^2	0,005	0,018	0,005	0,003	0,007
	β	0,073	-0,134	0,072	0,056	0,083
	<i>t</i>	1,049	-2,127	1,110	0,871	1,089
	<i>P</i>	0,295	0,034	0,268	0,385	0,278

r^2 = Bestimmtheitsmaß; β = standardisierter Regressionskoeffizient, *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse

5.3.8 Genussmittelkonsum

Der Tabelle 5.14 ist zu entnehmen, dass der Konsum von Kaffee, schwarzem Tee, Alkohol oder Tabak keinen signifikanten Einfluss auf den Hcys hat. Diese Variablen werden daher in den weiteren Analysen nicht mehr berücksichtigt.

Tab. 5.14: Einflüsse von Genussmitteln auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) in den Untersuchungsjahren²

		1996 (n = 205)	1997 (n = 249)	1998 (n = 238)	2002 (n = 246)	2006 (n = 172)
Menge Kaffeekonsum	<i>r</i>	-0,016	0,072	0,084	0,016	0,016
	<i>P</i>	0,823	0,256	0,195	0,807	0,839
Menge Schwarzteeconsum	<i>r</i>	0,062	-0,044	0,040	0,104	0,035
	<i>P</i>	0,378	0,487	0,537	0,103	0,649
Häufigkeit Alkoholkonsum	<i>r</i>	0,003	0,040	0,117	0,007	0,063
	<i>P</i>	0,964	0,531	0,071	0,907	0,415
Tabakkonsumverhalten	<i>r</i>	0,088	0,080	0,055	0,065	0,083
	<i>P</i>	0,211	0,209	0,397	0,313	0,279
Dauer Tabakkonsum	<i>r</i>	0,098	0,083	0,074	0,060	0,104
	<i>P</i>	0,164	0,190	0,254	0,348	0,173
Menge Zigarettenkonsum	<i>r</i>	0,108	0,093	0,086	0,070	0,120
	<i>P</i>	0,122	0,143	0,184	0,273	0,116

r = Rangkorrelationskoeffizient

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnisse der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman

5.3.9 Hormoneinnahme

Die Hormoneinnahme zeigt in drei der fünf untersuchten Jahre (1997, 1998 und 2002) einen negativen Einfluss auf den Hcys (Tab. 5.15).

Tab. 5.15: Einfluss der Hormoneinnahme auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) in den Untersuchungsjahren²

		1996 (n = 205)	1997 (n = 249)	1998 (n = 238)	2002 (n = 246)	2006 (n = 172)
Hormone ³	r^2	0,001	0,017	0,021	0,018	0,001
	β	-0,023	-0,132	-0,143	-0,135	-0,038
	t	-0,331	-2,094	-2,223	-2,124	-0,492
	P	0,741	0,037	0,027	0,035	0,623

r^2 = Bestimmtheitsmaß; β = standardisierter Regressionskoeffizient, t = Testwert aus t -Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse

³Dummy-Variable: Merkmal vorhanden = 1, Merkmal nicht vorhanden = 0

5.3.10 Nährstoffsupplement-Einnahme

Die Einflüsse der Einnahmen von B-Vitamin-, Vitamin-C-, Vitamin-E-, β -Carotin-, Selen- und Multivitamin-Supplementen auf den Hcys sind in Tab. 5.16 dargestellt. Alle Nährstoffsupplemente zeigen in zwei oder drei Untersuchungsjahren einen negativen Effekt auf den Hcys. Die B-Vitamin-Supplement-Einnahme, die Vitamin-C-Supplement-Einnahme bzw. die Selen-Supplement-Einnahme zeigen in jeweils einem weiteren Jahr zudem einen negativen Trend.

Tab. 5.16: Einflüsse der Nährstoffsupplement-Einnahmen auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) in den Untersuchungsjahren²

		1996 (<i>n</i> = 205)	1997 (<i>n</i> = 249)	1998 (<i>n</i> = 238)	2002 (<i>n</i> = 246)	2006 (<i>n</i> = 172)
B-Vitamine ³	<i>r</i> ²	0,015	0,033	0,018	0,046	0,009
	β	-0,124	-0,182	-0,134	-0,214	-0,096
	<i>t</i>	-1,787	-2,911	-2,077	-3,416	-1,259
	<i>P</i>	0,076	0,004	0,039	0,001	0,210
Vitamin C ³	<i>r</i> ²	0,018	0,039	0,030	0,047	0,000
	β	-0,135	-0,198	-0,172	-0,217	0,019
	<i>t</i>	-1,939	-3,176	-2,685	-3,472	0,248
	<i>P</i>	0,054	0,002	0,008	0,001	0,804
Vitamin E ³	<i>r</i> ²	0,013	0,058	0,029	0,029	0,007
	β	-0,114	-0,240	-0,171	-0,170	-0,086
	<i>t</i>	-1,628	-3,884	-2,673	-2,699	-1,121
	<i>P</i>	0,105	< 0,001	0,008	0,007	0,264
β -Carotin ³	<i>r</i> ²	0,010	0,017	0,023	0,005	0,004
	β	-0,098	-0,130	-0,150	-0,070	0,065
	<i>t</i>	-1,402	-2,061	-2,337	-1,096	0,851
	<i>P</i>	0,162	0,040	0,020	0,274	0,396
Selen ³	<i>r</i> ²	0,020	0,034	0,010	0,015	0,004
	β	-0,141	-0,185	-0,098	-0,122	-0,063
	<i>t</i>	-2,028	-2,964	-1,512	-1,923	-0,821
	<i>P</i>	0,044	0,003	0,132	0,056	0,413
Multivitamine ³	<i>r</i> ²	0,005	0,031	0,016	0,032	0,002
	β	-0,068	-0,175	-0,128	-0,179	-0,039
	<i>t</i>	-0,966	-2,798	-1,979	-2,837	-0,514
	<i>P</i>	0,335	0,006	0,049	0,005	0,608

*r*² = Bestimmtheitsmaß; β = standardisierter Regressionskoeffizient, *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse

³Dummy-Variable: Merkmal vorhanden = 1, Merkmal nicht vorhanden = 0

5.3.11 Zusammenfassung der Ergebnisse der einfachen Regressionsanalysen

Die Ergebnisse der einfachen Regressionsanalysen zeigen, dass die Nierenfunktion, die durch die beiden Parameter eGFR und Serum-Kreatinin dargestellt wird, den stärksten Einfluss auf den Hcys hat, gefolgt von den Determinanten Serum-Folat, Serum-Vitamin-B₁₂, Alter, Serum-Vitamin-B₆, Einnahme von B-Vitamin-, Vitamin-C- und Vitamin-E-Supplementen, Plasma-Vitamin-C sowie Vitamin-C-, Vitamin-B₆- und β -Carotin-Zufuhr.

Die Variablen Plasma- β -Carotin, Einnahme von Multivitamin-Supplementen, Plasma- α -Tocopherol, Selen-Supplemente, Geschlecht sowie Riboflavin- und Vitamin-E-Zufuhr sind weniger deutlich mit dem Hcys assoziiert. Das Plasma-Selen und die Einnahme von Hormonen und β -Carotin-Supplementen zeigen den schwächsten Zusammenhang mit dem Hcys.

Das Alter und das Serum-Kreatinin sind positiv mit dem Hcys assoziiert, während alle anderen Variablen einen negativen Zusammenhang mit dem Hcys aufzeigen.

Die Vitamin-B₁₂-Zufuhr, der BMI, die WHR und der Konsum von Kaffee, Schwarztee, Alkohol sowie Tabak zeigen in keinem Untersuchungsjahr einen signifikanten Einfluss auf den Hcys.

Die Ergebnisse der einfachen Regressionsanalyse können lediglich Hinweise auf mögliche Zusammenhänge liefern, da der Einfluss anderer Faktoren nicht berücksichtigt wurde. Eine bessere Aussagekraft liefern multiple Regressionsmodelle, wie sie im nachfolgenden Kapitel aufgeführt sind.

5.4 Gemeinsamer Einfluss der Untersuchungsparameter auf den Homocystein-Spiegel

In der multiplen Regressionsanalyse wurden als unabhängige Variablen neben der Variable Alter auch diejenigen Variablen berücksichtigt, die in der einfachen Regressionsanalyse einen signifikanten Einfluss auf den Hcys gezeigt haben:

- Alter (*J*)
- Geschlecht
- Serum-Vitamin-B₆ (*nmol/L*)
- Serum-Vitamin-B₁₂ (*pmol/L*)
- Serum-Folat (*nmol/L*)
- Plasma-Vitamin-C (*μmol/L*)
- Plasma- α -Tocopherol (*μmol/L*)
- Plasma- β -Carotin (*μmol/L*)
- Plasma-Selen (*μmol/L*)
- Serum-Kreatinin (*mg/dL*)
- Riboflavinzufuhr (*mg/d*)
- Omega-3-Fettsäurezufuhr (*g/d*)
- Hormoneinnahme

Der logarithmierte Hcys (*μmol/L*) ging als abhängige Variable in die Analysen ein.

Von der multiplen Regressionsanalyse ausgeschlossen wurden die gesamte Nährstoffzufuhr, außer der Riboflavinzufuhr, und die Supplement-Einnahmen, da diese stark untereinander korrelieren ($r \geq 0,6$; Kollinearität) und bereits durch ihre Serum- bzw. Plasmaspiegel in den Regressionsmodellen vertreten sind.

Die Riboflavinzufuhr wurde als einzige Nährstoffzufuhr in der Modellbildung berücksichtigt, da diese Variable durch ihre Funktion im Homocystein-Metabolismus (über FAD) möglicherweise eine relevante Determinante des Hcys darstellt und daher für die bestmögliche Vollständigkeit in den Modellen wichtig ist.

Ebenfalls ausgeschlossen wurde die eGFR, da in die MDRD-Formel das Alter und das Geschlecht eingehen und daher davon ausgegangen werden muss, dass es hier ebenfalls zu Kollinearität zwischen der eGFR und diesen beiden Variablen kommen kann.

5.4.1 Untersuchungsjahr 1996

Das Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse mit den Daten des Untersuchungsjahres 1996 ist in Tab. 5.17 aufgeführt. Das Alter ist in diesem Modell die Hauptdeterminante des Hcys. Es erklärt 5,4 % der Variabilität des Hcys. Das Serum-Vitamin-B₁₂ zeigt ebenfalls einen Einfluss und erklärt weitere 2,4 % der Variabilität (gemeinsamer Erklärungsbeitrag: 7,8 %)².

In diesem Modell ist (bei Konstanz der anderen Parameter) das Altern um zehn Jahren mit einem Anstieg des Hcys um 1,3 $\mu\text{mol/L}$ assoziiert. Ein Anstieg des Serum-Vitamin-B₁₂ um 306 pmol/L geht mit einer Hcys-Abnahme von 1,0 $\mu\text{mol/L}$ ³ einher (Abnahme von 15 $\mu\text{mol/L}$ auf 14 $\mu\text{mol/L}$).

Tab. 5.17: Einfluss der aufgeführten Variablen auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Jahr 1996 ($n = 205$)²

	<i>b</i>	β	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,479		2,291	0,023
Alter (<i>J</i>)	0,010	0,257	3,622	< 0,001
Geschlecht (<i>F</i> ³)	-0,047	-0,112	-1,441	0,151
Serum-Vitamin-B ₆ (<i>nmol/L</i>)	$2,0 \cdot 10^{-4}$	0,067	0,953	0,342
Serum-Vitamin-B ₁₂ (<i>pmol/L</i>)	$-9,8 \cdot 10^{-5}$	-0,180	-2,387	0,018
Plasma-Vitamin-C ($\mu\text{mol/L}$)	$-1,2 \cdot 10^{-4}$	-0,012	-0,152	0,879
Plasma- α -Tocopherol ⁴ ($\mu\text{mol/L}$)	0,001	0,039	0,522	0,602
Plasma- β -Carotin ⁵ ($\mu\text{mol/L}$)	-0,005	-0,017	-0,221	0,825
Plasma-Selen ($\mu\text{mol/L}$)	-0,080	-0,069	-0,946	0,345
Riboflavinzufuhr (<i>mg/d</i>)	-0,037	-0,098	-1,325	0,187
Omega-3-Fettsäurezufuhr (<i>g/d</i>)	0,010	0,036	0,485	0,628
Hormoneinnahme ³	0,032	0,058	0,787	0,432

F = Frauen; *b* = nicht standardisierter Regressionskoeffizient; β = standardisierter Regressionskoeffizient;

t = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse mit Einschlussmethode; korrigiertes $r^2 = 0,068$

³Dummy-Variable: Merkmal vorhanden = 1, Merkmal nicht vorhanden = 0

⁴adjustiert um Cholesterinspiegel

⁵adjustiert um Cholesterinspiegel und BMI

²Diese Werte (Erklärungsbeiträge) stammen aus der zusätzlich durchgeführten schrittweisen Regressionsanalyse, in die lediglich die signifikanten Variablen der vorher durchgeführten multiplen Regressionsanalyse (mit allen Variablen), einbezogen wurden (siehe Beschreibung im Kapitel Methoden, S. 18).

³Die Hcys-Abnahme wurde für die Berechnung auf 1,0 $\mu\text{mol/L}$ festgelegt. Von diesem Wert ausgehend wurde dann der damit assoziierte Anstieg des Serum-Vitamin-B₁₂ berechnet. In gleicher Weise erfolgten auch die Berechnungen der Werte der anderen signifikanten Variablen in den nachfolgenden Abschnitten (außer bei Alter, Geschlecht und Hormoneinnahme).

5.4.2 Untersuchungsjahr 1997

Im Untersuchungsjahr 1997 zeigen das Serum-Folat, das Serum-Vitamin-B₆ und das Alter einen Einfluss auf den Hcys (Tab. 5.18). Der Erklärungsbeitrag des Serum-Folats zur Variabilität des Hcys beträgt 7,4 %. Das Serum-Vitamin-B₆ erklärt weitere 2,8 % und das Alter weitere 1,4 % (gemeinsamer Erklärungsbeitrag: 11,6 %).

Bei Konstatierung der anderen Parameter geht ein Anstieg des Alters um zehn Jahre in diesem Modell mit einem Anstieg des Hcys um 1,1 $\mu\text{mol/L}$ einher. Eine auf 1,0 $\mu\text{mol/L}$ definierte Hcys-Reduktion ist mit einem Anstieg des Serum-Vitamin-B₆ um 79 nmol/L bzw. mit einem Anstieg des Serum-Folats um 10 nmol/L assoziiert.

Die Riboflavinzufuhr zeigt in diesem Modell einen negativen Trend, wobei die Hcys-Abnahme um 1,0 $\mu\text{mol/L}$ mit einer Erhöhung der Riboflavinzufuhr um 1,4 mg/d einhergeht.

Tab. 5.18: Einfluss der aufgeführten Variablen auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Jahr 1997 ($n = 249$)²

	<i>b</i>	β	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	1,005		8,508	< 0,001
Alter (<i>J</i>)	0,003	0,140	2,247	0,026
Geschlecht (<i>F</i> ³)	-0,029	-0,100	-1,462	0,145
Serum-Vitamin-B ₆ (<i>nmol/L</i>)	$-3,8 \cdot 10^{-4}$	-0,162	-2,342	0,020
Serum-Vitamin-B ₁₂ (<i>pmol/L</i>)	$-4,7 \cdot 10^{-5}$	-0,085	-1,242	0,215
Serum-Folat (<i>nmol/L</i>)	-0,003	-0,194	-2,710	0,007
Plasma-Vitamin-C ($\mu\text{mol/L}$)	$3,4 \cdot 10^{-4}$	0,046	0,672	0,502
Plasma- α -Tocopherol ⁴ ($\mu\text{mol/L}$)	$-1,2 \cdot 10^{-4}$	-0,010	-0,150	0,881
Plasma- β -Carotin ⁵ ($\mu\text{mol/L}$)	-0,011	-0,055	-0,814	0,416
Plasma-Selen ($\mu\text{mol/L}$)	-0,040	-0,060	-0,979	0,329
Riboflavinzufuhr (<i>mg/d</i>)	-0,037	-0,125	-1,794	0,074
Omega-3-Fettsäurezufuhr (<i>g/d</i>)	-0,024	-0,112	-1,628	0,105
Hormoneinnahme ³	-0,027	-0,072	-1,106	0,270

F = Frauen; *b* = nicht standardisierter Regressionskoeffizient; β = standardisierter Regressionskoeffizient;

t = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse mit Einschlussmethode; korrigiertes $r^2 = 0,149$

³Dummy-Variable: Merkmal vorhanden = 1, Merkmal nicht vorhanden = 0

⁴adjustiert um Cholesterinspiegel

⁵adjustiert um Cholesterinspiegel und BMI

5.4.3 Untersuchungsjahr 1998

Das Serum-Folat und das Alter zeigen im Untersuchungsjahr 1998 als einzige Variablen einen Einfluss auf den Hcys (Tab. 5.19), wobei der Erklärungsbeitrag des Serum-Folats zur Variabilität des Hcys 17,6 % und der des Alters weitere 6,1 % beträgt (gemeinsamer Erklärungsbeitrag: 23,7 %).

Ein Anstieg des Alters um zehn Jahre ist (bei Konstanz der anderen Parameter) in diesem Modell mit einem Anstieg des Hcys um $1,2 \mu\text{mol/L}$ assoziiert. Eine Erhöhung des Serum-Folats um 8 nmol/L geht mit einer definierten Hcys-Reduktion von $1,0 \mu\text{mol/L}$ einher.

Des Weiteren zeigen das Plasma-Vitamin-C und das Geschlecht einen negativen Trend in diesem Modell. Dabei ist die definierte Hcys-Abnahme von $1,0 \mu\text{mol/L}$ mit einer Steigerung des Plasma-Vitamin-C um $30 \mu\text{mol/L}$ assoziiert. Frauen haben einen um $1,1 \mu\text{mol/L}$ niedrigeren Hcys als Männer.

Tab. 5.19: Einfluss der aufgeführten Variablen auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Jahr 1998 ($n = 238$)²

	<i>b</i>	β	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,661		6,697	< 0,001
Alter (<i>J</i>)	0,006	0,267	4,478	< 0,001
Geschlecht (<i>F</i> ³)	-0,029	-0,112	-1,780	0,076
Serum-Vitamin-B ₆ (<i>nmol/L</i>)	$-5,8 \cdot 10^{-5}$	-0,027	-0,427	0,670
Serum-Vitamin-B ₁₂ (<i>pmol/L</i>)	$-9,4 \cdot 10^{-6}$	-0,021	-0,349	0,728
Serum-Folat (<i>nmol/L</i>)	-0,004	-0,388	-5,664	< 0,001
Plasma-Vitamin-C ($\mu\text{mol/L}$)	-0,001	-0,113	-1,733	0,084
Plasma- α -Tocopherol ⁴ ($\mu\text{mol/L}$)	$-1,4 \cdot 10^{-4}$	-0,016	-0,254	0,800
Plasma- β -Carotin ⁵ ($\mu\text{mol/L}$)	0,003	0,019	0,304	0,761
Plasma-Selen ($\mu\text{mol/L}$)	0,021	0,033	0,558	0,577
Riboflavinzufuhr (<i>mg/d</i>)	0,001	0,004	0,061	0,952
Omega-3-Fettsäurezufuhr (<i>g/d</i>)	0,005	0,023	0,378	0,706
Hormoneinnahme ³	-0,011	-0,034	-0,563	0,574

F = Frauen; *b* = nicht standardisierter Regressionskoeffizient; β = standardisierter Regressionskoeffizient;

t = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse mit Einschussmethode; korrigiertes $r^2 = 0,242$

³Dummy-Variable: Merkmal vorhanden = 1, Merkmal nicht vorhanden = 0

⁴adjustiert um Cholesterinspiegel

⁵adjustiert um Cholesterinspiegel und BMI

5.4.4 Untersuchungsjahr 2002

Im Untersuchungsjahr 2002 sind das Serum-Kreatinin, das Serum-Folat, das Serum-Vitamin-B₁₂, das Alter und die Hormoneinnahme Einflussfaktoren des Hcys (Tab. 5.20). Dabei erklärt das Serum-Kreatinin 19,5 % der Variabilität des Hcys, das Serum-Folat weitere 14,4 %, das Serum-Vitamin-B₁₂ 3,0 %, das Alter 2,5 % und die Hormoneinnahme 0,6 % (gemeinsamer Erklärungsbeitrag: 40,0 %).

Ein Anstieg des Alters um zehn Jahre ist in diesem Modell mit einem Hcys-Anstieg um 1,1 $\mu\text{mol/L}$ assoziiert (bei Konstanz der anderen Parameter). Die definierte Hcys-Abnahme um 1,0 $\mu\text{mol/L}$ geht mit einer Zunahme des Serum-Vitamin-B₁₂ um 526 pmol/L bzw. mit einer Zunahme des Serum-Folats um 10 nmol/L einher. Eine Zunahme des Serum-Kreatinins um 0,14 mg/dL ist dagegen mit einem Hcys-Anstieg um 1,0 $\mu\text{mol/L}$ assoziiert. Die Hormoneinnahme geht mit einem um 1,1 $\mu\text{mol/L}$ niedrigeren Hcys einher.

Tab. 5.20: Einfluss der aufgeführten Variablen auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Jahr 2002 ($n = 246$)²

	<i>b</i>	β	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,510		5,743	< 0,001
Alter (<i>J</i>)	0,003	0,157	2,861	0,005
Geschlecht (<i>F</i> ³)	0,022	0,083	1,430	0,154
Serum-Vitamin-B ₆ (<i>nmol/L</i>)	$-1,3 \cdot 10^{-4}$	-0,063	-1,064	0,288
Serum-Vitamin-B ₁₂ (<i>pmol/L</i>)	$-5,7 \cdot 10^{-5}$	-0,195	-3,669	< 0,001
Serum-Folat (<i>nmol/L</i>)	-0,003	-0,339	-5,699	< 0,001
Plasma-Vitamin-C ($\mu\text{mol/L}$)	$1,7 \cdot 10^{-4}$	0,025	0,452	0,652
Plasma- α -Tocopherol ⁴ ($\mu\text{mol/L}$)	$-2,8 \cdot 10^{-5}$	-0,004	-0,065	0,948
Plasma- β -Carotin ⁵ ($\mu\text{mol/L}$)	-0,002	-0,008	-0,145	0,885
Plasma-Selen ($\mu\text{mol/L}$)	0,022	0,030	0,545	0,586
Serum-Kreatinin (<i>mg/dL</i>)	0,313	0,429	7,829	< 0,001
Riboflavinzufuhr (<i>mg/d</i>)	0,001	0,005	0,084	0,933
Omega-3-Fettsäurezufuhr (<i>g/d</i>)	-0,003	-0,018	-0,316	0,752
Hormoneinnahme ³	-0,037	-0,111	-2,145	0,033

F = Frauen; *b* = nicht standardisierter Regressionskoeffizient; β = standardisierter Regressionskoeffizient; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse mit Einschlussmethode; korrigiertes $r^2 = 0,391$

³Dummy-Variable: Merkmal vorhanden = 1, Merkmal nicht vorhanden = 0

⁴adjustiert um Cholesterinspiegel

⁵adjustiert um Cholesterinspiegel und BMI

5.4.5 Untersuchungsjahr 2006

Die Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse im Untersuchungsjahr 2006 sind in Tab. 5.21 zu sehen. Die Einflüsse des Serum-Kreatinins, des Serum-Folats und des Plasma- α -Tocopherols sind in diesem Modell signifikant. Dabei erklärt das Serum-Kreatinin 26,6 %, das Serum-Folat weitere 5,7 % und das Plasma- α -Tocopherol weitere 1,3 % der Variabilität des Hcys (gemeinsamer Erklärungsbeitrag: 33,6 %).

Die definierte Hcys-Reduktion um 1,0 $\mu\text{mol/L}$ ist in diesem Modell mit einem Anstieg des Serum-Folats um 30 nmol/L bzw. mit einem Anstieg des Plasma- α -Tocopherols um 15 $\mu\text{mol/L}$ assoziiert (bei Konstanz der anderen Parameter). Eine Zunahme des Serum-Kreatinins um 0,12 mg/dL geht dagegen mit einem Hcys-Anstieg um 1,0 $\mu\text{mol/L}$ einher.

Das Geschlecht zeigt in diesem Modell einen positiven Trend. Die Frauen haben demnach einen um 1,1 $\mu\text{mol/L}$ höheren Hcys als die Männer.

Tab. 5.21: Einfluss der aufgeführten Variablen auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Jahr 2006 ($n = 172$)²

	<i>b</i>	β	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,667		4,823	< 0,001
Alter (<i>J</i>)	0,001	0,028	0,427	0,670
Geschlecht (<i>F</i> ³)	0,034	0,133	1,834	0,069
Serum-Vitamin-B ₆ (<i>nmol/L</i>)	$-1,0 \cdot 10^{-4}$	-0,053	-0,745	0,457
Serum-Vitamin-B ₁₂ (<i>pmol/L</i>)	$-4,1 \cdot 10^{-5}$	-0,076	-1,114	0,267
Serum-Folat (<i>nmol/L</i>)	-0,001	-0,164	-2,162	0,032
Plasma-Vitamin-C ($\mu\text{mol/L}$)	$-2,0 \cdot 10^{-5}$	-0,003	-0,043	0,966
Plasma- α -Tocopherol ⁴ ($\mu\text{mol/L}$)	-0,002	-0,153	-2,071	0,040
Plasma- β -Carotin ⁵ ($\mu\text{mol/L}$)	0,003	0,016	0,243	0,808
Plasma-Selen ($\mu\text{mol/L}$)	-0,047	-0,058	-0,837	0,404
Serum-Kreatinin (<i>mg/dL</i>)	0,382	0,579	8,200	< 0,001
Riboflavinzufuhr (<i>mg/d</i>)	-0,010	-0,046	-0,654	0,514
Omega-3-Fettsäurezufuhr (<i>g/d</i>)	0,017	0,087	1,212	0,227
Hormoneinnahme ³	-0,025	-0,043	-0,647	0,519

F = Frauen; *b* = nicht standardisierter Regressionskoeffizient; β = standardisierter Regressionskoeffizient; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse mit Einschlussmethode; korrigiertes $r^2 = 0,325$

³Dummy-Variable: Merkmal vorhanden = 1, Merkmal nicht vorhanden = 0

⁴adjustiert um Cholesterinspiegel

⁵adjustiert um Cholesterinspiegel und BMI

5.4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse der multiplen Regressionsanalysen

In den multiplen Regressionsanalysen bestätigen den bedeutenden Einfluss der Nierenfunktion (dargestellt durch den Parameter Serum-Kreatinin) auf den Hcys. Diese Determinante ist mit Abstand der stärkste Einflussfaktor des Hcys und erklärt etwa ein Viertel der Variabilität des Hcys.

Das Serum-Folat stellt den zweitstärksten Einflussfaktor dar. Es erklärt bis zu 18 % der Variabilität des Hcys. Sowohl das Serum-Folat als auch das Serum-Kreatinin zeigen in jedem untersuchten Jahr einen Einfluss.

Den drittstärksten Einfluss zeigt das Alter, welches einen Erklärungsbeitrag von bis zu 6 % leistet. Lediglich im letzten betrachteten Untersuchungsjahr besteht kein signifikanter Einfluss des Alters.

Das Serum-Vitamin-B₁₂ zeigt in zwei Untersuchungsjahren einen Einfluss (erklärt bis zu 3 % der Hcys-Variabilität), gefolgt vom Serum-Vitamin-B₆ (erklärt etwa 3 %), Plasma- α -Tocopherol und der Einnahme von Hormonen (erklären je etwa 1 %). Diese Variablen zeigen jedoch nur in je einem Jahr einen Einfluss auf den Hcys.

Das Geschlecht, das Plasma-Vitamin-C und die Riboflavinzufuhr weisen in einem oder zwei Jahren einen negativen Trend auf und werden daher in den nachfolgenden Analysen weiter berücksichtigt.

Es zeigt sich, dass ein Altern um zehn Jahre mit einem Anstieg des Hcys um etwa 1 $\mu\text{mol/L}$ assoziiert ist. Ebenfalls mit einem Anstieg des Hcys verknüpft ist die Verringerung der Nierenfunktion (Anstieg des Serum-Kreatinins).

Die Vitamine und die Hormoneinnahme sind negativ mit dem Hcys assoziiert, d. h., hohe Werte gehen hier mit niedrigeren Hcys einher. Des Weiteren weisen Frauen einen niedrigeren Hcys auf als Männer (im Jahr 2006 besteht der Zusammenhang andersherum; siehe Diskussion S. 83).

Insgesamt sind jedoch die Einflüsse des Alters und der anderen Determinanten schwach. Lediglich der Einfluss des Serum-Kreatinins ist relativ stark.

Das Plasma- β -Carotin, das Plasma-Selen und die Omega-3-Fettsäurezufuhr zeigen in diesen multivariaten Modellen keinen signifikanten Einfluss und werden daher von nachfolgenden Analysen ausgeschlossen.

5.5 Einfluss ausgewählter Untersuchungsparameter auf den Homocystein-Spiegel im Altersverlauf

Bei der longitudinalen Auswertung wurde das Jahr 1998 ausgeschlossen, da in diesem Jahr der Hcys im Median deutlich niedriger ist als in den anderen Jahren (siehe Tab. A.4 im Anhang), was auf einen möglichen systematischen Messfehler hindeutet.

In die Analyse mit den verbliebenen vier Untersuchungsjahren wurden alle Probanden eingeschlossen, für die in mindestens zwei Untersuchungsjahren vollständige Daten vorliegen. Demnach konnten die Daten von 198 Frauen und 82 Männern ausgewertet werden.

Für die Analyse des Einflusses der Determinanten auf den Hcys-Verlauf während des Alterns wurden als unabhängige Variablen alle Variablen verwendet, die in der multiplen Regressionsanalyse (Querschnittsanalyse) einen signifikanten Einfluss auf den Hcys oder einen Trend ($P < 0,1$) zeigten:

- Geschlecht
- Serum-Vitamin-B₆ (nmol/L)
- Serum-Vitamin-B₁₂ (pmol/L)
- Serum-Folat (nmol/L)
- Plasma-Vitamin-C ($\mu\text{mol/L}$)
- Plasma- α -Tocopherol ($\mu\text{mol/L}$)
- Serum-Kreatinin (mg/dL)
- Riboflavinzufuhr (mg/d)
- Hormoneinnahme

Außerdem wurden Variablen einbezogen, die in der multiplen Regressionsanalyse nicht berücksichtigt werden konnten, die aber in der einfachen Regressionsanalyse einen signifikanten Einfluss gezeigt haben:

- Vitamin-B₆-Zufuhr (mg/d)
- Folatzufuhr ($\mu\text{g-Äquivalent/d}$)
- Vitamin-C-Zufuhr (mg/d)
- Vitamin-E-Zufuhr (mg-Äquivalent/d)
- β -Carotin-Zufuhr (mg/d)
- Ballaststoffzufuhr (g/d)
- Methioninzufuhr (g/d)
- B-Vitamin-Supplement-Einnahme
- Vitamin-C-Supplement-Einnahme
- Vitamin-E-Supplement-Einnahme

- β -Carotin-Supplement-Einnahme
- Selen-Supplement-Einnahme
- Multivitamin-Supplement-Einnahme

Die Variable Alter (J) wurde als fester Effekt in die Analyse einbezogen.

Von der longitudinalen Analyse wurde die Variable eGFR ausgeschlossen, da es zu einer Kollinearität mit dem Alter kommen kann, aufgrund der Einbeziehung des Alters in die Formel zur Berechnung der eGFR.

5.5.1 Einfluss der einzelnen Untersuchungsparameter auf den Homocystein-Spiegel im Altersverlauf

5.5.1.1 Geschlecht

In Tab. 5.22 ist der Einfluss des Geschlechts auf den Hcys im Verlauf des Alterns dargestellt. Es zeigt sich, dass keine signifikante Wechselwirkung zwischen dem Alter und dem Geschlecht besteht (Alter \times Geschlecht). Das bedeutet, der Verlauf des Hcys zeigt während des Alterns keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen. Es besteht auch kein, vom Alter unabhängiger, signifikanter Haupteffekt des Geschlechts auf den Hcys, d. h., der Mittelwert des Hcys der Frauen (über alle Altersstufen gemittelter Hcys) unterscheidet sich nicht von dem der Männer. Es zeigt sich jedoch ein positiver Haupteffekt des Alters (Alterseffekt) auf den Hcys, d. h., der Hcys steigt unabhängig vom Geschlecht im Altersverlauf an und zwar mit $1,1 \mu\text{mol/L}$ in zehn Jahren.

Tab. 5.22: Einfluss des Geschlechts auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf ($n = 280$)²

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,627	0,083	7,55	< 0,001
Alter (J)	0,005	0,001	4,36	< 0,001
Geschlecht (F^3)	0,093	0,167	0,56	0,576
Alter \times Geschlecht	-0,001	0,002	-0,32	0,747

SE = Standardfehler; F = Frauen; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnis der Analyse mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, Prozedur "proc mixed"

³Dummy-Variable: Merkmal vorhanden = 1, Merkmal nicht vorhanden = 0

5.5.1.2 Serum-Vitamin-B₆, -Vitamin-B₁₂ und -Folat

Die Tabellen 5.23 und 5.24 zeigen, dass es keine signifikanten Wechselwirkungen zwischen dem Alter und dem Serum-Vitamin-B₆ bzw. -Vitamin-B₁₂ gibt (Alter × Vitamin B₆ bzw. Alter × Vitamin B₁₂). Es besteht also während des Alterns kein Unterschied im Verlauf des Hcys zwischen hohen und niedrigen Spiegeln der beiden Variablen. Auch die Höhe des Serum-Vitamin-B₆ bzw. -Vitamin-B₁₂ an sich (unabhängig vom Alter) führt zu keinem Unterschied im Hcys. Lediglich das Alter zeigt in beiden Modellen einen positiven Effekt, d. h., im Verlaufe des Alterns steigt der Hcys unabhängig von der Höhe des Serum-Vitamin-B₆ bzw. -Vitamin-B₁₂ an. Dabei ist ein Anstieg des Alters um zehn Jahre mit einem Anstieg des Hcys um 1,2 bzw. 1,1 $\mu\text{mol/L}$ assoziiert.

Tab. 5.23: Einfluss des Serum-Vitamin-B₆ auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf ($n = 280$)²

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,615	0,089	6,93	< 0,001
Alter (<i>J</i>)	0,006	0,001	4,48	< 0,001
Vitamin B ₆ (<i>nmol/L</i>)	0,001	0,001	0,71	0,477
Alter × Vitamin B ₆	$-1,0 \cdot 10^{-5}$	$1,4 \cdot 10^{-5}$	-0,93	0,355

SE = Standardfehler; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnis der Analyse mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, Prozedur "proc mixed"

Tab. 5.24: Einfluss des Serum-Vitamin-B₁₂ auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf ($n = 280$)²

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,759	0,101	7,50	< 0,001
Alter (<i>J</i>)	0,004	0,001	2,75	0,006
Vitamin B ₁₂ (<i>pmol/L</i>)	$-2,5 \cdot 10^{-4}$	$1,9 \cdot 10^{-4}$	-1,33	0,183
Alter × Vitamin B ₁₂	$2,3 \cdot 10^{-6}$	$2,6 \cdot 10^{-6}$	0,91	0,365

SE = Standardfehler; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnis der Analyse mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, Prozedur "proc mixed"

Die longitudinale Analyse des Serum-Folats wurde in den Jahren 1997, 2002 und 2006 durchgeführt.

Das Serum-Folat weist eine Wechselwirkung mit dem Alter auf (Alter \times Folat) (Tab. 5.25 und Abb. 5.1), d. h. der Effekt des Alters auf den Hcys ist je nach Höhe des Serum-Folats unterschiedlich stark. Der Effekt wirkt positiv. Hohe Folat-Spiegel sind somit mit einem stärkeren Anstieg des Hcys während des Alterns assoziiert und tragen zu einem höheren Hcys im Altersverlauf bei als niedrige Folat-Spiegel.

Die Tabelle 5.25 zeigt außerdem, dass das Alter (unabhängig vom Folat-Spiegel) in diesem Modell keinen signifikanten Einfluss auf den Hcys hat. Dieses Ergebnis zeigt, dass es in diesem Modell zwar keinen Alterseffekt auf den Hcys gibt, aber einen Effekt im Altersverlauf, der von der Höhe des Folat-Spiegels abhängt.

Tab. 5.25: Einfluss des Serum-Folats auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf ($n = 215$; 152 Frauen, 63 Männer)²

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	1,002	0,114	8,77	< 0,001
Alter (<i>J</i>)	0,001	0,002	0,42	0,676
Folat (<i>nmol/L</i>)	-0,013	0,004	-3,33	0,001
Alter \times Folat	$1,6 \cdot 10^{-4}$	$5,3 \cdot 10^{-5}$	3,01	0,003

SE = Standardfehler; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnis der Analyse mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, analysiert mit SPSS 20.0

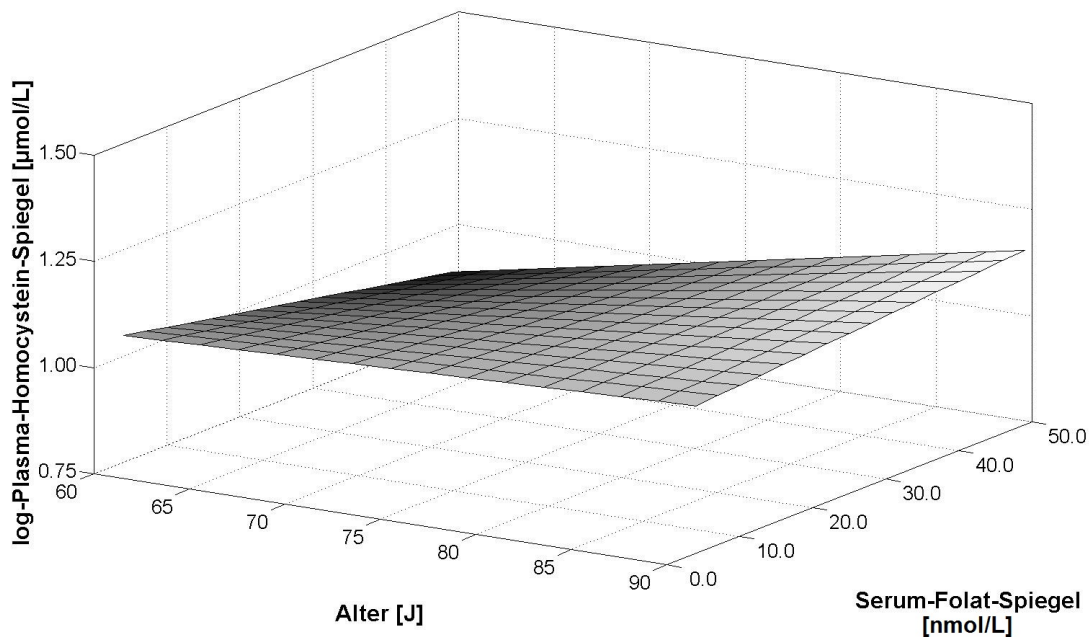


Abb. 5.1: Einfluss des Serum-Folats auf den Hcys im Altersverlauf

$$\log\text{-Hcys} [\mu\text{mol/L}] = 1,002 + 0,001 \cdot \text{Alter [J]} - 0,013 \cdot \text{Folat [nmol/L]} + 0,00016 \cdot \text{Alter [J]} \cdot \text{Folat [nmol/L]}$$

5.5.1.3 Plasma-Vitamin-C und - α -Tocopherol

In Tab. 5.26 und Abb. 5.2 ist der Einfluss des Plasma-Vitamin-C auf den Hcys im Verlauf des Alterns dargestellt. Zwischen dem Plasma-Vitamin-C und dem Alter gibt es eine negative Wechselwirkung (Alter \times Vitamin C), wodurch der Effekt des Alters auf den Hcys mit zunehmendem Plasma-Vitamin-C schwächer wird. Das bedeutet, dass ein hoher Vitamin-C-Spiegel mit einem schwächeren Anstieg des Hcys während des Alterns assoziiert ist und somit zu einem niedrigeren Hcys im Altersverlauf beiträgt als ein niedriger Spiegel.

Tab. 5.26: Einfluss des Plasma-Vitamin-C auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf ($n = 280$)²

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,167	0,267	0,63	0,532
Alter (<i>J</i>)	0,013	0,004	3,30	0,001
Vitamin C ($\mu\text{mol/L}$)	0,006	0,003	1,84	0,066
Alter \times Vitamin C	$-1,0 \cdot 10^{-4}$	$4,8 \cdot 10^{-5}$	-2,04	0,042

SE = Standardfehler; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnis der Analyse mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, Prozedur "proc mixed"

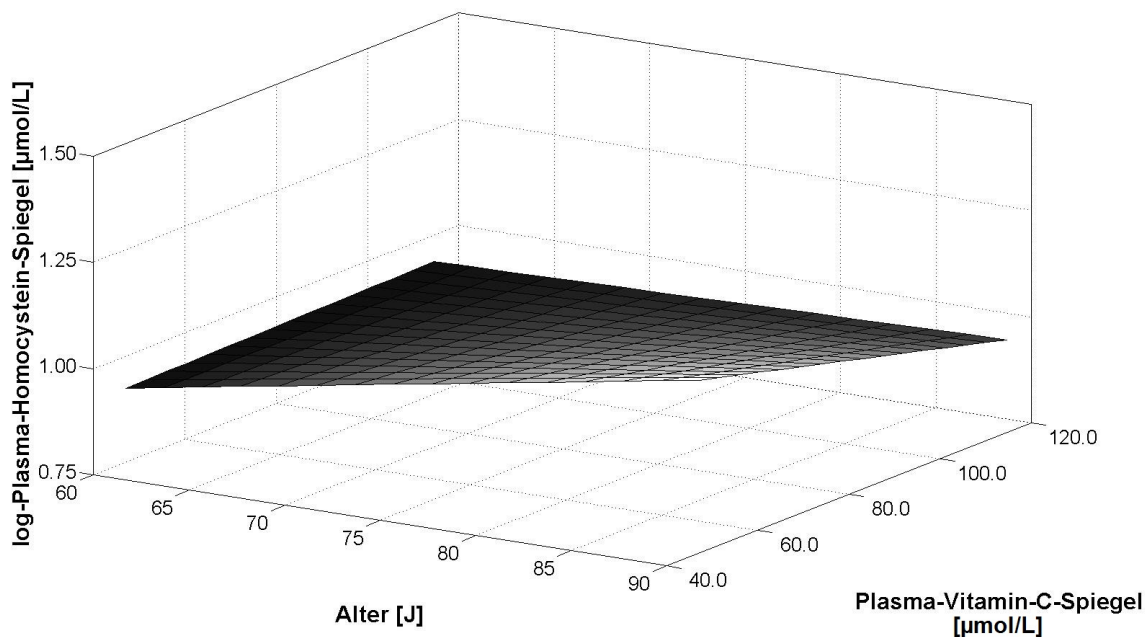


Abb. 5.2: Einfluss des Plasma-Vitamin-C auf den Hcys im Altersverlauf

$$\log\text{-Hcys} [\mu\text{mol/L}] = 0,167 + 0,013 \cdot \text{Alter} [J] + 0,006 \cdot \text{Vitamin C} [\mu\text{mol/L}] - 0,0001 \cdot \text{Alter} [J] \cdot \text{Vitamin C} [\mu\text{mol/L}]$$

In Tab. 5.27 ist der Einfluss des Plasma- α -Tocopherols auf den Hcys im Verlauf des Alterns zu sehen. Hier zeigt sich, dass keine Wechselwirkung zwischen den beiden Variablen besteht (Alter \times α -Tocopherol). Es lässt sich also während des Alterns kein Unterschied im Verlauf des Hcys zwischen hohem und niedrigem Plasma- α -Tocopherol beobachten. Auch die Höhe des Plasma- α -Tocopherols an sich (unabhängig vom Alter) führt zu keinem Unterschied im Hcys. Zudem besteht in diesem Modell auch kein signifikanter Alterseffekt auf den Hcys, d. h., das Alter zeigt hier keinen deutlichen Effekt auf den Hcys.

Tab. 5.27: Einfluss des Plasma- α -Tocopherols auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf ($n = 280$)²

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,802	0,207	3,87	< 0,001
Alter (<i>J</i>)	0,004	0,003	1,27	0,205
α -Tocopherol ³ ($\mu\text{mol/L}$)	-0,003	0,004	-0,78	0,437
Alter \times α -Tocopherol ³	$2,7 \cdot 10^{-5}$	$5,9 \cdot 10^{-5}$	0,46	0,645

SE = Standardfehler; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnis der Analyse mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, Prozedur "proc mixed"

³adjustiert um Cholesterinspiegel

5.5.1.4 Serum-Kreatinin

Die longitudinale Analyse des Serum-Kreatinins wurde in den Jahren 2002 und 2006 durchgeführt.

In diesem Modell besteht keine Wechselwirkung zwischen dem Alter und dem Serum-Kreatinin (Alter \times Kreatinin) (Tab. 5.28). Es zeigt sich also während des Alterns kein Unterschied im Verlauf des Hcys zwischen hohem und niedrigem Serum-Kreatinin. Auch bei separater Betrachtung des Serum-Kreatinins und des Alters (Haupteffekte) zeigen sich keine signifikanten Einflüsse auf den Hcys.

Tab. 5.28: Einfluss des Serum-Kreatinins auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf ($n = 130$; 91 Frauen, 39 Männer)²

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,579	0,472	1,23	0,223
Alter (<i>J</i>)	0,002	0,006	0,31	0,753
Kreatinin (<i>mg/dL</i>)	0,233	0,468	0,50	0,620
Alter \times Kreatinin	$4,0 \cdot 10^{-4}$	0,006	0,06	0,950

SE = Standardfehler; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnis der Analyse mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, Prozedur "proc mixed"

5.5.1.5 Vitamin-B₆-, Folat- und Riboflavinzufuhr

Die Vitamin-B₆-, die Folat- und die Riboflavinzufuhr zeigen jeweils keine Wechselwirkung mit dem Alter (Alter \times Vitamin B₆, Alter \times Folat bzw. Alter \times Riboflavin) (Tab. 5.29, 5.30 und 5.31). Das bedeutet, es besteht während des Alterns kein Unterschied im Verlauf des Hcys zwischen hohen und niedrigen Zufuhren dieser drei Vitamine. Auch die Zufuhrhöhen an sich (unabhängig vom Alter) führen zu keinem Unterschied im Hcys. In den Modellen mit der Folatzufuhr und der Riboflavinzufuhr besteht jedoch jeweils ein positiver Alterseffekt, d. h., im Verlaufe des Alterns steigt der Hcys unabhängig von der Höhe der Folat- bzw. der Riboflavinzufuhr an, und zwar mit jeweils $1,2 \mu\text{mol/L}$ in einer Dekade. Im Modell mit der Vitamin-B₆-Zufuhr besteht kein signifikanter Alterseffekt.

Tab. 5.29: Einfluss der Vitamin-B₆-Zufuhr auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf ($n = 280$)²

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,830	0,221	3,75	< 0,001
Alter (<i>J</i>)	0,003	0,003	1,05	0,294
Vitamin B ₆ (<i>mg/d</i>)	-0,118	0,121	-0,97	0,331
Alter \times Vitamin B ₆	0,001	0,002	0,68	0,498

SE = Standardfehler; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnis der Analyse mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, Prozedur "proc mixed"

Tab. 5.30: Einfluss der Folatezufuhr auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf ($n = 280$)²

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,554	0,229	2,42	0,016
Alter (<i>J</i>)	0,007	0,003	2,17	0,031
Folat ³ ($\mu\text{g/d}$)	$3,3 \cdot 10^{-4}$	0,001	0,37	0,714
Alter \times Folat ³	$-7,6 \cdot 10^{-6}$	$1,3 \cdot 10^{-5}$	-0,61	0,544

SE = Standardfehler; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnis der Analyse mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, Prozedur "proc mixed"

³Äquivalent

Tab. 5.31: Einfluss der Riboflavinzufuhr auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf ($n = 280$)²

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,502	0,214	2,35	0,020
Alter (<i>J</i>)	0,008	0,003	2,50	0,013
Riboflavin (mg/d)	0,089	0,129	0,69	0,492
Alter \times Riboflavin	-0,002	0,002	-0,88	0,381

SE = Standardfehler; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnis der Analyse mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, Prozedur "proc mixed"

5.5.1.6 Vitamin-C-, Vitamin-E- und β -Carotin-Zufuhr

In Tab. 5.32 und 5.33 ist der Einfluss der Vitamin-C- bzw. der Vitamin-E-Zufuhr auf den Hcys im Verlauf des Alterns dargestellt. Es zeigt sich, dass keine Wechselwirkung zwischen den beiden Zufuhren und dem Alter besteht (Alter \times Vitamin C bzw. Alter \times Vitamin E). Der Verlauf des Hcys während des Alterns weist demnach keinen Unterschied zwischen hohen und niedrigen Zufuhren dieser beiden Vitamine auf. Auch die Zufuhrhöhen an sich (unabhängig vom Alter) führen zu keinem Unterschied im Hcys. In beiden Modellen besteht jedoch jeweils ein positiver Alterseffekt, d. h., im Verlauf des Alterns steigt der Hcys unabhängig von der Höhe der Vitamin-C- bzw. der Vitamin-E-Zufuhr an. Dabei ist eine Dekade mit einem Anstieg des Hcys um jeweils $1,1 \mu\text{mol/L}$ assoziiert.

Tab. 5.32: Einfluss der Vitamin-C-Zufuhr auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf ($n = 280$)²

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,727	0,143	5,08	< 0,001
Alter (<i>J</i>)	0,004	0,002	2,13	0,033
Vitamin C (<i>mg/d</i>)	-0,001	0,001	-0,73	0,463
Alter \times Vitamin C	$7,1 \cdot 10^{-6}$	$1,6 \cdot 10^{-5}$	0,44	0,659

SE = Standardfehler; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnis der Analyse mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, Prozedur "proc mixed"

Tab. 5.33: Einfluss der Vitamin-E-Zufuhr auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf ($n = 280$)²

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,662	0,175	3,78	< 0,001
Alter (<i>J</i>)	0,005	0,002	2,06	0,040
Vitamin E ³ (<i>mg/d</i>)	-0,002	0,013	-0,16	0,873
Alter \times Vitamin E ³	$2,4 \cdot 10^{-6}$	$1,8 \cdot 10^{-4}$	0,01	0,989

SE = Standardfehler; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnis der Analyse mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, Prozedur "proc mixed"

³Äquivalent

In Tab. 5.34 und Abb. 5.3 ist der Einfluss der β -Carotin-Zufuhr auf den Hcys im Verlauf des Alterns dargestellt. Zwischen der β -Carotin-Zufuhr und dem Alter gibt es eine negative Wechselwirkung (Alter \times β -Carotin), wodurch der Effekt des Alters auf den Hcys mit steigender β -Carotin-Zufuhr schwächer wird. Das bedeutet, dass eine hohe β -Carotin-Zufuhr mit einem schwächeren Anstieg des Hcys während des Alterns assoziiert ist und somit zu einem niedrigeren Hcys im Altersverlauf beiträgt als eine niedrige Zufuhr.

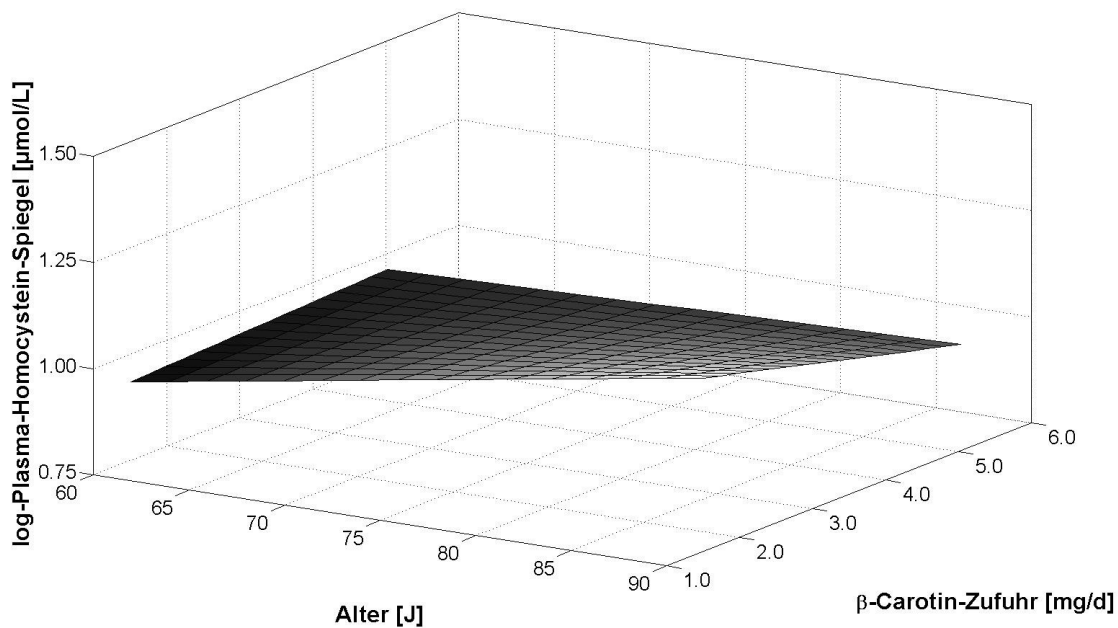
Tab. 5.34: Einfluss der β -Carotin-Zufuhr auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf ($n = 280$)²

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,432	0,126	3,43	0,001
Alter (<i>J</i>)	0,008	0,002	4,67	< 0,001
β -Carotin (<i>mg/d</i>)	0,057	0,028	2,01	0,045
Alter \times β -Carotin	-0,001	$4,0 \cdot 10^{-4}$	-2,23	0,026

SE = Standardfehler; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnis der Analyse mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, Prozedur "proc mixed"

Abb. 5.3: Einfluss der β -Carotin-Zufuhr auf den Hcys im Altersverlauf

$$\log\text{-Hcys} [\mu\text{mol/L}] = 0,432 + 0,008 \cdot \text{Alter} [J] + 0,057 \cdot \beta\text{-Carotin} [\text{mg/d}] - 0,001 \cdot \text{Alter} [J] \cdot \beta\text{-Carotin} [\text{mg/d}]$$

5.5.1.7 Ballaststoff- und Methioninzufuhr

Die Tabellen 5.35 und 5.36 zeigen, dass die Ballaststoff- und Methioninzufuhr keine Wechselwirkung mit dem Alter aufweisen (Alter \times Ballaststoffe bzw. Alter \times Methionin). Das bedeutet, es besteht während des Alterns kein Unterschied im Verlauf des Hcys zwischen einer hohen und einer niedrigen Ballaststoff- bzw. Methioninzufuhr. Auch die Zufuhrhöhen an sich (unabhängig vom Alter) führen zu keinem Unterschied im Hcys. In beiden Modellen besteht jedoch jeweils ein positiver Alterseffekt (im Modell mit der Methioninzufuhr nur als Trend), d. h., im Verlaufe des Alterns steigt der Hcys unabhängig von der Höhe der Ballaststoff- bzw. Methioninzufuhr an und zwar mit 1,2 bzw. 1,1 $\mu\text{mol/L}$ in zehn Jahren.

Tab. 5.35: Einfluss der Ballaststoffzufuhr auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf ($n = 280$)²

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,563	0,210	2,68	0,008
Alter (<i>J</i>)	0,007	0,003	2,25	0,025
Ballaststoffe (<i>g/d</i>)	0,003	0,009	0,40	0,689
Alter \times Ballaststoffe	$-7,0 \cdot 10^{-5}$	$1,2 \cdot 10^{-4}$	-0,58	0,565

SE = Standardfehler; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnis der Analyse mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, Prozedur "proc mixed"

Tab. 5.36: Einfluss der Methioninzufuhr auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf ($n = 280$)²

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,661	0,220	3,00	0,003
Alter (<i>J</i>)	0,005	0,003	1,65	0,100
Methionin (<i>g/d</i>)	-0,007	0,115	-0,06	0,950
Alter \times Methionin	$-7,0 \cdot 10^{-5}$	0,002	-0,04	0,965

SE = Standardfehler; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnis der Analyse mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, Prozedur "proc mixed"

5.5.1.8 Hormoneinnahme

Aus Tab.5.37 ist zu entnehmen, dass keine signifikante Wechselwirkung zwischen der Hormoneinnahme und dem Alter besteht (Alter \times Hormone). Das bedeutet, die Einnahme von Hormonen ist, im Vergleich zur Nichteinnahme, mit keinem veränderten Verlauf des Hcys während des Alterns assoziiert. Auch die Hormoneinnahme an sich (unabhängig vom Alter) führt zu keinem Unterschied im Hcys. Es besteht in diesem Modell zudem auch kein Alters-effekt, d. h., das Alter zeigt keinen signifikanten Effekt auf den Hcys.

Tab. 5.37: Einfluss der Hormoneinnahme auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf ($n = 280$)²

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,884	0,188	4,69	< 0,001
Alter (<i>J</i>)	0,001	0,003	0,46	0,647
Hormone ³	-0,240	0,198	-1,21	0,234
Alter \times Hormone ³	0,004	0,003	1,31	0,190

SE = Standardfehler; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnis der Analyse mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, Prozedur "proc mixed"

³Dummy-Variable: Merkmal vorhanden = 1, Merkmal nicht vorhanden = 0

5.5.1.9 Nährstoffsupplement-Einnahme

Es besteht in keinem der nachfolgenden Modelle eine Wechselwirkung zwischen der Einnahme von Nährstoffsupplementen und dem Alter (Tab. 5.38 – 5.43). Das bedeutet, die Einnahme dieser Supplemente ist, im Vergleich zur Nichteinnahme, mit keinem veränderten Verlauf des Hcys während des Alterns assoziiert. Auch die Einnahme an sich (unabhängig vom Alter) führt in keinem der Modelle zu einem Unterschied im Hcys. In den Modellen mit der B-Vitamin-, Vitamin-C-, Vitamin-E- und Selen-Einnahme besteht jedoch jeweils ein positiver Alterseffekt (teilweise nur als Trend), d. h., im Verlaufe des Alterns steigt der Hcys unabhängig von der Höhe dieser Supplement-Einnahmen an. Dabei sind zehn Jahre jeweils mit einem Hcys-Anstieg von 1,1 bzw. 1,2 $\mu\text{mol/L}$ assoziiert. In den Modellen mit der β -Carotin- und der Multivitamin-Einnahme besteht kein signifikanter Alterseffekt.

Tab. 5.38: Einfluss der B-Vitamin-Supplement-Einnahme auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf ($n = 280$)²

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,681	0,159	4,29	< 0,001
Alter (<i>J</i>)	0,004	0,002	1,75	0,082
B-Vitamine ³	-0,030	0,169	-0,18	0,859
Alter \times B-Vitamine ³	0,001	0,002	0,48	0,634

SE = Standardfehler; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnis der Analyse mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, Prozedur "proc mixed"

³Dummy-Variable: Merkmal vorhanden = 1, Merkmal nicht vorhanden = 0

Tab. 5.39: Einfluss der Vitamin-C-Supplement-Einnahme auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf ($n = 280$)²

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,563	0,122	4,62	< 0,001
Alter (<i>J</i>)	0,006	0,002	3,33	0,001
Vitamin C ³	0,143	0,139	1,03	0,305
Alter \times Vitamin C ³	-0,001	0,002	-0,73	0,467

SE = Standardfehler; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnis der Analyse mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, Prozedur "proc mixed"

³Dummy-Variable: Merkmal vorhanden = 1, Merkmal nicht vorhanden = 0

Tab. 5.40: Einfluss der Vitamin-E-Supplement-Einnahme auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf ($n = 280$)²

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,677	0,125	5,39	< 0,001
Alter (<i>J</i>)	0,004	0,002	2,23	0,026
Vitamin E ³	-0,018	0,144	-0,13	0,899
Alter \times Vitamin E ³	0,001	0,002	0,53	0,598

SE = Standardfehler; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnis der Analyse mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, Prozedur "proc mixed"

³Dummy-Variable: Merkmal vorhanden = 1, Merkmal nicht vorhanden = 0

Tab. 5.41: Einfluss der β -Carotin-Supplement-Einnahme auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf ($n = 280$)²

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,577	0,271	2,13	0,034
Alter (<i>J</i>)	0,005	0,004	1,40	0,163
β -Carotin ³	0,084	0,274	0,31	0,760
Alter \times β -Carotin ³	$-4,9 \cdot 10^{-4}$	0,004	-0,13	0,898

SE = Standardfehler; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnis der Analyse mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, Prozedur "proc mixed"

³Dummy-Variable: Merkmal vorhanden = 1, Merkmal nicht vorhanden = 0

Tab. 5.42: Einfluss der Selen-Supplement-Einnahme auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf ($n = 280$)²

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,587	0,205	2,86	0,005
Alter (<i>J</i>)	0,005	0,003	1,71	0,088
Selen ³	0,064	0,212	0,30	0,764
Alter \times Selen ³	$1,6 \cdot 10^{-4}$	0,003	0,06	0,956

SE = Standardfehler; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnis der Analyse mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, Prozedur "proc mixed"

³Dummy-Variable: Merkmal vorhanden = 1, Merkmal nicht vorhanden = 0

Tab. 5.43: Einfluss der Multivitamin-Supplement-Einnahme auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf ($n = 280$)²

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,774	0,138	5,60	< 0,001
Alter (<i>J</i>)	0,003	0,002	1,41	0,158
Multivitamine ³	-0,141	0,152	-0,93	0,356
Alter \times Multivitamine ³	0,003	0,002	1,19	0,236

SE = Standardfehler; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnis der Analyse mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, Prozedur "proc mixed"

³Dummy-Variable: Merkmal vorhanden = 1, Merkmal nicht vorhanden = 0

5.5.2 Gemeinsamer Einfluss der Untersuchungsparameter auf den Homocystein-Spiegel im Altersverlauf

In die multivariate longitudinale Analyse wurden die Variablen einbezogen, die in der univariaten longitudinalen Auswertung einen Einfluss auf den Hcys im Altersverlauf zeigten:

- Serum-Folat ($nmol/L$)
- Plasma-Vitamin-C ($\mu mol/L$)
- β -Carotin-Zufuhr (mg/d)

Für diese Auswertung wurden zwei Modelle gebildet, da die Analyse des Einflusses des Serum-Folats nur in drei Untersuchungsjahren (ohne 1996) durchgeführt werden konnte. Es wurde daher ein Modell mit Plasma-Vitamin-C und β -Carotin-Zufuhr als unabhängige Variablen über vier Messzeitpunkte hinweg gebildet (Modell 1) und ein Modell mit Serum-Folat, Plasma-Vitamin-C und β -Carotin-Zufuhr (unabhängige Variablen) über drei Messzeitpunkte (ohne 1996; Modell 2).

Modell 1: Gemeinsamer Einfluss des Plasma-Vitamin-C und der β -Carotin-Zufuhr

Das in Tab. 5.44 dargestellte Modell zeigt, dass es zwischen der β -Carotin-Zufuhr und dem Alter eine Wechselwirkung gibt. Das heißt, der Effekt des Alters auf den Hcys ist je nach Höhe der β -Carotin-Zufuhr unterschiedlich. Der Effekt ist negativ. Daher ist eine hohe β -Carotin-Zufuhr mit einem geringeren Anstieg des Hcys während des Alterns assoziiert als eine niedrige Zufuhr. Bei einer hohen β -Carotin-Zufuhr von 8 mg/d (95. Perzentile) steigt der Hcys demnach innerhalb von zehn Jahren um etwa 1,5 $\mu mol/L$ an, während er bei einer niedrigen Zufuhr von 1 mg/d (5. Perzentile) um etwa 3,1 $\mu mol/L$ ansteigt (ausgehend von einem medianen Hcys von 9 $\mu mol/L$ und bei Konstanz des Plasma-Vitamin-C).

Die Wechselwirkung zwischen dem Plasma-Vitamin-C und dem Alter ist knapp nicht signifikant. Dennoch zeigt das Ergebnis einen Trend, d. h., auch hier wird der Effekt des Alters auf den Hcys tendenziell durch das Plasma-Vitamin-C modifiziert. Der Einfluss ist hier ebenfalls negativ, so dass ein hoher Vitamin-C-Spiegel mit einem geringeren Anstieg des Hcys während des Alterns einhergeht als ein niedriger Vitamin-C-Spiegel. Bei einem hohen Vitamin-C-Spiegel von 108 $\mu mol/L$ (95. Perzentile) steigt der Hcys in einer Dekade um 1,4 $\mu mol/L$ an, während er bei einem niedrigen Spiegel von 47 $\mu mol/L$ (5. Perzentile) um etwa 2,5 $\mu mol/L$ ansteigt (ausgehend von einem medianen Hcys von 9 $\mu mol/L$ und bei Konstanz der β -Carotin-Zufuhr).

Tab. 5.44: Einfluss des Plasma-Vitamin-C und der β -Carotin-Zufuhr auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf (Modell 1; vier Messzeitpunkte; $n = 280^2$)

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,032	0,283	0,11	0,911
Alter (<i>J</i>)	0,015	0,004	3,67	< 0,001
Plasma-Vitamin-C ($\mu\text{mol/L}$)	0,005	0,003	1,61	0,108
β -Carotin-Zufuhr (<i>mg/d</i>)	0,050	0,028	1,77	0,077
Alter \times Plasma-Vitamin-C	$-8,0 \cdot 10^{-5}$	$4,7 \cdot 10^{-5}$	-1,79	0,074
Alter \times β -Carotin-Zufuhr	-0,001	$4,0 \cdot 10^{-4}$	-1,98	0,049

SE = Standardfehler; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Modell gebildet mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, Prozedur "proc mixed"

Modell 2: Gemeinsamer Einfluss des Serum-Folats, des Plasma-Vitamin-C und der β -Carotin-Zufuhr

Das in Tab. 5.45 dargestellte Modell zeigt, dass es zwischen dem Serum-Folat und dem Alter eine Wechselwirkung gibt. Das heißt, der Effekt des Alters auf den Hcys ist je nach Höhe des Serum-Folats unterschiedlich. Der Effekt ist positiv, daher ist ein hoher Folat-Spiegel mit einem stärkeren Anstieg des Hcys während des Alterns assoziiert als ein niedriger Spiegel. Bei einem hohen Folat-Spiegel von 46 nmol/L (95. Perzentile) steigt der Hcys demnach innerhalb von zehn Jahren um etwa 3,8 $\mu\text{mol/L}$ an, während er bei einem niedrigen Spiegel von 9 nmol/L (5. Perzentile) nur um etwa 2,3 $\mu\text{mol/L}$ ansteigt (ausgehend von einem medianen Hcys von 9 $\mu\text{mol/L}$ und bei Konstanz der anderen Variablen).

Zwischen der β -Carotin-Zufuhr und dem Alter besteht ebenfalls eine Wechselwirkung. Das heißt, der Effekt des Alters auf den Hcys ist je nach Höhe der β -Carotin-Zufuhr unterschiedlich. Der Effekt ist negativ, so dass eine hohe β -Carotin-Zufuhr mit einem geringeren Anstieg des Hcys während des Alterns assoziiert ist als eine niedrige Zufuhr. Bei einer hohen β -Carotin-Zufuhr von 8 mg/d (95. Perzentile) steigt der Hcys in diesem Modell demnach innerhalb von zehn Jahren um etwa 0,2 $\mu\text{mol/L}$ an, während er bei einer niedrigen Zufuhr von 1 mg/d (5. Perzentile) um etwa 1,8 $\mu\text{mol/L}$ ansteigt (ausgehend von einem medianen Hcys von 9 $\mu\text{mol/L}$ und bei Konstanz der anderen Variablen).

Das Plasma-Vitamin-C zeigt in diesem Modell keinen signifikanten Einfluss auf den Hcys im Altersverlauf.

Tab. 5.45: Einfluss des Serum-Folats, des Plasma-Vitamin-C und der β -Carotin-Zufuhr auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf (Modell 2; drei Messzeitpunkte; $n = 215$; 152 Frauen, 63 Männer)²

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,459	0,268	1,71	0,087
Alter (<i>J</i>)	0,009	0,004	2,42	0,016
Serum-Folat (<i>nmol/L</i>)	-0,015	0,004	-3,57	< 0,001
Plasma-Vitamin-C ($\mu\text{mol/L}$)	0,005	0,004	1,29	0,198
β -Carotin-Zufuhr (<i>mg/d</i>)	0,059	0,030	2,01	0,045
Alter \times Serum-Folat	$1,8 \cdot 10^{-4}$	$5,6 \cdot 10^{-5}$	3,31	0,001
Alter \times Plasma-Vitamin-C	$-6,9 \cdot 10^{-5}$	$4,9 \cdot 10^{-5}$	-1,41	0,158
Alter \times β -Carotin-Zufuhr	-0,001	$4,1 \cdot 10^{-4}$	-2,28	0,023

SE = Standardfehler; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Modell gebildet mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, analysiert mit SPSS 20.0

5.5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der longitudinalen Analyse

Die Ergebnisse der longitudinalen Analyse zeigen in den meisten Modellen einen positiven Effekt des Alters auf den Hcys, was die Ergebnisse der Querschnittsanalyse bestätigt. Auch hier zeigt sich, dass ein Altern um zehn Jahre mit einem Hcys-Anstieg um etwa $1 \mu\text{mol/L}$ assoziiert ist.

Der Alterseffekt wird durch die drei Variablen Serum-Folat, Plasma-Vitamin-C und β -Carotin-Zufuhr beeinflusst, wobei das Serum-Folat diesen Effekt positiv beeinflusst und somit hohe Folat-Spiegel mit einem stärkeren Anstieg des Hcys während des Alterns assoziiert sind. Die Einflüsse des Plasma-Vitamin-C und der β -Carotin-Zufuhr auf den Alterseffekt sind dagegen negativ, so dass hohe Werte dieser beiden Variablen mit einem geringeren Anstieg des Hcys im Altersverlauf einhergehen.

Die beobachteten Zusammenhänge, sowohl des Alters als auch der drei einflussnehmenden Variablen, sind jedoch auch hier nur schwach.

Das Serum-Kreatinin und die anderen untersuchten Variablen zeigen in der longitudinalen Analyse weder im Altersverlauf noch unabhängig vom Alter einen signifikanten Einfluss auf den Hcys.

6 Diskussion

6.1 Probanden

Auswahl des Untersuchungskollektivs

Für die vorliegende Untersuchung wurden diejenigen Probanden aus dem GISELA-Kollektiv ausgewählt, für die in den jeweiligen Untersuchungsjahren (1996, 1997, 1998, 2002 und 2006) zu allen untersuchten Variablen vollständige Datensätze vorliegen, da dies eine Voraussetzung für die Regressionsanalyse ist (Janssen und Laatz 2007).

Für die longitudinale Analyse konnten aus diesem Probandenkollektiv wiederum nur Probanden verwendet werden, bei denen in mindestens zwei Untersuchungsjahren vollständige Daten vorliegen. Die in den anderen Jahren entsprechend fehlenden Daten wurden bei der verwendeten Analysemethode (lineare gemischte Modelle) mit Hilfe der Maximum-Likelihood-Methode geschätzt. Dieses Verfahren ist am gebräuchlichsten und, verglichen mit anderen Verfahren, relativ effizient (Spieß 2005). Durch die Möglichkeit des Schätzens fehlender Werte, konnte eine übermäßige Reduktion des Probandenkollektivs vermieden werden.

Weitere Ausschlusskriterien waren die Einnahme von Antidiabetika oder Diuretika, da diese den Hcys beeinflussen. Das zu den Antidiabetika gehörende Medikament Metformin ist ein Vitamin-B₁₂-Antagonist, wodurch sich seine Auswirkung auf den Hcys erklärt (Refsum et al. 2004). Diuretika beeinflussen den Hcys wahrscheinlich durch eine gesteigerte Ausscheidung der B-Vitamine (Ghassibe-Sabbagh et al. 2012). Sowohl die Einnahme von Antidiabetika als auch die Einnahme von Diuretika führt zu erhöhten Hcys-Spiegeln.

Es gibt noch eine Vielzahl weiterer Medikamente (z. B. Methotrexat und Theophyllin) und Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus oder Lebererkrankungen), die den Hcys verändern können (Refsum et al. 2004). Um nicht unnötig viele Probanden des GISELA-Kollektivs auszuschließen, wurde überprüft, ob Probanden des vorliegenden Kollektivs, die diese Medikamente einnehmen oder bei denen eine dieser Erkrankungen vorliegt, einen statistisch höheren oder niedrigeren Hcys aufweisen als die anderen Probanden (siehe Kapitel Methoden, S. 16). Dabei zeigten lediglich die Einnahmen von Antidiabetika und Diuretika eine Assoziation mit dem Hcys, weshalb nur diese Medikamente als Ausschlusskriterien herangezogen wurden.

Die Einnahme von Östrogenen und anderen Geschlechtshormonen, die ebenfalls den Hcys beeinflussen, wurden als Variable Hormone in der Untersuchung berücksichtigt, ebenso wie mögliche Erkrankungen der Niere (als Variablen eGFR und Serum-Kreatinin, die wiederum Parameter für die Nierenfunktion sind).

Nach Ausschluss von weiteren drei Probanden, die Ausreißer darstellten und ausgeschlossen wurden, um eine Normalverteilung der Residuen zu erreichen, konnte die Querschnittsanalyse mit insgesamt 430 Probanden (302 Frauen, 128 Männer) durchgeführt werden.

Für die longitudinale Analyse verblieben 280 Probanden (198 Frauen, 82 Männer) im Kollektiv, wobei letztendlich bei 48 Probanden für jedes der vier verwendeten Untersuchungsjahre, bei 134 Probanden für drei Jahre und bei 98 Probanden für zwei Jahre Daten vorliegen.

Vergleich der Basisdaten des Untersuchungskollektivs mit den Probanden-Charakteristika anderer Studien

Geschlechterverteilung und Alter

Im Jahr 2009 bestand die über 60-jährige Bevölkerung in Deutschland zu 43,9 % aus Männern und zu 56,1 % aus Frauen (Statistisches Bundesamt 2011). Dahingegen besteht das GISELA-Kollektiv in dieser Untersuchung nur zu 29,8 % aus Männern und zu 70,2 % aus Frauen (Basisdaten). Dieser überdurchschnittlich hohe Anteil an Frauen in der GISELA Studie lässt sich mit einem höheren Gesundheitsinteresse der Frauen (Schultz-Zehden 2002) und möglicherweise damit einhergehendem größeren Interesse, an solch einer Studie teilzunehmen, erklären.

Auch die Altersverteilung in der GISELA Studie weicht von der Altersstruktur der deutschen Bevölkerung ab. Von den, in diese Untersuchung einbezogenen, Probanden sind 95,6 % zwischen 60 und 79 Jahre alt und 4,4 % 80 Jahre und älter (Basisdaten). Im Vergleich dazu waren im Jahr 2009 in der deutschen, über 60-jährigen Bevölkerung 80,3 % zwischen 60 und 79 Jahre alt und 19,7 % 80 Jahre und älter (Statistisches Bundesamt 2011). Ursachen für diesen überdurchschnittlich hohen Anteil jüngerer Senioren sind möglicherweise das stärker vorhandene Interesse dieses Personenkreises, an solch einer Studie teilzunehmen und die bessere Mobilität im Vergleich zu den älteren Senioren.

Zu beachten ist, dass das GISELA-Kollektiv nicht nach repräsentativen Kriterien ausgewählt wurde (siehe Kapitel 3, S. 8), wodurch es zu solch einer Abweichung der Geschlechter- und der Altersverteilung im Vergleich zur deutschen Bevölkerung kommen kann.

Body Mass Index und Waist-Hip-Ratio

Der Median des BMI der GISELA-Probanden liegt laut WHO-Einteilung im Bereich Übergewicht (siehe Tab. 6.1 und Tab. A.7 im Anhang) (WHO 2011).

Im Vergleich zu den Ergebnissen der Nationalen Verzehrsstudie II (NVS II) haben die GISELA-Probanden eine relativ ähnliche Verteilung des BMI wie der Bundesdurchschnitt (MRI 2008). Insgesamt weisen jedoch mehr GISELA-Probanden einen BMI im Normbereich bzw. im Bereich Übergewicht auf und weniger einen BMI im Bereich Adipositas als bei den NVS-II-Teilnehmern.

Tab. 6.1: Prozentuale Verteilung des BMI der GISELA-Probanden und der Probanden der NVS II (MRI 2008)

	GISELA		NVS II	
	60–69 Jahre ¹	70 Jahre und älter ²	60–69 Jahre ³	70–80 Jahre ⁴
Untergewicht (BMI < 18,5 kg/m ²)	1,1 (F) 1,2 (M)	0,8 (F) 0,0 (M)	0,6 (F) 0,3 (M)	0,6 (F) 0,0 (M)
Normalgewicht (BMI 18,5 bis < 25 kg/m ²)	34,1 (F) 34,6 (M)	40,7 (F) 36,2 (M)	30,2 (F) 17,3 (M)	25,3 (F) 15,7 (M)
Übergewicht (BMI 25 bis < 30 kg/m ²)	40,8 (F) 49,4 (M)	45,5 (F) 55,3 (M)	38,0 (F) 51,8 (M)	39,8 (F) 56,3 (M)
Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m ²)	24,0 (F) 14,8 (M)	13,0 (F) 8,5 (M)	31,2 (F) 30,7 (M)	34,4 (F) 27,9 (M)

BMI = Body Mass Index; F = Frauen; M = Männer

¹Frauen: n = 179; Männer: n = 81

²Frauen: n = 123; Männer: n = 47

³Frauen: n = 1312; Männer: n = 1277

⁴Frauen: n = 713; Männer: n = 669

Laut WHO (2011) steht eine WHR >0,90 bei Männern und >0,85 bei Frauen für eine abdominale Fettakkumulation. Die Frauen der vorliegenden Untersuchung liegen knapp unter dem Grenzwert, die Männer knapp darüber (Tab. 6.2).

Im Vergleich zu den Probanden der NVS II haben die GISELA-Senioren eine ähnliche WHR (MRI 2008).

Tab. 6.2: WHR der GISELA-Probanden und der Probanden der NVS II (MRI 2008)¹

	GISELA		NVS II	
	60–69 Jahre ²	70 Jahre und älter ³	60–69 Jahre ⁴	70–80 Jahre ⁵
Frauen	0,83	0,84	0,84	0,85
Männer	0,94	0,95	0,96	0,98

WHR = Waist-Hip-Ratio

¹Werte sind Mediane

²Frauen: n = 179; Männer: n = 81

³Frauen: n = 123; Männer: n = 47

⁴Frauen: n = 1312; Männer: n = 1277

⁵Frauen: n = 713; Männer: n = 669

Homocystein-Spiegel

Der Median des Hcys liegt bei den GISELA-Probanden im Normbereich (Tab. 6.3). Eine Hyperhomocysteinämie liegt bei 10,0 % der Probanden vor (Hcys > 15 $\mu\text{mol/L}$).

Im Vergleich zu den mittleren Hcys bei Carmel et al. (1999) und bei Nygård et al. (1998) ist der Median des Hcys der GISELA-Probanden niedriger. Dagegen hatten die Probanden der New Mexico Aging Process Study im Mittel einen ähnlichen Hcys wie die GISELA-Probanden (Koehler et al. 2001).

Ursache für den vergleichsweise niedrigen Hcys der GISELA-Probanden könnten günstigere Serum-Spiegel der Vitamine B₆, B₁₂ und Folat sein (siehe nachfolgender Abschnitt). In der Studie von Carmel et al. (1999) lagen die Cobalamin-Werte im Mittel unterhalb des Serum-Vitamin-B₁₂ der GISELA-Probanden. In der New Mexico Aging Process Study hatten die Probanden dagegen im Mittel ähnliche Vitamin-B₁₂-Spiegel und etwas höhere Folat-Spiegel (Koehler et al. 2001), was eine Erklärung für die ähnlichen Hcys dieser Probanden sein könnte.

Des Weiteren können auch Unterschiede in der Analyse-Methode und der Einfluss anderer Lebensgewohnheiten in den verschiedenen Ländern zu den unterschiedlichen Hcys-Werten führen.

Tab. 6.3: Homocystein-Spiegel in der GISELA Studie und in Vergleichsstudien¹

	Hcys ($\mu\text{mol/L}$)
GISELA	9,0 (F) 9,8 (M)
Carmel et al. 1999 ²	13,0 (F) 14,9 (M)
Nygård et al. 1998 ³	11,0 (F) 12,2 (M)
Koehler et al. 2001 ⁴	9,3 (F + M)

F = Frauen; M = Männer

¹Werte sind MW

²US-Studie, 591 Probanden, > 60 Jahre

³norwegische Studie, 2351 Probanden, 65 – 67 Jahre

⁴US-Studie, 278 Probanden, 76,1 Jahre (MW)

Serum-Vitamin-B₆, -Vitamin-B₁₂ und -Folat

Im Median liegen die Serum-Spiegel der drei Vitamine B₆, B₁₂ und Folat bei den GISELA-Probanden über den Grenzwerten, die für eine ausreichende Versorgung stehen (siehe Tab. 6.4 und Tab. A.8 im Anhang). Somit kann von einem adäquaten Versorgungsstatus der GISELA-Probanden (im Median) ausgegangen werden.

Im Vergleich zu den Werten, die bei Henning et al. (2001) und Bekaert et al. (2008) beobachtet wurden, liegt der Vitamin-B₆-Spiegel der GISELA-Probanden etwas darunter, der Vitamin-B₁₂-Spiegel etwas darüber und der Folat-Spiegel zwischen den Werten.

Tab. 6.4: Vitamin-B₆-, Vitamin-B₁₂- und Folat-Spiegel in der GISELA Studie und in Vergleichsstudien¹

	GISELA	Henning et al. 2001²	Bekaert et al. 2008³
Vitamin B ₆ (nmol/L)	39 (F) 39 (M)	50 (F + M)	49 (F) 51 (M)
Vitamin B ₁₂ (pmol/L)	349 (F) 301 (M)	282 (F + M)	273 (F) ⁴ 252 (M) ⁴
Folat (nmol/L)	20,0 (F) 19,6 (M)	5,5 (F + M)	30,1 (F) ⁴ 26,1 (M) ⁴

F = Frauen; M = Männer

¹Werte sind MW

²Serum-Spiegel; deutsche Studie, 49 Probanden, 65–91 Jahre

³Plasma-Spiegel; UK-Studie, 501 Probanden, 60–74 Jahre

⁴Werte wurden von pg/ml auf pmol/L bzw. von ng/ml auf nmol/L umgerechnet

Plasma-Vitamin-C, - α -Tocopherol, - β -Carotin und -Selen

Die medianen Plasmaspiegel von Vitamin C, α -Tocopherol und β -Carotin der GISELA-Senioren liegen jeweils oberhalb der Referenzwerte dieser Nährstoffe (siehe Tab. 6.5 und Tab. A.8 im Anhang). Dies deutet daraufhin, dass die GISELA-Senioren bzgl. dieser drei Nährstoffe einen guten Versorgungsstatus haben. Die Spiegel dieser drei Antioxidantien liegen auch über den Spiegeln der zum Vergleich herangezogenen Untersuchungen.

Bei Selen liegt der Median des Spiegels knapp in dem Bereich, wo von einer normalen Aktivität der Iodthyronin-5'-deiodinasen, aber nicht von einer maximalen Aktivität der Glutathionperoxidase bzw. des Selenoproteins P ausgegangen wird (Tab. A.8 im Anhang). Diese Enzyme benötigen Selen als integralen Bestandteil (Burk und Levander 2006).

Im Vergleich zu den mittleren Selen-Spiegeln bei Meißner (1997) (Raum Dresden) und Wolters et al. (2006) (Raum Hannover) sind die Spiegel der GISELA-Probanden niedrig. Ursache hierfür könnten zum einen regionale Unterschiede sein, da die Selenzufuhr durch Lebensmittel von den Selengehalten im Boden abhängt (Burk und Levander 2006). In Deutschland wird dabei ein Nord-Süd-Gefälle beobachtet, mit höheren Bodengehalten in Norddeutschland (Hartfiel und Schulte 1988). Dies könnte erklären, warum in Hannover höhere Selen-Spiegel gemessen wurden als in Dresden bzw. Giessen. Eine weitere Ursache für die niedrigen Spiegel der GISELA-Probanden könnte sein, dass im Alter die Selen-Spiegel absinken (Arnaud et al. 2007).

Tab. 6.5: Vitamin-C-, Vitamin-E-, β -Carotin- und Selen-Spiegel in der GISELA Studie und in Vergleichsstudien¹

	Vitamin C ($\mu\text{mol/L}$)	Vitamin E ² ($\mu\text{mol/L}$)	β -Carotin ($\mu\text{mol/L}$)	Selen ($\mu\text{mol/L}$)
GISELA	78,4 (F) 67,0 (M)	36,3 (F) 33,3 (M)	0,90 (F) 0,72 (M)	0,90 (F) 0,85 (M)
Jacques et al. 1995 ³	73 (F) 62 (M)	30 (F) ⁴ 26 (M) ⁴		
Vioque et al. 2007 ⁵	51,0 (F) 38,3 (M)		0,30 (F) ⁴ 0,20 (M) ⁴	
Cesari et al. 2004 ⁶		30,0 (F + M)		
Tucker et al. 1999 ⁷			0,42 (F) ⁸ 0,27 (M) ⁸	
Meißner 1997 ⁹				1,09 (F + M)
Wolters et al. 2006 ¹⁰				1,17 (F)

F = Frauen; M = Männer

¹Werte sind MW

² α -Tocopherol

³Werte sind Mediane; US-Studie, 680 Probanden, Alter: > 60 Jahre

⁴adjustiert um Plasma-Cholesterin-Konzentration

⁵spanische Studie, 545 Probanden, > 65 Jahre

⁶italienische Studie, 986 Probanden, 75,3 Jahre (MW)

⁷US-Studie, 547 Probanden, 67 – 93 Jahre

⁸Werte sind Mediane; adjustiert um Plasma-Cholesterin-Konzentration und BMI

⁹Untersuchung aus dem Raum Dresden, 256 Probanden, 20 – 62 Jahre

¹⁰Untersuchung aus dem Raum Hannover, 178 Frauen, 60 – 70 Jahre

Serum-Kreatinin und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Der Median des Serum-Kreatinins bzw. der eGFR liegt bei den GISELA-Probanden außerhalb der Grenzwerte für eine Niereninsuffizienz (siehe Tab. 6.6 und Tab. A.9 im Anhang). Prozentual betrachtet liegt bei 70 % der Probanden die eGFR über dem Grenzwert von 60 ml/min/1,73 m². Es kann daher vermutet werden, dass die meisten Probanden eine für das Alter normale Nierenfunktion haben.

Verglichen mit den mittleren Werten des Kreatinin-Spiegels der Studien von Shlipak et al. (2009) und Pizzarelli et al. (2009) liegt der Median der GISELA-Probanden ungefähr im gleichen Bereich, während der Median der eGFR unterhalb der Werte der beiden Vergleichsstudien liegt. Ursache hierfür könnte sein, dass in den anderen Studien eventuell auch andere Parameter in die MDRD-Formel eingegangen sind, auf die bei der Berechnung in der vorliegenden Arbeit verzichtet werden konnte (z. B. die Hautfarbe).

Tab. 6.6: Kreatinin-Spiegel und eGFR in der GISELA Studie und in Vergleichsstudien¹

	Kreatinin (mg/dL)	eGFR nach MDRD (mL/min/1,73 m ²)
GISELA	0,94 (F)	63,0 (F)
	1,05 (M)	74,4 (M)
Shlipak et al. 2009 ²	0,8 (F)	81,0 (F)
	1,1 (M)	75,0 (M)
Pizzarelli et al. 2009 ³	0,92 (F + M)	71,4 (F + M)

eGFR = geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate; F = Frauen; M = Männer

¹Werte sind MW

²US-Studie, 3795 Probanden, 72 Jahre (MW)

³italienische Studie, 942 Probanden, 74,7 Jahre (MW)

Nährstoffzufuhr

Die GISELA-Probanden erreichen bei der Zufuhr von Vitamin B₆, Vitamin B₁₂, Riboflavin, Vitamin E und β -Carotin im Median den jeweiligen DACH-Referenzwert (siehe Tab. 6.7 und Tab. A.10 im Anhang) (DGE 2000). Auch bezüglich der Zufuhr der Omega-3-Fettsäuren erreicht der Median knapp den Referenzwert (Frauen 0,58 % der Energie, Männer 0,57 % der Energie). Bei der Folat-, Vitamin-C- und Ballaststoffzufuhr liegt der Median unterhalb der Referenzwerte. Da der Referenzwert für Methionin als Summe aus Methionin und Cystein angegeben ist, wird zum Vergleich auch bei den GISELA-Probanden der Zufuhrwert als Methionin+Cystein herangezogen. Der Median der Methionin+Cystein-Zufuhr beträgt bei den Frauen 33,5 mg/g Protein bzw. bei den Männern 33,9 mg/g Protein und liegt somit über dem Referenzwert. Mit Ausnahme von Folat und den Ballaststoffen kann somit eine ausreichende Versorgung der Probanden mit den Nährstoffen vermutet werden.

Der Vergleich der Zufuhrwerte der GISELA-Probanden mit den Werten der über 65-jährigen Probanden der NVS II und des Ernährungssurveys sowie mit den Probanden der Studien von Krajcovicová-Kudlácková et al. (2000) und Rousseau et al. (2009) bzgl. der Methionin- und Omega-3-Fettsäurezufuhr, ist der Tab. 6.7 zu entnehmen. Der Vergleich zeigt, dass die GISELA-Probanden in etwa ähnliche Zufuhrwerte für die Nährstoffe haben wie die großen Probandengruppen der bundesweiten Erhebungen NVS II und Ernährungssurvey und somit bezüglich der Nährstoffzufuhr in etwa den Bundesdurchschnitt der über 65-Jährigen repräsentieren.

Tab. 6.7: Nährstoffzufuhr in der GISELA Studie und in Vergleichsstudien

	GISELA	NVS II (MRI 2008a) ¹	Ernäh- rungssurvey (RKI 2002) ²	Krajcovicová- Kudláčková et al. 2000 ³	Rousseau et al. 2009 ⁴
Vitamin B ₆ (mg/d)	1,54 (F) 1,86 (M)	1,7 (F) 2,0 (M)	1,6 (F) 1,9 (M)		
Vitamin B ₁₂ (µg/d)	5,36 (F) 6,88 (M)	4,0 (F) 5,5 (M)	4,4 (F) 6,1 (M)		
Folat (µg/d) ⁵	225 (F) 260 (M)	238 (F) 261 (M)	217 (F) 260 (M)		
Riboflavin (mg/d)	1,38 (F) 1,60 (M)	1,4 (F) 1,6 (M)	1,4 (F) 1,7 (M)		
Vitamin C (mg/d)	93,5 (F) 92,0 (M)	132 (F) 128 (M)	124 (F) 138 (M)		
Vitamin E (mg/d)	10,5 (F) 12,5 (M)	11,3 (F) 12,4 (M)	9,3 (F) 10,3 (M)		
β-Carotin (mg/d)	2,94 (F) 2,88 (M)	4,1 (F) 4,1 (M)	3,7 (F) 3,9 (M)		
Ballast- stoffe (g/d)	21,0 (F) 23,9 (M)	23,8 (F) 25,6 (M)	21,7 (F) 25,7 (M)		
Methionin (g/d)	1,62 (F) 1,93 (M)			1,46 (F + M)	
Omega-3- Fettsäuren (g/d)	1,20 (F) 1,48 (M)				1,3 (F + M)

F = Frauen; M = Männer

¹3031 Probanden, 65 – 80 Jahre; Werte sind Mediane

²480 Probanden, 65 – 79 Jahre; Werte sind Mediane

³slowakische Studie, 30 Probanden, 27 – 62 Jahre; Werte sind MW

⁴US-Studie, 247 Probanden, 78,9 Jahre (MW); Werte sind MW

⁵Äquivalent

Genussmittelkonsum

Der tägliche Konsum an Kaffee und Schwarztee (für den Vergleich wurde auch grüner Tee hinzugerechnet) der GISELA-Probanden entspricht im Median dem Konsum der Probanden der NVS II (Tab. 6.8) (MRI 2008a).

Die täglich aufgenommene Menge Alkohol der GISELA-Probanden liegt im Median unterhalb des DACH-Richtwertes von maximal 10 g/d für Frauen und maximal 20 g/d für Männer (DGE 2000). Er beträgt bei den Frauen etwas mehr als bei den über 65-jährigen Frauen der

NVS II bzw. des Ernährungssurveys, wohingegen die Männer der GISELA Studie weniger Alkohol konsumieren (MRI 2008a, RKI 2002).

Die Frauen der GISELA Studie unterscheiden sich im Rauchverhalten kaum von den über 65-jährigen Frauen des GEDA (Telefonischer Gesundheitssurvey „Gesundheit in Deutschland aktuell“ des Robert-Koch-Institutes) (RKI 2011). Dagegen gibt es unter den Männern weniger Personen, die nie geraucht haben sowie weniger Personen, die aktuell rauchen und dafür 10 % mehr ehemalige Raucher.

Tab. 6.8: Genussmittelkonsum in der GISELA Studie und in Vergleichsstudien

	GISELA		NVS II (MRI 2008a) ¹	Ernäh- rungssurvey (RKI 2002) ²	GEDA (RKI 2011) ³	
	F	M			F	M
Kaffee- und Schwarzteezufuhr (g/d)	450 (F) 450 (M)		450 (F) 470 (M)			
Alkoholzufuhr (g/d)	2,77 (F) 8,69 (M)		1,1 (F) 9,5 (M)	0,7 (F) 10,2 (M)		
Tabakkonsum- verhalten (%)						
nie geraucht	72,5	29,7			73,1	36,6
ehemalige Raucher	20,2	59,4			18,2	49,7
Raucher	7,3	10,9			8,7	13,7

F = Frauen; M = Männer

¹3031 Probanden, 65 – 80 Jahre; Werte sind Mediane

²480 Probanden, 65 – 79 Jahre; Werte sind Mediane

³21 262 Probanden, > 65 Jahre

Hormoneinnahme

In der vorliegenden Untersuchung nehmen 23,8 % der Frauen Hormone ein; von den Männern niemand. Es kann daher vermutet werden, dass es sich im überwiegenden Teil der Fälle um eine Hormoneinnahme im Rahmen der postmenopausalen Hormonersatztherapie handelt.

In der GISELA Studie nimmt ein höherer Anteil der Frauen Hormone ein als beim telefonischen Gesundheitssurvey (Tab. 6.9) (RKI 2008). In der Studie von Rasmussen et al. (2000) nahmen in etwa gleich viele und bei Stolzenberg-Solomon et al. (1999) mehr Frauen Hormone ein.

Tab. 6.9: Prozentualer Anteil der Frauen in Vergleichsstudien, die Hormone im Rahmen einer Hormonersatztherapie einnehmen

	Hormone
RKI 2008 ¹	60 – 64 Jahre: ca. 20 65 – 69 Jahre: ca. 16 70 – 74 Jahre: ca. 6
Rasmussen et al. 2000 ²	26,0
Stolzenberg-Solomon et al. 1999 ³	41

¹Daten aus dem telefonischen Gesundheitssurvey 2004, 2215 Frauen

²dänische Studie, 288 Frauen, 60 – 65 Jahre

³US-Studie, 151 Frauen, 64 Jahre (Median)

Nährstoffsupplement-Einnahme

Der Vergleich der prozentualen Nährstoffsupplement-Einnahmen der GISELA-Probanden mit den Einnahmen der Senioren der NVS II, der US-amerikanischen Ginkgo Evaluation of Memory Studie (GEM) und des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ist der Tabelle 6.10 zu entnehmen.

Der Vergleich zeigt, dass oft gleich viele oder mehr GISELA-Probanden Supplemente konsumieren als Teilnehmer anderer Studien.

Tab. 6.10: Prozentualer Anteil der Probanden in der GISELA Studie und in Vergleichsstudien, die Nährstoffsupplemente einnehmen

	GISELA	NVS II (MRI 2008a) ¹	GEM (Nahin et al. 2006) ²	NHANES (Radimer et al. 2004) ³
B-Vitamine	18,2 (F)		18,5 (F)	7,2 (F + M)
	12,5 (M)		17,2 (M)	
Vitamin C	32,1 (F)	14,7 (F)	32,5 (F)	17,3 (F + M)
	31,2 (M)	11,6 (M)	30,8 (M)	
Vitamin E	32,1 (F)	15,8 (F)	44,2 (F)	25,3 (F + M)
	20,3 (M)	12,3 (M)	43,4 (M)	
β -Carotin	6,0 (F)		[7,5 (F)	
	5,5 (M)		9,0 (M)] ⁴	
Selen	7,0 (F)			1,6 (F + M)
	6,2 (M)			
Multivitamine	25,5 (F)		62,9 (F)	
	25,0 (M)		56,4 (M)	

F = Frauen; M = Männer

¹3031 Probanden, 65 – 80 Jahre

²3072 Probanden, > 75 Jahre

³1825 Probanden, > 60 Jahre

⁴ β -Carotin-Supplemente wurden zusammen mit Vitamin-A-Supplementen erfasst

Zusammenfassung

Die Probanden ähneln in ihren Merkmalen weitgehend denen anderer Studien. Die GISELA-Probanden haben einen guten Ernährungsstatus und weisen dadurch teilweise etwas bessere Werte auf als die Probanden anderer Untersuchungen. Eine mögliche Erklärung für diesen guten Ernährungsstatus kann sein, dass an der GISELA Studie ein hoher Anteil an Frauen und jüngeren Senioren teilnimmt. Diesem Personenkreis wird ein hohes Gesundheitsinteresse zugeschrieben (Schultz-Zehden 2002). Auch das hohe Bildungsniveau der GISELA-Probanden (Lührmann 1999) kann eine Ursache für den guten Ernährungsstatus sein. Zudem nehmen an freiwilligen Studien oft Personen teil, die an dem Thema der Studie interessiert sind.

Aus diesem Vergleich lässt sich schließen, dass das verwendete Probandenkollektiv zwar nicht repräsentativ für die ältere deutsche Bevölkerung ist, aber dass die Daten dennoch relativ gut mit denen der Studienkollektive der großen deutschen Studien und mit denen der internationalen Vergleichsstudien übereinstimmen.

6.2 Einflussfaktoren des Homocystein-Spiegels in der Querschnittsanalyse

Ergebnisse der einfachen Regressionsanalyse

Die Ergebnisse der einfachen Regressionsanalyse sind detailliert in der Zusammenfassung von Kapitel 5.3, S. 37 aufgeführt. Sie werden an dieser Stelle nicht genauer diskutiert, weil sie lediglich einen Hinweis auf mögliche Zusammenhänge geben können, da jeweils nur ein Merkmal als Einflussfaktor berücksichtigt wurde. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die gezeigten Zusammenhänge über andere, dritte Faktoren zustande kommen (Confounding Bias) und es sich um Zufallsbefunde handelt (Bortz und Döring 2006).

Die Analyse der Einflussfaktoren mittels multivariaten Modellen, wie es in der vorliegenden Untersuchung in der multiplen Regressionsanalyse angewendet wurde, führt dagegen zu genaueren Aussagen über den Einfluss der Faktoren, da durch Einschluss mehrerer Variablen die Realität besser abgebildet wird (Bender et al. 2007b). Der Confounding Bias kann somit verringert werden.

Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse

Alter

Das Alter stellt in der Querschnittsanalyse den drittstärksten Einflussfaktor des Hcys dar, wobei das Altern um zehn Jahre mit einem Anstieg des Hcys um etwa $1 \mu\text{mol/L}$ assoziiert ist. Das Alter erklärt bis zu 6 % der Variabilität des Hcys.

In den multivariaten Analysen anderer Studien ist das Alter ebenfalls ein beständiger Einflussfaktor des Hcys. Die Adjustierung erfolgte dabei um das Geschlecht, den Kreatinin-Spiegel, den Folat- sowie Vitamin-B₁₂-Status und die Supplement-Einnahme sowie Ethnie, BMI, Blutdruck, Alkoholkonsum, Cotinin-Spiegel, Albumin-Spiegel, Calcium-Zufuhr und/oder körperliche Aktivität (Clarke et al. 1998, Ganji und Kafai 2003, Koehler et al. 2001, Menon et al. 2005, Périer et al. 2007)¹.

Ein Anstieg des Alters um zehn Jahre führte in den Studien von Clarke et al. (1998) und Koehler et al. (2001) zu einer etwa gleichstarken Steigerung des Hcys (etwa $1 \mu\text{mol/L}$) wie in

¹Eine genaue Beschreibung der Kollektive der Vergleichsstudien, die in der gesamten Diskussion herangezogen wurden, befindet sich im Anhang in Tab. A.11.

der GISELA Studie. In der Studie von Menon et al. (2005) zeigte sich eine etwas geringere Steigerung.

Nierenfunktion

Die Nierenfunktion ist in der Querschnittsanalyse die Hauptdeterminante des Hcys. Das Serum-Kreatinin erklärt etwa ein Viertel der Variabilität des Hcys.

Es zeigt sich, dass mit abnehmender Nierenfunktion der Hcys steigt. Dabei ist ein Anstieg des Serum-Kreatinins um etwa 0,13 mg/dL mit einem Anstieg des Hcys um 1 $\mu\text{mol/L}$ assoziiert. Das bedeutet, dass GISELA-Probanden mit einem Kreatinin-Spiegel der 95. Perzentile (1,27 mg/dL) einen um etwa 2,4 $\mu\text{mol/L}$ höheren Hcys aufweisen als Probanden mit einem medianen Kreatinin-Spiegel (0,96 mg/dL). Ein Anstieg des Kreatinin-Spiegels von 0,96 auf 1,5 mg/dL (ungefähr mittelgradiger Nierenfunktionsverlust) ist demnach in etwa mit einem Hcys-Anstieg um 4 $\mu\text{mol/L}$ assoziiert. Somit kann es mit abnehmender Nierenfunktion zu einem Anstieg des Hcys kommen, dessen Ausmaß bereits das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöhen kann (Eikelboom et al. 1999, Homocysteine Studies Collaboration 2002).

Dass die Nierenfunktion einer der Haupteinflussfaktoren des Hcys ist, ist schon länger bekannt und allgemein akzeptiert (Refsum et al. 2004, Stipanuk 2006). Multivariate Analysen anderer Studien bestätigen die Nierenfunktion als bedeutende Determinante des Hcys. Der Einfluss des Kreatinin-Spiegels bzw. der eGFR blieb in diesen Studien signifikant auch nach Adjustierung um Alter, Geschlecht, Folat- und Vitamin-B₁₂-Status, Supplement-Einnahme sowie Ethnie, BMI, Blutdruck, Alkoholkonsum, Cotinin-Spiegel, Albumin, Bildung, Mini-Mental-Status-Test, Gebrechlichkeit, atherosklerotische Erkrankungen, Calcium-Zufuhr und/oder körperliche Aktivität (Ganji und Kafai 2003, Koehler et al. 2001, Marengoni et al. 2004, Menon et al. 2005, Périer et al. 2007).

In der Studie von Menon et al. (2005) zeigte eine Abnahme der eGFR um 10 mL/min/1,73 m² eine etwas stärkere Veränderung des Hcys als in der GISELA Studie, in der eine Reduktion um 10 ml/min/1,73 m² mit einem Anstieg des Hcys um etwa 0,8 $\mu\text{mol/L}$ (Wert stammt aus der einfachen Regressionsanalyse²; Regressionsgleichung dazu siehe Anhang S.166) assoziiert ist. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass die beiden Studien nur indirekt vergleichbar sind, da die Studienkollektive sehr unterschiedlich sind. Die Probanden der Studie von Menon et al. (2005) sind nierenkrank und haben dadurch eine deutlich geringere eGFR als die GISELA-Probanden. Außerdem ist das Kollektiv bei Menon et al. (2005) deutlich jünger.

²Anmerkung: Dieser Wert zeigt nur grob eine Richtung der Wirkungsbeziehung zwischen der Variable und dem Hcys auf und lässt keine absolute Aussage zu.

Bei Koehler et al. (2001) zeigte ein Anstieg des Serum-Kreatinin-Spiegels um 0,23 mg/dL einen Anstieg des Hcys um 1,0 $\mu\text{mol/L}$. Dieses Ergebnis ist etwas höher als das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung, wo bereits ein Anstieg um etwa 0,13 mg/dL mit einem Anstieg des Hcys um 1,0 $\mu\text{mol/L}$ assoziiert ist. Ursache für diesen Unterschied ist möglicherweise der etwas höhere Kreatinin-Spiegel der Probanden der Studie von Koehler et al. (2001) (1,1 mg/dL) im Vergleich zum Wert der GISELA-Probanden (0,96 mg/dL).

Bei der Analyse der Nierenfunktion muss beachtet werden, dass die Parameter eGFR und Serum-Kreatinin nur näherungsweise die wahre Nierenfunktion wiedergeben, wodurch es zu Fehlinterpretationen kommen kann.

Die Kreatinin-Konzentration, die aus der Balance zwischen der Freisetzung aus dem Muskel und der renalen Ausscheidung resultiert, liegt gerade bei Senioren oft in einem normalen Bereich, obwohl die Nierenfunktion bereits verringert ist (Swedko et al. 2003). Ursache hierfür ist die im Alter oft verringerte Muskelmasse, die zu niedrigeren Kreatinin-Konzentrationen führt und somit die verringerte renale Ausscheidung bei eingeschränkter Nierenfunktion maskiert. Im Normalfall führt eine eingeschränkte Nierenfunktion zu erhöhten Kreatinin-Spiegeln (Fliser 2008).

Folat

Das Serum-Folat ist die zweitstärkste Determinante des Hcys in der Querschnittsanalyse. Es erklärt bis zu 18 % der Variabilität des Hcys.

In der vorliegenden Studie ist eine Steigerung des Serum-Folats um mindestens 8 nmol/L mit einer Reduktion des Hcys um 1 $\mu\text{mol/L}$ (von 15 $\mu\text{mol/L}$ auf 14 $\mu\text{mol/L}$; siehe Anmerkung³) assoziiert. Diese Steigerung des Folat-Spiegels bedeutet eine Steigerung des Medians der GISELA-Probanden um etwa 40 %. Da bei Folat-Spiegeln über 45 nmol/L vermutlich mit nachteiligen Effekten gerechnet werden muss (Maskierung eines gleichzeitig vorliegenden Vitamin-B₁₂-Mangels; erhöhtes Krebsrisiko) (Dary 2009), ist eine sinnvolle Steigerung des Spiegels nach oben hin begrenzt. Dadurch könnte der Folat-Spiegel, ausgehend vom Median der GISELA-Probanden (19,8 nmol/L), nur um etwa 25 $\mu\text{mol/L}$ gesteigert werden. Dies würde eine Hcys-Reduktion um etwa 3 $\mu\text{mol/L}$ bedeuten. Dieser Wert ist gerade ausreichend, um von klinischer Bedeutung zu sein. Aus klinischer Sicht ist eine Reduktion des Hcys um mindestens 3 $\mu\text{mol/L}$ nötig, um eine Verminderung des Risikos für vaskuläre Erkrankungen um ein Drittel,

³Aufgrund des zumeist nicht linearen Zusammenhangs des (unlogarithmierten) Hcys mit den Einflussfaktoren, kann keine allgemeingültige Aussage für jede Höhe des Hcys bzw. der Einflussfaktoren getroffen werden. Es wird daher beispielhaft die erforderliche Veränderung der jeweiligen Determinante berechnet, die mit einer Hcys-Reduktion um 1 $\mu\text{mol/L}$ assoziiert ist, ausgehend von einem Hcys-Spiegel von 15 $\mu\text{mol/L}$ (Grenzwert der Hyperhomocysteinämie). Das Ergebnis gilt daher nur für die Reduktion von Hcys-Werten in der Höhe von etwa 15 $\mu\text{mol/L}$ und kann nur bedingt auf andere Hcys-Werte übertragen werden.

für Schlaganfall um 19 % und für ischämische Herzerkrankungen um 11 % zu erreichen (Eikelboom et al. 1999, Homocysteine Studies Collaboration 2002).

Der Einfluss des Folats auf den Hcys ist oft untersucht und bestätigt worden. Multivariate Analysen anderer Studien beobachteten ebenfalls einen negativen Einfluss, sowohl des Folat-Spiegels als auch der Folatzufuhr, auf den Hcys (Adjustierung um Alter, Geschlecht, Kreatinin-Spiegel bzw. eGFR, Vitamin-B₁₂- und PLP-Spiegel, Vitamin-B₁₂-, -B₆-, Riboflavin- und Energiezufuhr, Supplement-Einnahme, Ethnie, BMI, Blutdruck, Alkohol-, Kaffee- und Tabakkonsum, Albumin, Bildung, Mini-Mental State Examination, Gebrechlichkeit und/oder atherosklerotische Erkrankungen) (Clarke et al. 1998, Ganji und Kafai 2003, Jacques et al. 2001, Koehler et al. 2001, Konstantinova et al. 2007, Marengoni et al. 2004, Menon et al. 2005).

Bei Clarke et al. (1998) führte eine Steigerung des Folat-Spiegels um 10 nmol/L zu einer Hcys-Reduktion um 0,6 $\mu\text{mol/L}$. Der Effekt des Folat-Spiegels auf den Hcys scheint in dieser Studie demnach geringfügig schwächer zu sein als in der vorliegenden Studie. Bei Ganji und Kafai (2003) waren dagegen hohe Folat-Spiegel im Vergleich zu niedrigen Spiegeln (Differenz ca. 10 nmol/L) mit um etwa 3,2 $\mu\text{mol/L}$ niedrigeren Hcys assoziiert. Damit hatte in dieser Studie das Folat scheinbar einen stärkeren Effekt auf den Hcys. Allerdings handelt es sich bei letzterem Ergebnis um die Differenz des Hcys zwischen dem niedrigsten und dem höchsten Quartil des Folat-Spiegels und nicht um das Ergebnis einer Regressionsanalyse, so dass dieses Ergebnis nur als Anhaltspunkt und weniger zum direkten Vergleich herangezogen werden kann.

Die Einnahme von reinen Folsäure-Supplementen wurde in der vorliegenden Studie nicht erfasst. In Interventionsstudien führte die Einnahme zumeist erfolgreich zu einer Reduktion des Hcys (Hao et al. 2008, Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration 2005, van Oort et al. 2003), was den Einfluss von Folsäure auf den Hcys bestätigt. In diesen Studien waren Dosen von etwa 400 $\mu\text{g/d}$ mit einer Hcys-Reduktion bis zu 2,8 $\mu\text{mol/L}$ assoziiert.

Vitamin B₁₂

Das Serum-Vitamin-B₁₂ zeigt in der multiplen Regressionsanalyse in zwei Untersuchungsjahren einen negativen Einfluss auf den Hcys. Dabei trägt es jedoch nur etwa 3 % zur Erklärung der Variabilität des Hcys bei.

In der vorliegenden Studie führt eine Steigerung des Serum-Vitamin-B₁₂ um mindestens 306 pmol/L zu einer Reduktion des Hcys um 1 $\mu\text{mol/L}$ (von 15 $\mu\text{mol/L}$ auf 14 $\mu\text{mol/L}$; siehe Anmerkung³). Eine Steigerung in dieser Höhe bedeutet fast eine Verdoppelung des Medians des Serum-Vitamin-B₁₂ der GISELA-Probanden (336 pmol/L). Eine solche Steigerung ist möglich, worauf der deutlich höhere Vitamin-B₁₂-Spiegel der 95. Perzentile der GISELA-Probanden (1162 pmol/L) hindeutet. Studien haben jedoch einen Zusammenhang zwischen hohen Vitamin-B₁₂-Spiegeln und einem erhöhten Mortalitätsrisiko bei hospitali-

sierten Senioren beobachtet (Baztán et al. 2010, Tal et al. 2010). In diesen Studien waren bereits Spiegel über 481 pmol/L bzw. sogar bereits über 351 pmol/L mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, weshalb eine Steigerung des Vitamin-B₁₂-Spiegels um 306 pmol/L möglicherweise zu eher nachteiligen Effekten führen kann. Eine Reduktion des Hcys durch eine Steigerung des Vitamin-B₁₂-Spiegels ist vor diesem Hintergrund nur in einem unbedeutenden Ausmaß möglich.

In den multivariaten Analysen anderer Studien zeigte sich ebenfalls, dass der Vitamin-B₁₂-Spiegel auch nach multipler Adjustierung (um Alter, Geschlecht, Kreatinin-, Folat- und Albumin-Spiegel, Supplement-Einnahme, Ethnie, BMI, Blutdruck, Alkoholkonsum, Cotinin-Spiegel, Bildung, Mini-Mental-Status-Test, Gebrechlichkeit und/oder atherosklerotische Erkrankungen) seinen negativen Einfluss beibehält (Clarke et al. 1998, Ganji und Kafai 2003, Marengoni et al. 2004).

Bei Clarke et al. (1998) führte eine Steigerung des Vitamin-B₁₂-Spiegels um 100 pmol/L zu einer Hcys-Reduktion um 0,8 µmol/L. Der Effekt des Vitamin-B₁₂-Spiegels auf den Hcys scheint in dieser Studie demnach stärker zu sein als in der vorliegenden Studie. Die Probanden hatten bei Clarke et al. (1998) jedoch einen recht niedrigen Vitamin-B₁₂-Spiegel (224 pmol/L (MW)), was die deutlich geringere erforderliche Steigerung des Vitamin-B₁₂-Spiegels erklären könnte, denn die Wirkung ist stärker bei Vitamin-B₁₂-defizitären Probanden als bei Probanden mit Vitamin-B₁₂-Spiegeln im Normbereich (Eussen et al. 2005, Stabler et al. 2006).

Die Einnahme von reinen Vitamin-B₁₂-Supplementen wurde in der GISELA Studie nicht erfasst, weshalb kein Einfluss auf den Hcys abgeleitet werden kann. In anderen Studien mit Senioren reduzierte die Einnahme von Cyanocobalamin dosisabhängig den Hcys, wobei Dosen bis 1000 µg/d nötig waren, um eine Reduktion des Hcys um etwa 3–5 µmol/L zu erzielen (Eussen et al. 2005, Stabler et al. 2006). Diese Dosen sind extrem hoch im Vergleich zu der empfohlenen Vitamin-B₁₂-Zufuhr von 3,0 µg/d (DGE 2000). Für Vitamin B₁₂ ist jedoch kein UL (= tolerable upper intake level⁴) festgelegt, da keine nachteiligen Effekte von hohen und sehr hohen Dosen bekannt sind (Institute of Medicine, Food and Nutrition Board 1998).

Vitamin B₆

In der multiplen Regressionsanalyse zeigt das Serum-Vitamin-B₆ in einem Untersuchungsjahr einen negativen Einfluss auf den Hcys. Es erklärt, ebenso wie das Serum-Vitamin-B₁₂, nur etwa 3 % der Variabilität des Hcys.

⁴Der UL ist die höchste tägliche Aufnahme eines Nährstoffs, bei der vermutlich kein gesundheitliches Risiko für annähernd alle Personen der allgemeine Bevölkerung besteht (Institute of Medicine, Food and Nutrition Board 2000).

In der vorliegenden Arbeit ist eine Steigerung des Serum-Vitamin-B₆ um 79 nmol/L mit einem um 1 μ mol/L niedrigeren Hcys (Reduktion von 15 μ mol/L auf 14 μ mol/L; siehe Anmerkung³) assoziiert. Das entspricht einer Verdreifachung des Vitamin-B₆-Spiegels, ausgehend vom Median der GISELA-Probanden (39 nmol/L). Da die 95. Perzentile des Vitamin-B₆-Spiegels der GISELA-Probanden bei 168 nmol/L liegt, lässt sich der Median der Probanden nur um das 1,5-fache von 79 nmol/L steigern bis zum Erreichen dieser Perzentile. Das würde eine Hcys-Reduktion um etwa 1,5 μ mol/L bedeuten. Durch eine entsprechende Vitamin-B₆-Supplementation können auch noch höhere Vitamin-B₆-Spiegel erreicht werden (Carlsson et al. 2004, Stott et al. 2005), wodurch es ggf. auch zu einer etwas stärkeren Hcys-Reduktion kommen kann.

In den multivariaten Analysen anderer Studien zeigte sich ebenfalls, dass der Einfluss des Vitamin-B₆-Spiegels und der Vitamin-B₆-Zufuhr auf den Hcys auch nach Adjustierung um Alter, Geschlecht, Kreatinin-, Folat- und Vitamin-B₁₂-Spiegel, Folat- und Vitamin-B₁₂-Zufuhr, Vitaminsupplement-Einnahme, Blutdruck, BMI, Tabak- und Alkoholkonsum und/oder Nüchternstatus bestehen bleibt (Jacques et al. 2001, Yoshino et al. 2010, Saw et al. 2001).

Bei Jacques et al. (2001) waren hohe Vitamin-B₆-Spiegel im Vergleich zu niedrigen Spiegeln (Differenz ca. 54 nmol/L) mit um etwa 1,1 μ mol/L niedrigeren Hcys assoziiert. Damit hatte in dieser Studie das Vitamin B₆ scheinbar einen stärkeren Effekt auf den Hcys als in der vorliegenden Studie. Allerdings handelt es sich bei diesem Ergebnis um die Differenz des Hcys zwischen dem niedrigsten und dem höchsten Quartil des Vitamin-B₆-Spiegels und nicht um die Ergebnisse einer Regressionsanalyse, so dass das Ergebnis nur bedingt zum Vergleich herangezogen werden kann.

Es gibt jedoch auch Studien, die keine signifikante Korrelation des Vitamin-B₆-Spiegels mit dem Hcys beobachteten (Huang et al. 2003, Mennen et al. 2002). Auch in der vorliegenden Studie zeigt Vitamin B₆ von den drei B-Vitaminen den schwächsten und am wenigsten konsistenten Einfluss auf den Hcys.

Die Einnahme von reinen Vitamin-B₆-Supplementen ist in der GISELA Studie nicht erfasst worden. Eine Studie zum Einfluss einer zwölfwöchigen Vitamin-B₆-Supplementation beobachtete eine Homocystein-Reduktion um 1 μ mol/L bei einer Vitamin-B₆-Dosis von 25 mg/d (Stott et al. 2005). Da dies eine recht geringe Hcys-Reduktion trotz sehr hoher Vitamin-B₆-Dosis ist, unterstreicht dieses Ergebnis ebenfalls die eher geringe Bedeutung des Vitamin B₆ im Vergleich zu den anderen beiden B-Vitaminen.

Vitamin E

Das Plasma- α -Tocopherol zeigt in der multiplen Regressionsanalyse in einem Untersuchungs-jahr einen negativen Einfluss auf den Hcys, wobei der Erklärungsbeitrag zur Variabilität

nur etwa 1 % beträgt. Damit ist der Einfluss des Plasma- α -Tocopherols als sehr schwach einzustufen.

Ein Anstieg des Plasma- α -Tocopherols um $15 \mu\text{mol/L}$ ist in der vorliegenden Untersuchung mit einer Reduktion des Hcys um $1 \mu\text{mol/L}$ (von $15 \mu\text{mol/L}$ auf $14 \mu\text{mol/L}$; siehe Anmerkung³) assoziiert. Eine Steigerung des Spiegels in dieser Höhe ist bei Probanden mit einem α -Tocopherol-Spiegel im Median ($35,3 \mu\text{mol/L}$) möglich, da sich der Median noch um etwa $30 \mu\text{mol/L}$ steigern lässt, bis die Sättigungsschwelle des α -Tocopherol-Spiegels im Plasma von etwa 70 bis $80 \mu\text{mol/L}$ überschritten ist (Sättigung des spezifischen Plasma-Transportproteins α -Tocopherol-Transfer-Protein (α -TTP)) (Hayes et al. 2001). Das bedeutet, dass ausgehend vom Median des Plasma- α -Tocopherols der Probanden eine Hcys-Reduktion von $2 \mu\text{mol/L}$ denkbar wäre. Eine Hcys-Reduktion in diesem Bereich ist jedoch zu gering, um klinisch von Bedeutung zu sein.

In anderen Studien wurde der α -Tocopherol-Spiegel als möglicher Einflussfaktor des Hcys bisher noch nicht in multivariaten Analysen untersucht. Lediglich die Zufuhr wurde in einer Studie in einer multivariaten Analyse berücksichtigt. Es zeigte sich in dieser Studie ein negativer Einfluss der Vitamin-E-Zufuhr auf den Hcys (nach Adjustierung um Alter, Geschlecht, Gesamtenergie- und Folatezufuhr sowie Ethnie) (Floegel et al. 2011).

Zwei weitere Studien, die den Zusammenhang zwischen dem Vitamin-E-Spiegel bzw. der -Zufuhr und dem Hcys univariat analysiert hatten, fanden ebenfalls eine negative Korrelation (Hernanz et al. 2000, Konstantinova et al. 2007).

Drei Studien (univariate Analysen) beobachteten keinen Einfluss des Vitamin-E-/ α -Tocopherol-Spiegels auf den Hcys (Brude et al. 1999, Mansoor et al. 2000, Woodside et al. 1998). Bei Brude et al. (1999) und Woodside et al. (1998) umfasste das Kollektiv jedoch nur Männer, was die Ursache für die nicht signifikanten Ergebnisse sein könnte. Möglicherweise ist der Effekt bei Frauen stärker als bei Männern.

Interventionsstudien, die die Wirkung von Vitamin-E-Supplementen auf den Hcys untersuchten (Dosis: 67 – 540 mg/d , Dauer: 6 Wochen bis 3 Monate, als isoliertes Präparat oder als Multivitamin-Präparat mit anderen Antioxidantien), beobachteten bisher keine signifikante Veränderung des Hcys (Bayés et al. 2001, Brude et al. 1999, McAnulty et al. 2005, Racek et al. 2005, Woodside et al. 1998).

In der vorliegenden Studie zeigt die Einnahme von Vitamin-E-Supplementen in der einfachen Regressionsanalyse in drei Untersuchungsjahren einen negativen Einfluss auf den Hcys. In der multiplen Regressionsanalyse wurden die Vitamin-E-Supplemente nicht berücksichtigt. Die Einnahme der Supplemente ist nur mit einem um etwa $1 \mu\text{mol/L}$ niedrigeren Hcys assoziiert

(Wert stammt aus der einfachen Regressionsanalyse), so dass auch hier dieser Faktor als klinisch eher irrelevant betrachtet werden muss.

Es gibt bisher keine Hypothesen zu den zu Grunde liegenden Mechanismen des möglichen Zusammenhangs zwischen Vitamin E und dem Hcys.

Für Vitamin C, das in anderen Studien ebenfalls einen Einfluss auf den Hcys gezeigt hat, besteht die Hypothese, dass es als Antioxidans schützend auf das schnell oxidierbare Folat wirkt (Vilter et al. 1963). Die metabolische Aktivität des Folats hängt von seiner reduzierten Form ab. Es wird vermutet, dass die Oxidation des Folats zur Hyperhomocysteinämie führen kann (Fuchs et al. 2001). Um Folat im reduzierten und somit aktiven Zustand zu halten, spielen Vitamin C und andere reduzierende Substanzen möglicherweise eine Rolle (Vilter et al. 1963). Ob diese Hypothese auch auf das lipophile Antioxidans Vitamin E zutreffen könnte, ist nicht bekannt.

Hormoneinnahme

Die Einnahme von Hormonen zeigt in der multiplen Regressionsanalyse ebenfalls in einem Untersuchungsjahr einen negativen Einfluss auf den Hcys. Jedoch erklärt die Hormoneinnahme ebenfalls nur etwa 1 % der Variabilität des Hcys.

Der negative Effekt der Hormoneinnahme auf den Hcys konnte auch in Interventionsstudien gezeigt werden. Die Einnahme von Hormonpräparaten mit unterschiedlicher Zusammensetzung (konjugierte equine Östrogene einzeln oder kombiniert mit synthetischen Gestagenen bzw. 17β -Östradiol einzeln oder kombiniert mit synthetischen Gestagenen; Einnahmedauer: 12 Wochen bis 3 Jahre) führte bei postmenopausalen Frauen unabhängig von der Dosis zu einer Reduktion des Hcys um 0,8 bis $2,2 \mu\text{mol/L}$ (Barnabei et al. 1999, Hsu et al. 2005, Smolders et al. 2004, Tutuncu et al. 2005). Die hier beobachtete Assoziation des um etwa $1,1 \mu\text{mol/L}$ niedrigeren Hcys bei Hormoneinnahme, liegt somit ebenfalls in diesem Bereich.

Anzumerken ist auch hier, dass die durch Einnahme von Hormonen zu erreichende Reduktion des Hcys zu gering ist, um von Bedeutung zu sein. Somit ist dieser Faktor ebenfalls als eher irrelevant einzustufen.

Geschlecht

Das Geschlecht zeigt in der multiplen Regressionsanalyse in zwei Untersuchungsjahren nur einen knapp nicht signifikanten Einfluss auf den Hcys ($P=0,069$ bzw. $0,073$). Da diese

Ergebnisse dennoch auf einen Trend hinweisen, wird das Geschlecht als potenzieller Einflussfaktor des Hcys berücksichtigt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass Frauen einen um etwa $1,1 \mu\text{mol/L}$ niedrigeren Hcys haben als Männer.

In den multivariaten Untersuchungen anderer Studien stellte das Geschlecht ebenfalls einen Einflussfaktor des Hcys dar, wobei auch die Frauen einen um etwa $1 \mu\text{mol/L}$ niedrigeren Hcys aufwiesen als die Männer. Die Adjustierung erfolgte in diesen Studien um das Alter, den Kreatinin-Spiegel bzw. die eGFR, den Folat-, Vitamin-B₁₂-, PLP- und Albumin-Spiegel, die Folat-Zufuhr und/oder die Ethnie (Jacques et al. 2001, Koehler et al. 2001, Menon et al. 2005).

Im Untersuchungsjahr 2006 fällt eine Widersprüchlichkeit bezüglich des Einflusses des Geschlechts auf. Hier (und auch im Jahr 2002; nicht signifikantes Ergebnis) zeigt das Geschlecht einen positiven, statt einen negativen Einfluss auf den Hcys, wie es sonst in den anderen Analyseergebnissen und auch in anderen Studien gezeigt wurde. Ursache hierfür ist wahrscheinlich eine moderate Korrelation des Geschlechts mit dem Serum-Kreatinin (Pearson-Korrelation: $r = -0,280$ bzw. $-0,308$, $P < 0,001$) in den Jahren 2002 und 2006. Durch diese Korrelation kommt es vermutlich zu einer schwachen Kollinearität zwischen dem Geschlecht und dem Serum-Kreatinin, die zu einem fehlerhaften Ergebnis des Geschlechts in diesen Modellen führt.

Dass der Einfluss des Geschlechts in der vorliegenden Untersuchung so schwach ist, liegt wahrscheinlich daran, dass die GISELA-Probandinnen postmenopausale Frauen sind und somit vermutlich entsprechend verringerte Östrogenspiegel haben (Al-Azzawi und Palacios 2009). Es wurde bereits zuvor beobachtet, dass bei postmenopausalen Frauen der Hcys ansteigt und sich dem Hcys der Männer annähert (Morris et al. 2000). Frauen, die eine Hormonersatztherapie erhalten, zeigen entsprechend niedrigere Hcys (siehe Diskussion zu Hormonen, S. 82). Da etwa ein Viertel der GISELA-Probandinnen Hormone einnehmen, ist dennoch ein schwacher Zusammenhang des Hcys mit dem Geschlecht zu beobachten.

Vitamin C

Auch das Plasma-Vitamin-C zeigt in der multiplen Regressionsanalyse in einem Untersuchungsjahr einen negativen Trend ($P = 0,084$). Daher wird das Plasma-Vitamin-C ebenfalls als potenzieller Einflussfaktor betrachtet.

In der Auswertung eines anderen Datensatzes der GISELA Studie mit 184 Senioren (129 Frauen, 55 Männer) blieb der negative Einfluss des Vitamin-C-Spiegels in der multiplen

Regressionsanalyse mit der eGFR und dem Folat-Spiegel bestehen ($P=0,006$) (Breilmann et al. 2010).

In der vorliegenden Untersuchung ist ein Anstieg des Plasma-Vitamin-C um $30 \mu\text{mol/L}$ mit einer Verringerung des Hcys um etwa $1 \mu\text{mol/L}$ (von $15 \mu\text{mol/L}$ auf $14 \mu\text{mol/L}$; siehe Anmerkung³) assoziiert. Dabei ist zu beachten, dass sich bei einem Vitamin-C-Spiegel von etwa $80 \mu\text{mol/L}$ bei den meisten Menschen eine Sättigung einstellt auf Grund des Erreichens der Nierenschwelle, weshalb kaum noch eine Steigerung des Spiegels möglich ist (Levine et al. 2006). Die GISELA-Probanden haben mit einem Median von $75,0 \mu\text{mol/L}$ vermutlich fast die Obergrenze des möglichen Vitamin-C-Spiegels erreicht, so dass eine Erhöhung um $30 \mu\text{mol/L}$ ggf. kaum mehr möglich ist. Durch die Steigerung des Vitamin-C-Spiegels lässt sich somit vermutlich bei den meisten Probanden der Hcys nur um max. $1 \mu\text{mol/L}$ reduzieren. Diese Hcys-Reduktion ist zu gering, um klinisch effektiv zu sein.

In den multivariaten Analysen anderer Studien zeigte sich ebenfalls ein Einfluss des Vitamin-C-Spiegels bzw. der Vitamin-C-Zufuhr (nach Adjustierung um Alter, Geschlecht, Folsäure und Vitamin B₁₂, Energiezufuhr und Ethnie) (Floegel et al. 2011, Krajcovicova-Kudlackova et al. 2002). In diesen Studien wurde nicht die Stärke des Einflusses bzw. der Effekt einer Erhöhung des Vitamin-C-Spiegels um einen bestimmten Betrag angegeben, so dass sich diesbezüglich kein Vergleich ziehen lässt.

Vier weitere Studien, die den Zusammenhang nur univariat analysiert hatten, zeigten ebenfalls eine negative Korrelation des Vitamin-C-Spiegels bzw. der Vitamin-C-Zufuhr mit dem Hcys (Brude et al. 1999, Cascalheira et al. 2008, Konstantinova et al. 2007, Seo et al. 2010).

Eine Studie beobachtete keinen signifikanten Einfluss des Vitamin-C-Spiegels (Woodside et al. 1998).

Die Supplementierung von Vitamin C zeigte in Interventionsstudien bisher keinen signifikanten Einfluss auf den Hcys. In drei Studien, in denen Vitamin C gemeinsam mit anderen Antioxidantien als Multivitamin-Supplement gegeben wurde (Dosierung: $150-200 \text{ mg/d}$, Dauer: 6–8 Wochen), kam es zu keiner signifikanten Veränderung des Hcys (Brude et al. 1999, Racek et al. 2005, Woodside et al. 1998). In einer weiteren Studie, in der Raucher 45 Tage lang 500 mg/d Vitamin C supplementierten, stieg der Hcys sogar an (Cafolla et al. 2002). Es ist hier allerdings zu bedenken, dass Mega-Dosen von Vitamin C möglicherweise die Bioverfügbarkeit von Vitamin B₁₂ herabsetzen (Mix 1999), was den Anstieg des Hcys bei Cafolla et al. (2002) erklären könnte.

In der vorliegenden Arbeit zeigt die Einnahme von Vitamin-C-Supplementen in der einfachen Regressionsanalyse in drei Untersuchungsjahren einen Einfluss und in einem weiteren Jahr einen negativen Trend auf den Hcys. In den Modellen der multiplen Regressionsanalyse

wurde die Nährstoffsupplement-Einnahme nicht berücksichtigt. Die Einnahme der Vitamin-C-Supplemente ist mit einer Hcys-Reduktion um etwa $1 \mu\text{mol/L}$ (Wert stammt aus der einfachen Regressionsanalyse) assoziiert, so dass auch hier dieser Faktor als klinisch eher irrelevant betrachtet werden muss.

Ähnlich wie bei Vitamin E gibt es bisher kaum Hypothesen zu den Mechanismen der Wirkung von Vitamin C auf den Hcys. Es wurde bisher nur eine mögliche Wirkung über den antioxidativen Schutz des schnell oxidierbaren Folats formuliert (Fuchs et al. 2001; siehe Diskussion zu Vitamin E, S. 80).

Riboflavin

Auch die Riboflavinzufuhr zeigt in der multiplen Regressionsanalyse in einem Untersuchungsjahr einen negativen Trend auf den Hcys ($P=0,074$) und wird daher ebenso als potenzieller Einflussfaktor des Hcys betrachtet.

In der vorliegenden Arbeit ist eine Erhöhung der Riboflavinzufuhr um etwa $0,81 \text{ mg/d}$ mit einer Reduktion des Hcys um etwa $1 \mu\text{mol/L}$ (von $15 \mu\text{mol/L}$ auf $14 \mu\text{mol/L}$; siehe Anmerkung³) assoziiert. Der Median der Riboflavinzufuhr der GISELA-Probanden ($1,45 \text{ mg/d}$) ließe sich um das 1,5-fache von $0,81 \text{ mg/d}$ steigern, bis zum Erreichen der 95. Perzentile ($2,64 \text{ mg/d}$). Das würde eine Reduktion des Hcys um $1,5 \mu\text{mol/L}$ bedeuten. Ob eine Supplementation von Riboflavin zu einer darüber hinausgehenden Reduktion des Hcys beitragen kann, bleibt zu klären.

In den multivariaten Analysen anderer Studien zeigte die Riboflavinzufuhr ebenfalls einen Einfluss auf den Hcys (Adjustierung um Alter, Geschlecht, Kreatinin-, Folat- und Vitamin-B₁₂-Spiegel, Energie-, Folat-, Vitamin-B₁₂- und Vitamin-B₆-Zufuhr, Vitaminsupplement-Einnahme, Ethnie, Tabak-, Kaffee- und Alkoholkonsum und/oder BMI) (Ganji und Kafai 2004, Jacques et al. 2001, Konstantinova et al. 2007).

Bei Ganji und Kafai (2004) und Jacques et al. (2001) sind hohe Riboflavinzufuhren im Vergleich zu niedrigen Zufuhren (Differenz ca. $1,4$ bzw. $1,1 \text{ mg/d}$) mit um etwa $0,8$ bzw. $1,0 \mu\text{mol/L}$ niedrigeren Hcys assoziiert. Damit hatte in diesen Studien das Riboflavin scheinbar einen schwächeren Effekt auf den Hcys als in der vorliegenden Studie. Allerdings handelt es sich bei diesen Ergebnissen nur um die Differenz des Hcys zwischen dem niedrigsten und dem höchsten Quartil der Riboflavinzufuhr und nicht um die Ergebnisse einer Regressionsanalyse, so dass diese Ergebnisse nicht unbedingt zum direkten Vergleich herangezogen werden können.

Eine andere Studie konnte keine Assoziation zwischen der Riboflavinzufuhr und dem Hcys aufzeigen (Wolters et al. 2003).

Die Einnahme von Riboflavinsupplementen führte in keiner Interventionsstudie zu einer Veränderung des Hcys (Dosis: 1,6–25 mg/d, Dauer: 3–12 Wochen) (Chuang et al. 2006, McKinley et al. 2002, Stott et al. 2005). In Kombination mit Folsäure, Vitamin B₁₂ und Vitamin B₆ verstärkt Riboflavin jedoch möglicherweise den Hcys-reduzierenden Effekt der drei B-Vitamine (Stott et al. 2005).

Der vergleichsweise sehr schwache Effekt des Riboflavins, trotz seiner Funktion über FAD im Homocystein-Metabolismus (vergleiche Tab. 2.1, S. 6), lässt sich physiologisch erklären. FAD wird im Organismus sehr streng reguliert und nur minimal durch die Riboflavinzufuhr beeinflusst (Apeland et al. 2003). Das könnte auch den nicht vorhandenen Effekt der Riboflavinsupplementation auf den Plasma-Homocystein-Spiegel in den Studien von Chuang et al. (2006), McKinley et al. (2002) und Stott et al. (2005) erklären.

Zusammenfassung der Diskussion zu den Ergebnissen der multiplen Regressionsanalyse

In der Diskussion zu den Ergebnissen der multiplen Regressionsanalyse zeigt sich, dass der Effekt der Einflussfaktoren auf den Hcys sehr gering ist, so dass die Optimierungen der veränderbaren Einflussfaktoren (Serum-Folat, Serum-Vitamin-B₁₂, Serum-Vitamin-B₆, Plasma- α -Tocopherol, Plasma-Vitamin-C, Riboflavinzufuhr und Hormoneinnahme) nur mit einer klinisch unbedeutenden Reduktion des Hcys assoziiert sind. Lediglich der Anstieg des Serum-Kreatinins geht mit einem Hcys-Anstieg von bedeutendem Ausmaß einher.

Der Vergleich des in dieser Untersuchung beobachteten Einflusses des Alters auf den Hcys (Anstieg des Hcys um 1 μ mol/L in zehn Jahren) mit den Ergebnissen anderer Studien zeigt, dass das Alter auch in anderen Studien einen Effekt in ungefähr dieser Höhe aufwies.

Bezüglich der anderen diskutierten Einflussfaktoren liegen die hier beobachteten Effekte meist ebenfalls in ähnlichen Bereichen wie bei anderen Studien. Stärkere Abweichungen lassen sich hierbei zu meist auf Unterschiede bei den Studienkollektiven und bei den Ausgangswerten der Probanden oder auch auf verschiedene statistische Methoden zurückführen.

6.3 Einflussfaktoren des Homocystein-Spiegels in der longitudinalen Analyse

Im Verlauf des Alterns zeigen neben dem Alter auch das Serum-Folat, die β -Carotin-Zufuhr und das Plasma-Vitamin-C einen Einfluss auf den Hcys. Diese drei Variablen beeinflussen den Alterseffekt des Hcys, d. h., durch Variation dieser Faktoren kommt es zu einem unterschiedlich starken Anstieg des Hcys während des Alterns. Das Alter an sich (unabhängig von den beeinflussenden Variablen) geht mit einem Hcys-Anstieg von etwa $1 \mu\text{mol/L}$ innerhalb von zehn Jahren einher. Die beiden multivariaten Modelle der longitudinalen Analyse zeigen, dass dieser Anstieg durch die drei einflussnehmenden Variablen verändert wird, so dass der Anstieg des Hcys in zehn Jahren zwischen $0,2$ und $3,8 \mu\text{mol/L}$ variiert, je nach Höhe der drei Variablen.

Das Alter als Hauptfaktor zeigt in den meisten Modellen nur einen schwach positiven Einfluss auf den Hcys. In einigen Modellen zeigt sich auch kein signifikanter Einfluss. Ein Grund für diese inkonsistenten Ergebnisse ist, dass der Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Hcys in der vorliegenden Untersuchung generell sehr schwach ist und daher eine größere Studienpopulation nötig wäre, um robustere Ergebnisse zu erzielen. Zudem ist die hiesige Studienpopulation bezüglich des Alters sehr homogen. Eine größere Altersspanne der Probanden würde daher ebenfalls zu deutlicheren Ergebnissen führen.

Serum-Folat

Das Serum-Folat zeigt in der longitudinalen Analyse einen positiven Effekt auf den Anstieg des Hcys im Altersverlauf. Demnach steigt der Hcys während des Alterns bei einem hohen Folat-Spiegel stärker an als bei einem niedrigen Spiegel.

Dieses Ergebnis ist konträr zu den Ergebnissen der Querschnittsanalyse und zu Ergebnissen anderer (Querschnitts-) Studien. Möglicherweise könnte das ein Hinweis darauf sein, dass sich die Beziehung zwischen dem Folat und dem Hcys im Alter ändert. Dieses Ergebnis könnte allerdings auch ein Zufallsbefund sein. Da es bisher keine ähnlichen longitudinalen Untersuchungen zu diesem Effekt gibt, lässt sich dieses Ergebnis nicht genauer bewerten.

Das Ergebnis deutet des Weiteren darauf hin, dass das Serum-Folat einen stärkeren Einfluss auf den Hcys hat als das Alter, so wie es sich auch in der Querschnittsanalyse beobachten lässt. Bei Hinzunahme der Wechselwirkung zwischen dem Alter und dem Serum-Folat, scheint das Alter an sich kaum noch einen Einfluss zu haben (nicht signifikanter Alterseffekt), sondern hauptsächlich das Serum-Folat den Alterseffekt zu erzeugen. Das könnte ein Hinweis darauf sein, dass der Anstieg des Hcys während des Alterns nicht durch das Alter selbst, sondern ggf. durch Veränderung z. B. des Serum-Folats verursacht wird. Warum allerdings hohe Folat-Spiegel demnach zu einem Anstieg des Hcys im Alter führen könnten, ist unklar. Es

sind weitere longitudinale Untersuchungen nötig, um dieses Ergebnis zu stützen oder ggf. zu zeigen, dass es sich um einen Zufallsbefund handelt.

Der Einfluss des Serum-Folats auf den Hcys im Altersverlauf ist auch hier als schwach einzustufen, da hohe Folat-Spiegel innerhalb von zehn Jahren lediglich zu einem um $1,5 \mu\text{mol/L}$ veränderten Hcys-Anstieg führen im Vergleich zu niedrigen Folat-Spiegeln. Aus klinischer Sicht ist diese Veränderung kaum von Bedeutung.

Zu beachten ist auch, dass der Serum-Folat-Spiegel eher die aktuelle kurzfristige Folatzufuhr widerspiegelt und nicht unbedingt den Folatstatus im Gewebe (Carmel 2006). Dadurch stellt sich der Zusammenhang zwischen dem Folat und dem Hcys möglicherweise schwächer oder sogar anders dar, als er ist. Ein geeigneterer Parameter wäre die Folatkonzentration in den Erythrozyten, mit welchem der langfristige Folatversorgungsstatus besser beurteilt werden kann (Carmel 2006).

β -Carotin-Zufuhr

Die longitudinale Analyse der vorliegenden Arbeit zeigt, dass eine hohe β -Carotin-Zufuhr mit einem geringeren Anstieg des Hcys im Altersverlauf assoziiert ist, im Vergleich zu einer niedrigen Zufuhr. Dabei führen hohe Werte zu einem um $1,6 \mu\text{mol/L}$ geringeren Hcys-Anstieg als niedrige Werte. Diese recht geringe Veränderung des Hcys-Anstiegs, trotz hoher Werte der β -Carotin-Zufuhr (8 mg/d, 95. Perzentile der GISELA-Probanden), zeigt auch hier, dass der Einfluss der β -Carotin-Zufuhr ebenfalls nur schwach und klinisch unbedeutend ist. Da eine β -Carotin-Supplementation scheinbar zu keiner Beeinflussung des Hcys im Altersverlauf führt, ist eine Steigerung der β -Carotin-Aufnahme über die 8 mg/d hinaus vermutlich nicht sinnvoll. Dazu kommt, dass bei hohen β -Carotin-Dosen aus Supplementen (z. B. 20 mg/d) möglicherweise das Lungenkrebsrisiko bei Rauchern steigt (The ATBC Cancer Prevention Study Group 1994, Institute of Medicine, Food and Nutrition Board 2000).

Die β -Carotin-Zufuhr zeigt auch in der einfachen Regressionsanalyse der Querschnittsanalyse als einziger Nährstoff in drei Untersuchungsjahren einen Einfluss auf den Hcys. In der multiplen Regressionsanalyse wurde die β -Carotin-Zufuhr auf Grund von Kollinearität mit den anderen Nährstoffzufuhren nicht berücksichtigt, so dass keine Aussage über die Stabilität des Ergebnisses in den multivariaten Modellen der Querschnittsanalyse getroffen werden kann. Dennoch kann aus den Ergebnissen der einfachen Regressionsanalyse und der longitudinalen Analyse ein beständiger Einfluss der β -Carotin-Zufuhr auf den Hcys abgeleitet werden.

In der multivariaten Analyse einer anderen Studie blieb der Zusammenhang der β -Carotin-Zufuhr nach Adjustierung um die B-Vitamin-Zufuhr signifikant, verschwand aber nach zusätz-

licher Adjustierung um den Folat- und Vitamin-B₁₂-Spiegel (Konstantinova et al. 2007). In der vorliegenden Analyse wurde es dagegen vermieden, mehrere Nährstoffzufuhren gleichzeitig in die multivariate Auswertung einzubeziehen, da die Nährstoffzufuhren untereinander stark korrelieren und es zu Problemen mit der Kollinearität im Modell kommen kann. In der Auswertung von Konstantinova et al. (2007) wurde darauf scheinbar keine Rücksicht genommen. Aus diesem Grund ist das Ergebnis der multivariaten Analyse von Konstantinova et al. (2007) nur unter Vorbehalt zum Vergleich geeignet.

Drei weitere Studien, die den Zusammenhang der β -Carotin-Zufuhr, oder auch des β -Carotin-Spiegels, mit dem Hcys univariat untersucht hatten, beobachteten ebenfalls eine negative Korrelation (Brude et al. 1999, Mansoor et al. 2000, Seo et al. 2010).

Bisher gibt es keine Hypothesen zu den möglichen Mechanismen der Wirkung von β -Carotin auf den Hcys. Möglicherweise könnte es als Antioxidans eine ähnliche Wirkung haben wie Vitamin E und C (siehe Diskussionen zu diesen Variablen, S. 80 und 83). Allerdings zeigt in der vorliegenden Arbeit lediglich die β -Carotin-Zufuhr einen reproduzierbaren Einfluss auf den Hcys, während das Plasma- β -Carotin weder in der multiplen Regressionsanalyse noch in der longitudinalen Auswertung (Daten nicht aufgeführt) einen Einfluss zeigt.

Möglicherweise stellt die β -Carotin-Zufuhr eher einen Indikator für z. B. die Ernährung dar. Dafür spricht auch, dass zwar die β -Carotin-Zufuhr einen Effekt während des Alterns zeigt, nicht jedoch die Einnahme von β -Carotin-Supplementen. Das könnte darauf hinweisen, dass nicht β -Carotin an sich einen Einfluss ausübt, sondern eher die (evtl. ernährungsphysiologisch ausgewogene) Ernährung im Ganzen, mit einer Vielzahl an verschiedenen Nährstoffen, die ebenfalls einen Einfluss auf den Hcys haben oder haben könnten.

Allerdings scheint dieser Effekt nicht über die gleichzeitige Folatzufuhr aus β -Carotin- und folatreichen Lebensmitteln zustande zu kommen, denn die Folatzufuhr zeigt in der longitudinalen Auswertung keinen Einfluss auf den Hcys. Somit scheint der Einfluss der β -Carotin-Zufuhr unabhängig von der Folatzufuhr zu bestehen.

Plasma-Vitamin-C

Das Plasma-Vitamin-C zeigt in der univariaten longitudinalen Analyse einen signifikanten und in der multivariaten Analyse einen knapp nicht signifikanten Einfluss auf den Anstieg des Hcys im Altersverlauf. Ein hoher Vitamin-C-Spiegel führt dabei zu einem um 1,1 $\mu\text{mol/L}$ geringeren Anstieg des Hcys als ein niedriger Spiegel. Auch dieses Ergebnis zeigt, dass der Einfluss des Plasma-Vitamin-C nur schwach und unbedeutend ist, zumal auch hier kaum eine noch stärkere Erhöhung des Vitamin-C-Spiegels, als der bereits zur Berechnung angesetzte Wert (108 $\mu\text{mol/L}$; 95. Perzentile der GISELA-Probanden), möglich ist.

Dennoch deutet dieses Ergebnis darauf hin, dass das Plasma-Vitamin-C eine zwar schwache, aber vergleichsweise beständige Determinante des Hcys ist, da es sowohl in den Analysen der Querschnittsanalyse als auch in der longitudinalen Analyse einen Einfluss auf den Hcys zeigt.

Vergleichsstudie

Es gibt bisher nur eine Studie, die ebenfalls die Einflussfaktoren des Hcys im Zeitverlauf untersucht hat (Nurk et al. 2004). In dieser Studie wurden zwei Messzeitpunkte (Baseline und Follow-up nach sechs Jahren) bei zwei Altersgruppen (jüngere Probanden und Senioren) analysiert. Die Veränderungen über die Zeit wurden mit einem logistischen Regressionsmodell für Messwiederholungen und mit linearen Regressionsanalysen ausgewertet. Dabei wurden das Alter und das Geschlecht jeweils als Confounder einbezogen. Die Analysen in dieser Studie unterscheiden sich stark von der Vorgehensweise der vorliegenden Arbeit, wodurch sich die Ergebnisse nur indirekt vergleichen lassen. Zudem zielt die Fragestellung in der Studie von Nurk et al. (2004) auf die Klärung ab, zu welcher Veränderung des Hcys die Veränderungen der Determinanten über die Zeit führen, wohingegen die longitudinale Analyse der vorliegenden Arbeit den Alterseffekt und die Einflussfaktoren darauf untersucht.

Zum Vergleich der beiden Studien sollen von Nurk et al. (2004) nur die Ergebnisse der Seniorengruppe (65–67 Jahre) herangezogen werden.

Nurk et al. (2004) beobachteten, dass Veränderungen des Folat- und Vitamin-B₁₂-Spiegels zu einer relativ starken inversen Veränderung des Hcys führten.

Sie beobachteten des Weiteren, dass die Einnahme von Vitaminsupplementen (B-Vitamine oder Multivitamine) über die Zeit zu einer Reduktion des Hcys führte, wenn zuvor noch keine Supplemente eingenommen wurden. Bei den Probanden, die bereits Supplemente konsumierten oder keine Supplemente verwendeten, stieg der Hcys über die Zeit an.

Bei Rauchern kam es zu einem stärkeren Anstieg des Hcys als bei Nichtrauchern.

Leider wurde in dieser Studie nicht der Effekt einer Veränderung der Variablen (um einen bestimmten Betrag) auf den Hcys angegeben, so dass sich diesbezüglich kein Vergleich ziehen lässt.

Die beiden Arbeiten unterscheiden sich bezüglich der Fragestellung und der Methodik zu stark, um eine Aussage daraus ableiten zu können. Auch an dieser Stelle werden weitere Arbeiten benötigt, um sich ein einheitlicheres Bild von den Einflussfaktoren des Hcys im Altersverlauf machen zu können.

Zusammenfassung der Diskussion zu den Ergebnissen der longitudinalen Analyse

Die Ergebnisse zu den Einflüssen des Alters, des Serum-Folats, der β -Carotin-Zufuhr und des Plasma-Vitamin-C deuten darauf hin, dass diese Determinanten zwar schwache, aber dennoch scheinbar relativ robuste Einflussfaktoren des Hcys sind, denn die Ergebnisse dieser Variablen ließen sich in den verschiedenen Analysen reproduzieren.

Es zeigt sich jedoch, dass die Effekte dieser Variablen auf den Hcys auch im Altersverlauf nur gering sind. Auch hier sind selbst starke Veränderungen der Variablen nur mit geringfügiger Änderung des Hcys assoziiert.

Das widersprüchliche Ergebnis zum Einfluss des Serum-Folats auf den Hcys im Altersverlauf ist möglicherweise ein Zufallsbefund und lässt sich ohne weitere Studien nicht bewerten.

Der nicht signifikante Alterseffekt in diesem Modell könnte jedoch darauf hindeuten, dass der Anstieg des Hcys durch Veränderungen von anderen Einflussfaktoren während des Alterns verursacht wird.

Die hier beobachteten Effekte der β -Carotin-Zufuhr und des Plasma-Vitamin-C auf den Hcys im Altersverlauf stellen neue Erkenntnisse dar, die in dieser Form noch nicht untersucht und beobachtet worden sind. Die Mechanismen die zu diesen Effekten führen sind unbekannt.

Letztendlich fehlen weitere longitudinale Studien, um die hier beobachteten Effekte einordnen zu können.

6.4 Zusammenfassende Diskussion

Die Ergebnisse der Querschnittsanalyse und der longitudinale Analyse ermöglichen ein genaueres Verständnis der Zusammenhänge des Hcys mit seinen verschiedenen Determinanten und mit dem Altern. Während die Regressionsanalysen in der Querschnittsanalyse die bedeutenden Einflussfaktoren und deren Stärke auf den Hcys sowie das Ausmaß der Veränderung des Hcys bei Veränderung der Einflussfaktoren aufzeigen können, vermag die longitudinale Analyse Alterseffekte (= Zeiteffekte) und Effekte der Einflussfaktoren im Altersverlauf (durch den Wechselwirkungsterm) zu untersuchen und aufzudecken. Durch die longitudinale Analyse kann zudem überprüft werden, ob die in der Querschnittsanalyse beobachteten Einflüsse der Faktoren im Altersverlauf ebenfalls statistisch signifikant sind (Bender et al. 2007a, Schneider 1997).

So zeigen in der Querschnittsanalyse zehn Faktoren, darunter auch das Alter, einen schwachen, aber vergleichsweise beständigen Einfluss auf den Hcys. Die longitudinale Analyse zeigt jedoch, dass neben dem Alter nur drei Faktoren einen Einfluss auf den Hcys im Altersverlauf haben. Diese drei Faktoren tragen demnach zu einem unterschiedlich starken Anstieg des Hcys während des Alterns bei. Die anderen Variablen zeigen in der longitudinalen Analyse, auch unabhängig vom Alter, keinen signifikanten Einfluss auf den Hcys. Dadurch ist unklar, ob der Zusammenhang dieser Variablen mit dem Hcys nur zu schwach ist, um mit der Stichprobengröße nachgewiesen werden zu können oder ob im Altersverlauf kein Zusammenhang mit diesen Variablen besteht. Letzteres würde die Bedeutung dieser Variablen für den Hcys in Frage stellen.

Das Alter an sich zeigt nur einen schwachen Einfluss auf den Hcys. In der vorliegenden Studie (und auch in anderen Studien) zeigte sich ein Hcys-Anstieg von etwa $1 \mu\text{mol/L}$ in zehn Jahren, wobei ungünstigere Werte der drei Variablen Serum-Folat, β -Carotin-Zufuhr und Plasma-Vitamin-C mit einem stärkeren Anstieg assoziiert sind. Über mehrere Dekaden hinweg könnte es somit zu einem Anstieg des Hcys um $3 \mu\text{mol/L}$ und mehr kommen, was bezüglich der Entstehung von vaskulären Erkrankungen, Schlaganfall und ischämischen Herzerkrankungen relevant sein kann (Eikelboom et al. 1999, Homocysteine Studies Collaboration 2002). Da der Hcys jedoch bei gesunden und mit Nährstoffen gut versorgten Senioren scheinbar während des Alterns kaum mehr als etwa $4 \mu\text{mol/L}$ ansteigt, selbst im Vergleich zu 30-jährigen Personen (Ganji und Kafai 2003, Hernanz et al. 2000), ist die Bedeutung des Hcys-Anstiegs für die Entstehung dieser Erkrankungen bei diesem Personenkreis eher gering. Lediglich bei Personen mit sehr ungünstigen Werten bei Serum-Folat, β -Carotin-Zufuhr und Plasma-Vitamin-C könnte ein daraus resultierender Anstieg des Hcys von Bedeutung sein.

Ausgehend von einem niedrigen Hcys und einer guten Nährstoffversorgung spielt das Alter bei der Entstehung einer Hyperhomocysteinämie (Hcys $> 15 \mu\text{mol/L}$) demnach keine Rolle. In der vorhandenen Literatur wird das Alter dennoch oft als einer der bedeutendsten Einfluss-

faktoren des Hcys bezeichnet, obwohl sich in keiner Studie ein stärkerer Effekt des Alters abzeichnet als in der vorliegenden Arbeit. Das zeigt, dass bisher der Einfluss des Alterns möglicherweise überschätzt wurde. Es deutet bisher nichts darauf hin, dass es durch das Altern per se zu hohen Hcys kommen kann. Die Entstehung von hohen Hcys hat somit eher mit anderen Auslösern, wie genetischen Ursachen, der Einnahme von Hcys-erhöhenden Medikamenten, einer stark eingeschränkten Nierenfunktion oder starken Nährstoffmängeln, zu tun.

Das Ergebnis zum Einfluss des Serum-Folats auf den Alterseffekt könnte möglicherweise sogar darauf hindeuten, dass das Alter per se kaum zu einem Anstieg des Hcys führt, sondern dass der Anstieg während des Alterns eher durch Veränderungen anderer Faktoren, wie z. B. des Folat-Spiegels, assoziiert ist. Diese unsichere Hypothese sollte durch weitere longitudinale Studien, auch unter Einbezug anderer Parameter, geprüft werden.

Die in der longitudinalen Analyse aufgezeigten Effekte der β -Carotin-Zufuhr und des Plasma-Vitamin-C auf den Alterseffekt des Hcys könnten Hinweise darauf liefern, dass während des Alterns Antioxidantien möglicherweise eine bedeutendere Rolle für niedrige Hcys spielen als andere Determinanten. Dieser Zusammenhang wurde bisher noch nicht untersucht, so dass die vorliegende Arbeit die Erste ist, die Hinweise darauf liefert. Welche Mechanismen für diesen Zusammenhang verantwortlich sein könnten, ist nicht geklärt.

Bisher wurde generell der Zusammenhang von Antioxidantien mit dem Hcys unzureichend untersucht und dadurch möglicherweise unterschätzt. Diese Beziehung sollte in zukünftigen Studien genauer analysiert werden.

Das Serum-Kreatinin (als Parameter für die Nierenfunktion) stellt in der Querschnittsanalyse den bedeutensten und stärksten Faktor dar. Eine Abnahme der Nierenfunktion (Anstieg des Serum-Kreatinins) kann zu einem Anstieg des Hcys um mehrere $\mu\text{mol/L}$ führen.

In der longitudinalen Analyse zeigt das Serum-Kreatinin dennoch keinen Effekt auf den Hcys. Ursache hierfür ist vermutlich, dass die Probandenzahl in diesem Modell ($n=130$) zu klein ist, um den Effekt signifikant nachzuweisen. Bei Betrachtung der absoluten Werte zeigt sich, dass ein medianes Serum-Kreatinin ($0,96\text{ mg/dL}$) mit einem um etwa $2\ \mu\text{mol/L}$ niedrigeren Hcys assoziiert ist als ein hohes Serum-Kreatinin ($1,25\text{ mg/dL}$) (die Gleichung zu dieser Berechnung befindet sich im Anhang, S. 175). Dies bestätigt das Ergebnis der Querschnittsanalyse und spricht für die Theorie der zu geringen Probandenzahl.

Die longitudinale Analyse zeigt des Weiteren, dass das Serum-Kreatinin keinen Einfluss auf den Alterseffekt des Hcys hat. Das heißt, der Hcys steigt während des Alterns immer gleich stark an, egal wie hoch das Serum-Kreatinin (bzw. wie gut die Nierenfunktion) ist. Dieses Ergebnis lässt sich möglicherweise damit erklären, dass die Nierenfunktion parallel zum steigenden Alter kontinuierlich abnimmt (d. h., das Serum-Kreatinin steigt kontinuierlich an) (Timiras und Leary 2007). Diese beiden Faktoren gehen somit miteinander einher und es kommt mit zunehmendem Alter zu einem Anstieg des Hcys, egal wie gut die (Ausgangs-)

Nierenfunktion ist. Möglicherweise ist jedoch auch der untersuchte Zeitraum mit vier Jahren (Jahr 2002 bis 2006) zu kurz, um einen Effekt beobachten zu können.

Die aufgezeigten Zusammenhänge der modifizierbaren Variablen (Serum-Folat, -Vitamin-B₁₂, -Vitamin-B₆, Plasma-Vitamin-C, - α -Tocopherol, β -Carotin-Zufuhr, Riboflavinzufuhr und Hormoneinnahme) mit dem Hcys sind nur schwach. Ausgehend von bereits erhöhten Hcys (15 $\mu\text{mol/L}$) sind starke Steigerungen der Werte dieser Variablen mit einer Hcys-Reduktion zwischen 1 und 3 $\mu\text{mol/L}$ assoziiert. Bei niedrigerem Ausgangs-Hcys wird der Zusammenhang der Determinanten mit dem Hcys noch schwächer (aufgrund des nicht linearen Zusammenhangs), so dass in diesem Fall selbst mit starker Steigerung der Werte nur noch eine Hcys-Reduktion um ca. 1 bis max. 2 $\mu\text{mol/L}$ erreicht werden kann (Daten nicht aufgeführt). Somit ist die mögliche Veränderbarkeit des Hcys durch diese Determinanten eher gering und in einem klinisch unbedeutenden Bereich, zumindest bei einem Kollektiv mit niedrigen Hcys und guter Nährstoffversorgung.

Leider gibt es bisher nur wenige andere Studien mit multivariaten Analysen zu den hier beobachteten Einflussfaktoren, so dass gerade in Bezug auf den Einfluss der Antioxidantien noch Unklarheiten bestehen. Auch longitudinale Studien zu den Einflussfaktoren des Hcys während des Alterns fehlen, so dass auf diesem Gebiet noch Forschungsbedarf besteht.

In der vorliegenden Untersuchung gibt es einige Einschränkungen, die angesprochen werden sollten:

Während der Analyse der Daten zeigte sich, dass die Ergebnisse oft inkonsistent sind und je nach verwendetem Modell und Kollektiv mal signifikant, mal nicht signifikant sind. Ursache hierfür sind die generell schwachen Zusammenhänge. Um dennoch einheitliche Ergebnisse zu erzielen, müssten größere Studienpopulation einbezogen werden, als es in der vorliegenden Arbeit der Fall ist.

Bei den multivariaten Modellen führten zudem Veränderungen im Modell, z. B. die jeweils unterschiedlichen Probandenkollektive in den verschiedenen Jahren oder auch das Aufnehmen oder Entfernen von Variablen, schnell zu anderen Ergebnissen. Das zeigt, dass auch die Ergebnisse multipler Analysen nicht generell robust sind, sondern von der Modellierung und dem Studienkollektiv abhängen.

In der vorliegenden Arbeit konnten zudem, auf Grund von Kollinearitäten innerhalb der multivariaten Modelle, nicht alle Variablen in einem Modell berücksichtigt werden. Bei der Modellierung wurden letztendlich die Modelle, die der Realität trotz dieser Umstände tendenziell am nächsten kommen, ausgewählt und in die weiteren Analysen einbezogen. Dennoch kann diese Arbeit kein umfassendes Bild von der Situation aller gemeinsamen Einflüsse auf

den Hcys widerspiegeln. Nach sorgfältiger Abwägung zeigen diese Ergebnisse jedoch die wahrscheinlichsten und stärksten Zusammenhänge auf.

Des Weiteren ist die GISELA Studie eine longitudinale Beobachtungsstudie mit explorativem Charakter. Es können daher keine Aussagen über kausale Zusammenhänge zwischen den Variablen gemacht werden, sondern lediglich Hypothesen über die Wirkung der Faktoren aufgestellt werden. Aus diesem Grund müssen die Ergebnisse dieser Studie unter Vorbehalt betrachtet werden, solange diese nicht durch randomisiert-kontrollierte Studien überprüft wurden.

Die GISELA-Probanden bilden eine relativ homogene Gruppe von überdurchschnittlich gebildeten und gesunden Senioren (Selektionsbias). Dadurch lassen sich die Ergebnisse nicht für die Gesamtheit der noch selbstständig lebenden Senioren verallgemeinern. Zudem können dadurch die untersuchten ernährungsbezogenen Parameter eine vergleichsweise enge Streuung aufweisen, was eine Ursache für die nur schwachen Assoziationen sein kann. Die Studienpopulation hat außerdem einen relativ niedrigen Hcys, was die untersuchten Assoziationen ebenfalls schwächen könnte.

Auch methodisch gibt es ein paar Grenzen:

Die Nährstoffsupplement-Einnahmen wurden relativ ungenau erfasst. Die genaue Dosis und die exakte Häufigkeit der Einnahme wurden nicht erfragt. Dadurch können die Ergebnisse bezüglich der Nährstoffsupplement-Einnahmen nur Tendenzen aufzeigen.

Die verwendeten Serum- oder Plasma-Spiegel der Vitamine haben teilweise nur eine geringe Aussagekraft bzgl. des Versorgungsstatus mit den jeweiligen Vitaminen, da die entsprechenden Blutspiegel stark durch die kurzfristige Ernährung beeinflusst werden (z. B. bei Serum-Folat, Plasma-Vitamin-C). Dadurch korrelieren die Spiegel nicht unbedingt mit den Gewebespeichern, die eine bessere Aussagekraft bzgl. des Versorgungsstatus hätten (Shils et al. 2006). Das ist möglicherweise eine Ursache für die nur schwachen Zusammenhänge zwischen den Vitaminen und dem Hcys.

Es wurden keine genetischen Faktoren, die den Hcys beeinflussen, erfasst und berücksichtigt. Diese Faktoren könnten möglicherweise einen bedeutenden Teil der Variabilität des Hcys erklären.

Die Stärken der hier durchgeführten Untersuchung sind dagegen, dass, bis auf die genetischen Faktoren, alle bekannten Einflussfaktoren des Hcys berücksichtigt wurden und, unter Rücksichtnahme auf bestehende Kollinearitäten, in die Bildung der multiplen Modelle einbezogen wurden. Dadurch konnte der Confounding Bias, der auftreten kann, wenn Störfaktoren nicht oder unzureichend berücksichtigt werden (Grimes und Schulz 2002, Kleist 2010), weitestgehend kontrolliert werden.

Des Weiteren wurden die Einflüsse nicht nur zu einem einzelnen Zeitpunkt, sondern zu mehreren verschiedenen Zeitpunkten analysiert und durch eine longitudinale Analyse mit Daten mit Messwiederholung erweitert. Dadurch können Determinanten, deren Einfluss sich in den verschiedenen Analysen reproduzieren lässt, als robust betrachtet werden. Dahingegen deuten Ergebnisse, bei denen nur einmalig ein Einfluss auf den Hcys gezeigt wurde, auf Zufallsbefunde hin.

Die hier durchgeführte Untersuchung ist die erste Studie, in der über einen Zeitraum von zehn Jahren die Einflussfaktoren des Hcys im Altersverlauf bei einem älteren Probandenkollektiv untersucht worden ist. Ein Vorteil der GISELA Studie ist hierbei, dass eine große Datenmenge von einer vergleichsweise großen Probandengruppe mit einer guten Compliance über einen langen Untersuchungszeitraum vorliegt (Lührmann 1999). Dadurch konnte für die longitudinale Analyse ein relativ großes Untersuchungskollektiv mit 280 Probanden herangezogen werden.

7 Schlussfolgerung

Bezugnehmend auf die Fragestellungen dieser Arbeit lässt sich festhalten, dass neben dem Alter, die Nierenfunktion (dargestellt durch den Serum-Kreatinin-Spiegel) und das Serum-Folat die Hauptdeterminanten des Hcys sind. Diese drei Variablen zeigen einen gut reproduzierbaren, unabhängigen Einfluss auf den Hcys, wobei das Altern und eine abnehmende Nierenfunktion mit einem Anstieg des Hcys assoziiert sind, während hohe Serum-Folat-Spiegel mit einer Reduktion des Hcys einhergehen.

Die β -Carotin-Zufuhr und das Plasma-Vitamin-C zeigen einen zwar schwachen, aber ebenfalls in den verschiedenen Analysen (teil-)reproduzierbaren, negativen Einfluss auf den Hcys.

Die Ergebnisse zu diesen fünf Variablen können somit als relativ robust betrachtet werden und sind vermutlich keine Zufallsbefunde.

Das Serum-Vitamin-B₁₂, das Serum-Vitamin-B₆, das Plasma- α -Tocopherol, die Hormoneinnahme, das Geschlecht und die Riboflavinzufuhr zeigen zwar in der Querschnittsanalyse einen relativ stabilen negativen Einfluss auf den Hcys, nicht jedoch in der longitudinalen Analyse. Ob die Zusammenhänge dieser Determinanten robust sind, lässt sich daher aus dieser Arbeit nicht ableiten.

Die Variablen, die dagegen lediglich in der einfachen Regressionsanalyse der Querschnittsanalyse einen Zusammenhang mit dem Hcys zeigen (Plasma- β -Carotin, Plasma-Selen, Vitamin-B₆-, Folat-, Vitamin-C-, Vitamin-E-, Ballaststoff-, Methionin- und Omega-3-Fettsäurezufuhr sowie alle Nährstoffsupplemente), sind nur unter Vorbehalt als Einflussfaktoren zu betrachten. Diese gezeigten Zusammenhänge sind möglicherweise Zufallsbefunde oder kommen eventuell nur über eine dritte Variable zustande (Confounding Bias). Daher werden diese Faktoren in der vorliegenden Arbeit nicht als Einflussfaktoren des Hcys diskutiert. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Nährstoffzufuhren und -supplemente nicht in der multiplen Regressionsanalyse (Querschnittsanalyse) untersucht worden sind. Bei einer entsprechenden Analyse ließe sich deren Einfluss ggf. reproduzieren.

Für die Vitamin-B₁₂-Zufuhr, den BMI, die WHR und den Konsum von Kaffee, Schwarztee, Alkohol sowie Tabak ließ sich in dieser Untersuchung kein signifikanter Einfluss auf den Hcys beobachten.

Die Ergebnisse der Analysen zum Anstieg des Hcys während des Alterns zeigen, dass der Hcys innerhalb von zehn Jahren um etwa 1 $\mu\text{mol/L}$ steigt. Das Ausmaß des Anstiegs ist demnach gering und führt, selbst über mehrere Dekaden zu keinem hohen Hcys, wenn der Ausgangs-

Hcys niedrig ist. Bei Senioren mit niedrigen Hcys ist das Alter somit ein unbedeutender Einflussfaktor des Hcys.

Der Anstieg des Hcys im Altersverlauf wird in der vorliegenden Untersuchung durch die drei Determinanten Serum-Folat, β -Carotin-Zufuhr und Plasma-Vitamin-C modifiziert. Hohe Spiegel des Serum-Folats sind dabei mit einem stärkeren Hcys-Anstieg während des Alterns assoziiert, während hohe Werte der β -Carotin-Zufuhr bzw. des Plasma-Vitamin-C mit einem geringeren Anstieg einhergehen.

Das Ergebnis zum positiven Einfluss des Serum-Folats auf den Hcys-Anstieg im Altersverlauf steht im Widerspruch zu dem bisher beobachteten negativen Einfluss des Folats zu einzelnen Zeitpunkten und muss daher erst durch andere longitudinale Studien überprüft werden, bevor es bewertet werden kann.

Der aufgezeigte Zusammenhang von Antioxidantien mit dem Hcys während des Alterns ist neu und bisher noch nicht untersucht worden. Somit fällt eine Einordnung dieser Ergebnisse ebenfalls schwer, solange nicht andere longitudinale Studien diese Zusammenhänge untersucht haben.

Des Weiteren zeigt sich in der longitudinalen Analyse ein nicht signifikanter Alterseffekt in dem gemeinsamen Modell mit Folat. Dies könnte auch einen Hinweis darauf liefern, dass nicht das Altern per se zu dem Anstieg des Hcys führt, sondern Veränderungen anderer Determinanten, wie z. B. des Serum-Folats, diesen Anstieg verursachen.

Somit kann in dieser Arbeit nicht eindeutig beantwortet werden, ob das Altern per se zu dem Anstieg führt und die Einflussfaktoren die Höhe dieses Anstiegs modifizieren oder ob Veränderungen der Einflussfaktoren während des Alterns die Ursache für den Anstieg des Hcys sind.

Das Alter und die anderen Determinanten zeigen letztendlich jedoch nur einen schwachen Einfluss auf den Hcys (ausgenommen der Einfluss der Nierenfunktion). Das Alter ist nur mit einem geringen Anstieg des Hcys assoziiert und auch die drei Variablen, die diesen Anstieg beeinflussen (Serum-Folat, β -Carotin-Zufuhr und Plasma-Vitamin-C), führen nur zu einer relativ geringfügigen Variation des Anstiegs im Altersverlauf.

Ebenso sind Veränderungen der modifizierbaren Determinanten (Folat, Vitamin B₁₂, Vitamin B₆, Vitamin C, Vitamin E, Hormoneinnahme und Riboflavin) zu einzelnen Zeitpunkten, selbst bei starker Änderung, nur mit einer Hcys-Reduktion in einem klinisch unbedeutenden Ausmaß (maximal etwa $-3 \mu\text{mol/L}$) assoziiert.

Zusammenfassend lassen sich folgende Ergebnisse hervorheben: 1. Der Hcys steigt nur in unbedeutendem Ausmaß im Alter an, 2. Der Hcys-Anstieg während des Alterns wird durch andere Faktoren modifiziert oder sogar gänzlich durch andere Faktoren verursacht, 3. Die Nierenfunktion ist, von den untersuchten Variablen, die Hauptdeterminante des Hcys, aber sie

zeigt keinen Einfluss auf den Hcys im Altersverlauf, 4. Antioxidantien sind möglicherweise von größerer Bedeutung für den Hcys als bisher angenommen, 5. Alle Einflüsse der Faktoren, mit Ausnahme der Nierenfunktion, sind schwach und tragen kaum zu einer klinisch bedeutenden Änderung des Hcys bei.

Die vorliegende Untersuchung zeigt somit, dass bei Senioren mit niedrigem Hcys und guter Nährstoffversorgung, weder das Alter noch die Nährstoffversorgung oder die Einnahme von Hormonen eine große Rolle für die Entstehung hoher Hcys spielen. Lediglich die Nierenfunktion hat einen relativ starken Einfluss auf den Hcys, wodurch es mit abnehmender Nierenfunktion zu einem bedeutenden Anstieg des Hcys kommen kann.

Für die einleitend erwähnte Problematik der bisher nicht erfolgreichen Interventionsstudien zur Risikominderung der mit Hcys assoziierten Erkrankungen, lässt sich aus dieser Arbeit entnehmen, dass bei Senioren mit Hcys-Werten im Referenzbereich vermutlich kaum eine klinisch relevante Reduktion des Hcys durch Modifikation der beeinflussbaren Faktoren möglich ist.

Zudem kommt es bei gesunden Senioren zu keinem starken Anstieg des Hcys während des Alterns, so dass hier eine Prävention durch Optimierung der Einflussfaktoren vermutlich kaum von Bedeutung ist.

Aus der vorliegenden Untersuchung lassen sich demnach keine Vorschläge für die praktische Vorgehensweise zur Minderung des Risikos Hcys-assoziiierter Erkrankungen ableiten, zumal aufgrund der fehlenden Repräsentativität des Studienkollektives, die Ergebnisse nicht ohne weiteres übertragbar sind. Die Ergebnisse deuten eher darauf hin, dass eine verstärkte Supplementation von Vitaminen oder Hormonen bei Senioren mit niedrigen Hcys nicht sinnvoll ist, da der zu erwartende Effekt gering ist.

Ausblick

Folgenden neuen Fragestellungen sollten in zukünftigen Studien nachgegangen werden:

1. Ändert sich der Zusammenhang zwischen dem Hcys und dem Folat im Alter?
2. Sind unterschiedlich hohe Folat-Spiegel und ggf. andere Determinanten die Ursache für steigende Hcys während des Alterns?
3. Sind Antioxidantien bedeutende Faktoren, um hohe Hcys im Alter zu vermeiden?

8 Zusammenfassung

Ein hoher Plasma-Homocystein-Spiegel (Hcys) wird in verschiedenen Studien mit altersassoziierten kardiovaskulären und neurodegenerativen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Interventionen mit dem Ziel, das Erkrankungsrisiko durch Reduktion des Hcys zu senken, blieben bisher erfolglos. In der vorliegenden Dissertation werden daher im Rahmen der Giessener Senioren Langzeitstudie GISELA unabhängige Determinanten des Hcys, die Stärke ihres Einflusses in jeweils fünf Erhebungsjahren (1996, 1997, 1998, 2002, 2006) und somit ihre Reproduzierbarkeit ermittelt. Des Weiteren wird geprüft, ob der in der Literatur beschriebene, mit dem Altern assoziierte Anstieg des Hcys durch Veränderungen von Einflussfaktoren oder durch einen Alterseffekt per se verursacht wird.

Für die Analysen werden Daten von 430 Probanden der GISELA Studie (Basisalter 68 Jahre; 302 Frauen, 128 Männern) verwendet.

In jedem Erhebungsjahr werden potenzielle Determinanten (Alter, Geschlecht, Body Mass Index, Waist-Hip-Ratio, Serum- bzw. Plasma-Spiegel von Vitamin B₆, Vitamin B₁₂, Folat, Vitamin C, α -Tocopherol, β -Carotin und Selen, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) bzw. Serum-Kreatinin (als Parameter für die Nierenfunktion), Zufuhr von Vitamin B₆, Vitamin B₁₂, Folat, Riboflavin, Vitamin C, Vitamin E, β -Carotin, Ballaststoffen, Methionin und Omega-3-Fettsäuren, Kaffee-, Schwarztee-, Alkohol- und Tabakkonsum, Hormoneinnahme, Supplementeinnahme von B-Vitaminen, Vitamin C, Vitamin E, β -Carotin, Selen und Einnahme von Multivitaminen) zunächst individuell mittels einfacher linearer Regressionsanalyse (bzw. Rangkorrelationsanalyse nach Spearman) auf Zusammenhänge mit Hcys untersucht. Faktoren, bei denen die Analyse auf Zusammenhänge hinweist, werden anschließend einer multiplen Regressionsanalyse mit Einschlussmethode unterzogen, um die unabhängigen Determinanten und ihre Stärke zu ermitteln.

Als Ergebnis dieser Querschnittsanalysen erweisen sich das Serum-Kreatinin und das Alter als positive Einflussfaktoren, die jeweils bis zu 25 % und 6 % der Variabilität des Hcys erklären. Dabei zeigt sich, dass ein Altern um zehn Jahre mit einem Anstieg des Hcys um etwa 1 μ mol/L assoziiert ist. Serum-Folat beeinflusst den Hcys negativ und erklärt bis zu 18 % der Variabilität des Hcys. Serum-Vitamin-B₁₂, Serum-Vitamin-B₆, Plasma- α -Tocopherol und Hormoneinnahme zeigen nur in einem oder zwei (Serum-Vitamin-B₁₂) Untersuchungsjahren jeweils einen negativen Einfluss auf den Hcys und tragen zu 3 % (Serum-Vitamin-B₁₂) bzw. 1 % der Variabilität des Hcys bei. Das Geschlecht, das Plasma-Vitamin-C und die Riboflavinzufuhr weisen in einem oder zwei Jahren einen negativen Trend auf. Zusammen erklären die signifikanten Determinanten je nach Untersuchungsjahr 7,8 bis 40,0 % der Variabilität des Hcys. Alle anderen Variablen zeigen in der multiplen Regressionsanalyse keine Assoziation mit dem Hcys.

Der Einfluss der Determinanten auf den Altersverlauf des Hcys (Alterseffekt) wird in einer longitudinalen Analyse der Daten von 280 Probanden (198 Frauen, 82 Männer), bei denen aus mindestens zwei Untersuchungsjahren ein vollständiger Datensatz vorliegt, mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholungen untersucht. Dabei bestätigt sich der positive Effekt des Alters auf den Hcys. Des Weiteren zeigt sich ein Einfluss des Serum-Folats, der β -Carotin-Zufuhr und des Plasma-Vitamin-C auf den Anstieg des Hcys während des Alterns.

Mit den hier durchgeführten Analysen wurden erstmals über einen Zeitraum von zehn Jahren Einflussfaktoren des Hcys im Altersverlauf bei einem älteren Probandenkollektiv untersucht. Zusammenfassend zeigen die Untersuchungen, dass sich neben der Nierenfunktion, das Serum-Folat und das Alter als reproduzierbare Einflussfaktoren auf den Hcys erweisen. Der Einfluss von Serum-Vitamin-B₁₂, Serum-Vitamin-B₆, Plasma- α -Tocopherol, Hormoneinnahme, Geschlecht und Riboflavinzufuhr ist nicht konstant nachweisbar und scheint damit von nachrangiger Bedeutung.

Der in dieser Untersuchung beobachtete Anstieg des Hcys während des Alterns ist bei gesunden und mit Nährstoffen gut versorgten Senioren nur gering (1 μ mol/L pro Dekade) und klinisch unbedeutend. Auf den Anstieg des Hcys im Altersverlauf haben das Serum-Folat, die β -Carotin-Zufuhr und das Plasma-Vitamin-C Einfluss. Ein potenzieller Einfluss von Vitamin C und β -Carotin auf den Hcys wurde in anderen Studien bisher nur wenig berücksichtigt. Die Ergebnisse der longitudinalen Analyse deuten darauf hin, dass Antioxidantien einen altersabhängigen Anstieg des Hcys negativ beeinflussen können.

Summary

In several studies, a high total plasma homocysteine level (Hcys) has been linked with age-associated cardiovascular and neurodegenerative diseases. Interventions that aimed to reduce the risk of disease by reducing Hcys have been unsuccessful. Therefore, the present thesis, aimed to identify independent determinants of Hcys and the strength of their influence within the longitudinal study in a free-living elderly population (≥ 60 years) in Giessen, Germany (GISELA) by analyzing data from five follow-ups over a period of ten years (1996, 1997, 1998, 2002, 2006). Cross-sectional analyses of the data obtained in the five follow-up years will provide information on the reproducibility and thus robustness of the results. Longitudinal analyses of the data are performed with regard to the question whether the age-associated increase of Hcys, reported in the literature, is caused by changes of determinants or by the aging-effect per se.

For the analyses, data from 430 subjects of the GISELA study (base age 68 years; 302 women, 128 men) are used.

In each survey year, potential determinants (age, sex, body mass index, waist-hip ratio, serum or plasma levels of vitamin B₆, vitamin B₁₂, folate, vitamin C, α -tocopherol, β -carotene, and selenium, estimated glomerular filtration rate (eGFR) and serum creatinine (as parameters for the renal function), intake of vitamin B₆, vitamin B₁₂, folate, riboflavin, vitamin C, vitamin E, β -carotene, fiber, methionine, and omega-3 fatty acids, consumption of coffee, black tea, alcohol, and tobacco, intake of hormones, intake of supplements with vitamin B, vitamin C, vitamin E, β -carotene, selenium or multivitamin) are first examined individually for correlations with Hcys, by using simple linear regression analysis and Spearman's rank correlation analysis, respectively. Factors, in which the analyses indicate correlations, are then subjected to a multiple regression analysis using the enter method to identify the independent determinants and their strength.

As a result of these cross-sectional analyses, serum creatinine and age prove as positive determinants, which explain up to 25 % and 6 % of the variability of Hcys. Thereby, it becomes apparent that during a period of about ten years aging is associated with an increase of Hcys about 1 $\mu\text{mol/L}$. Serum folate affects the Hcys inversely and explains up to 18 % of the variability of Hcys. Serum vitamin B₁₂, serum vitamin B₆, plasma α -tocopherol, and taking hormones show only in one or two (serum vitamin B₁₂) years of investigation a negative impact on Hcys and explain 3 % (serum vitamin B₁₂) or 1 % of the variability of Hcys. Sex, plasma vitamin C, and riboflavin intake show a negative trend in one or two years. Depending on the survey year, the significant determinants together explain 7.8 to 40.0 % of the variability of Hcys. None of the other variables shows an association with Hcys in the multiple regression analysis.

The influence of the determinants on the course of aging of Hcys (aging-effect) is investigated with linear mixed models for repeated measurements in a longitudinal analysis of data from 280 subjects (198 women, 82 men), in which at least in two years of investigation a complete data set is available. Thereby, the positive effect of age on the Hcys is verified. Furthermore, serum folate, β -carotene intake, and plasma vitamin C show an influence on the increase of Hcys during aging.

With the here performed analyses, influencing factors of Hcys were studied for the first time in the course of aging in a group of elderly subjects over a period of ten years. In summary, the study shows that next to renal function, serum folate and age prove to be reproducible determinants of Hcys. The influence of serum vitamin B₁₂, serum vitamin B₆, plasma α -tocopherol, hormone intake, sex, and riboflavin intake is not constantly detectable and thus seems of secondary importance.

The observed increase of Hcys during aging in healthy elderly with good nutritional status is only minute (1 $\mu\text{mol/L}$ per decade) and thus clinically unimportant. Serum folate, β -carotene intake, and plasma vitamin C have an influence on the increase of Hcys in the course of aging. The potential impact of vitamin C and β -carotene on Hcys has not yet given much attention in other studies. The results of the longitudinal analysis suggest that antioxidants may inversely affect an aging-dependent increase of Hcys.

9 Literatur

1. Al-Azzawi F, Palacios S
Hormonal changes during menopause
Maturitas 2009, 63(2): 135–137
2. Amores-Sánchez M, Medina M
Methods for the determination of plasma total homocysteine: a review
Clin Chem Lab Med 2000, 38(3): 199–204
3. Angelova E, Atanassova P, Chalakova N, Dimitrov B
Associations between serum selenium and total plasma homocysteine during the acute phase of ischaemic stroke
Eur Neurol 2008, 60: 298–303
4. Apeland T, Mansoor M, Pentieva K, McNulty H, Strandjord R
Fasting and post-methionine loading concentrations of homocysteine, vitamin B2, and vitamin B6 in patients on antiepileptic drugs
Clin Chem 2003, 49(Pt 1)(6): 1005–1008
5. Araki A, Sako Y
Determination of free and total homocysteine in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection
J Chromatogr 1987, 422: 43–52
6. Arnaud J, Akbaraly T, Hininger I, Roussel A, Berr C
Factors associated with longitudinal plasma selenium decline in the elderly: the EVA study
J Nutr Biochem 2007, 18(7): 482–487
7. Barnabei V, Phillips T, Hsia J
Plasma homocysteine in women taking hormone replacement therapy: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial
J Womens Health Gend Based Med 1999, 8: 1167–1172

8. Bayés B, Pastor M, Bonal J, Juncà J, Romero R
Homocysteine and lipid peroxidation in haemodialysis: role of folic acid and vitamin E
Nephrol Dial Transplant 2001, 16: 2172–2175
9. Baztán J, Gavidia J, Gómez-Pavón J, Esteve A, Ruipérez I
High vitamin B12 levels and in-hospital mortality
J Am Geriatr Soc 2010, 58(11): 2237–2238
10. Beeri M, Urizarri J, Schmeidler J, Lally R, Wang J, Grossman H, Langhoff E, Rosendorff C, Silverman J
Normal homocysteine levels in well-functioning oldest-old individuals despite low kidney function
J Am Geriatr Soc 2006, 54(10): 1623–1625
11. Bekaert B, Cooper M, Green F, McNulty H, Pentieva K, Scott J, Molloy A, Rayman M
Effect of selenium status and supplementation with high-selenium yeast on plasma homocysteine and B vitamin concentrations in the UK elderly
Mol Nutr Food Res 2008, 52: 1324–1333
12. Bender R, Grouven U, Ziegler A
Varianzanalyse für Messwertwiederholungen - Artikel Nr. 22 der Statistik-Serie in der DMW
Dtsch Med Wochenschr 2007a, 132(S 01): e61–e64
13. Bender R, Ziegler A, Lange S
Multiple Regression – Artikel Nr. 13 der Statistik-Serie in der DMW
Dtsch Med Wochenschr 2007, 132: e30–e32
14. Berstad P, Konstantinova S, Refsum H, Nurk E, Vollset S, Tell G, Ueland P, Drevon C, Ursin G
Dietary fat and plasma total homocysteine concentrations in 2 adult age groups: the Hordaland Homocysteine Study
Am J Clin Nutr 2007, 85: 1598–1605
15. Beulens J, Sierksma A, Schaafsma G, Kok F, Struys E, Jakobs C, Hendriks H
Kinetics of homocysteine metabolism after moderate alcohol consumption
Alcohol Clin Exp Res 2005, 29(5): 739–745

16. Biesalski H, Böhles H, Esterbauer H, Fürst P, Gey F, Hundsdörfer G, Kasper H, Sies H, Weisburger J
Antioxidant vitamins in prevention
Clin Nutr 1997, 16: 151–155
17. Bleich S, Bleich K, Kropp S, Bittermann H, Degner D, Sperling W, Rütter E, Kornhuber J
Moderate alcohol consumption in social drinkers raises plasma homocysteine levels: a contradiction to the 'French Paradox' ?
Alcohol Alcohol 2001, 36(3): 189–192
18. Bønaa K, Njølstad I, Ueland P, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug J, Arnesen E, Rasmussen K, NORVIT Trial Investigators
Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction
N Engl J Med 2006, 354(15): 1578–1588
19. Bortz J, Döring N
Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler
4. Aufl., Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2006
20. Bostom A, Jacques P, Nadeau M, Williams R, Ellison R, Selhub J
Post-methionine load hyperhomocysteinemia in persons with normal fasting total plasma homocysteine: initial results from the NHLBI Family Heart Study
Atherosclerosis 1995, 116(1): 147–151
21. Bostom A, Lathrop L
Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes
Kidney Int 1997, 52: 10–20
22. Breilmann J, Pons-Kuhnemann J, Brunner C, Richter M, Neuhauser-Berthold M
Effect of antioxidant vitamins on the plasma homocysteine level in a free-living elderly population
Ann Nutr Metab 2010, 57(3-4): 177–182
23. Brosius F
SPSS 16 – Das mitp-Standardwerk
1. Aufl., mitp, Heidelberg, 2008

24. Brude I, Finstad H, Seljeflot I, Drevon C, Solvoll K, Sandstad B, Hjermmann I, Arnesen H, Nenseter M
Plasma homocysteine concentration related to diet, endothelial function and mononuclear cell gene expression among male hyperlipidaemic smokers
Eur J Clin Invest 1999, 29: 100–108
25. Burk R, Levander O
Selenium
In: Shils M, Shike M, Ross A, Caballero B, Cousins R (eds.): *Modern nutrition in health and disease*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 312–325
26. Cafolla A, Dragoni F, Girelli G, Tosti M, Costante A, De Luca A, Funaro D, Scott C
Effect of folic acid and vitamin C supplementation on folate status and homocysteine level: a randomised controlled trial in Italian smoker–blood donors
Atherosclerosis 2002, 163: 105–111
27. Carlsson C, Pharo L, Aeschlimann S, Mitchell C, Underbakke G, Stein J
Effects of multivitamins and low-dose folic acid supplements on flow-mediated vasodilation and plasma homocysteine levels in older adults
Am Heart J 2004, 148: 517
28. Carmel R
Folic acid
In: Shils M, Shike M, Ross A, Caballero B, Cousins R (eds.): *Modern nutrition in health and disease*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 470–481
29. Carmel R
Biomarkers of cobalamin (vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II
Am J Clin Nutr 2011, 94(1): 348S–358S
30. Carmel R, Green R, Jacobsen D, Rasmussen K, Florea M, Azen C
Serum cobalamin, homocysteine, and methylmalonic acid concentrations in a multiethnic elderly population: ethnic and sex differences in cobalamin and metabolite abnormalities
Am J Clin Nutr 1999, 70: 904–910

31. Cascalheira J, Parreira M, Viegas A, Faria M, Domingues F
Serum homocysteine: relationship with circulating levels of cortisol and ascorbate
Ann Nutr Metab 2008, 53(1): 67–74
32. Castro R, Rivera I, Blom H, Jakobs C, Tavares de Almeida I
Homocysteine metabolism, hyperhomocysteinaemia and vascular disease: An overview
J Inherit Metab Dis 2006, 29: 3–20
33. Cesari M, Pahor M, Bartali B, Cherubini A, Penninx B, Williams G, Atkinson H, Martin A, Guralnik J, Ferrucci L
Antioxidants and physical performance in elderly persons: the Invecchiare in Chianti (InCHIANTI) study
Am J Clin Nutr 2004, 79(2): 289–294
34. Chrysohoou C, Panagiotakos D, Pitsavos C, Zeimbekis A, Zampelas A, Papademetriou L, Masoura C, Stefanadis C
The associations between smoking, physical activity, dietary habits and plasma homocysteine levels in cardiovascular disease-free people: the ‘ATTICA’ study
Vasc Med 2004, 9: 117–123
35. Chuang C, Boyles A, Legardeur B, Su J, Japa S, Lopez-S A
Effects of riboflavin and folic acid supplementation on plasma homocysteine levels in healthy subjects
Am J Med Sci 2006, 331(2): 65–71
36. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I
Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease
N Engl J Med 1991, 324(17): 1149–1155
37. Clarke R, Woodhouse P, Ulvik A, Frost C, Sherliker P, Refsum H, Ueland P, Khaw K
Variability and determinants of total homocysteine concentrations in plasma in an elderly population
Clin Chem 1998, 44(1): 102–107
38. Cnaan A, Laird N, Slasor P
Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data
Statist Med 1997, 16: 2349–2380

39. Dalery K, Lussier-Cacan S, Selhub J, Davignon J, Latour Y, Genest JJ
Homocysteine and coronary artery disease in French Canadian subjects: relation with vitamins B12, B6, pyridoxal phosphate, and folate
Am J Cardiol 1995, 75(16): 1107–1111
40. Dary O
Nutritional interpretation of folic acid interventions
Nutr Rev 2009, 67(4): 235–244
41. Dehne L, Klemm C, Henseler G, Hermann-Kunz E
The German food code and nutrient data base (BLS II.2)
Eur J Epidemiol 1999, 15(4): 355–359
42. DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung), Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (Hrsg.)
Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr
1. Aufl., Umschau/Braus, Frankfurt am Main, 2000
43. Dierkes J, Jeckel A, Ambrosch A, Westphal S, Luley C, Boeing H
Factors explaining the difference of total homocysteine between men and women in the European Investigation Into Cancer and Nutrition Potsdam Study
Metabolism 2001, 50(6): 640–645
44. Ditscheid B, Fünfstück R, Busch M, Schubert R, Gerth J, Jahreis G
Effect of L-methionine supplementation on plasma homocysteine and other free amino acids: a placebocontrolled double-blind cross-over study
Eur J Clin Nutr 2005, 59: 768–775
45. Dixon J, Dixon M, O'Brien P
Reduced plasma homocysteine in obese red wine consumers: a potential contributor to reduced cardiovascular risk status
Eur J Clin Nutr 2002, 56: 608–614
46. Eikelboom J, Lonn E, Genest JJ, Hankey G, Yusuf S
Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence
Ann Intern Med 1999, 131: 363–375

47. Elshorbagy A, Oulhaj A, Konstantinova S, Nurk E, Ueland P, Tell G, Nygård O, Vollset S, Refsum H
Plasma creatinine as a determinant of plasma total homocysteine concentrations in the Hordaland Homocysteine Study: Use of statistical modeling to determine reference limits
Clin Biochem 2007, 40: 1209–1218
48. Eussen S, de Groot L, Clarke R, Schneede J, Ueland P, Hoefnagels W, van Staveren W
Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial
Arch Intern Med 2005, 165(10): 1167–1172
49. Finkelstein J, Martin J
Methionine metabolism in mammals. Adaptation to methionine excess
J Biol Chem 1986, 261(4): 1582–1587
50. Fliser D
Assessment of renal function in elderly patients
Curr Opin Nephrol Hypertens 2008, 17: 604–608
51. Floegel A, Chung S, von Ruesten A, Yang M, Chung C, Song W, Koo S, Pischon T, Chun O
Antioxidant intake from diet and supplements and elevated serum C-reactive protein and plasma homocysteine concentrations in US adults: a cross-sectional study
Public Health Nutr 2011, 14(11): 2055–2064
52. Frick B, Schroecksadel K, Neurauter G, Leblhuber F, Fuchs D
Increasing production of homocysteine and neopterin and degradation of tryptophan with older age
Clin Biochem 2004, 37: 684–687
53. Fuchs D, Jaeger M, Widner B, Wirleitner B, Artner-Dworzak E, Leblhuber F
Is hyperhomocysteinemia due to the oxidative depletion of folate rather than to insufficient dietary intake?
Clin Chem Lab Med 2001, 39(8): 691–694
54. Gale C, Ashurst H, Phillips N, Moat S, Bonham J, Martyn C
Renal function, plasma homocysteine and carotid atherosclerosis in elderly people
Atherosclerosis 2001, 154: 141–146

55. Ganji V, Kafai M
Demographic, health, lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994
Am J Clin Nutr 2003, 77: 826–833
56. Ganji V, Kafai M
Frequent consumption of milk, yogurt, cold breakfast cereals, peppers, and cruciferous vegetables and intakes of dietary folate and riboflavin but not vitamins B-12 and B-6 are inversely associated with serum total homocysteine concentrations in the US population
Am J Clin Nutr 2004, 80: 1500–1507
57. Ghassibe-Sabbagh M, Platt D, Youhanna S, Abchee A, Stewart K, Badro D, Haber M, Salloum A, Douaihy B, el Bayeh H, Othman R, Shasha N, Kibbani S, Chammas E, Milane A, Nemr R, Kamatani Y, Hager J, Cazier J, Gauguier D, Zalloua P
Genetic and environmental influences on total plasma homocysteine and its role in coronary artery disease risk
Atherosclerosis 2012, 222(1): 180–186
58. González S, Huerta J, Álvarez-Uría J, Fernández S, Patterson A, Cristina Lasheras C
Serum selenium is associated with plasma homocysteine concentrations in elderly humans
J Nutr 2004, 134: 1736–1740
59. Grimes D, Schulz K
Bias and causal associations in observational research
Lancet 2002, 359(9302): 248–252
60. Guder W, Nolte J
Das Laborbuch für Klinik und Praxis
1. Aufl., Urban & Fischer, München, 2005
61. Hao L, Yang Q, Li Z, Bailey L, Zhu J, Hu D, Zhang B, Erickson J, Zhang L, Gindler J, Li S, Berry R
Folate status and homocysteine response to folic acid doses and withdrawal among young Chinese women in a large-scale randomized double-blind trial
Am J Clin Nutr 2008, 88(2): 448–457

62. Hartfiel W, Schulte W
Selenmangel in der Bundesrepublik (II)
Akt Ernähr 1988, 13: 77–82
63. Haulrik N, Toubro S, Dyerberg J, Stender S, Skov A, Astrup A
Effect of protein and methionine intakes on plasma homocysteine concentrations: a 6-mo randomized controlled trial in overweight subjects
Am J Clin Nutr 2002, 76: 1202–1206
64. Hayes K, Pronczuk A, Perlman D
Vitamin E in fortified cow milk uniquely enriches human plasma lipoproteins
Am J Clin Nutr 2001, 74(2): 211–218
65. Henning B, Riezler R, Tepel M, Langer K, Raidt H, Graefe U, Zidek W
Evidence of altered homocysteine metabolism in chronic renal failure
Nephron 1999, 83: 314–322
66. Henning B, Tepel M, Riezler R, Naurath H
Long-term effects of vitamin B12, folate, and vitamin B6 supplements in elderly people with normal serum vitamin B12 concentrations
Gerontology 2001, 47: 30–35
67. Herbert B
Körpergewicht und Körperzusammensetzung älterer Menschen unter besonderer Berücksichtigung methodischer Aspekte [Dissertation]
Institut für Ernährungswissenschaft, Universität Gießen, Fachverlag Köhler, Gießen, 2000
68. Hernanz A, Fernández-Vivancos E, Montiel C, Vazquez J, Arnalich F
Changes in the intracellular homocysteine and glutathione content associated with aging
Life Sci 2000, 67: 1317–1324
69. Hesecker H, Kohlmeier M, Schneider R
Lipid-Adjustierung von alpha-Tocopherolkonzentrationen im Plasma
Z Ernährungswiss 1993, 32: 219–228

70. Hodgson J, Puddey I, van Bockxmeer F, Burke V
Acute effects of tea on fasting and non-fasting plasma total homocysteine concentrations in human subjects
Br J Nutr 2007, 97: 842–846
71. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration
Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials
Am J Clin Nutr 2005, 82(4): 806–812
72. Homocysteine Studies Collaboration
Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke
JAMA 2002, 288: 2015–2022
73. Hsu S, Liu C, Long C, Yang C, Lee J, Tsai E
Effect of oral conjugated equine estrogen combined with medroxyprogesterone acetate on plasma homocysteine levels in postmenopausal women
Fertil Steril 2005, 84(4): 1037–1039
74. Huang Y, Chang S, Chiu Y, Chang H, Cheng C
The status of plasma homocysteine and related B-vitamins in healthy young vegetarians and nonvegetarians
Eur J Nutr 2003, 42: 84–90
75. Hustad S, Ueland P, Vollset S, Zhang Y, Bjorke-Monsen A, Schneede J
Riboflavin as a determinant of plasma total homocysteine: effect modification by the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism
Clin Chem 2000, 46(8 Pt 1): 1065–1071
76. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board
Dietary Reference Intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline
National Academy Press, Washington DC, 1998
77. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board
Dietary Reference Intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids
National Academy Press, Washington DC, 2000

78. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board
Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients)
National Academy Press, Washington DC, 2005
79. Jacques P, Halpner A, Blumberg J
Influence of combined antioxidant nutrient intakes on their plasma concentrations in an elderly population
Am J Clin Nutr 1995, 62(6): 1228–1233
80. Jacques P, Wilson P, Rich S, Rosenberg I, Selhub J
Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort
Am J Clin Nutr 2001, 73: 613–621
81. Janssen, Laatz
Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows
6. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, 2007
82. Jensen M, Koh-Banerjee P, Franz M, Sampson L, Grønbæk M, Rimm E
Whole grains, bran, and germ in relation to homocysteine and markers of glycemic control, lipids, and inflammation
Am J Clin Nutr 2006, 83: 275–283
83. Kleist P
Bias in Beobachtungsstudien
Schweiz Med Forum 2010, 10(35): 580–583
84. Koehler K, Baumgartner R, Garry P, Allen R, Stabler S, Rimm E
Association of folate intake and serum homocysteine in elderly persons according to vitamin supplementation and alcohol use
Am J Clin Nutr 2001, 73: 628–637
85. Köhler W, Schachtel G, Voleske P
Biostatistik – Eine Einführung für Biologen und Agrarwissenschaftler
4. Aufl., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2007

86. Konstantinova S, Vollset S, Berstad P, Ueland P, Drevon C, Refsum H, Tell G
Dietary predictors of plasma total homocysteine in the Hordaland Homocysteine Study
Br J Nutr 2007, 98: 201–210
87. Krajcovicova-Kudlackova M, Ginter E, Blazicek P, Klvanova J
Homocysteine and vitamin C
Bratisl Lek Listy 2002, 103(4-5): 171–173
88. Krajcovicová-Kudlácková M, Simoncic R, Béderová A, Babinská K, Béder I
Correlation of carnitine levels to methionine and lysine intake
Physiol Res 2000, 49(3): 399–402
89. Lange S, Bender R
Lineare Regression und Korrelation – Artikel Nr. 5 der Statistik-Serie in der DMW
Dtsch Med Wochenschr 2007, 132: e9–e11
90. Levey A, Bosch J, Breyer Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D
A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation
Ann Intern Med 1999, 130(6): 461–470
91. Levey A, Greene T, Kusek J, Beck G
A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [abstract]
J Am Soc Nephrol 2000, 11: 155A
92. Levine M, Katz A, Padayatty S
Vitamin C
In: Shils M, Shike M, Ross A, Caballero B, Cousins R (eds.): *Modern nutrition in health and disease*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 507–524
93. Lewerin C, Ljungman S, Nilsson-Ehle H
Glomerular filtration rate as measured by serum cystatin C is an important determinant of plasma homocysteine and serum methylmalonic acid in the elderly
J Intern Med 2007, 261: 65–73
94. Lin Y, Pao K, Wu V, Lin Y, Chien Y, Hung C, Chen Y, Liu C, Tsai I, Gau C, Wu K, Hwang J

- The influence of estimated creatinine clearance on plasma homocysteine in hypertensive patients with normal serum creatinine
Clin Biochem 2007, 40: 230–234
95. Lin Y, Pao K, Yang W, Wu V, Chen Y, Lin Y, Tsai W, Tsai I, Gau C, Hwang J
Waist-to-hip ratio correlates with homocysteine levels in male patients with coronary artery disease
Clin Chem Lab Med 2008, 46(1): 125–130
96. Lindenbaum J, Rosenberg I, Wilson P, Stabler S, Allen R
Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population
Am J Clin Nutr 1994, 60(1): 2–11
97. Littell R, Henry P, Ammerman C
Statistical analysis of repeated measures data using SAS Procedures
J Anim Sci 1998, 76: 1216–1231
98. Littell R, Milliken G, Stroup W, Wolfinger R, Schabenberger O
SAS® for Mixed Models
2nd edn., SAS Institute Inc., Cary, NC, 2006
99. Lonn E, Yusuf S, Arnold M, Sheridan P, Pogue J, Micks M, McQueen M, Probstfield J, Fodor G, Held C, Genest JJ, Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators
Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease
N Engl J Med 2006, 354(15): 1567–1577
100. Lowry O, Lopez J, Bessey O
The determination of ascorbic acid in small amounts of serum
J Biol Chem 1943, 147: 609–615
101. Lührmann P
Untersuchung zu den bestimmenden Faktoren des Ruheumsatzes älterer Menschen. Eine Auswertung der Querschnittsdaten der Gießener Senioren Langzeitstudie [Dissertation]
Institut für Ernährungswissenschaft, Universität Gießen, Fachverlag Köhler, Gießen, 1999

102. MacKey A, Davis S, Gregory Jr
Vitamin B6
In: Shils M, Shike M, Ross A, Caballero B, Cousins R (eds.): *Modern nutrition in health and disease*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 452–461
103. Malavazos A, Ermetici F, Corsi M, Tufano A, Morricone L, Ambrosi B
Relation of visceral adiposity, homocysteine levels and left ventricular morphology
J Endocrinol Invest 2006, 29: 573–574
104. Mansoor M, Bergmark C, Haswell S, Savage I, Evans P, Berger R, Svardal A, Kristensen O
Correlation between plasma total homocysteine and copper in patients with peripheral vascular disease
Clin Chem 2000, 46(3): 385–391
105. Mansoor M, Svardal A, Schneede J, Ueland P
Dynamic relation between reduced, oxidized, and protein-bound homocysteine and other thiol components in plasma during methionine loading in healthy men
Clin Chem 1992, 38(7): 1316–1321
106. Marengoni A, Cossi S, De Martinis M, Calabrese P, Orini S, Grassi V
Homocysteine and disability in hospitalized geriatric patients
Metabolism 2004, 53(8): 1016–1020
107. McAnulty S, McAnulty L, Nieman D, Morrow J, Shooter L, Holmes S, Heward C, Henson D
Effect of alpha-tocopherol supplementation on plasma homocysteine and oxidative stress in highly trained athletes before and after exhaustive exercise
J Nutr Biochem 2005, 16: 530–537
108. McKinley M, McNulty H, McPartlin J, Strain J, Scott J
Effect of riboflavin supplementation on plasma homocysteine in elderly people with low riboflavin status
Eur J Clin Nutr 2002, 56: 850–856
109. McMahon J, Green T, Skeaff C, Knight R, Mann J, Williams S
A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance
N Engl J Med 2006, 354(26): 2764–2772

110. Meißner D
Referenzwerte von Selen in Blut und Serum im Raum Dresden
Med Klin 1997, 92: 41–42 (Suppl. 3)
111. Mennen L, de Courcy G, Guillard J, Ducros V, Bertrais S, Nicolas J, Maurel M, Zarebska M, Favier A, Franchisseur C, Hercberg S, Galan P
Homocysteine, cardiovascular disease risk factors, and habitual diet in the French Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals Study
Am J Clin Nutr 2002, 76: 1279–1289
112. Menon V, Wang X, Greene T, Beck G, Kusek J, Selhub J, Levey A, Sarnak M
Homocysteine in chronic kidney disease: Effect of low protein diet and repletion with B vitamins
Kidney Int 2005, 67: 1539–1546
113. Mix J
Do megadoses of vitamin C compromise folic acid's role in the metabolism of plasma homocysteine?
Nutr Res 1999, 19(2): 161–165
114. Molero A, Altimari C, Duran D, Garcia E, Pino-Ramirez G, Maestre G
Total plasma homocysteine values among elderly subjects: findings from the Maracaibo Aging Study
Clin Biochem 2006, 39: 1007–1015
115. Morris M, Jacques P, Selhub J, Rosenberg I
Total homocysteine and estrogen status indicators in the third national health and nutrition examination survey
Am J Epidemiol 2000, 152(2): 140–148
116. Mosharov E, Cranford M, Banerjee R
The quantitatively important relationship between homocysteine metabolism and glutathione synthesis by the transsulfuration pathway and its regulation by redox changes
Biochemistry 2000, 39(42): 13005–13011
117. MP Biomedicals (ed.)
Instruction for SimulTRAC-SNB Radioassay Kit Vitamin B12 [⁵⁷Co]/Folsäure [¹²⁵J]
Eschwege, 2008

118. MRI (Max Rubner-Institut) (Hrsg.)
Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht, Teil 1 einschließlich Ergänzungsband/
Schichtindex
Karlsruhe, 2008
119. MRI (Max Rubner-Institut) (Hrsg.)
Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht, Teil 2
Karlsruhe, 2008a
120. Nahin R, Fitzpatrick A, Williamson J, Burke G, Dekosky S, Furberg C, GEM Study
Investigators
Use of herbal medicine and other dietary supplements in community-dwelling older people:
Baseline data from the ginkgo evaluation of memory study
J Am Geriatr Soc 2006, 54(11): 1725–1735
121. Nurk E, Tell G, Vollset S, Nygård O, Refsum H, Nilsen R, Ueland P
Changes in lifestyle and plasma total homocysteine: the Hordaland Homocysteine Study
Am J Clin Nutr 2004, 79: 812–819
122. Nygård O, Refsum H, Ueland P, Stensvold I, Nordrehaug J, Kvåle G, Vollset S
Coffee consumption and plasma total homocysteine: The Hordaland Homocysteine Study
Am J Clin Nutr 1997, 65: 136–143
123. Nygård O, Refsum H, Ueland P, Vollset S
Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland
Homocysteine Study
Am J Clin Nutr 1998, 67: 263–270
124. Olthof M, Hollman P, Zock P, Katan M
Consumption of high doses of chlorogenic acid, present in coffee, or of black tea increases
plasma total homocysteine concentrations in humans
Am J Clin Nutr 2001, 73: 532–538
125. Panagiotakos D, Pitsavos C, Zeimbekis A, Chrysohoou C, Stefanadis C
The association between lifestyle-related factors and plasma homocysteine levels in
healthy individuals from the “ATTICA” Study
Int J Cardiol 2005, 98: 471–477

126. Périer M, Gineyts E, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas P
Homocysteine and fracture risk in postmenopausal women: the OFELY study
Osteoporos Int 2007, 18: 1329–1336
127. Perkin Elmer (ed.)
3030 Atomic Absorption Spectrophotometer analytical methods for Furnace AAS. Section II, 2 recommended conditions for Zeemann Graphite Furnace AAS
Perkin Elmer Bodenseewerk, Überlingen, 1984
128. Pexa A, Fischer K, Deussen A, Henle T
Homocysteine in food
Eur Food Res Technol 2008, 226: 933–935
129. Pizzarelli F, Lauretani F, Bandinelli S, Windham G, Corsi A, Giannelli S, Ferrucci L, Guralnik J
Predictivity of survival according to different equations for estimating renal function in community-dwelling elderly subjects
Nephrol Dial Transplant 2009, 24(4): 1197–1205
130. Popper H, Mandel E, Mayer H
Zur Kreatininbestimmung im Blut
Biochem Z 1937, 291: 354
131. Potter K, Hankey G, Green D, Eikelboom J, Arnold L
Homocysteine or renal impairment: which is the real cardiovascular risk factor?
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008, 28: 1158–1164
132. Racek J, Rusnáková H, Trefil L, Siala K
The Influence of folate and antioxidants on homocysteine levels and oxidative stress in patients with hyperlipidemia and hyperhomocysteinemia
Physiol Res 2005, 54: 87–95
133. Radimer K, Bindewald B, Hughes J, Ervin B, Swanson C, Picciano M
Dietary supplement use by US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000
Am J Epidemiol 2004, 160(4): 339–349

134. Rasmussen L, Ovesen L, Bülow I, Knudsen N, Laurberg P, Perrild H
Folate intake, lifestyle factors, and homocysteine concentrations in younger and older women
Am J Clin Nutr 2000, 72: 1156–1163
135. Refsum H, Helland S, Ueland P
Radioenzymic determination of homocysteine in plasma and urine
Clin Chem 1985, 31(4): 624–628
136. Refsum H, Smith A, Ueland P, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, Johnston C, Engbaek F, Schneede J, McPartlin C, Scott J
Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion
Clin Chem 2004, 50(1): 3–32
137. RKI (Robert Koch-Institut) (Hrsg.)
Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Was essen wir heute? Ernährungsverhalten in Deutschland
Berlin, 2002
138. RKI (Robert Koch-Institut) (Hrsg.)
Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Hormontherapie bei (post-) menopausalen Frauen in Deutschland 2007
Berlin, 2008
139. RKI (Robert Koch-Institut) (Hrsg.)
Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009"
Berlin, 2011
140. Robinson K, Mayer E, Jacobsen D
Homocysteine and coronary artery disease
Cleve Clin J Med 1994, 61(6): 438–450
141. Rousseau J, Kleppinger A, Kenny A
Self-reported dietary intake of omega-3 fatty acids and association with bone and lower extremity function
J Am Geriatr Soc 2009, 57(10): 1781–1788

142. Saw S, Yuan J, Ong C, Arakawa K, Lee H, Coetzee G, Yu M
Genetic, dietary, and other lifestyle determinants of plasma homocysteine concentrations in middle-aged and older Chinese men and women in Singapore
Am J Clin Nutr 2001, 73: 232–239
143. Schalinske K, Smazal A
Homocysteine imbalance: a pathological metabolic marker
Adv Nutr 2012, 3: 755–762
144. Schneede J, Refsum H, Ueland P
Biological and environmental determinants of plasma homocysteine
Semin Thromb Hemost 2000, 26: 263–279
145. Schneider R
Vom Umgang mit Zahlen und Daten
Umschau-Zeitschriften-Verlag, Frankfurt am Main, 1997
146. Schultz-Zehden B
Psychologische Aspekte der Lebensführung und Prävention
Zentralbl Gynakol 2002, 124: 254–257
147. Schwartz G, Furth S
Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease
Pediatr Nephrol 2007, 22: 1839–1848
148. Seelig H, Wüst H
Die Kreatininbestimmung mit der Jaffé Reaktion
Ärztl Lab 1969, 15: 34–39
149. Selhub J
Homocysteine metabolism
Annu Rev Nutr 1999, 19: 217–246
150. Senser F, Scherz H, Kirchhoff E, Souci S
Der kleine Souci-Fachmann-Kraut: Lebensmitteltabelle für die Praxis
3. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2004

151. Seo H, Oh H, Park H, Park M, Jang Y, Lee M
Contribution of dietary intakes of antioxidants to homocysteine-induced low density lipoprotein (LDL) oxidation in atherosclerotic patients
Yonsei Med J 2010, 51(4): 526–533
152. Shils M, Shike M, Ross A, Caballero B, Cousins R (eds.)
Modern nutrition in health and disease
10th edn., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006
153. Shlipak M, Katz R, Kestenbaum B, Fried L, Newman A, Siscovick D, Stevens D, Sarnak M
Rate of kidney function decline in older adults: a comparison using creatinine and cystatin C
Am J Nephrol 2009, 30(3): 171–178
154. Smith A, Smith S, de Jager C, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, Oulhaj A, Bradley K, Jacoby R, Refsum H
Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial
PLoS One 2010, 5(9): e12244
155. Smolders R, de Meer K, Kenemans P, Teerlink T, Jakobs C, van der Mooren M
Hormone replacement influences homocysteine levels in the methionine-loading test: a randomized placebo controlled trial in postmenopausal women
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004, 117: 55–59
156. Spieß M
Analyse von Längsschnittdaten mit fehlenden Werten. Grundlagen, Verfahren und Anwendungen [Habilitation]
1. Aufl., Fachbereich 8: Sozialwissenschaften der Universität Bremen, Berlin, 2005
157. Stabler S, Allen R, Dolce E, Johnson M
Elevated serum S-adenosylhomocysteine in cobalamin-deficient elderly and response to treatment
Am J Clin Nutr 2006, 84(6): 1422–1429
158. Statistisches Bundesamt (Hrsg.)
Bevölkerung nach Stichtag, Altersjahren und Geschlecht in Deutschland

Wiesbaden, 2011

https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=0.tomcat_GO_2_2?operation=abruftabelleAbrufen&selectionname=12411-0006&levelindex=1&levelid=1313227928509&index=6 (Stand: 02.09.2011)

159. Stea T, Mansoor M, Wandel M, Uglem S, Frølich W
Changes in predictors and status of homocysteine in young male adults after a dietary intervention with vegetables, fruits and bread
Eur J Nutr 2008, 47: 201–209
160. Steegers-Theunissen R, Boers G, Trijbels F, Finkelstein J, Blom H, Thomas C, Borm G, Wouters M, Eskes T
Maternal hyperhomocysteinemia: a risk factor for neural-tube defects?
Metabolism 1994, 43(12): 1475–1480
161. Stipanuk M
Homocysteine, cysteine, and taurine
In: Shils M, Shike M, Ross A, Caballero B, Cousins R (eds.): Modern nutrition in health and disease. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 545–562
162. Stolzenberg-Solomon R, Miller Er, Maguire M, Selhub J, Appel L
Association of dietary protein intake and coffee consumption with serum homocysteine concentrations in an older population
Am J Clin Nutr 1999, 69: 467–475
163. Stott D, MacIntosh G, Lowe G, Rumley A, McMahon A, Langhorne P, Tait R, O'Reilly D, Spilg E, MacDonald J, MacFarlane P, Westendorp R
Randomized controlled trial of homocysteine-lowering vitamin treatment in elderly patients with vascular disease
Am J Clin Nutr 2005, 82: 1320–1326
164. Swedko P, Clark H, Paramsothy K, Akbari A
Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients
Arch Intern Med 2003, 163: 356–360
165. Tal S, Shavit Y, Stern F, Malnick S
Association between vitamin B12 levels and mortality in hospitalized older adults
J Am Geriatr Soc 2010, 58(3): 523–526

166. The ATBC Cancer Prevention Study Group
The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group
N Engl J Med 1994, 330(15): 1029–1035
167. Thomson C
Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review
Eur J Clin Nutr 2004, 58(3): 391–402
168. Timiras M, Leary J
The kidney, lower urinary tract, body fluids, and the prostate
In: Timiras M (ed.): *Physiological basis of aging and geriatrics*. Informa healthcare, Philadelphia, 2007, 297–313
169. Togawa T, Sengupta S, Chen H, Robinson K, Nonevski I, Majors A, Jacobsen D
Mechanisms for the formation of protein-bound homocysteine in human plasma
Biochem Biophys Res Commun 2000, 277: 668–674
170. Toole J, Malinow M, Chambless L, Spence J, Pettigrew L, Howard V, Sides E, Wang C, Stampfer M
Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial
JAMA 2004, 291(5): 565–575
171. Traber M
Vitamin E
In: Shils M, Shike M, Ross A, Caballero B, Cousins R (eds.): *Modern nutrition in health and disease*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 396–411
172. Tucker K, Chen H, Vogel S, Wilson P, Schaefer E, Lammi-Keefe C
Carotenoid intakes, assessed by dietary questionnaire, are associated with plasma carotenoid concentrations in an elderly population
J Nutr 1999, 129(2): 438–445
173. Tutuncu L, Ergur A, Mungen E, Gun I, Ertekin A, Yergok Y
The effect of hormone therapy on plasma homocysteine levels: a randomized clinical trial
Menopause 2005, 12(2): 216–222

174. Ubbink J, Vermaak W, Bissbort S
Rapid high-performance liquid chromatographic assay for total homocysteine levels in human serum
J Chromatogr 1991, 565: 441–446
175. Ueland P, Mansoor M, Guttormsen A, Müller F, Aukrust P, Refsum H, Svardal A
Reduced, oxidized and protein-bound forms of homocysteine and other aminothiols in plasma comprise the redox thiol status - a possible element of the extracellular antioxidant defense system
J Nutr 1996, 126 Suppl 4: S1281–1284
176. Uthus E, Ross S
Dietary selenium affects homocysteine metabolism differently in Fisher-344 rats and CD-1 mice
J Nutr 2007, 137: 1132–1136
177. Uthus E, Yokoi K, Davis C
Selenium deficiency in Fisher-344 rats decreases plasma and tissue homocysteine concentrations and alters plasma homocysteine and cysteine redox status
J Nutr 2002, 132: 1122–1128
178. Van Guelpen B, Hultdin J, Johansson I, Witthöft C, Weinehall L, Eliasson M, Hallmans G, Palmqvist R, Jansson J, Winkvist A
Plasma folate and total homocysteine levels are associated with the risk of myocardial infarction, independently of each other and of renal function
J Intern Med 2009, 266(2): 182–195
179. van Oort F, Melse-Boonstra A, Brouwer I, Clarke R, West C, Katan M, Verhoef P
Folic acid and reduction of plasma homocysteine concentrations in older adults: a dose-response study
Am J Clin Nutr 2003, 77(5): 1318–1323
180. Venn B, Mann J, Williams S, Riddell L, Chisholm A, Harper M, Aitken W
Dietary counseling to increase natural folate intake: a randomized, placebo-controlled trial in free-living subjects to assess effects on serum folate and plasma total homocysteine
Am J Clin Nutr 2002, 76(4): 758–765

181. Vilter R, Will J, Wright T, Rullman D
Interrelationships of vitamin B12, folic acid and ascorbic acid in the megaloblastic anemias
Am J Clin Nutr 1963, 12: 130–144
182. Vioque J, Weinbrenner T, Asensio L, Castelló A, Young I, Fletcher A
Plasma concentrations of carotenoids and vitamin C are better correlated with dietary intake in normal weight than overweight and obese elderly subjects
Br J Nutr 2007, 97(5): 977–986
183. Vuilleumier J, Keller H, Glysel D, Hunziker F
Clinical chemical methods for the routine assessment of the vitamin status in human populations, Part I: The fat-soluble vitamins A and E, and beta-carotene
Internat J Vit Nutr Res 1983, 53: 265–272
184. WHO (World Health Organization) (ed.)
Waist circumference and waist-hip ratio report of a WHO expert consultation. Geneva, 8–11 December 2008
Genf, 2011
185. Wolters M, Hermann S, Golf S, Katz N, Hahn A
Selenium and antioxidant vitamin status of elderly German women
Eur J Clin Nutr 2006, 60(1): 85–91
186. Wolters M, Hermann S, Hahn A
B vitamin status and concentrations of homocysteine and methylmalonic acid in elderly German women
Am J Clin Nutr 2003, 78: 765–772
187. Wolters M, Hermann S, Hahn A
Effect of multivitamin supplementation on the homocysteine and methylmalonic acid blood concentrations in women over the age of 60 years
Eur J Nutr 2005, 44: 183–192
188. Woodside J, Yarnell J, McMaster D, Young I, Harmon D, McCrum E, Patterson C, Gey K, Whitehead A, Evans A
Effect of B-group vitamins and antioxidant vitamins on hyperhomocysteinemia: a double-blind, randomized, factorial-design, controlled trial
Am J Clin Nutr 1998, 67: 858–866

-
189. Wouters M, Boers G, Blom H, Trijbels F, Thomas C, Borm G, Steegers-Theunissen R, Eskes T
Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss
Fertil Steril 1993, 60(5): 820–825
190. Yoshino K, Nishide M, Sankai T, Inagawa M, Yokota K, Moriyama Y, Ikeda A, Noda H, Yamagishi K, Tanigawa T, Iso H
Validity of brief food frequency questionnaire for estimation of dietary intakes of folate, vitamins B6 and B12, and their associations with plasma homocysteine concentrations
Int J Food Sci Nutr 2010, 61(1): 61–67
191. Zemleni J, Link G, Kübler W
The transport of thiamine, riboflavin and pyridoxal 5'-phosphate by human placenta
Int J Vitam Nutr Res 1992, 62(2): 165–172

A Anhang

Tab. A.1: Teilnehmer (*n*) der GISELA Studie in jedem Untersuchungsjahr

Jahr	Frauen	Männer	Gesamt
1996	232	104	336
1997	270	112	382
1998	271	117	388
2002	283	120	403
2006	225	90	315

Tab. A.2: Bisher identifizierte mögliche Einflussfaktoren des Heys

Einflussfaktor/ Quellenverweis	Studiendesign	Population, Alter	Stichproben- größe	Ergebnis
Nierenfunktion				
Beeri et al. 2006	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, > 85 Jahre	117	Abnehmende Nierenfunktion führt zu steigendem Heys
Henning et al. 1999	Querschnittsstudie	Nierenkranke Männer und Frauen, 49 Jahre (MW)	90	- „ -
Lewerin et al. 2007	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 76,4 Jahre (MW)	209	- „ -
Menon et al. 2005	Randomisierte kontrollierte Studie	Nierenkranke Männer und Frauen, 48,4 – 52,8 Jahre (MW)	804	- „ -
Potter et al. 2008	Randomisierte Doppelblindstudie	Männer und Frauen mit Schlaganfall, 68 bzw. 69 Jahre (geometrisches Mittel)	173	- „ -
Alter				
Frick et al. 2004	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 34 – 93 Jahre (Spanne)	43	Steigendes Alter führt zu steigendem Heys
Koehler et al. 2001	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 66 – 94 Jahre (Spanne)	278	- „ -
Marengoni et al. 2004	Querschnittsstudie	Geriatrische Männer und Frauen im Krankenhaus, 80,2 Jahre (MW)	214	- „ -
Molero et al. 2006	Langzeitstudie	Gesunde Männer und Frauen, 67,4 Jahre (MW)	2106	- „ -

wird auf der folgenden Seite fortgesetzt

Einflussfaktor/ Quellenverweis	Studiendesign	Population, Alter	Stichproben- größe	Ergebnis
Geschlecht				
Clarke et al. 1998	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 65 – 74 Jahre (Spanne)	96	Männer haben höhere Hcys als Frauen
Jacques et al. 2001	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 28 – 82 Jahre (Spanne)	1960	-,, -
Marengoni et al. 2004	Querschnittsstudie	Geriatrische Männer und Frauen im Krankenhaus, 80,2 Jahre (MW)	214	-,, -
Folat				
Clarke et al. 1998	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 65 – 74 Jahre (Spanne)	96	Steigender Folat-Spiegel führt zu sinkendem Hcys
Ganji und Kafai 2003	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 44 Jahre (MW)	6545	-,, -
Koehler et al. 2001	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 66 – 94 Jahre (Spanne)	278	-,, -
Menon et al. 2005	Randomisierte kontrollierte Studie	Nierenkranke Männer und Frauen, 48,4 – 52,8 Jahre (MW)	804	-,, -
Jacques et al. 2001	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 28 – 82 Jahre (Spanne)	1960	Steigende Folatzufuhr führt zu sinkendem Hcys
Venn et al. 2002	Randomisierte kontrollierte Studie	Gesunde Männer und Frauen, 58 bzw. 60 Jahre (geometrisches Mittel)	34	-,, -
Hao et al. 2008	Randomisierte Doppelblindstudie	Gesunde Frauen, 31 Jahre (MW)	1108	Folsäure-Supplementation führt zu sinkendem Hcys

wird auf der folgenden Seite fortgesetzt

Einflussfaktor / Quellenverweis	Studiendesign	Population, Alter	Stichproben- größe	Ergebnis
van Oort et al. 2003	Randomisierte Doppelblindstudie	Gesunde Männer und Frauen, 50–75 Jahre (Spanne)	316	-,, -
Vitamin B₁₂				
Clarke et al. 1998	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 65–74 Jahre (Spanne)	96	Steigender Vitamin-B ₁₂ -Spiegel führt zu sinkendem Hcys
Ganji und Kafai 2003	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 44 Jahre (MW)	6545	-,, -
Huang et al. 2003	Querschnittsstudie	Gesunde Frauen, 60–70 Jahre (Spanne)	178	-,, -
Koehler et al. 2001	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 66–94 Jahre (Spanne)	278	-,, -
Jacques et al. 2001	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 28–82 Jahre (Spanne)	1960	Steigende Vitamin-B ₁₂ -Zufuhr führt zu sinkendem Hcys
Konstantinova et al. 2007	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 47–49 bzw. 71–74 Jahre (Spanne)	5812	-,, -
Eussen et al. 2005	Randomisierte Doppelblindstudie	Gesunde Männer und Frauen, 80 Jahre (Mediane)	117	Vitamin-B ₁₂ -Supplementation führt zu sinkendem Hcys
Stabler et al. 2006	Randomisierte Studie	Gesunde Männer und Frauen, 76,3 Jahre (MW)	149	-,, -
Vitamin B₆				
Yoshino et al. 2010	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 38–69 Jahre (Spanne)	579	Steigender Vitamin-B ₆ -Spiegel führt zu sinkendem Hcys
Koehler et al. 2001	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 66–94 Jahre (Spanne)	278	Steigende Vitamin-B ₆ -Zufuhr führt zu sinkendem Hcys

wird auf der folgenden Seite fortgesetzt

Einflussfaktor / Quellenverweis	Studiendesign	Population, Alter	Stichproben- größe	Ergebnis
Konstantinova et al. 2007	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 47 – 49 bzw. 71 – 74 Jahre (Spanne)	5812	- „ -
Stott et al. 2005	Randomisierte kontrollierte Doppelblindstudie	Probanden mit ischämischer Gefäßkrankung, 72,9 – 76,5 Jahre (MW)	185	Vitamin-B ₆ -Supplementation führt zu sinkendem Hcys
Vitamin C				
Krajcovicova-Kudlackova et al. 2002	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 19 – 60 Jahre (Spanne)	265	Steigender Vitamin-C-Spiegel führt zu sinkendem Hcys
Cascalheira et al. 2008	Querschnittsstudie	gesunde Männer und Frauen, 64 Jahre (MW)	60	- „ -
Breilmann et al. 2010	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 74,6 Jahre (MW)	184	- „ -
Brude et al. 1999	Randomisierte Doppelblindstudie	Männliche Raucher mit Hypertension, 48 Jahre (Median)	42	Steigende Vitamin-C-Zufuhr führt zu sinkendem Hcys
Floegel et al. 2011	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 46,1 Jahre (MW)	8335	- „ -
Konstantinova et al. 2007	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 47 – 49 bzw. 71 – 74 Jahre (Spanne)	5812	- „ -
Seo et al. 2010	Fall-Kontroll-Studie	Männer mit Atherosklerose und Kontrollen, 42,4 bzw. 56,2 Jahre (MW)	192	- „ -

wird auf der folgenden Seite fortgesetzt

Einflussfaktor / Quellenverweis	Studiendesign	Population, Alter	Stichproben- größe	Ergebnis
Vitamin E				
Hernanz et al. 2000	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 28 bzw. 72 Jahre (MW)	70	Steigender Vitamin-E-Spiegel führt zu sinkendem Hcys
Floegel et al. 2011	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 46,1 Jahre (MW)	8335	Steigende Vitamin-E-Zufuhr führt zu sinkendem Hcys
Konstantinova et al. 2007	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 47–49 bzw. 71–74 Jahre (Spanne)	5812	-, -, -
β-Carotin				
Mansoor et al. 2000	Fall-Kontroll-Studie	Männer und Frauen mit peripherer Gefäßkrankheit und Kontrollen, 45,8–50,7 Jahre (MW)	130	Steigender β -Carotin-Spiegel führt zu sinkendem Hcys
Brude et al. 1999	Randomisierte Doppelblindstudie	Männliche Raucher mit Hyperlipidämie, 48 Jahre (Median)	42	Steigende β -Carotin-Zufuhr führt zu sinkendem Hcys
Konstantinova et al. 2007	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 47–49 bzw. 71–74 Jahre (Spanne)	5812	-, -, -
Seo et al. 2010	Fall-Kontroll-Studie	Männer mit Atherosklerose und Kontrollen, 42,4 bzw. 56,2 Jahre (MW)	192	-, -, -
Selen				
Angelova et al. 2008	Fall-Kontroll-Studie	Männer und Frauen mit Schlaganfall und Kontrollen, 47 Jahre (MW)	85	Steigender Selen-Spiegel führt zu sinkendem Hcys

wird auf der folgenden Seite fortgesetzt

Einflussfaktor / Quellenverweis	Studiendesign	Population, Alter	Stichproben- größe	Ergebnis
Bekaert et al. 2008	Randomisierte Doppelblindstudie	Gesunde Männer und Frauen, 67 Jahre (MW)	501	-,-,-
González et al. 2004	Querschnittsstudie	Männer und Frauen im Pflegeheim, 73,6 bzw. 76,4 Jahre (MW)	202	-,-,-
Floegel et al. 2011	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 46,1 Jahre (MW)	8335	Steigende Selenzufuhr führt zu sinkendem Hcys
Ballaststoffe				
Konstantinova et al. 2007	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 47 – 49 bzw. 71 – 74 Jahre (Spanne)	5812	Steigende Ballaststoffzufuhr führt zu sinkendem Hcys
Jensen et al. 2006	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 42,1 – 60,8 Jahre (MW)	938	Steigende Zufuhr von Vollkornprodukten führt zu sinkendem Hcys
Riboflavin				
Hustad et al. 2000	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 40 bzw. 42 Jahre (Median)	423	Steigender Riboflavin-Spiegel führt zu sinkendem Hcys
Stea et al. 2008	Interventionsstudie	Gesunde Männer, 19,2 bzw. 19,8 Jahre (geometrisches Mittel)	750	-,-,-
Konstantinova et al. 2007	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 47 – 49 bzw. 71 – 74 Jahre (Spanne)	5812	Steigende Riboflavinzufuhr führt zu sinkendem Hcys

wird auf der folgenden Seite fortgesetzt

Einflussfaktor / Quellenverweis	Studiendesign	Population, Alter	Stichproben- größe	Ergebnis
Van Guelpen et al. 2009	Fall-Kontroll-Studie	Männer und Frauen mit Myokardinfarkt und Kontrollen, 50,8 – 60,0 Jahre (Median)	2140	- „ -
Methionin/Protein				
Jacques et al. 2001	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 28 – 82 Jahre (Spanne)	1960	Steigende Methioninzufuhr führt zu sinkendem Hcys
Haulrik et al. 2002	Randomisierte kontrollierte Studie	Übergewichtige Männer und Frauen, 37 – 40 Jahre (MW)	65	Steigende Proteinzufuhr führt zu sinkendem Hcys
Konstantinova et al. 2007	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 47 – 49 bzw. 71 – 74 Jahre (Spanne)	5812	- „ -
Omega-3-Fettsäuren				
Brude et al. 1999	Randomisierte Doppelblindstudie	Männliche Raucher mit Hyperlipidämie, 48 Jahre (Median)	42	Steigender Omega-3-Fettsäuren-Spiegel führt zu sinkendem Hcys
Berstad et al. 2007	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 47 – 49 und 71 – 74 Jahre (Spanne)	5917	Steigende Omega-3-Fettsäuren-Zufuhr führt zu sinkendem Hcys
Hormoneinnahme				
Barnabei et al. 1999	Randomisierte Studie	Gesunde postmenopausale Frauen, 55,4 – 56,3 Jahre (MW)	103	Einnahme von Hormonpräparaten führt zu niedrigerem Hcys
Hsu et al. 2005	Randomisierte Studie	Frauen mit und ohne Hysterektomie, 47 – 58 Jahre (MW)	140	- „ -

wird auf der folgenden Seite fortgesetzt

Einflussfaktor / Quellenverweis	Studiendesign	Population, Alter	Stichproben- größe	Ergebnis
Smolders et al. 2004	Randomisierte kontrollierte Studie	Gesunde postmenopausale Frauen, 56 Jahre (MW)	25	-, -
Tutuncu et al. 2005	Randomisierte klinische Studie	Gesunde postmenopausale Frauen, 47,8 – 50,8 Jahre (MW)	80	-, -
BMI/WHR				
Lin et al. 2008	Querschnittsstudie	Männer mit koronarer Herzkrankung, 66,2 Jahre (MW)	63	Abdominale Adipositas führt zu höherem Hcys
Malavazos et al. 2006	Querschnittsstudie	Übergewichtige Frauen, 33,3 Jahre (MW)	27	-, -
Panagiotakos et al. 2005	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 47 Jahre (MW)	2282	-, -
Alkoholkonsum				
Beulens et al. 2005	Randomisierte kontrollierte Cross-Over-Studie	Gesunde Männer und Frauen, 55 bzw. 57 Jahre (MW)	19	U-förmiger Zusammenhang zwischen der Menge des Alkoholkonsums und dem Hcys
Bleich et al. 2001	Nicht randomisierte Studie	Gesunde Männer und Frauen, 28 – 44 Jahre (Spanne)	60	-, -
Dixon et al. 2002	Querschnittsstudie	Übergewichtige Probanden, 40,8 Jahre (MW)	350	-, -
Kaffeekonsum				
Stolzenberg-Solomon et al. 1999	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 64 Jahre (Median)	260	Kaffeekonsum führt zu höherem Hcys

wird auf der folgenden Seite fortgesetzt

Einflussfaktor/ Quellenverweis	Studiendesign	Population, Alter	Stichproben- größe	Ergebnis
Chrysohoou et al. 2004	Kohortenstudie	Gesunde Männer und Frauen, 41–46 Jahre (MW)	2282	-,-,-
Jacques et al. 2001	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 28–82 Jahre (Spanne)	1960	-,-,-
Schwarztee konsum				
Hodgson et al. 2007	Cross-Over-Studie	Gesunde Männer und Frauen, 62,1 Jahre (MW)	20	Sehr hoher Schwarztee konsum führt zu höherem Hcys
Olthof et al. 2001	Cross-Over-Studie	Gesunde Männer und Frauen, 24 Jahre (MW)	20	-,-,-
Nygård et al. 1997	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 40–42 und 65–67 Jahre (Spanne)	16 175	Moderater Schwarztee konsum führt zu niedrigerem Hcys
Rasmussen et al. 2000	Querschnittsstudie	Gesunde Frauen, 25–30 bzw. 60–65 Jahre (Spanne)	578	-,-,-
Tabakkonsum				
Jacques et al. 2001	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 28–82 Jahre (Spanne)	1960	Tabakkonsum führt zu höherem Hcys
Ganji und Kafai 2003	Querschnittsstudie	Gesunde Männer und Frauen, 44 Jahre (MW)	6545	-,-,-
Chrysohoou et al. 2004	Kohortenstudie	Gesunde Männer und Frauen, 41–46 Jahre (MW)	2282	-,-,-
Rasmussen et al. 2000	Querschnittsstudie	Gesunde Frauen, 25–30 bzw. 60–65 Jahre (Spanne)	578	-,-,-

Detallierte Methodenbeschreibungen zu den Blutanalysen (Kapitel 4)

Homocystein im Plasma

Geräte und Hilfsmittel:

- HPLC-Pumpe: Modell 300 C (GynkoteK, Germering); ab 2006: L-2130 (VWR International, Darmstadt)
- Chromatografische Auftrennung mit Supelcosil LC-18-DB-Säule (250 × 4,6 mm, 5 μm); ab 2002: LiChroCart-Säule (Purospher RP-18, 250 × 4 mm, 5 μm)
- Fluoreszenz-HPLC Monitor Modell RF-530 (GynkoteK, Germering); ab 2006: Fluoreszenz-Detektor L-2485 (VWR International, Darmstadt)
- Berechnung der Chromatogramme mit Integrator C-R 6 A Chromatopac (GynkoteK, Germering); ab 2006: Software EZChrom (VWR International, Darmstadt)

Lösungen:

- DL-Homocystin: 1,000 mM, 26,83 mg DL-Homocystin auf 100 mL mit aqua dest. auffüllen
- Cystein: 3,000 mM, 36,3 mg Cystein auf 100 mL mit aqua dest. auffüllen
- Tributylphosphin-Lösung in N,N-Dimethylformamid: 10 Gew.%, 1 mL Tributylphosphin-Lösung auf 10 mL mit N,N-Dimethylformamid auffüllen
- Trichloressigsäure in EDTA: 10 Gew.%, 10 g Trichloressigsäure und 37 mg EDTA auf 100 mL mit aqua dest. auffüllen
- NaOH: 1,55 M, 62 g NaOH auf 1 L mit aqua dest. auffüllen
- Boratpuffer, pH 9,5 mit EDTA: 0,125 M, 17,2324 g Na-Borat und 1,48 g EDTA auf 1 L mit aqua dest. auffüllen und mit Borsäure auf pH 9,5 einstellen
- SBD-F in Boratpuffer: 0,1 Gew.%, 2,0 mg SBD-F auf 2 mL mit 0,125 M Boratpuffer auffüllen
- KH₂PO₄: 0,1 M, 68,045 g β, KH₂PO₄ und 500 mL Acetonitril mit Phosphorsäure auf pH 2,01 einstellen und auf 5 L mit aqua dest. auffüllen

Durchführung:

Probenaufbereitung

Von der Plasmaprobe bzw. Standardlösung werden 200 μL mit 30 μL Tributylphosphin-Lösung in N,N-Dimethylformamid versetzt und homogenisiert. Der Ansatz wird 30 Min. bei 4 °C stehen gelassen zur vollständige Reduktion des Homocysteins. Die Ausfällung der Plasmaproteine erfolgt durch Zugabe von 200 μL Trichloressigsäure in EDTA. Im Anschluss werden die Proben 10 Min. bei 8000 × g zentrifugiert. Der entstehende Überstand wird mit 15 μL 1,55 M NaOH,

200 μL 0,125 M Boratpuffer und 75 μL SBD-F-Lösung versetzt und 60 Min. bei 60 °C zur vollständigen Derivatisierung inkubiert. Von jeder Probe werden Doppelbestimmungen durchgeführt und der Mittelwert berechnet.

Eichkurve

Für die Eichkurve werden 10 mL der 1,000 mM DL-Homocystin-Stammlösung mit KH_2PO_4 -Puffer auf 100 mL aufgefüllt. Aus dieser Standardlösung werden die Eichwerte mit aqua dest. angesetzt:

1,0 μM	= 2 μL Standard + 198 μL aqua dest.
2,0 μM	= 4 μL Standard + 196 μL aqua dest.
3,0 μM	= 6 μL Standard + 194 μL aqua dest.
4,0 μM	= 8 μL Standard + 192 μL aqua dest.
5,0 μM	= 10 μL Standard + 190 μL aqua dest.
10,0 μM	= 20 μL Standard + 180 μL aqua dest.
15,0 μM	= 30 μL Standard + 170 μL aqua dest.
30,0 μM	= 60 μL Standard + 140 μL aqua dest.
50,0 μM	= 100 μL Standard + 100 μL aqua dest.

DL-Homocystin wurde als Standardsubstanz für die Eichlösungen verwendet, da es im Vergleich zu DL-Homocystein stabiler ist. Da 1 Mol Homocystin 1,98 Mol Homocystein entspricht, wird die gemessene Konzentration mit Faktor 1,98 multipliziert.

Auswertung:

SBD-F reagiert mit allen im Plasma enthaltenen Thiolen, also neben Homocystein z. B. auch mit Cystein. Anhand der Retentionszeiten können die Peaks auf den Chromatogrammen identifiziert werden. Dafür werden die Retentionszeiten der Plasma-Thiole mit den Retentionszeiten von Proben verglichen, denen Homocystein und Cystein zugesetzt wurden. Die quantitative Auswertung erfolgt mit Hilfe der Peakflächen auf dem Chromatogramm, die über die Retentionszeit identifiziert wurden. Mit den Eichlösungen können Peakflächen ermittelt werden, die den verschiedenen Homocystein-Konzentrationen entsprechen. Aus den Werten der Eichlösungen wird mit linearer Regression eine Eichgerade zur Berechnung der Homocystein-Konzentrationen erstellt.

Vitamin B₆ (PLP) im Serum

Geräte und Hilfsmittel:

- HPLC-Pumpe: Modell 300 C (Gynkotek, Germering); ab 2006: L-2130 (VWR International, Darmstadt)

- Chromatografische Auftrennung mit Hypersil ODS-Säule (250×4 mm, $5 \mu\text{m}$); ab 2002: LiChroCart-Säule (LiChrospher 100 RP-18e, 250×4 mm, $5 \mu\text{m}$)
- Fluoreszenz-HPLC Monitor Model RF-530 (Gynkotek, Germering); ab 2006: Fluoreszenz-Detektor L-2485 (VWR International, Darmstadt)
- Berechnung der Chromatogramme mit Integrator C-R 6 A Chromatopac (Gynkotek, Germering); ab 2006: Software EZChrom (VWR International, Darmstadt)

Lösungen:

- PLP: 1,000 mM, 24,71 mg PLP auf 100 mL mit aqua dest. auffüllen
- kalte Perchlorsäure (HClO_4): 1,2 M, 17,22 g HClO_4 auf 100 mL mit aqua dest. auffüllen
- KCN: 70 Gew.%, 0,1 g KCN und 2 g K_2HPO_4 (wasserfrei) in aqua dest. lösen, mit H_3PO_4 auf pH 7,75 einstellen und auf 100 mL mit aqua dest. auffüllen
- K_2HPO_4 : 0,05 M, 43,545 g K_2HPO_4 (wasserfrei), in aqua dest. lösen, mit H_3PO_4 auf pH 3,0 einstellen, 250 mL Methanol zusetzen und auf 5 L mit aqua dest. auffüllen
- Phosphorsäure (H_3PO_4)

Durchführung:

Probenaufbereitung

Zunächst werden die Serumproteine mit kalter Perchlorsäure ausgefällt. Dafür werden $500 \mu\text{L}$ Serumprobe mit $150 \mu\text{L}$ kalter Perchlorsäure gemischt und 10 Min. bei $8000 \times g$ zentrifugiert. Vom Überstand werden $450 \mu\text{L}$ abgenommen, mit $150 \mu\text{L}$ K_2HPO_4 versetzt und 10 Min. bei 4°C inkubiert. Im Anschluss werden die Proben zentrifugiert (10 Min. bei $8000 \times g$). Vom Überstand werden wiederum $500 \mu\text{L}$ abgenommen und mit $200 \mu\text{L}$ Derivatisierungsreagenz (0,1 g KCN in K_2HPO_4) gemischt. Erneut werden die Proben 20 Min. bei 60°C inkubiert. Von jeder Probe wird anschließend eine Doppelbestimmung durchgeführt und der Mittelwert berechnet.

Eichkurve

Für die Standardlösung werden $100 \mu\text{L}$ der 1,000 mM PLP-Lösung mit K_2HPO_4 -Puffer auf 100 mL aufgefüllt. Aus dieser Standardlösung werden die Eichwerte mit aqua dest. angesetzt:

10 nMol = 0,1 mL Standard + 9,9 mL aqua dest.

20 nMol = 0,2 mL Standard + 9,8 mL aqua dest.

50 nMol = 0,5 mL Standard + 9,5 mL aqua dest.

100 nMol = 1,0 mL Standard + 9,0 mL aqua dest.

250 nMol = 2,5 mL Standard + 7,5 mL aqua dest.

500 nMol = 5,0 mL Standard + 5,0 mL aqua dest.

Auswertung:

Zur Identifikation der Peaks wird die Retentionszeit des Serum-PLP mit der Retentionszeit von PLP in K_2HPO_4 verglichen. Mittels linearer Regression wird aus den Werten der Eichlösungen eine Eichgerade zur Berechnung der PLP-Konzentrationen erstellt.

Vitamin B₁₂ und Folat im Serum*Geräte und Hilfsmittel:*

- SimulTRAC-SNB Radioassay Kit (ICN Biomedicals, Eschwege; später MP Biomedicals, Eschwege)
- Zentrifuge: Minifuge T (Heraeus); ab 2002: Zentrifuge Beckman J2-21
- Messung der Radioaktivität mit Minaxi γ -Auto-Gamma (5000 Series)-Counter; ab 2002: Perkin Elmer precisely 1480-011; Zählzeit auf 1 Min. begrenzt
- Auswertungssoftware: im γ -Counter integrierte Software; ab 2002: Multicalc (Wallac, Perkin Elmer)

Lösungen:

- SimulTRAC-SNB Dithiothreitol-Lösung (DTT): Dithiothreitol in Phosphatpuffer mit Stabilisator
- SimulTRAC-SNB Vitamin B₁₂/Folsäure-Tracer: eine Flasche enthält $< 1,5 \mu\text{Ci}$ (55,5 kBq) [⁵⁷Co] Vitamin B₁₂ und $< 3 \mu\text{Ci}$ (111 kBq) [¹²⁵J] Folsäure in Boratpuffer mit humanem Serum-Albumin, Dextran, KCN, endogenem Bindungsblocker, Farb- und Konservierungsstoffen
- SimulTRAC-SNB Bindungsprotein: gereinigtes Folsäure-Bindungsprotein aus Kuhmilch und gereinigtem Schweine-Intrinsic-Faktor, gebunden an einen festen Träger in Boratpuffer mit NaCl, Farb- und Konservierungsstoffen
- SimulTRAC-SNB Null-Reagenz: enthält festen Träger ohne Bindungsprotein in Boratpuffer mit NaCl, Farb- und Konservierungsstoffen
- SimulTRAC-SNB Vitamin B₁₂/Folsäure-Standards A–F: Vitamin B₁₂ (Cyanobalamin) und Folsäure (Pteroylglutaminsäure) in Boratpuffer mit humanem Serum-Albumin, NaCl, Stabilisator und Konservierungsstoffen
- Extraktions-Reagenz: enthält 1,0 N NaOH mit organischem Extraktionsverstärker und gelbem Farbstoff

*Durchführung:**Probenaufbereitung*

Im ersten Schritt wird der Tracer und das DTT im Verhältnis 1 : 1 gemischt. Zu 200 μL

des Standards bzw. der Serumproben werden 200 μL der Tracer-DTT-Lösung gegeben, gut gemischt und 15 Min. im Dunkeln bei Raumtemperatur inkubiert. Danach werden 100 μL Extraktions-Reagenz zugegeben, gut gemischt und wiederum 10 Min. bei Raumtemperatur und Dunkelheit inkubiert. Zu Standard A wird im Anschluss 1000 μL Null-Reagenz und dann sowohl zu den Standards als auch zu den Proben 1000 μL Bindungsprotein gegeben und gut gemischt. Es folgt eine 60-minütige Inkubation im Dunkeln bei Raumtemperatur. Danach werden die Ansätze 10 Min. mit $1000 \times g$ gekühlt zentrifugiert und der Überstand dekantiert und verworfen. Von jeder Probe werden Doppelbestimmungen durchgeführt und der Mittelwert berechnet.

Auswertung:

Die Berechnung der Konzentration von Vitamin B₁₂ und Folat erfolgt mit der im γ -Counter integrierten Software. Zur Umrechnung der gemessenen Impulse zu Konzentrationswerten der Vitamine dient die Eichgerade, die als Messreihe der Standards A–F ermittelt wird. Die Konzentrationen an Vitamin B₁₂ und Folat, die in den Standards enthalten sind, werden in Tab. A.3 dargestellt. Die Standards A–F werden jeden Tag erneut angesetzt und gemessen.

Tab. A.3: Konzentrationen der Standards der Vitamin-B₁₂- und Folat-Bestimmung (MP Biomedicals 2008)

Standard	Vitamin B ₁₂ (pmol/L)	Folsäure (nmol/L)
A	0	0
B	74	2,3
C	148	4,5
D	296	9,1
E	740	23
F	1480	45

Vitamin C im Plasma

Geräte und Hilfsmittel:

- Messung der Extinktion mit Spektralphotometer Beckman Modell 24; ab 2006: Spektralphotometer Shimadzu UV-160A

Lösungen:

- 2,4-Dinitrophenylhydrazin: 2,2 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 100 mL 9 N H₂SO₄ lösen, vor Gebrauch filtrieren
- 5 % Trichloressigsäure: 5 g Trichloressigsäure in 100 ml aqua dest. lösen
- Messschwefelsäure: zu 100 mL aqua dest. 875 mL konz. H₂SO₄ (Eisbad) hinzufügen und auf 1000 mL mit aqua dest. auffüllen
- 5 % Thioharnstoff: 5 g Thioharnstoff auf 100 mL mit aqua dest. auffüllen
- Kupfersulfatlösung: 0,6 g CuSO₄ × 5 H₂O in 100 mL aqua dest. lösen
- DNP-Reagenz: 1 Volumenteil 5 % Thioharnstoff, 1 Volumenteil Kupfersulfatlösung und 20 Volumentile 2,2 % Dinitrophenylhydrazin mischen

*Durchführung:**Probenaufbereitung*

Zunächst werden die Plasmaproben 5 Min. hochtourig zentrifugiert. Vom Probenüberstand werden 150 µL mit 50 µL DNP-Reagenz gemischt und 1 Stunde im Wasserbad bei 60 °C inkubiert. Danach werden die Proben 5 Min. im Eisbad gekühlt. Im Anschluss wird 200 µL Messschwefelsäure zugegeben, alles gut gemischt und 20 Min. im Dunkeln inkubiert. Zusätzlich werden 300 µL 5 % Trichloressigsäure mit 200 µL aqua dest. versetzt, gemischt und sonst wie die Plasmaproben behandelt.

Eichkurve

Für die Eichkurve werden 50 mg Ascorbinsäure in 50 mL 5 % Trichloressigsäure gelöst. Aus diesem Standard werden die Eichwerte mit aqua dest. angesetzt:

0,5 mg/100 mL = 0,25 mL Standard ad 50 mL

1,0 mg/100 mL = 0,50 mL Standard ad 50 mL

1,5 mg/100 mL = 0,75 mL Standard ad 50 mL

2,0 mg/100 mL = 1,00 mL Standard ad 50 mL

3,0 mg/100 mL = 1,50 mL Standard ad 50 mL

4,0 mg/100 mL = 2,00 mL Standard ad 50 mL

Zusätzlich werden 300 µL 5 % Trichloressigsäure mit 200 µL Eichlösung versetzt und sonst wie die Plasmaproben analysiert. Als Standard wird 1 mg Ascorbinsäure auf 100 mL 5 % Trichloressigsäure angesetzt. Um genauer arbeiten zu können, werden 10 mg Ascorbinsäure auf 100 mL 5 % Trichloressigsäure angesetzt. Daraus werden 10 mL entnommen und mit 5 % Trichloressigsäure auf 100 mL aufgefüllt.

Auswertung:

Aus den Extinktionswerten der Eichlösungen wird mit linearer Regression eine Eichgerade ermittelt. Die Vitamin-C-Konzentrationen der Proben können mit der Eichgeraden berechnet werden.

Vitamin E im Plasma*Geräte und Hilfsmittel:*

- HPLC-Pumpe: Modell 300 B (Gynkotec, Germering); ab 2006: L-2130 (VWR International, Darmstadt)
- Chromatografische Auftrennung mit Si-60 (250 × 4,6 mm, 5 μm; Gynkotec, Germering) mit Si-60 Vorsäule (2 cm, Bischoff); ab 2006: LiChroCart (Si-60m, 250 × 4,6 mm, 5 μm; VWR International, Darmstadt)
- Fluoreszenz-HPLC Monitor Modell RF-530 (Gynkotec, Germering); ab 2006: Fluoreszenz-Detektor L-2485 (VWR International, Darmstadt)
- Berechnung der Chromatogramme mit Integrator/Plotter CR-2 AX (Shimadzu); ab 2006: Software EZChrom (VWR International, Darmstadt)

Chemikalien und Lösungen:

- Ethanol (HPLC)
- n-Hexan (HPLC)
- iso-Propanol (HPLC)
- mobile Phase: n-Hexan (HPLC) + 0,6 % iso-Propanol, Flussrate: 2 mL/min (80 BAR)

*Durchführung:**Probenaufbereitung*

Die Plasmaproben gut schütteln. Dann 300 μL Probe mit 300 μL aqua dest. und 600 μL Ethanol (HPLC) zur Eiweißfällung versetzen und ca. 10 Sek. gut schütteln. Es folgt eine Zugabe von 1200 μL Hexan (HPLC) und eine anschließende 60-minütige gründliche Durchmischung. Danach werden die Proben bei 3000 U/min bis zur Phasentrennung zentrifugiert. Die obere Hexanphase wird abgetrennt und der Chromatografie unterzogen.

Eichkurve

Die Stammlösung enthält α-Tocopherol in einer Konzentration von 50 g/L in Hexan. Daraus werden die Eichwerte angesetzt:

- 0,5 mg/dL = 100 μL Zwischenverdünnung ad 100 mL Hexan
- 0,75 mg/dL = 150 μL Zwischenverdünnung ad 100 mL Hexan
- 1,0 mg/dL = 200 μL Zwischenverdünnung ad 100 mL Hexan

Mit 300 μL der Stammlösung und 900 μL n-Hexan wird ein Kontrollstandard angesetzt, der in jeder Messreihe mitgeführt wird.

Auswertung:

Die Berechnung erfolgt durch Integration der Peakflächen mittels der absoluten Eichkurven-Methode und automatischer Basislinienkorrektur.

β -Carotin im Plasma

Geräte und Hilfsmittel:

- HPLC-Pumpe: Modell 300 B (Gynkotec, Germering); ab 2006: L-2130 (VWR International, Darmstadt)
- Chromatografische Auftrennung mit Si-60 (250 \times 4,6 mm, 5 μm ; Gynkotec, Germering) mit Si-60 Vorsäule (2 cm; Bischoff); ab 2006: LiChroCart (Si-60m, 250 \times 4,6 mm, 5 μm ; VWR International, Darmstadt)
- UV-Detektor SP 4 (Gynkotec, Germering); ab 2006: UV-Detektor L-2400 (VWR International, Darmstadt)
- Berechnung der Chromatogramme mit Integrator/Plotter CR-2 AX (Shimadzu); ab 2006: Software EZChrom (VWR International, Darmstadt)

Lösungen:

- Ethanol (HPLC)
- n-Hexan (HPLC)
- 1,4-Dioxan
- mobile Phase: n-Hexan (HPLC) + 0,5 % 1,4-Dioxan, Flussrate: 1 mL/min (35 BAR)

Durchführung:

Probenaufbereitung

Nach gutem Schütteln der Proben werden 300 μL Probe mit 300 μL aqua dest. und 600 μL Ethanol (HPLC) zur Eiweißfällung versetzt und ca. 10 Sek. gut gemischt. Nach Zugabe von 1200 μL Hexan (HPLC) wird erneut 60 Sek. gut gemischt und im Anschluss bei 3000 U/min bis zur Phasentrennung zentrifugiert. Die obere Hexanphase wird abgetrennt und der Chromatografie unterzogen.

Eichkurve

Die Stammlösung enthält β -Carotin in einer Konzentration von 0,05 g/L in Hexan. Daraus werden die Eichwerte angesetzt:

50 $\mu\text{g/dL}$ = 1 mL Stammlösung ad 100 mL Hexan

75 $\mu\text{g/dL}$ = 1,5 mL Stammlösung ad 100 mL Hexan

100 $\mu\text{g/dL}$ = 2 mL Stammlösung ad 100 mL Hexan

Mit 300 μL der Stammlösung und 900 μL n-Hexan wird ein Kontrollstandard angesetzt, der in jeder Messreihe mitgeführt wird.

Auswertung:

Die Berechnung erfolgt durch Integration der Peakflächen mittels der absoluten Eichkurven-Methode und automatischer Basislinienkorrektur.

Selen im Plasma

Geräte und Hilfsmittel:

- Atomabsorptions-Spektralphotometer Z3030 (Perkin Elmer), mit Graphitrohrküvette HGA600 und Probenautomat AS 40; ab 2002: Graphitrohr-Atomabsorptions-Spektrometer SIMAA 6000 (Perkin Elmer)

Lösungen:

- 0,1 mol/L HNO_3 : 7 mL Salpetersäure, suprapur, 65 %ig mit Reinstwasser auf 1000 mL auffüllen
- 0,2 mol/L HNO_3 : 14 mL Salpetersäure, suprapur, 65 %ig mit Reinstwasser auf 1000 mL auffüllen
- Stammlösung A (1 g Se/L): eine Tritisol- oder Fixanal-Ampulle (Merck, Darmstadt oder Riedel-de-Haen, Seelze) mit Reinstwasser auf 1000 mL auffüllen
- Standardlösung C (1 mg Se/L): 100 μL Stammlösung A auf 100 mL mit 0,1 mol/L HNO_3 auffüllen
- Triton-X-100, 5 %ige Lösung: 50 mL Triton-X-100 (Merck, Darmstadt) mit 0,1 mol/L HNO_3 auf 1000 mL auffüllen
- Matrixmodifier:
 - a. 1,25 g CuO in 100 mL 0,2 mol/L HNO_3 lösen
 - b. 1 g $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ in 100 mL 0,2 mol/L HNO_3 lösen. 5 mL Lösung A und 10 mL Lösung B werden auf 100 mL mit 0,2 mol/L HNO_3 aufgefüllt.

Durchführung:

Probenaufbereitung

Zur Probenvorbereitung wird Serum mit Matrixmodifier und Triton-X-100-Lösung versetzt und

gegen eine aufgestockte Serum-Eichkurve vermessen. Die Kalibrierung der Selen-Bestimmung erfolgt über die Additionsmethode.

Eichstandards

0,02 $\mu\text{g/mL}$ = 1 mL Standardlösung C mit 5 %iger Triton-X-100 auf 50 mL auffüllen

0,04 $\mu\text{g/mL}$ = 2 mL Standardlösung C mit 5 %iger Triton-X-100 auf 50 mL auffüllen

0,06 $\mu\text{g/mL}$ = 3 mL Standardlösung C mit 5 %iger Triton-X-100 auf 50 mL auffüllen

Auswertung:

Mit Hilfe der linearen Regression wird aus den Werten der Serum-Eichlösungen eine Eichgerade zur Berechnung der Selen-Konzentrationen erstellt. Der wässrige Blindwert wird zuvor von den jeweils gemessenen Extinktionen abgezogen.

Kreatinin im Serum

Geräte und Hilfsmittel:

- Messung der Extinktion mit Spektralphotometer (Shimadzu UV-160A)

Lösungen:

- Trichloressigsäure: 1,2 mol/L; 196,07 g in 1000 mL aqua dest. lösen
- Standard: 1 mg/100 mL in 0,02 mol HCl lösen; einwiegen 10 mg/1000 mL
- NaOH: 1,6 mol/L: 63,98 g in 1000 mL aqua dest. lösen
- Pikrinsäure: 35 mmol/L
- Farbreagenz: zu gleichen Teilen NaOH (1,6 mol/L) und Pikrinsäure (35 mmol/L)

Durchführung:

Probenaufbereitung

Für die Eiweißfällung werden 320 μL Serumprobe mit 320 μL Trichloressigsäure gut gemischt und 10 Min. zentrifugiert. Der Überstand der Eiweißfällung wird in Küvetten überführt, 500 μL Farbreagenz zugegeben und gemischt. Der Leerwert bzw. der Standard werden mit Wasser bzw. mit der Standardlösung angesetzt, anstelle der Serumprobe. Die Proben werden im Anschluss 25 Min. bei 25 °C inkubiert. Von jeder Probe werden Doppelbestimmungen durchgeführt und der Mittelwert berechnet.

Auswertung:

Die Berechnung der Kreatinin-Konzentration erfolgt mit Hilfe der Extinktion des Standards nach folgender Gleichung:

$$\text{Kreatinin (mg/dl)} = \frac{E_P - LW}{E_S - LW}$$


E_P = Extinktion der Probe

E_S = Extinktion des Standards

LW = Leerwert

<p>Untersuchungsjahr Nr.:</p> <p>Gießener Senioren Langzeitstudie (GISELA-Studie)</p> <p>Institut für Ernährungswissenschaft Justus-Liebig-Universität Gießen Goethestr. 55 35390 Gießen Tel. 0641/99-39071</p>	<p>Studienleitung und Organisation</p> <p>Prof. Dr. Monika Neuhäuser-Berthold Dipl. oec. troph. Bianca Edelmann-Schäfer M. Sc. Margrit Richter M. Sc. Christiane Brunner M. Sc. Johanna Raehse Institut für Ernährungswissenschaft Justus-Liebig-Universität Gießen Goethestr. 55 35390 Gießen Tel. 0641/99-39071</p>
---	--

Abb. A.1: Fragebogen

1	<p>Liebe Seniorinnen, liebe Senioren!</p> <p>Wie Sie bereits wissen, ist dieser Fragebogen ein weiterer wichtiger Bestandteil der GISELA-Studie.</p> <p>Die Beantwortung der Fragen ist natürlich freiwillig. Wir würden uns jedoch sehr freuen, wenn Sie den Fragebogen wieder ausfüllen. Denn schließlich ist die Aussagekraft der GISELA-Studie umso größer, je mehr Personen diese Fragen beantworten.</p> <p>Lesen Sie die Fragen bitte in Ruhe durch, und tragen Sie anschließend die Antworten in die Kästchen ein. Bei den meisten Fragen müssen Sie die Antworten nur ankreuzen.</p> <p>Wir würden uns freuen, wenn Sie wieder alle Fragen beantworten. Falls Sie dennoch eine Frage nicht beantworten können oder möchten, machen Sie einfach mit der nächsten Frage weiter.</p> <p>Sollten Probleme beim Ausfüllen des Fragebogens auftreten, können Sie uns gerne unter der Tel.-Nr. 0641/99-39071 anrufen.</p> <p>Selbstverständlich werden Ihre Angaben anonym behandelt.</p> <p>Für Ihre erneute aktive Teilnahme danken wir Ihnen recht herzlich!</p> <p></p> <p>Prof. Dr. M. Neuhäuser-Berthold</p>
2	<p>1. Welche Mahlzeiten nehmen Sie gewöhnlich im Laufe des Tages zu sich?</p> <p><input type="checkbox"/> Erstes Frühstück</p> <p><input type="checkbox"/> Zweites Frühstück</p> <p><input type="checkbox"/> Mittagessen</p> <p><input type="checkbox"/> Nachmittagsmahlzeit</p> <p><input type="checkbox"/> Abendmahlzeit</p> <p><input type="checkbox"/> Spätmahlzeit</p> <p>2. Wie oft nehmen Sie normalerweise eine warme Mahlzeit zu sich?</p> <p><input type="checkbox"/> 1 - 3 mal pro Woche</p> <p><input type="checkbox"/> 4 - 6 mal pro Woche</p> <p><input type="checkbox"/> 7 mal pro Woche</p> <p><input type="checkbox"/> 8 - 10 mal pro Woche</p> <p><input type="checkbox"/> 11 mal pro Woche und mehr</p> <p>3. Wer kocht bei Ihnen gewöhnlich? (Sie können auch mehrere Antworten ankreuzen.)</p> <p><input type="checkbox"/> Ich selbst</p> <p><input type="checkbox"/> Mein Partner</p> <p><input type="checkbox"/> Andere Personen, die in meiner Wohnung leben</p> <p><input type="checkbox"/> Verwandte/Bekannte, die nicht in meiner Wohnung leben</p> <p><input type="checkbox"/> Heimverpflegung</p> <p><input type="checkbox"/> Restaurant/Gaststätte</p> <p><input type="checkbox"/> Essen auf Rädern</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige, und zwar: <input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/></p>

<p style="text-align: center;">5</p> <p>8. Wie häufig trinken Sie Alkohol?</p> <p><input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> mehrmals im Monat <input type="checkbox"/> 1 - 2 mal pro Woche <input type="checkbox"/> 3 - 4 mal pro Woche <input type="checkbox"/> 5 - 6 mal pro Woche <input type="checkbox"/> täglich</p> <p>9. Welche alkoholischen Getränke bevorzugen Sie? (Sie können auch mehrere Antworten ankreuzen.)</p> <p><input type="checkbox"/> Bier <input type="checkbox"/> Sekt, Wein <input type="checkbox"/> Schnaps, Weinbrand, Cognac, Likör <input type="checkbox"/> sehr unterschiedlich <input type="checkbox"/> Ich trinke keinen Alkohol</p> <p>10. Wenn Sie Alkohol trinken, welche Mengen trinken Sie dann gewöhnlich?</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Bier</th> <th style="text-align: center;">Wein/Sekt</th> <th style="text-align: center;">Schnaps/ Weinbrand/ Cognac/Likör</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>trinke ich nie</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>1 - 2 Gläser</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>3 - 5 Gläser</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>5 Gläser und mehr</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>sehr unterschiedlich</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		Bier	Wein/Sekt	Schnaps/ Weinbrand/ Cognac/Likör	trinke ich nie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 - 2 Gläser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3 - 5 Gläser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5 Gläser und mehr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	sehr unterschiedlich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p style="text-align: center;">6</p> <p>11. Haben Sie den Wunsch, Ihr Körpergewicht zu verändern?</p> <p><input type="checkbox"/> Nein, ich möchte mein Gewicht nicht verändern <input type="checkbox"/> Ja, ich möchte gerne abnehmen <input type="checkbox"/> Ja, ich möchte gerne zunehmen</p> <p>Wenn ja, was sind die Gründe dafür?</p> <p><input type="checkbox"/> auf Rat meines Arztes <input type="checkbox"/> auf Rat von Verwandten und Bekannten <input type="checkbox"/> auf eigenen Wunsch</p> <p>12. Haben Sie in den letzten zwei Jahren eine Diät zur Gewichtsabnahme gemacht?</p> <p><input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja</p> <p>Wenn ja, wie oft? <input style="width: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/> mal</p>
	Bier	Wein/Sekt	Schnaps/ Weinbrand/ Cognac/Likör																						
trinke ich nie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																						
1 - 2 Gläser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																						
3 - 5 Gläser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																						
5 Gläser und mehr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																						
sehr unterschiedlich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																						

7

13. Richten Sie sich beim Essen nach einer bestimmten Ernährungsform?

Nein Ja

Wenn ja, nach welcher?

- Vegetarische Ernährung
- Vollwert-Ernährung
- Hay'sche Trennkost
- Fit for Life
- Sonstige, und zwar:

14. Hatten Sie in den letzten zwei Jahren Erkrankungen oder Operationen, die Sie persönlich als sehr schlimm empfunden haben?

Nein Ja

Wenn ja, wann und wie viele?

Jahr	Anzahl	(Eventuell Art der Erkrankung/Operation)
.....
.....
.....
.....
.....
.....

8

15. Hat Ihr Arzt in den letzten zwei Jahren eine der folgenden Krankheiten bei Ihnen festgestellt? Wenn ja, wann wurde die Diagnose gestellt?

Der Arzt hat keine Erkrankungen festgestellt

Erkrankung	Monat/Jahr
<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Hypertonie (Bluthochdruck) und andere Hochdruckkrankheiten	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Ischämische Herzkrankungen wie Herzinfarkt, Arteriosklerose der Herzkranzgefäße, Angina pectoris	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Andere Herzkrankungen wie Herzfehler	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Erkrankungen der Hirngefäße wie Arteriosklerose der Hirngefäße, Schlaganfall	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Andere Gefäßerkrankungen wie Arteriosklerose der Bein Gefäße	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Fettstoffwechselstörungen wie erhöhte Blutfette/Cholesterin	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Gallenerkrankungen	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Darmdivertikel (Darmausstülpungen)	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Chronische Lebererkrankungen wie Leberzirrhose	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Magenerkrankungen wie Gastritis, Magengeschwür	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Blasen-, Harnwegs-, Nierenerkrankungen	[...../.....]
<input type="checkbox"/> Bauchspeicheldrüsenerkrankungen	[...../.....]

9	10																																																																																																																				
<p style="text-align: center;">Erkrankung</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 80%;"></th> <th style="width: 20%; text-align: center;">Monat/Jahr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td><input type="checkbox"/> Atemwegserkrankungen wie Asthma, Bronchitis</td><td style="text-align: center;">[...../.....]</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Gicht</td><td style="text-align: center;">[...../.....]</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Anämie (Blutarmut)</td><td style="text-align: center;">[...../.....]</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Osteoporose (vermindertes Knochengewebe)</td><td style="text-align: center;">[...../.....]</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Rheumatismus/Arthrose</td><td style="text-align: center;">[...../.....]</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Schilddrüsenunterfunktion</td><td style="text-align: center;">[...../.....]</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Schilddrüsenüberfunktion</td><td style="text-align: center;">[...../.....]</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Katarakt (grauer Star)</td><td style="text-align: center;">[...../.....]</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Lebensmittelinfektion wie Salmonellen</td><td style="text-align: center;">[...../.....]</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Brustkrebs</td><td style="text-align: center;">[...../.....]</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Lungenkrebs</td><td style="text-align: center;">[...../.....]</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Prostatakrebs</td><td style="text-align: center;">[...../.....]</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Magenkrebs</td><td style="text-align: center;">[...../.....]</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Darmkrebs</td><td style="text-align: center;">[...../.....]</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Gebärmutterkrebs</td><td style="text-align: center;">[...../.....]</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Speiseröhrenkrebs</td><td style="text-align: center;">[...../.....]</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Bauchspeicheldrüsenkrebs</td><td style="text-align: center;">[...../.....]</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Mundhöhlen- oder Rachenkrebs</td><td style="text-align: center;">[...../.....]</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Kehlkopfkrebs</td><td style="text-align: center;">[...../.....]</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Mastdarmkrebs</td><td style="text-align: center;">[...../.....]</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Leberkrebs</td><td style="text-align: center;">[...../.....]</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Sonstige, und zwar:</td><td style="text-align: center;">[...../.....]</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;">[...../.....]</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;">[...../.....]</td></tr> </tbody> </table>		Monat/Jahr	<input type="checkbox"/> Atemwegserkrankungen wie Asthma, Bronchitis	[...../.....]	<input type="checkbox"/> Gicht	[...../.....]	<input type="checkbox"/> Anämie (Blutarmut)	[...../.....]	<input type="checkbox"/> Osteoporose (vermindertes Knochengewebe)	[...../.....]	<input type="checkbox"/> Rheumatismus/Arthrose	[...../.....]	<input type="checkbox"/> Schilddrüsenunterfunktion	[...../.....]	<input type="checkbox"/> Schilddrüsenüberfunktion	[...../.....]	<input type="checkbox"/> Katarakt (grauer Star)	[...../.....]	<input type="checkbox"/> Lebensmittelinfektion wie Salmonellen	[...../.....]	<input type="checkbox"/> Brustkrebs	[...../.....]	<input type="checkbox"/> Lungenkrebs	[...../.....]	<input type="checkbox"/> Prostatakrebs	[...../.....]	<input type="checkbox"/> Magenkrebs	[...../.....]	<input type="checkbox"/> Darmkrebs	[...../.....]	<input type="checkbox"/> Gebärmutterkrebs	[...../.....]	<input type="checkbox"/> Speiseröhrenkrebs	[...../.....]	<input type="checkbox"/> Bauchspeicheldrüsenkrebs	[...../.....]	<input type="checkbox"/> Mundhöhlen- oder Rachenkrebs	[...../.....]	<input type="checkbox"/> Kehlkopfkrebs	[...../.....]	<input type="checkbox"/> Mastdarmkrebs	[...../.....]	<input type="checkbox"/> Leberkrebs	[...../.....]	<input type="checkbox"/> Sonstige, und zwar:	[...../.....]	<input type="checkbox"/>	[...../.....]	<input type="checkbox"/>	[...../.....]	<p style="text-align: center;">16. Welche der folgenden Medikamente oder Präparate nehmen Sie ein?</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 20%; text-align: center;">manchmal</th> <th style="width: 20%; text-align: center;">regelmäßig</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td><input type="checkbox"/> keine</td><td></td><td></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Herz-, Kreislaufmittel</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Mittel gegen Bluthochdruck</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Mittel gegen erhöhte Blutfette</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Rheumamittel</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Mittel gegen erhöhte Harnsäurewerte bzw. Gicht</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Jodtabletten</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Schilddrüsenhormone</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Hormonpräparate</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Schmerzmittel</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Insulin</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Tabletten gegen Diabetes</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Psychopharmaka</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Diuretika</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Abführmittel</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Magen-Darm-Präparate</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Urologika</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Eisen</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Magnesium</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Calcium</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Selen</td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td></tr> </tbody> </table>		manchmal	regelmäßig	<input type="checkbox"/> keine			<input type="checkbox"/> Herz-, Kreislaufmittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Mittel gegen Bluthochdruck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Mittel gegen erhöhte Blutfette	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Rheumamittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Mittel gegen erhöhte Harnsäurewerte bzw. Gicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Jodtabletten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Schilddrüsenhormone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Hormonpräparate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Schmerzmittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Insulin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Tabletten gegen Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Psychopharmaka	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Diuretika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Abführmittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Magen-Darm-Präparate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Urologika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Eisen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Magnesium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Calcium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Selen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Monat/Jahr																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> Atemwegserkrankungen wie Asthma, Bronchitis	[...../.....]																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> Gicht	[...../.....]																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> Anämie (Blutarmut)	[...../.....]																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> Osteoporose (vermindertes Knochengewebe)	[...../.....]																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> Rheumatismus/Arthrose	[...../.....]																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> Schilddrüsenunterfunktion	[...../.....]																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> Schilddrüsenüberfunktion	[...../.....]																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> Katarakt (grauer Star)	[...../.....]																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> Lebensmittelinfektion wie Salmonellen	[...../.....]																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> Brustkrebs	[...../.....]																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> Lungenkrebs	[...../.....]																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> Prostatakrebs	[...../.....]																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> Magenkrebs	[...../.....]																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> Darmkrebs	[...../.....]																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> Gebärmutterkrebs	[...../.....]																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> Speiseröhrenkrebs	[...../.....]																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> Bauchspeicheldrüsenkrebs	[...../.....]																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> Mundhöhlen- oder Rachenkrebs	[...../.....]																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> Kehlkopfkrebs	[...../.....]																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> Mastdarmkrebs	[...../.....]																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> Leberkrebs	[...../.....]																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> Sonstige, und zwar:	[...../.....]																																																																																																																				
<input type="checkbox"/>	[...../.....]																																																																																																																				
<input type="checkbox"/>	[...../.....]																																																																																																																				
	manchmal	regelmäßig																																																																																																																			
<input type="checkbox"/> keine																																																																																																																					
<input type="checkbox"/> Herz-, Kreislaufmittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																			
<input type="checkbox"/> Mittel gegen Bluthochdruck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																			
<input type="checkbox"/> Mittel gegen erhöhte Blutfette	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																			
<input type="checkbox"/> Rheumamittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																			
<input type="checkbox"/> Mittel gegen erhöhte Harnsäurewerte bzw. Gicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																			
<input type="checkbox"/> Jodtabletten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																			
<input type="checkbox"/> Schilddrüsenhormone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																			
<input type="checkbox"/> Hormonpräparate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																			
<input type="checkbox"/> Schmerzmittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																			
<input type="checkbox"/> Insulin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																			
<input type="checkbox"/> Tabletten gegen Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																			
<input type="checkbox"/> Psychopharmaka	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																			
<input type="checkbox"/> Diuretika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																			
<input type="checkbox"/> Abführmittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																			
<input type="checkbox"/> Magen-Darm-Präparate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																			
<input type="checkbox"/> Urologika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																			
<input type="checkbox"/> Eisen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																			
<input type="checkbox"/> Magnesium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																			
<input type="checkbox"/> Calcium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																			
<input type="checkbox"/> Selen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																			

<p style="text-align: center;">11</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 80%;"></th> <th style="width: 10%; text-align: center;">manchmal</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">regelmäßig</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Multimineralstoffpräparate</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Kieselerde</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Vitamin C</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>β-Carotin</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Vitamin E</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Vitamin B-Präparate</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Multivitaminpräparate</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Sonstige, und zwar:</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="background-color: #e0e0e0; height: 15px;"></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="background-color: #e0e0e0; height: 15px;"></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> keine</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>17. An dieser Stelle schreiben Sie bitte den <u>vollständigen Namen (mit Hersteller) von allen Medikamenten und Vitamin- bzw. Mineralstoffpräparaten auf, die Sie einnehmen.</u></p> <div style="border: 1px solid black; height: 100px; margin-top: 5px;"></div>		manchmal	regelmäßig	Multimineralstoffpräparate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Kieselerde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vitamin C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	β-Carotin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vitamin E	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vitamin B-Präparate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Multivitaminpräparate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sonstige, und zwar:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> keine			<p style="text-align: center;">12</p> <p>18. Rauchen Sie, oder haben Sie jemals geraucht?</p> <p><input type="checkbox"/> Ja, ich rauche</p> <p><input type="checkbox"/> Ich rauche nur bei besonderen Gelegenheiten</p> <p><input type="checkbox"/> Ich habe geraucht, rauche aber seit letztem bzw. vorletztem Jahr nicht mehr</p> <p><input type="checkbox"/> Ich habe geraucht, rauche aber schon länger nicht mehr</p> <p><input type="checkbox"/> Nein, ich habe nie geraucht</p> <p>19. Was rauchen Sie, bzw. was haben Sie geraucht? (Sie können auch mehrere Antworten ankreuzen.)</p> <p><input type="checkbox"/> Ich habe nie geraucht</p> <p><input type="checkbox"/> Zigaretten mit Filter</p> <p><input type="checkbox"/> Zigaretten ohne Filter</p> <p><input type="checkbox"/> Zigarillos</p> <p><input type="checkbox"/> Zigarren</p> <p><input type="checkbox"/> Pfeife</p> <p>20. Wie lange rauchen Sie schon, bzw. wie lange haben Sie geraucht?</p> <p><input type="checkbox"/> Ich habe nie geraucht</p> <p><input type="checkbox"/> 1 - 5 Jahre</p> <p><input type="checkbox"/> 5 - 10 Jahre</p> <p><input type="checkbox"/> 10 - 20 Jahre</p> <p><input type="checkbox"/> 20 - 30 Jahre</p> <p><input type="checkbox"/> 30 Jahre und länger</p>
	manchmal	regelmäßig																																			
Multimineralstoffpräparate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																			
Kieselerde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																			
Vitamin C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																			
β-Carotin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																			
Vitamin E	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																			
Vitamin B-Präparate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																			
Multivitaminpräparate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																			
Sonstige, und zwar:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																			
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																			
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																			
<input type="checkbox"/> keine																																					

13	14
<p>21. Wie viele Zigaretten (Zigarillos, Zigarren, Pfeife) rauchen Sie in etwa pro Tag bzw. haben Sie pro Tag geraucht?</p> <p><input type="checkbox"/> Ich habe nie geraucht</p> <p><input type="checkbox"/> Ich rauche nur bei besonderen Gelegenheiten</p> <p><input type="checkbox"/> 1 - 4 Stück</p> <p><input type="checkbox"/> 5 - 14 Stück</p> <p><input type="checkbox"/> 15 - 24 Stück</p> <p><input type="checkbox"/> mehr als 24 Stück</p>	<p>25. Sind Sie zur Zeit erwerbstätig?</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p> <p>Wenn ja, wie viele Stunden arbeiten Sie in der Woche?</p> <p><input type="checkbox"/> weniger als 10 Stunden</p> <p><input type="checkbox"/> 10 - 20 Stunden</p> <p><input type="checkbox"/> 20 - 30 Stunden</p> <p><input type="checkbox"/> 30 - 40 Stunden</p> <p><input type="checkbox"/> mehr als 40 Stunden</p>
<p>22. Wie viele Stunden schlafen Sie zur Zeit täglich?</p> <p><input type="checkbox"/> tagsüber <input type="checkbox"/> nachts</p>	<p>Wenn ja, wie schwer ist bei dieser Arbeit die körperliche Aktivität?</p> <p><input type="checkbox"/> <u>leicht</u> z.B. Büroangestellter, Pkw-Fahrer, Feinmechaniker</p> <p><input type="checkbox"/> <u>mittelschwer</u> z.B. Autoschlosser, Verkäuferin, Anstreicher</p> <p><input type="checkbox"/> <u>schwer</u> z.B. Maurer, Zimmermann, Dachdecker, Landwirt</p> <p><input type="checkbox"/> <u>sehr schwer</u> z.B. Waldarbeiter, Steinbrucharbeiter, Stahlarbeiter, Kohlenhauer</p>
<p>23. Wie viele Stunden arbeiten Sie zur Zeit im Haushalt?</p> <p><input type="checkbox"/> Stunden/Woche</p>	
<p>24. Wie viele Stunden arbeiten Sie zur Zeit im Garten?</p> <p><input type="checkbox"/> Stunden/Woche</p>	

17

29. Welchen Familienstand haben Sie?

- verheiratet
- verwitwet
- ledig
- geschieden

30. Wo wohnen Sie?

- Mietwohnung/Miethaus
- eigenes Haus
- Eigentumswohnung
- Altenwohnheim
- Sonstiges, und zwar:

31. Wie viele Räume hat Ihre Wohnung ohne Küche und Bad?

- 1 Raum
- 2 Räume
- 3 Räume
- 4 Räume
- 5 Räume
- 6 und mehr Räume

18

**32. Mit wem wohnen Sie zusammen?
(Sie können auch mehrere Antworten ankreuzen.)**

- Ich wohne allein
- Ehe-/Lebenspartner
- Kinder
- Enkelkinder
- Verwandte
- Freunde
- Sonstige Person, und zwar:

33. Wie alt sind die Personen, die mit Ihnen zusammenleben?

- Ich wohne allein
- Ehe-/Lebenspartner: Jahre
- Kinder: Jahre
- Enkelkinder: Jahre
- Verwandte: Jahre
- Freunde: Jahre
- Sonstige, und zwar: Jahre

21

**Herzlichen
Dank !**

Diagramme und Regressionsgleichungen zum Einfluss der einzelnen Faktoren auf den Hcys (Kapitel 5.3)

Regressionsgleichung zum Einfluss des Geschlechts auf den log-Hcys im Jahr 1998:

$$\log\text{-Hcys } [\mu\text{mol/L}] = 0,934 - 0,044 \cdot \text{Geschlecht [M = 0, F = 1]}$$

Diagramm und Regressionsgleichungen zum Einfluss des Alters auf den log-Hcys:

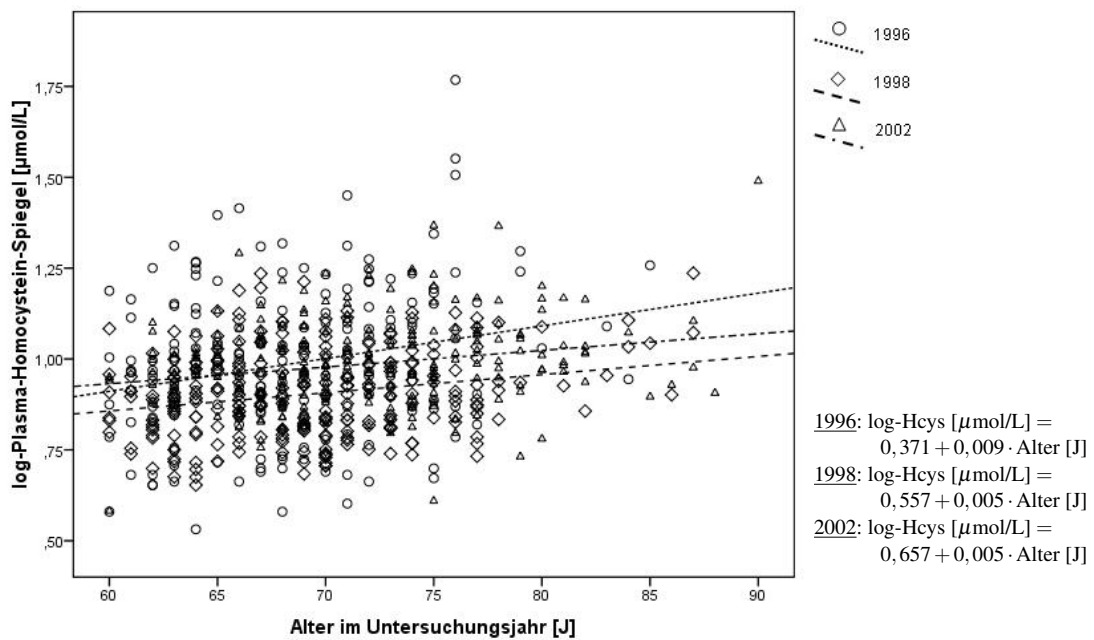


Abb. A.2: Einfluss des Alters auf den Hcys in den Untersuchungsjahren 1996, 1998 und 2002 (Messwerte und Regressionsgeraden)

Diagramm und Regressionsgleichungen zum Einfluss des Serum-Vitamin-B₆ auf den log-Hcys:

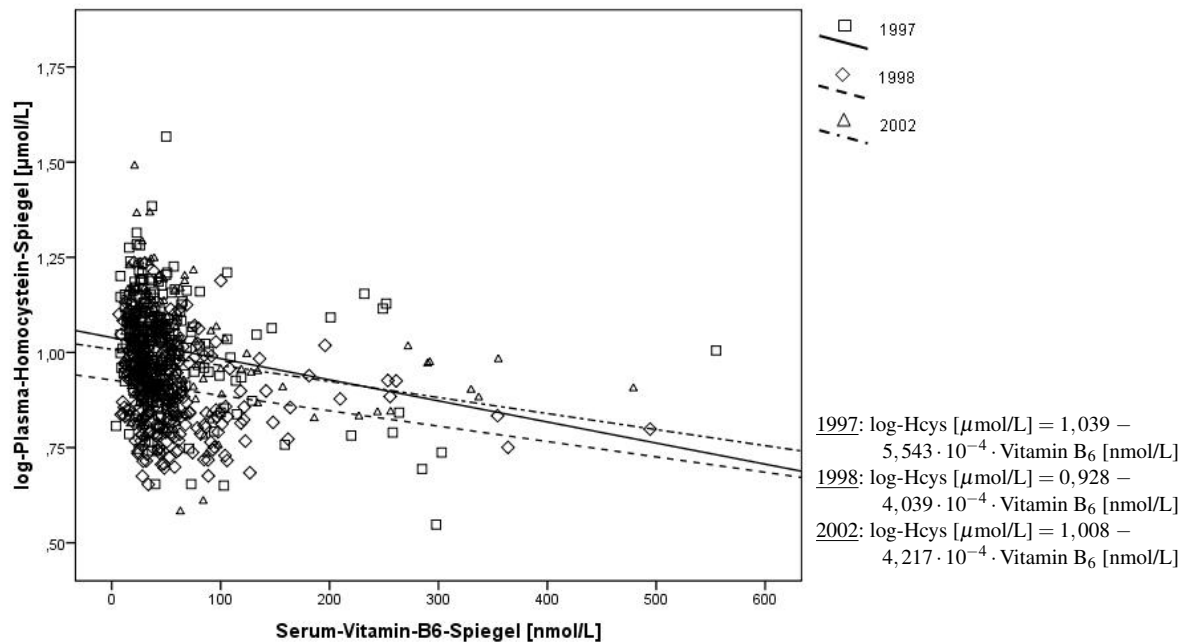


Abb. A.3: Einfluss des Serum-Vitamin-B₆ auf den Hcys in den Untersuchungsjahren 1997, 1998 und 2002 (Messwerte und Regressionsgeraden)

Diagramm und Regressionsgleichungen zum Einfluss des Serum-Vitamin-B₁₂ auf den log-Hcys:

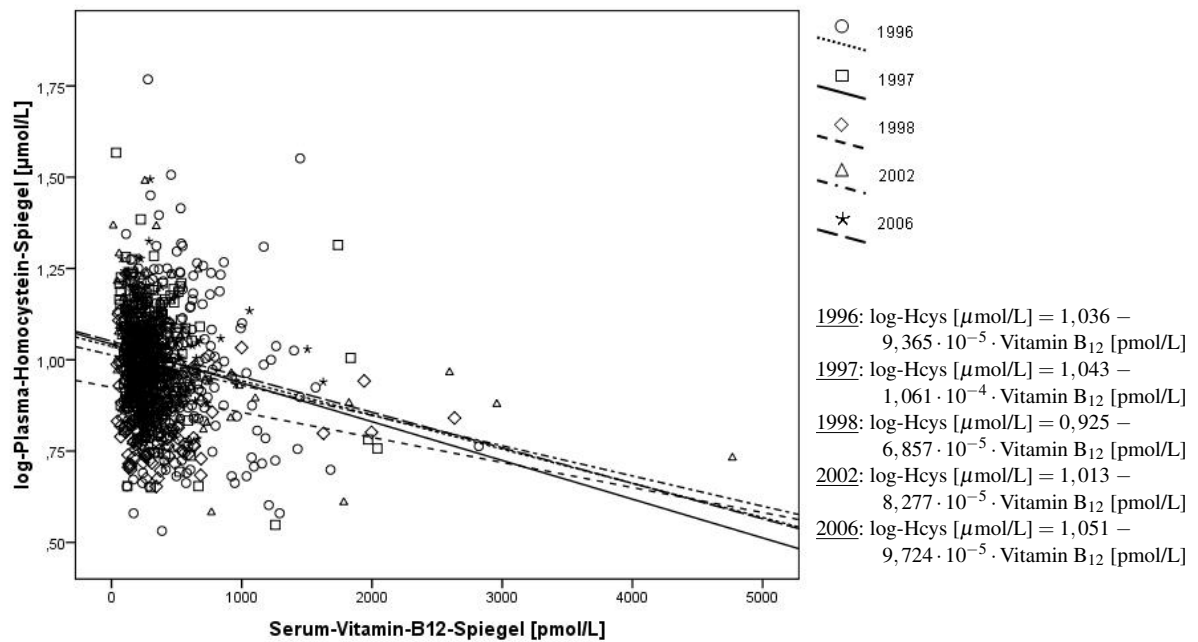


Abb. A.4: Einfluss des Serum-Vitamin-B₁₂ auf den Hcys in allen Untersuchungsjahren (Messwerte und Regressionsgeraden)

Diagramm und Regressionsgleichungen zum Einfluss des Serum-Folats auf den log-Hcys:

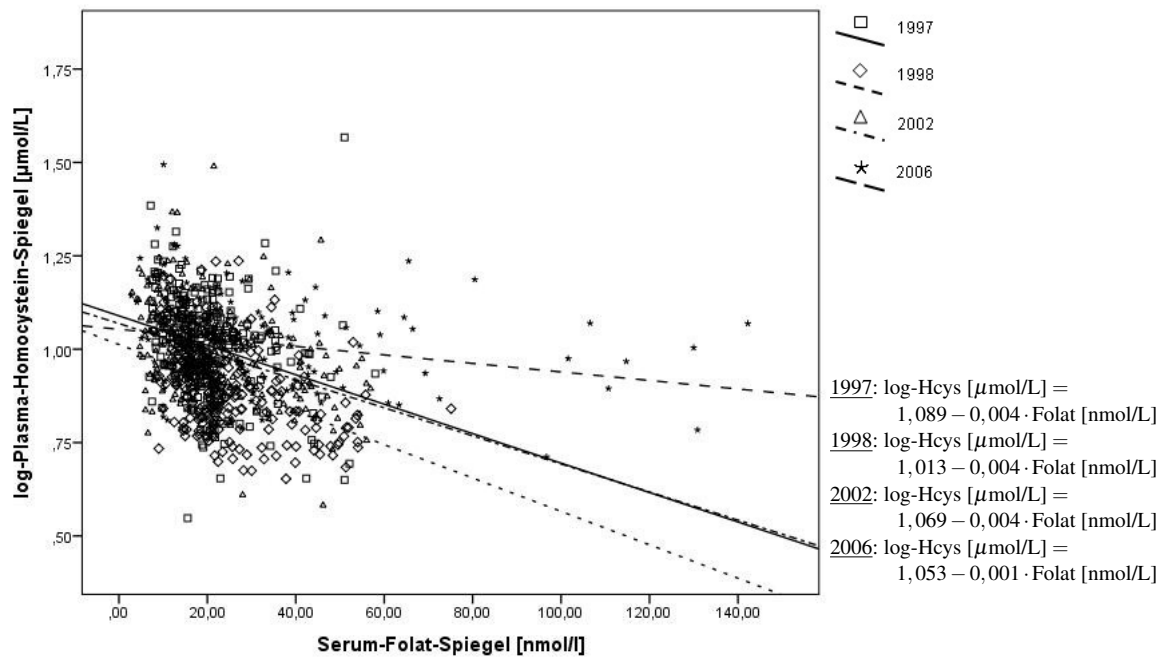


Abb. A.5: Einfluss des Serum-Folats auf den Hcys in den Untersuchungsjahren 1997, 1998, 2002 und 2006 (Messwerte und Regressionsgeraden)

Diagramm und Regressionsgleichungen zum Einfluss des Plasma-Vitamin-C auf den log-Hcys:

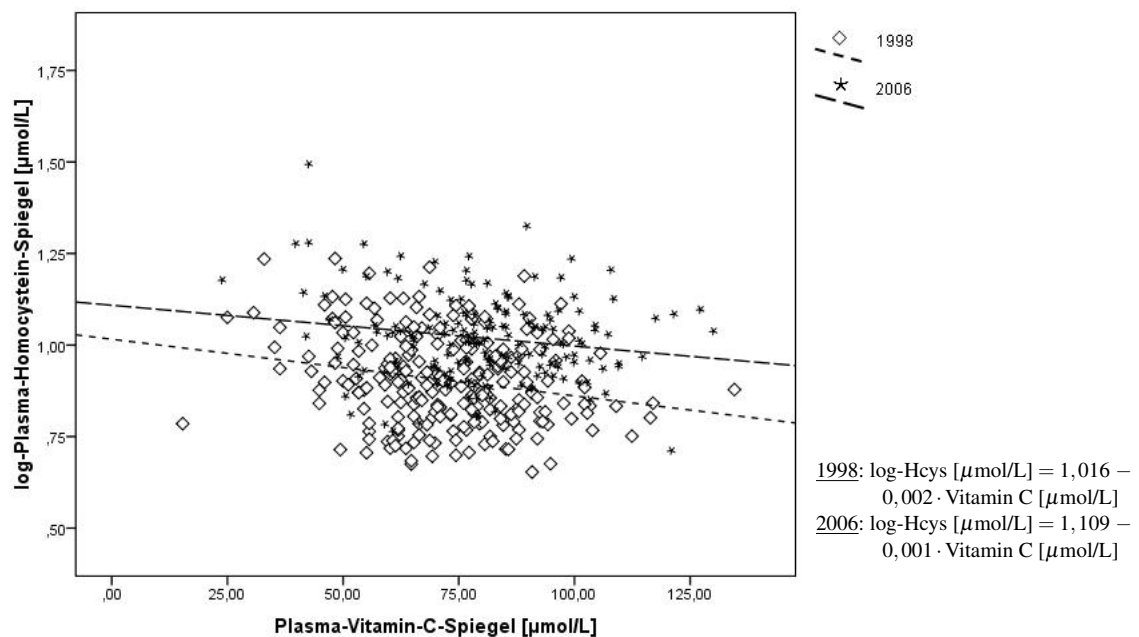


Abb. A.6: Einfluss des Plasma-Vitamin-C auf den Hcys in den Untersuchungsjahren 1998 und 2006 (Messwerte und Regressionsgeraden)

Diagramm und Regressionsgleichungen zum Einfluss des Plasma- α -Tocopherols auf den log-Hcys:

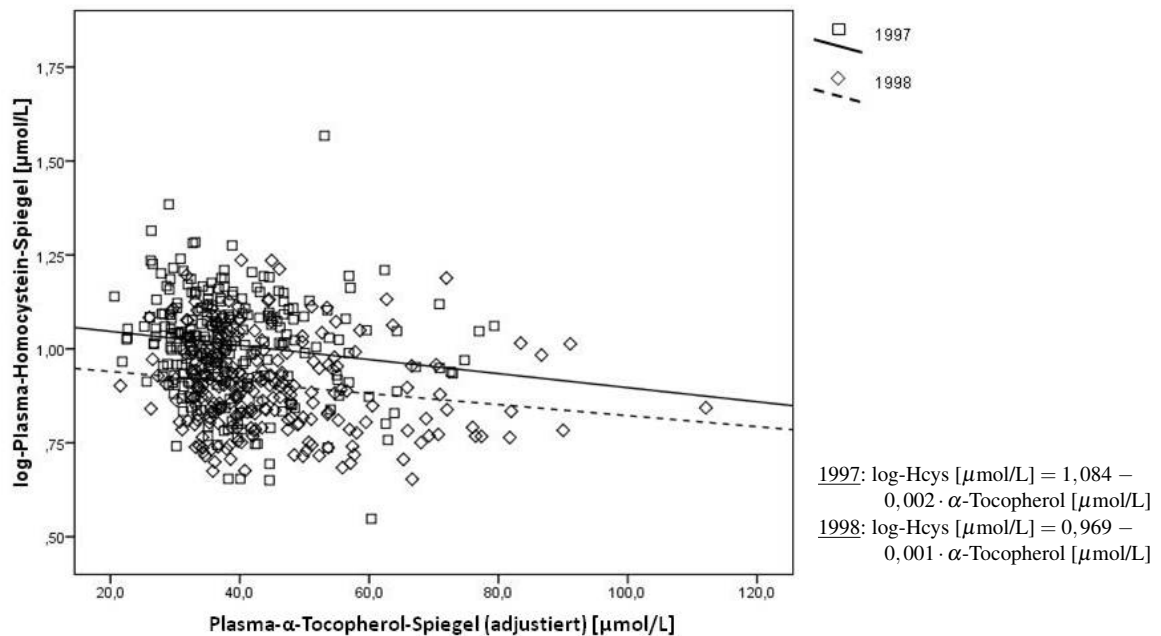


Abb. A.7: Einfluss des Plasma- α -Tocopherols auf den Hcys in den Untersuchungsjahren 1997 und 1998 (Messwerte und Regressionsgeraden)

Diagramm und Regressionsgleichungen zum Einfluss des Plasma- β -Carotins auf den log-Hcys:

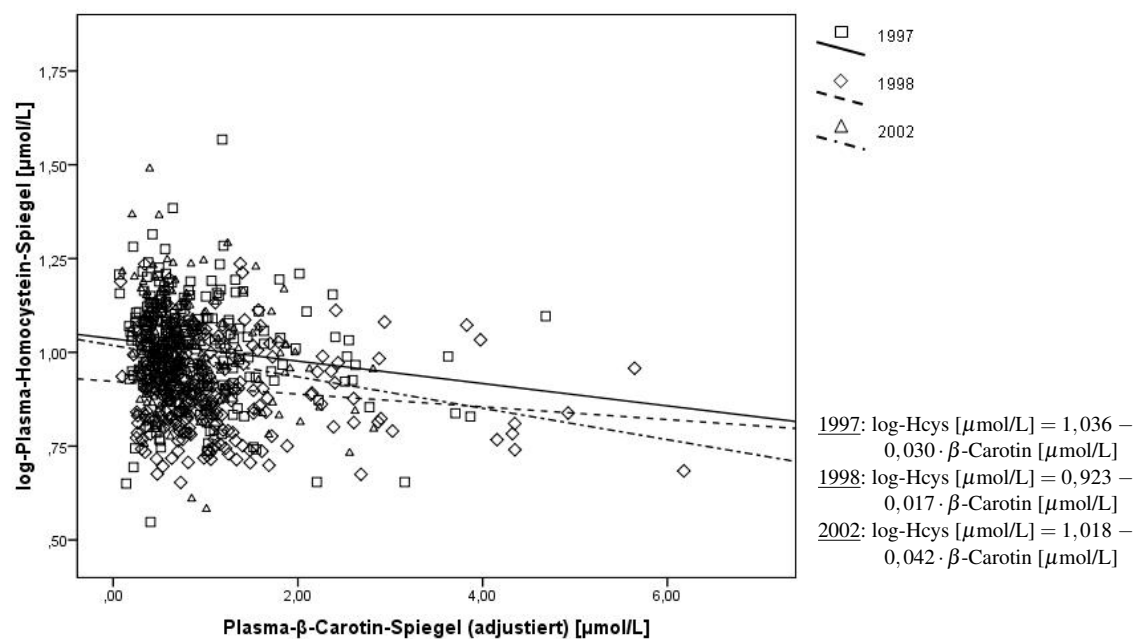


Abb. A.8: Einfluss des Plasma- β -Carotins auf den Hcys in den Untersuchungsjahren 1997, 1998 und 2002 (Messwerte und Regressionsgeraden)

Diagramm und Regressionsgleichungen zum Einfluss des Plasma-Selens auf den log-Hcys:

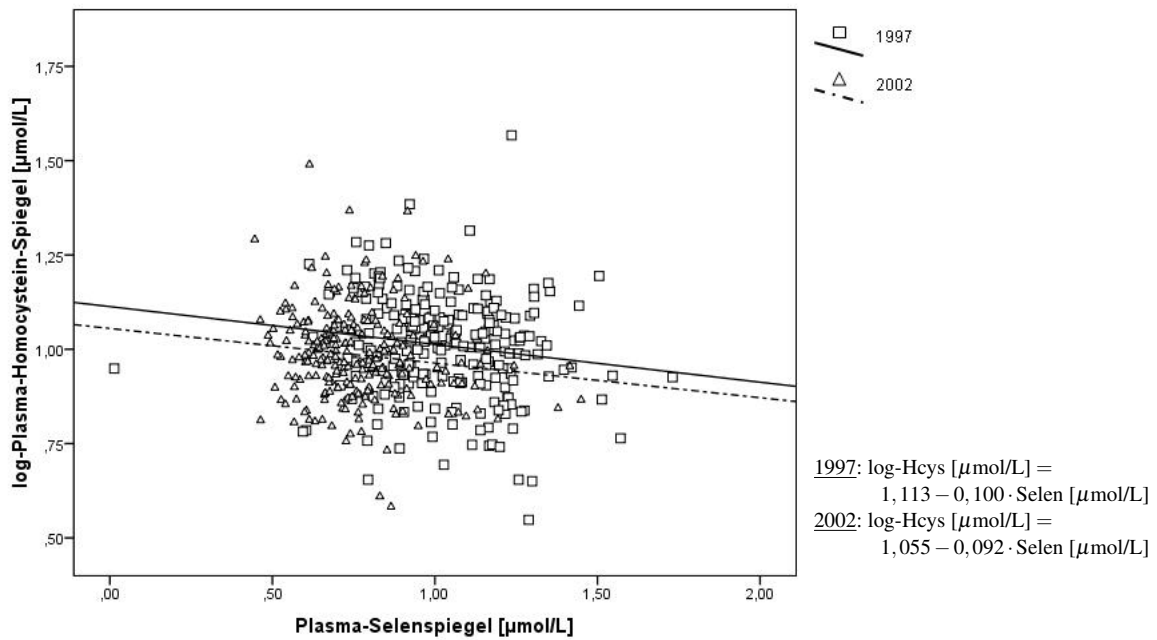


Abb. A.9: Einfluss des Plasma-Selens auf den Hcys in den Untersuchungsjahren 1997 und 2002 (Messwerte und Regressionsgeraden)

Diagramm und Regressionsgleichungen zum Einfluss der eGFR auf den log-Hcys:

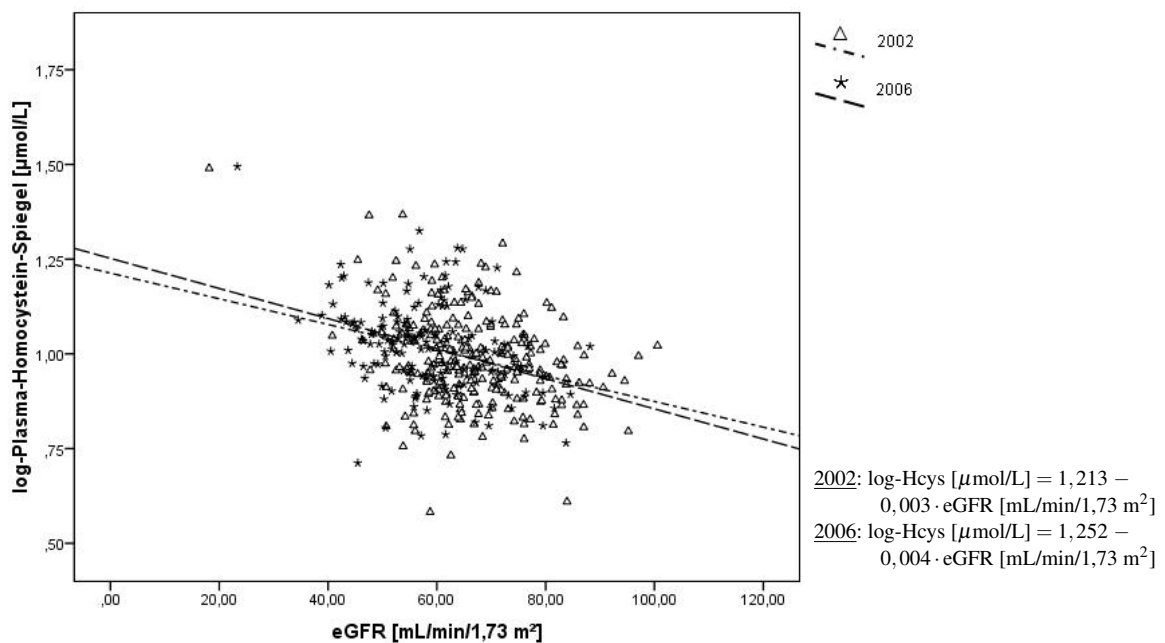


Abb. A.10: Einfluss der eGFR auf den Hcys in den Untersuchungsjahren 2002 und 2006 (Messwerte und Regressionsgeraden)

Diagramm und Regressionsgleichungen zum Einfluss des Serum-Kreatinins auf den log-Hcys:

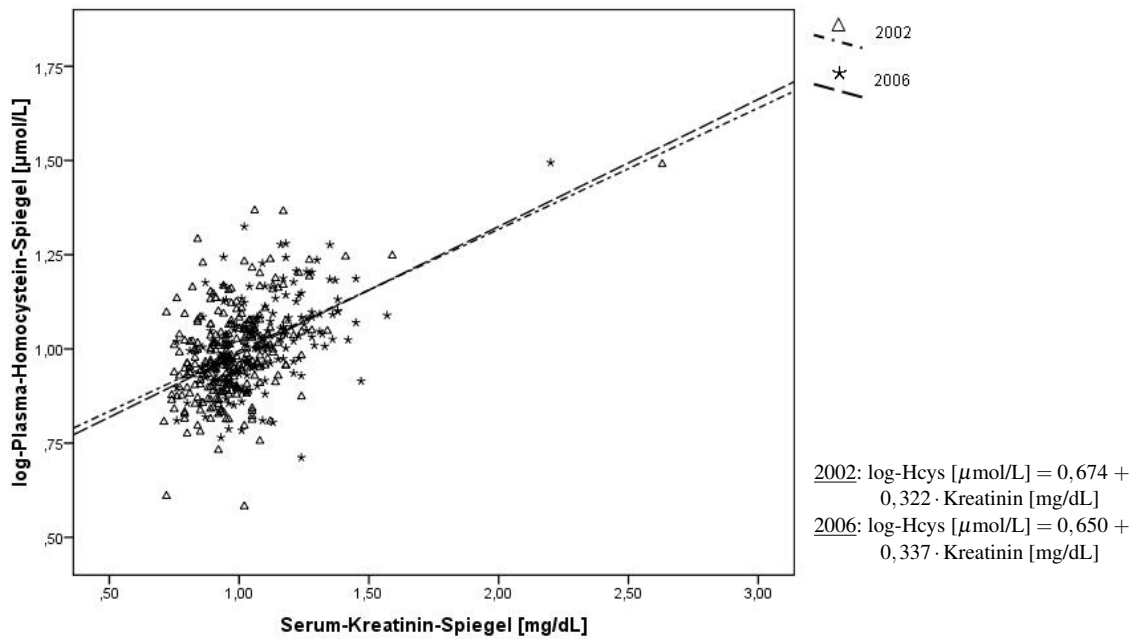


Abb. A.11: Einfluss des Serum-Kreatinins auf den Hcys in den Untersuchungsjahren 2002 und 2006 (Messwerte und Regressionsgeraden)

Diagramm und Regressionsgleichung zum Einfluss der Vitamin-B₆-Zufuhr auf den log-Hcys:

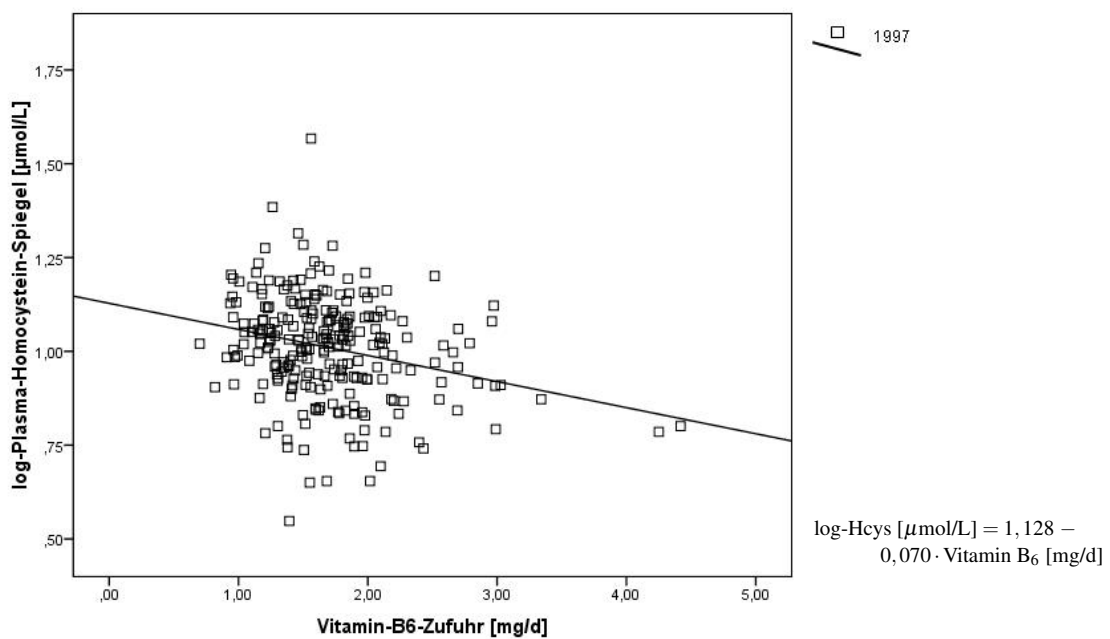


Abb. A.12: Einfluss der Vitamin-B₆-Zufuhr auf den Hcys im Untersuchungsjahr 1997 (Messwerte und Regressionsgerade)

Diagramm und Regressionsgleichung zum Einfluss der Folatzufuhr auf den log-Hcys:

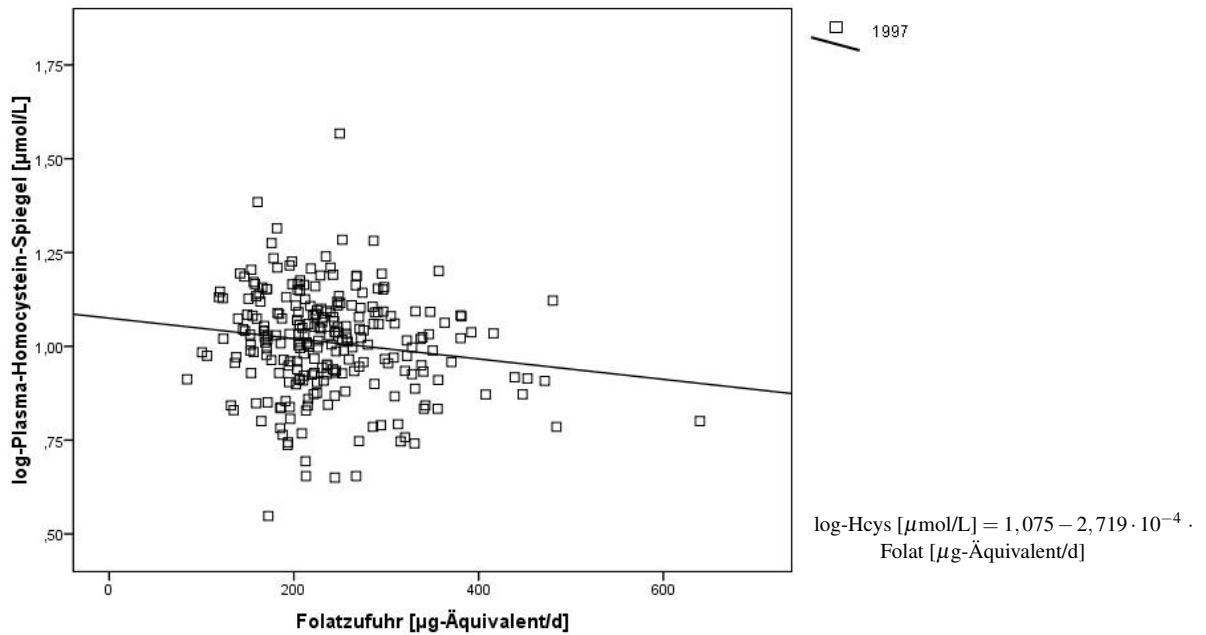


Abb. A.13: Einfluss der Folatzufuhr auf den Hcys im Untersuchungsjahr 1997 (Messwerte und Regressionsgerade)

Diagramm und Regressionsgleichung zum Einfluss der Riboflavinzufuhr auf den log-Hcys:

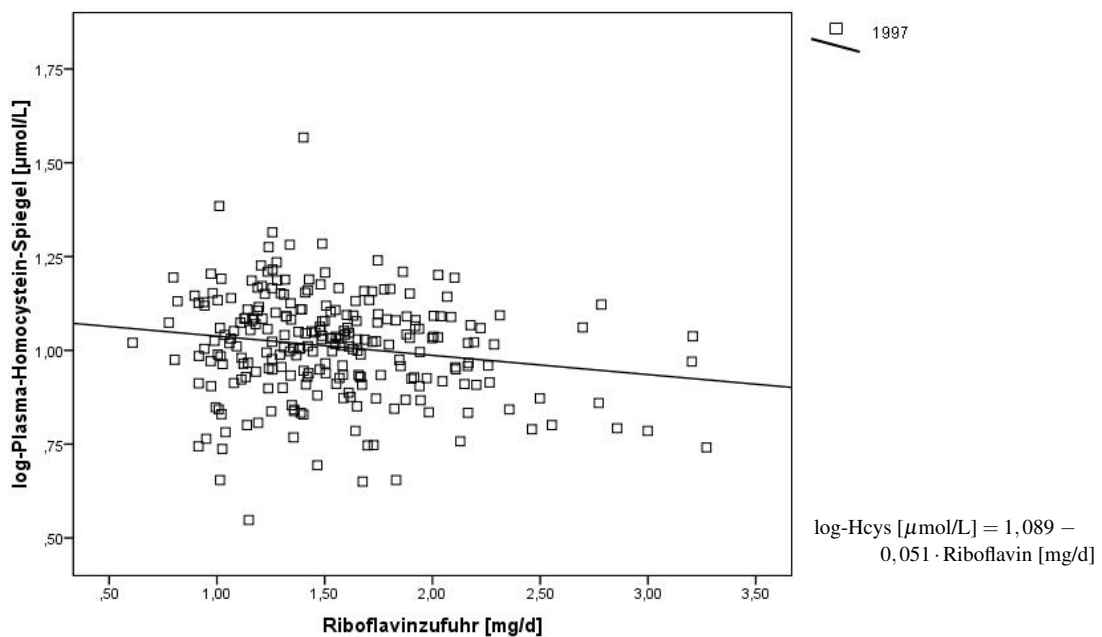


Abb. A.14: Einfluss der Riboflavinzufuhr auf den Hcys im Untersuchungsjahr 1997 (Messwerte und Regressionsgerade)

Diagramm und Regressionsgleichungen zum Einfluss der Vitamin-C-Zufuhr auf den log-Hcys:

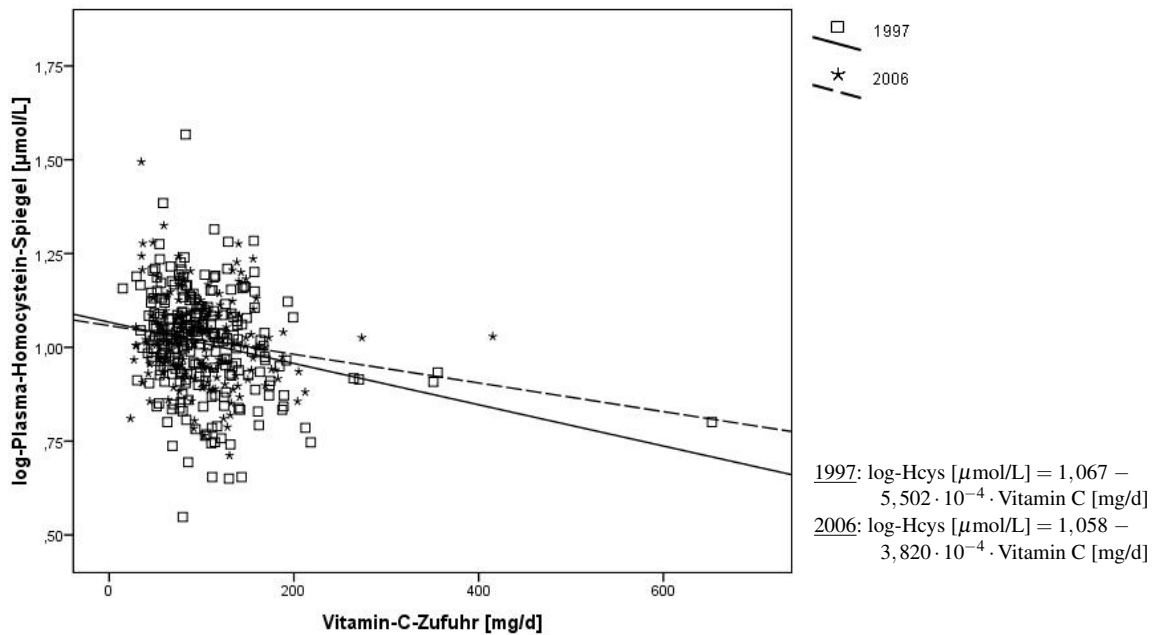


Abb. A.15: Einfluss der Vitamin-C-Zufuhr auf den Hcys in den Untersuchungsjahren 1997 und 2006 (Messwerte und Regressionsgeraden)

Diagramm und Regressionsgleichung zum Einfluss der Vitamin-E-Zufuhr auf den log-Hcys:

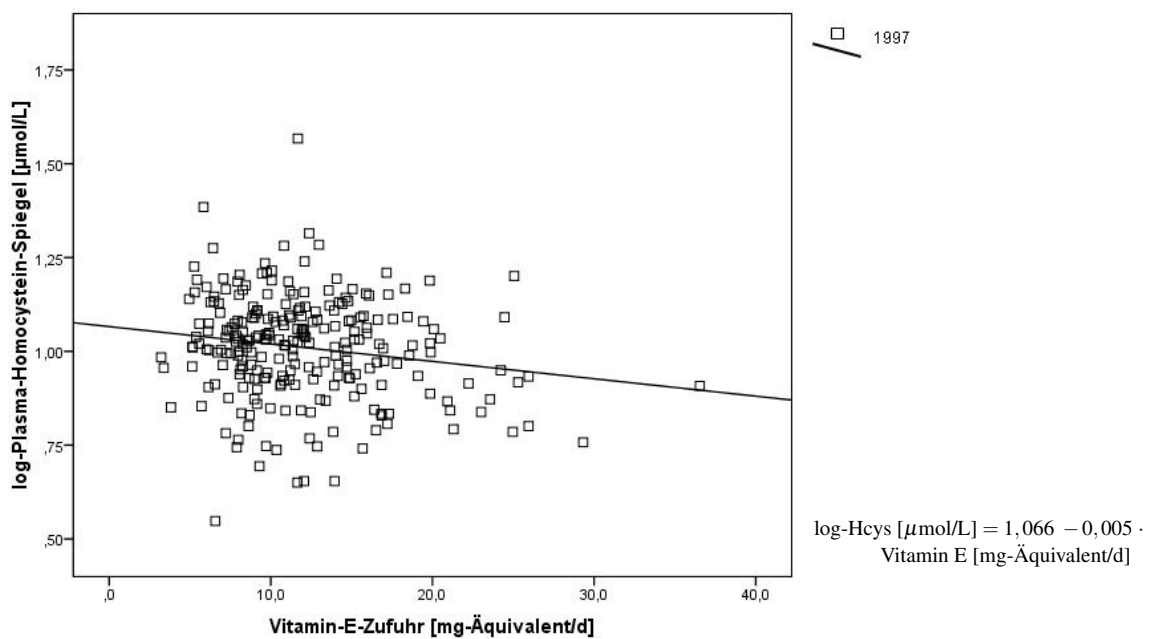


Abb. A.16: Einfluss der Vitamin-E-Zufuhr auf den Hcys im Untersuchungsjahr 1997 (Messwerte und Regressionsgerade)

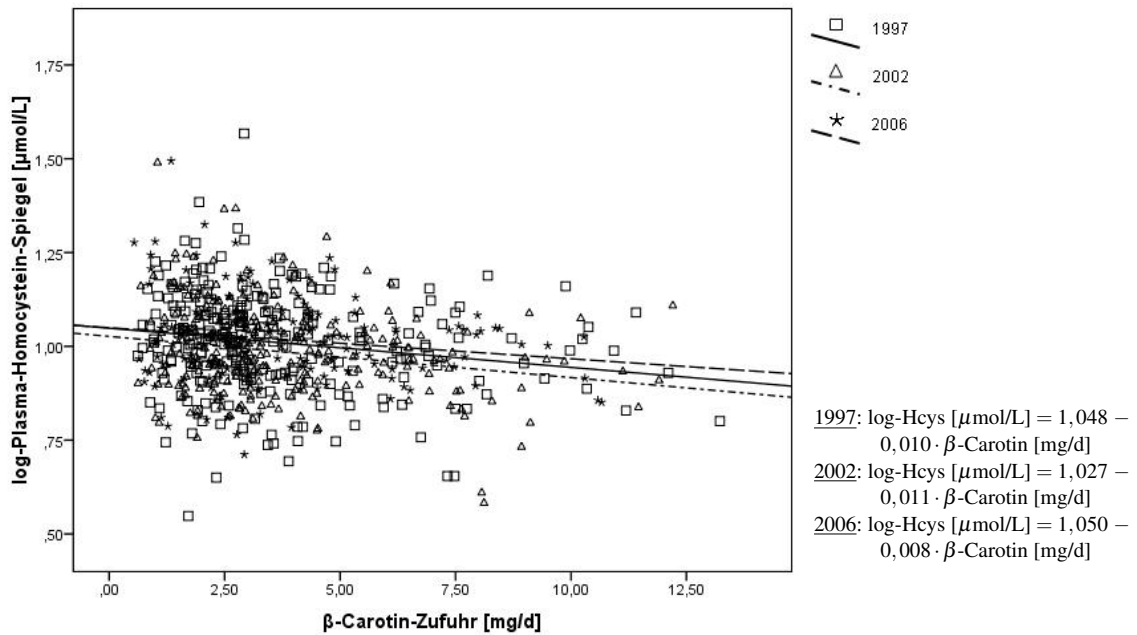
Diagramm und Regressionsgleichungen zum Einfluss der β -Carotin-Zufuhr auf den log-Hcys:Abb. A.17: Einfluss der β -Carotin-Zufuhr auf den Hcys in den Untersuchungsjahren 1997, 2002 und 2006 (Messwerte und Regressionsgeraden)

Diagramm und Regressionsgleichung zum Einfluss der Ballaststoffzufuhr auf den log-Hcys:

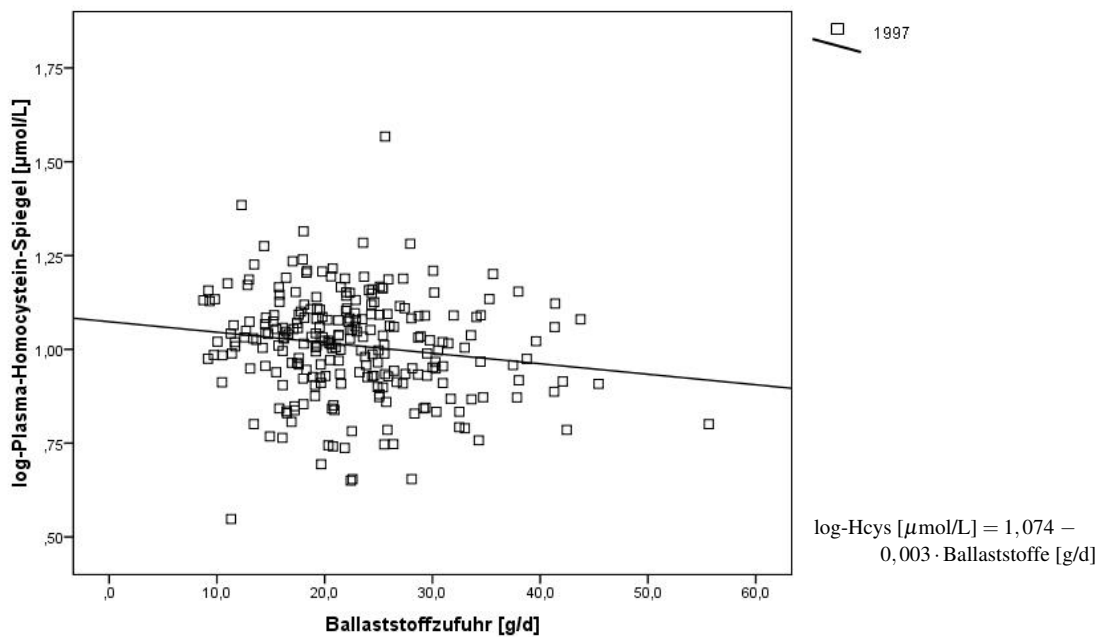


Abb. A.18: Einfluss der Ballaststoffzufuhr auf den Hcys im Untersuchungsjahr 1997 (Messwerte und Regressionsgerade)

Diagramm und Regressionsgleichung zum Einfluss der Methioninzufuhr auf den log-Hcys:

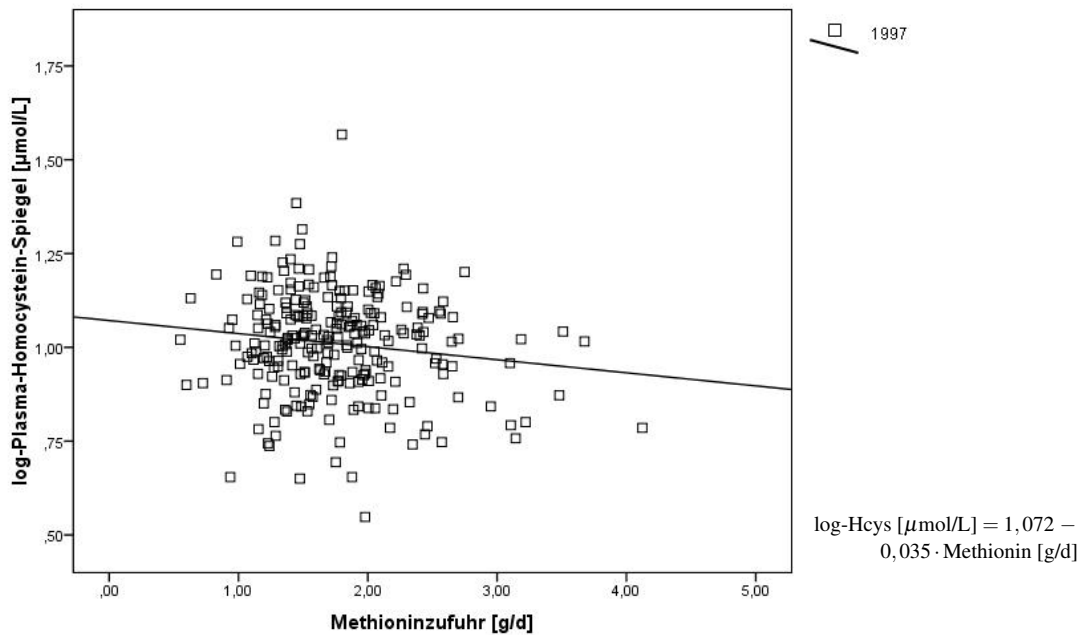


Abb. A.19: Einfluss der Methioninzufuhr auf den Hcys im Untersuchungsjahr 1997 (Messwerte und Regressionsgerade)

Diagramm und Regressionsgleichung zum Einfluss der Omega-3-Fettsäurezufuhr auf den log-Hcys:

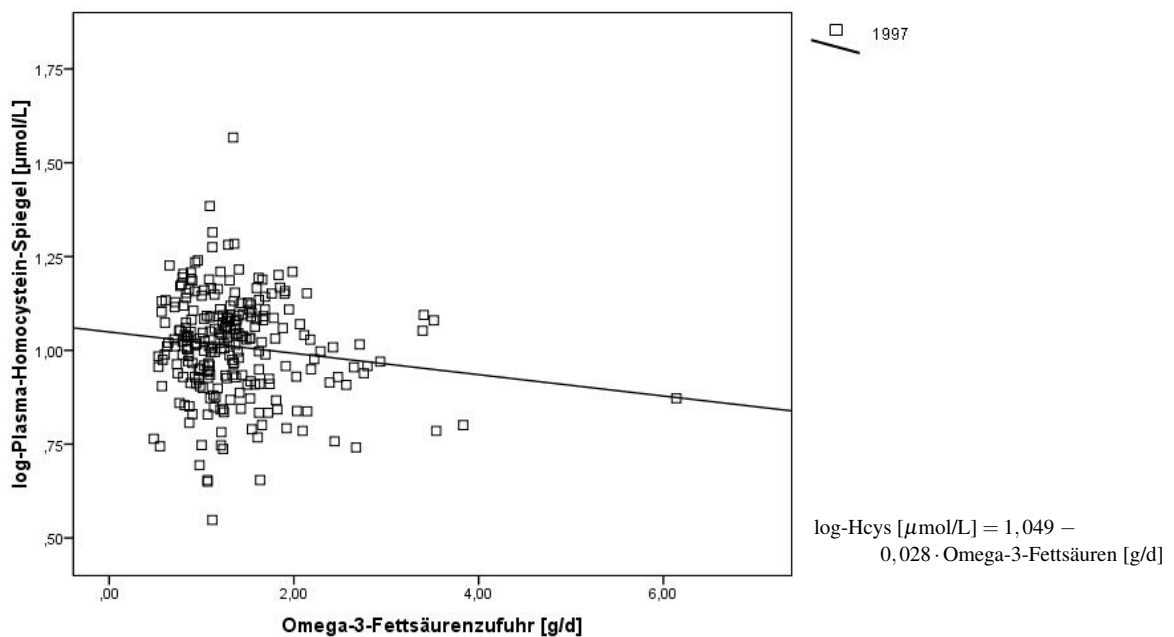


Abb. A.20: Einfluss der Omega-3-Fettsäurezufuhr auf den Hcys im Untersuchungsjahr 1997 (Messwerte und Regressionsgerade)

Regressionsgleichungen zum Einfluss der Hormoneinnahme auf den log-Hcys:

1997: $\log\text{-Hcys } [\mu\text{mol/L}] = 1,018 - 0,049 \cdot \text{Hormone [nein} = 0, \text{ja} = 1]$

1998: $\log\text{-Hcys } [\mu\text{mol/L}] = 0,912 - 0,047 \cdot \text{Hormone [nein} = 0, \text{ja} = 1]$

2002: $\log\text{-Hcys } [\mu\text{mol/L}] = 0,992 - 0,045 \cdot \text{Hormone [nein} = 0, \text{ja} = 1]$

Regressionsgleichungen zum Einfluss der B-Vitamin-Supplement-Einnahme auf den log-Hcys:

1997: $\log\text{-Hcys } [\mu\text{mol/L}] = 1,021 - 0,071 \cdot \text{B-Vitamine [nein} = 0, \text{ja} = 1]$

1998: $\log\text{-Hcys } [\mu\text{mol/L}] = 0,910 - 0,047 \cdot \text{B-Vitamine [nein} = 0, \text{ja} = 1]$

2002: $\log\text{-Hcys } [\mu\text{mol/L}] = 0,997 - 0,071 \cdot \text{B-Vitamine [nein} = 0, \text{ja} = 1]$

Regressionsgleichungen zum Einfluss der Vitamin-C-Supplement-Einnahme auf den log-Hcys:

1997: $\log\text{-Hcys } [\mu\text{mol/L}] = 1,028 - 0,059 \cdot \text{Vitamin C [nein} = 0, \text{ja} = 1]$

1998: $\log\text{-Hcys } [\mu\text{mol/L}] = 0,916 - 0,048 \cdot \text{Vitamin C [nein} = 0, \text{ja} = 1]$

2002: $\log\text{-Hcys } [\mu\text{mol/L}] = 1,000 - 0,061 \cdot \text{Vitamin C [nein} = 0, \text{ja} = 1]$

Regressionsgleichungen zum Einfluss der Vitamin-E-Supplement-Einnahme auf den log-Hcys:

1997: $\log\text{-Hcys } [\mu\text{mol/L}] = 1,031 - 0,072 \cdot \text{Vitamin E [nein} = 0, \text{ja} = 1]$

1998: $\log\text{-Hcys } [\mu\text{mol/L}] = 0,917 - 0,046 \cdot \text{Vitamin E [nein} = 0, \text{ja} = 1]$

2002: $\log\text{-Hcys } [\mu\text{mol/L}] = 0,998 - 0,046 \cdot \text{Vitamin E [nein} = 0, \text{ja} = 1]$

Regressionsgleichungen zum Einfluss der β -Carotin-Supplement-Einnahme auf den log-Hcys:

1997: $\log\text{-Hcys } [\mu\text{mol/L}] = 1,015 - 0,077 \cdot \beta\text{-Carotin [nein} = 0, \text{ja} = 1]$

1998: $\log\text{-Hcys } [\mu\text{mol/L}] = 0,908 - 0,081 \cdot \beta\text{-Carotin [nein} = 0, \text{ja} = 1]$

Regressionsgleichungen zum Einfluss der Selen-Supplement-Einnahme auf den log-Hcys:

1996: $\log\text{-Hcys } [\mu\text{mol/L}] = 0,993 - 0,100 \cdot \text{Selen [nein} = 0, \text{ja} = 1]$

1997: $\log\text{-Hcys } [\mu\text{mol/L}] = 1,018 - 0,088 \cdot \text{Selen [nein} = 0, \text{ja} = 1]$

Regressionsgleichungen zum Einfluss der Multivitamin-Supplement-Einnahme auf den log-Hcys:

1997: $\log\text{-Hcys } [\mu\text{mol/L}] = 1,024 - 0,056 \cdot \text{Multivitamine [nein} = 0, \text{ja} = 1]$

1998: $\log\text{-Hcys } [\mu\text{mol/L}] = 0,912 - 0,038 \cdot \text{Multivitamine [nein} = 0, \text{ja} = 1]$

2002: $\log\text{-Hcys } [\mu\text{mol/L}] = 0,997 - 0,053 \cdot \text{Multivitamine [nein} = 0, \text{ja} = 1]$

Tab. A.4: Homocystein-Spiegel ($\mu\text{mol/L}$) in den fünf Untersuchungsjahren im Kollektiv für die longitudinale Analyse (Median, 5-95er Perzentile)

Jahr	Frauen (n = 137)	Männer (n = 63)	Gesamt (n = 200)
1996	9,0 (4,8-18,2)	10,1 (4,6-27,4)	9,2 (4,7-20,5)
1997	10,3 (5,6-17,5)	11,1 (7,1-16,5)	10,7 (6,0-17,0)
1998	7,7 (5,1-13,4)	8,31 (5,2-12,8)	7,8 (5,2-13,0)
2002	9,6 (6,5-16,9)	10,6 (6,6-17,3)	9,9 (6,5-17,0)
2006	10,2 (6,4-16,5)	10,8 (6,5-18,9)	10,7 (6,5-17,5)

Einfluss des Vitamin-C-Spiegels und der β -Carotin-Zufuhr im Altersverlauf über drei Messzeitpunkte (1997, 2002 und 2006) (Kapitel 5.5)

Tab. A.5: Einfluss des Vitamin-C-Spiegels auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf (drei Messzeitpunkte; $n = 215$; 152 Frauen, 63 Männer)²

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,610	0,267	2,28	0,023
Alter (<i>J</i>)	0,007	0,004	1,77	0,077
Vitamin C ($\mu\text{mol/L}$)	0,001	0,004	0,41	0,681
Alter \times Vitamin C	$-3,4 \cdot 10^{-5}$	$4,8 \cdot 10^{-5}$	-0,702	0,483

SE = Standardfehler; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnis der Analyse mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, analysiert mit SPSS 20.0

Tab. A.6: Einfluss der β -Carotin-Zufuhr auf den Hcys¹ ($\mu\text{mol/L}$) im Altersverlauf (drei Messzeitpunkte; $n = 215$; 152 Frauen, 63 Männer)²

	<i>Schätzwert</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Konstante	0,496	0,129	3,86	< 0,001
Alter (<i>J</i>)	0,008	0,002	4,21	< 0,001
β -Carotin (<i>mg/d</i>)	0,068	0,030	2,25	0,025
Alter \times β -Carotin	-0,001	$4,2 \cdot 10^{-4}$	-2,53	0,012

SE = Standardfehler; *t* = Testwert aus *t*-Test

¹Variable wurde logarithmisch transformiert

²Ergebnis der Analyse mit linearen gemischten Modellen mit Messwiederholung, analysiert mit SPSS 20.0

Einfluss des Serum-Kreatinins auf den log-Hcys im Altersverlauf

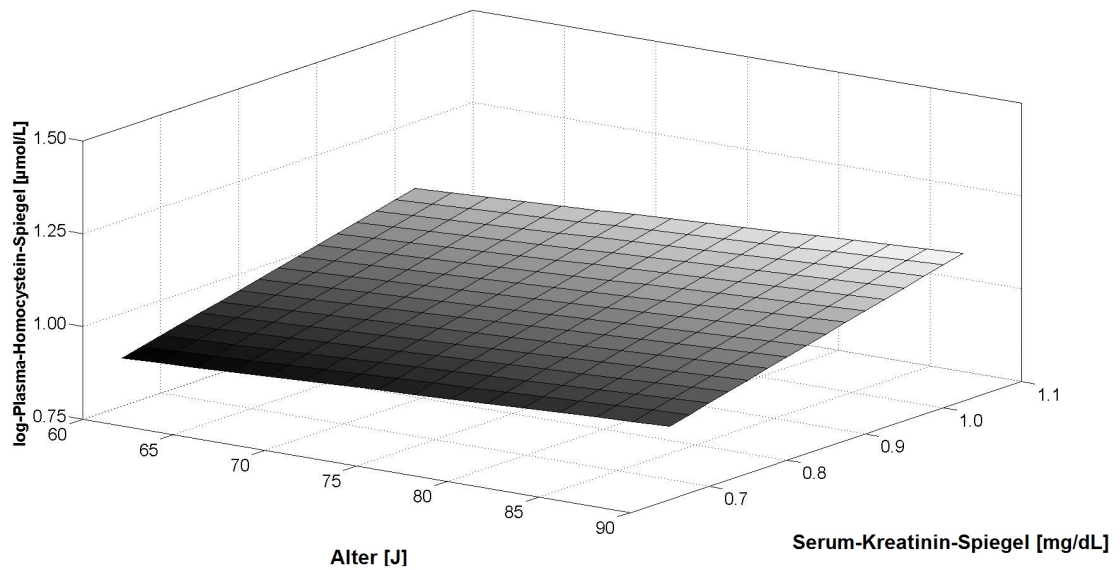


Abb. A.21: Einfluss des Serum-Kreatinins auf den Hcys im Altersverlauf

$$\log\text{-Hcys} [\mu\text{mol/L}] = 0,579 + 0,002 \cdot \text{Alter [J]} + 0,233 \cdot \text{Kreatinin [mg/dL]} + 0,0004 \cdot \text{Alter [J]} \cdot \text{Kreatinin [mg/dL]}$$

Tab. A.7: Einteilung Erwachsener nach BMI
(kg/m^2) (WHO 2011)

Kategorie	BMI
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht	25,0 – 29,9
Adipositas Grad I	30,0 – 34,9
Adipositas Grad II	35,0 – 39,9
Adipositas Grad III	> 40,0

BMI = Body Mass Index

Tab. A.8: Grenzwerte für einen adäquaten Versorgungsstatus mit den aufgeführten Vitaminen und Selen

Vitamin	Grenzwert	Quellenverweis
Vitamin B ₆ (PLP) im Plasma	> 30 nmol/L	MacKey et al. 2006
Vitamin B ₁₂ im Serum	> 148 pmol/L; evtl. > 258 pmol/L bei älteren Menschen ¹	Carmel 2011; Lindenbaum et al. 1994
Folat im Serum	> 7 nmol/L	Institute of Medicine, Food and Nutrition Board 1998
Vitamin C im Plasma	> 23 μmol/L	Levine et al. 2006
Vitamin E (α-Tocopherol) im Plasma	> 12 μmol/L	Traber 2006
β-Carotin im Plasma	> 0,4 μmol/L ²	Biesalski et al. 1997
Selen im Plasma	> 0,25 μmol/L (Prävention der Keshan-Krankheit); > 0,82 μmol/L (optimale Aktivität der Iodthyronin-5'-deiodinasen); > 1,00 – 1,20 μmol/L (maximale Aktivität der Glutathionperoxidase, Selenoprotein P); > 1,50 μmol/L (präventiv bei einigen Krebsarten) ³	Thomson 2004

¹Bei niedrigeren Konzentrationen waren die Homocysteinwerte im Plasma zum Teil deutlich erhöht (Lindenbaum et al. 1994).

²lipidkorrigiert

³Allgemeingültige Grenzwerte wurden für den Plasma-Selen-Spiegel noch nicht gesetzt, da, je nach geographischer Lokalisation, sehr große Unterschiede bei den Blut-Selen-Spiegeln bestehen Thomson 2004.

Tab. A.9: Grenzwerte für Serum-Kreatinin und eGFR als Marker für eine chronische Niereninsuffizienz

Nierenfunktionsmarker	Grenzwert	Quellenverweis
Kreatinin im Serum	Frauen: > 1,0 mg/dL Männer: > 1,2 mg/dL	Guder und Nolte 2005
eGFR nach MDRD	< 60 mL/min/1,73 m ²	Elshorbagy et al. 2007

Tab. A.10: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr für Erwachsene von 65 Jahren und älter (DGE 2000)

Nährstoff	Referenzwert	
	Frauen	Männer
Vitamin B ₆ (mg/d) ¹	1,2	1,4
Vitamin B ₁₂ (µg/d) ¹	3,0	
Folat (µg/d) ^{1,2}	400	
Riboflavin (mg/d) ¹	1,2	
Vitamin C (mg/d) ¹	100	
Vitamin E (mg/d) ^{2,3}	11	12
β-Carotin (mg/d) ³	2-4	
Ballaststoffe (g/d) ⁴	30	
Omega-3-Fettsäuren (% der Energie) ³	0,5	
Methionin + Cystein (mg/g Protein)	25 ⁵	

¹Empfehlung²Äquivalent³Schätzwert⁴Richtwert⁵Quelle: Institute of Medicine, Food and Nutrition Board 2005

Tab. A.11: Beschreibung der Kollektive der Vergleichsstudien in der Diskussion

Quellenverweis	Beschreibung der Studie	Werte der Probanden
Barnabei et al. 1999	USA, randomisierte Studie, 103 gesunde postmenopausale Frauen, 55,4 – 56,3 Jahre (MW)	Hcys: 9,05 – 9,99 $\mu\text{mol/L}$ (MW)
Bayés et al. 2001	Spanien, Interventionsstudie, 16 Hämodialyse-Patienten, 54,3 Jahre (MW)	Basis-Hcys: 36 $\mu\text{mol/L}$, Basis-Vitamin-E: 23,6 $\mu\text{mol/L}$ (Werte sind MW)
Breilmann et al. 2010	GISELA Studie, Querschnittsanalyse, 184 gesunde Probanden, 74,6 Jahre (MW)	Hcys: 10,9 $\mu\text{mol/L}$, Serum-Folat: 29,6 nmol/L, Plasma-Vitamin-C: 80,5 $\mu\text{mol/L}$ (Werte sind MW)
Brude et al. 1999	Norwegen, randomisierte Doppelblindstudie, 42 männliche Raucher mit Hyperlipidämie, 48 Jahre (Median)	Hcys: 10,4 $\mu\text{mol/L}$, Serum-Folat: 12,1 nmol/L, Serum-Vitamin-E: 46 $\mu\text{mol/L}$, Serum- β -Carotin: 0,29 $\mu\text{mol/L}$, Vitamin-C-Zufuhr: 109 mg/d, β -Carotin-Zufuhr: 2,6 mg/d, Omega-3-Fettsäuren in Phospholipiden: 113 mg/L, Omega-3-Fettsäurenzufuhr: 2,3 g/d (Werte sind Mediane)
Cafolla et al. 2002	Italien, randomisierte kontrollierte Studie, 100 Probanden (Raucher), 36,5 – 41,0 Jahre (Mediane)	Basis-Hcys: 9,8 – 11,9 $\mu\text{mol/L}$, Basis-Serum-Folat: 7,8 – 9,3 nmol/L (Werte sind Mediane)
Cascalheira et al. 2008	Portugal, Querschnittstudie, 60 gesunde Probanden, 64 Jahre (MW)	Hcys: 10,0 $\mu\text{mol/L}$, Serum-Folat: 22 nmol/L, Serum-Vitamin-C: 92 $\mu\text{mol/L}$ (Werte sind MW)
Chuang et al. 2006	USA, randomisierte Studie, 34 gesunde Probanden, 38,0 bzw. 39,3 Jahre (MW)	Basis-Hcys: 7,81 $\mu\text{mol/L}$, Plasma-Folat: 36,8 nmol/L (Werte sind MW)
Clarke et al. 1998	UK, Querschnittstudie, 96 gesunde Probanden, 65 – 74 Jahre (Spanne)	Hcys: 10,4 $\mu\text{mol/L}$, Plasma-Folat: 23 nmol/L, Plasma-Vitamin-B ₁₂ : 224 pmol/L (Werte sind MW)
Eussen et al. 2005	Niederlande, randomisierte Doppelblindstudie, 117 gesunde Probanden, 80 Jahre (Median)	Basis-Hcys: 14,5 $\mu\text{mol/L}$, Basis-Serum-Vitamin-B ₁₂ : 208 pmol/L (Werte sind Mediane)
Floegel et al. 2011	USA, Querschnittstudie, 8335 gesunde Probanden, 46,1 Jahre (MW)	Hcys: 8,61 $\mu\text{mol/L}$ (MW), Vitamin-C-Zufuhr: 11,7 – 228,1 mg/d, Vitamin-E-Zufuhr: 2,2 – 12,2 mg/d (Werte sind je niedrigstes und höchstes Quintil)

wird auf der folgenden Seite fortgesetzt

Quellenverweis	Beschreibung der Studie	Werte der Probanden
Ganji und Kafai 2003	USA, Querschnittsstudie, 6545 gesunde Probanden, 44 Jahre (MW)	Hcys: 9,0 bzw. 10,9 $\mu\text{mol/L}$, Serum-Kreatinin: 1,4 bzw. 1,1 mg/dL (106,2 bzw. 86,0 $\mu\text{mol/L}$), Serum-Folat: 13,8 bzw. 16,1 nmol/L, Serum-Vitamin-B ₁₂ : 373,3 bzw. 463,6 pmol/L (Werte sind MW)
Ganji und Kafai 2004	USA, Querschnittsstudie, 5996 gesunde Probanden, 38,4 bzw. 41,1 Jahre (MW)	Hcys: 9,0 – 10,6 $\mu\text{mol/L}$, Riboflavinzufuhr: 1,4 bzw. 2,2 mg/d (Werte sind MW)
Hao et al. 2008	China, randomisierte Doppelblindstudie, 1108 gesunde Frauen, 31 Jahre (MW)	Basis-Hcys: 7,0 – 7,4 $\mu\text{mol/L}$, Basis-Plasma-Folat: 8,5 – 10,0 nmol/L (Werte sind MW)
Hernanz et al. 2000	Spanien, Querschnittsstudie, 70 gesunde Probanden, 28 bzw. 72 Jahre (MW)	Hcys: 8,6 bzw. 11,4 $\mu\text{mol/L}$, Plasma-Vitamin-E: 27,7 bzw. 21,2 $\mu\text{mol/L}$ (Werte sind MW)
Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration 2005	UK, Metaanalyse, 2596 Probanden, 17 – 92 Jahre (Spanne)	Basis-Hcys: 10,5 $\mu\text{mol/L}$, Basis-Plasma-Folat: 14,2 nmol/L (Werte sind Mediane)
Homocysteine Studies Collaboration 2002	Metaanalyse mit 30 prospektiven oder retrospektiven Studien, 5075 Probanden mit ischämischer Herzerkrankung und 1113 Probanden mit Schlaganfall, 56 Jahre (MW)	Hcys: 11,8 $\mu\text{mol/L}$ (MW)
Hsu et al. 2005	Taiwan, randomisierte Studie, 140 Frauen (mit und ohne Hysterektomie), 47 – 58 Jahre (MW)	Hcys: 7,9 – 8,2 $\mu\text{mol/L}$ (MW)
Huang et al. 2003	Taiwan, Querschnittsstudie, 69 gesunde Probanden, 22,9 bzw. 28,9 Jahre (MW)	Hcys: 9,8 bzw. 13,2 $\mu\text{mol/L}$, Plasma-Folat: 19,6 bzw. 28,5 nmol/L, Plasma-Vitamin-B ₁₂ : 191,8 bzw. 310,9 pmol/L, Plasma-PLP: 58,5 bzw. 85,9 nmol/L, Vitamin-B ₆ -Zufuhr: 0,94 bzw. 1,05 mg/d, Ballaststoffzufuhr: 10,5 bzw. 19,2 g/d (Werte sind MW)
Jacques et al. 2001	USA, Querschnittsstudie, 1960 gesunde Probanden, 28 – 82 Jahre (Spanne)	Hcys: 8,8 bzw. 10,3 $\mu\text{mol/L}$ (MW), Plasma-Folat: < 6,9 bis > 24,0 nmol/L, Methioninzufuhr: < 1,24 bis > 2,28 g/d (je Kategorien)

wird auf der folgenden Seite fortgesetzt

Quellenverweis	Beschreibung der Studie	Werte der Probanden
Koehler et al. 2001	USA, Querschnittsstudie, 278 gesunde Probanden, 66 – 94 Jahre (Spanne)	Hcys: 9,28 $\mu\text{mol/L}$, Serum-Kreatinin: 1,1 mg/dL (96,5 $\mu\text{mol/L}$), Serum-Folat: 33,5 nmol/L, Serum-Vitamin-B ₁₂ : 354 pmol/L, Folatzufuhr: 191 $\mu\text{g/d}$, Vitamin-B ₆ -Zufuhr: 1,56 mg/d (Werte sind MW oder Mediane)
Konstantinova et al. 2007	Norwegen, Querschnittsstudie, 5812 gesunde Probanden, 47 – 49 und 71 – 74 Jahre (Spanne)	Hcys: 10,1 bzw. 11,2 $\mu\text{mol/L}$, Serum-Folat: 7,7 bzw. 10,6 nmol/L, Vitamin-B ₁₂ -Zufuhr: 6,6 bzw. 7,0 $\mu\text{g/d}$, Vitamin-B ₆ -Zufuhr: 1,4 bzw. 1,9 mg/d, Riboflavinzufuhr: 1,6 bzw. 2,2 mg/d, Vitamin-C-Zufuhr: 149 bzw. 185 mg/d, α -Tocopherol-Zufuhr: 10,1 bzw. 15,7 mg/d, β -Carotin-Zufuhr: 5,2 bzw. 5,9 mg/d, Ballaststoffzufuhr: 23 bzw. 25 g/d (Werte sind MW)
Krajcovicova-Kudlackova et al. 2002	Slowakei, Querschnittsstudie, 265 gesunde Probanden, 19 – 60 Jahre (Spanne)	Hcys: 9,61 bzw. 9,92 $\mu\text{mol/L}$, Plasma-Vitamin-C: 30,6 bzw. 32,7 $\mu\text{mol/L}$ (Werte sind MW)
Mansoor et al. 2000	Norwegen/Schweden, Fall-Kontroll-Studie, 130 Probanden (mit peripherer Gefäßerkrankung und Kontrollprobanden), 45,8 – 50,7 Jahre (MW)	Hcys: 11,9 bzw. 17,0 $\mu\text{mol/L}$, Serum-Folat: 29,4 bzw. 40,1 nmol/L, Plasma- α -Tocopherol: 30,3 bzw. 35,4 $\mu\text{mol/L}$, Plasma- β -Carotin: 0,4 bzw. 0,6 $\mu\text{mol/L}$ (Werte sind MW)
Marengoni et al. 2004	Italien, Querschnittsstudie, 214 geriatrische Probanden im Krankenhaus, 80,2 Jahre (MW)	Hcys: 18,4 $\mu\text{mol/L}$, Serum-Kreatinin: 1,3 mg/dL, Serum-Folat: 12,1 nmol/L, Serum-Vitamin-B ₁₂ : 290,8 pmol/L (Werte sind MW)
McAnulty et al. 2005	USA, randomisierte Studie, 38 Hochleistungssportler, 35,2 bzw. 39,2 Jahre (MW)	keine genaueren Angaben zu Hcys bzw. Plasma- α -Tocopherol
McKinley et al. 2002	Irland, randomisierte Doppelblindstudie, 46 Probanden mit suboptimalem Riboflavinstatus, 66,9 bzw. 69,9 Jahre (MW)	Hcys: 12 $\mu\text{mol/L}$, Serum-Folat: 14,6 bzw. 17,4 nmol/L (Werte sind MW)
Mennen et al. 2002	Frankreich, Querschnittsstudie, 2070 gesunde Probanden, 35 – 60 Jahre (Spanne)	Hcys: 8,74 bzw. 10,82 $\mu\text{mol/L}$, PLP-Spiegel: 54,7 bzw. 59,0 nmol/L (Werte sind MW)
Menon et al. 2005	USA, randomisierte kontrollierte Studie, 804 nierenkranke Probanden, 48,4 – 52,8 Jahre (MW)	Hcys: 12,5 – 22,1 $\mu\text{mol/L}$, Serum-Folat: 16,1 – 34,2 nmol/L, eGFR: 18,4 – 41,4 mL/min/1,73 m ² , Serum-Kreatinin: 1,7 – 3,5 mg/dL (Werte sind MW)

wird auf der folgenden Seite fortgesetzt

Quellenverweis	Beschreibung der Studie	Werte der Probanden
Nurk et al. 2004	Norwegen, Längzeitstudie, 7031 gesunde Probanden, 41 – 42 und 65 – 67 Jahre (MW)	Hcys (Senioren): 10,6 bzw. 11,9 $\mu\text{mol/L}$, Plasma-Folat (Senioren): 6,8 bzw. 7,8 nmol/L (Werte sind MW)
P��rier et al. 2007	Frankreich, Kohortenstudie, 671 gesunde Frauen, 62,2 Jahre (MW)	Hcys: 10,41 bzw. 11,49 $\mu\text{mol/L}$, Serum-Kreatinin: 0,95 mg/dL (Werte sind MW)
Racek et al. 2005	Tschechien, randomisierte Studie, 100 Probanden mit Hyperhomocysteinämie, 55,7 – 59,0 Jahre (MW)	Hcys: 15,3 – 17,2 $\mu\text{mol/L}$, Folat in Erythrozyten: 252 – 268 $\mu\text{g/L}$ (Werte sind MW)
Saw et al. 2001	China, Querschnittstudie, 486 gesunde Probanden, 45 – 74 Jahre (geometrische Mittel)	Hcys: 8,2 – 12,8 $\mu\text{mol/L}$, Serum-Vitamin-B ₆ : 28,0 – 36,8 nmol/L (Werte sind geometrische Mittel)
Seo et al. 2010	Korea, Fall-Kontroll-Studie, 192 männliche Probanden (Atherosklerose-Patienten und Kontrollprobanden), 42,4 bzw. 56,2 Jahre (MW)	Hcys: 11,19 bzw. 12,98 $\mu\text{mol/L}$, Serum-Folat: 15,0 bzw. 17,5 nmol/L , Vitamin-C-Zufuhr: 93,9 bzw. 124,1 mg/d , Vitamin-E-Zufuhr: 12,7 bzw. 13,8 mg/d , β -Carotin-Zufuhr: 4,3 bzw. 4,8 mg/d (Werte sind MW)
Smolders et al. 2004	Niederlande, randomisierte kontrollierte Studie, 25 gesunde postmenopausale Frauen, 56 Jahre (MW)	Hcys: 11,1 – 11,8 $\mu\text{mol/L}$ (MW)
Stabler et al. 2006	USA, nicht randomisierte Studie, 149 gesunde Probanden, 76,3 Jahre (MW)	Basis-Hcys: 10,7 $\mu\text{mol/L}$, Basis-Serum-Vitamin-B ₁₂ : 365 pmol/L (Werte sind MW)
Stott et al. 2005	UK, randomisierte kontrollierte Doppelblindstudie, 185 Probanden mit ischämischer Gefäßerkrankung, 72,9 – 76,5 Jahre (MW)	Basis-Hcys: 14,9 – 18,8 $\mu\text{mol/L}$, Basis-Serum-Vitamin-B ₁₂ : 245 – 291 pmol/L , Basis-Serum-PLP-Spiegel: 31,0 – 47,2 nmol/L (Werte sind MW)
Tutuncu et al. 2005	Türkei, randomisierte klinische Studie, 80 gesunde postmenopausale Frauen, 47,8 – 50,75 Jahre (MW)	Hcys: 10,1 – 12,2 $\mu\text{mol/L}$ (MW)
van Oort et al. 2003	Niederlande, randomisierte Doppelblindstudie, 316 gesunde Probanden, 50 – 75 Jahre (Spanne)	Basis-Hcys: 10,9 – 12,0 $\mu\text{mol/L}$, Basis-Serum-Folat: 12,0 – 13,8 nmol/L (Werte sind MW)
Wolters et al. 2003	Deutschland, Querschnittstudie, 178 gesunde Frauen, 60 – 70 Jahre (Spanne)	Hcys: 9,88 $\mu\text{mol/L}$, Serum-Folat: 20,1 nmol/L , Serum-Vitamin-B ₁₂ : 290 pmol/L , Riboflavinzufuhr: 1,77 mg/d (Werte sind MW)

wird auf der folgenden Seite fortgesetzt

Quellenverweis	Beschreibung der Studie	Werte der Probanden
Woodside et al. 1998	Nordirland, randomisierte Doppelblindstudie, 509 gesunde Männer, 30 – 49 Jahre (Spanne)	Basis-Hcys: 8,78 – 10,30 $\mu\text{mol/L}$, Basis-Serum-Folat: 9,50 – 11,86 nmol/L , Basis-Serum-Vitamin-C: 18,2 – 22,9 $\mu\text{mol/L}$, Basis-Serum- α -Tocopherol (lipidstandardisiert): 26,4 – 28,8 $\mu\text{mol/L}$, Basis-Serum- β -Carotin: 0,170 – 0,210 $\mu\text{mol/L}$ (Werte sind geometrische Mittel)
Yoshino et al. 2010	Japan, Querschnittsstudie, 579 gesunde Probanden, 38 – 69 Jahre (Spanne)	Hcys: 9,1 $\mu\text{mol/L}$, Serum-Folat: 17 nmol/L , Serum-Vitamin-B ₆ : 67,9 nmol/L , Vitamin-B ₆ -Zufuhr: 1,3 mg/d (Werte sind Mediane)

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich ganz besonders bei Frau Prof. Neuhäuser-Berthold für die Bereitstellung meines Promotionsthemas und die gute Betreuung sowie die stets wertvolle Beratung und Unterstützung während der Durchführung und Erstellung meiner Arbeit bedanken.

Des Weiteren danke ich ganz herzlich Herrn Prof. Krawinkel für die Übernahme des zweiten Gutachtens.

Gerne denke ich an die Zeit am Institut zurück und möchte mich an dieser Stelle bei allen Kollegen und Kolleginnen, allen voran bei Birgit, für die gute Zusammenarbeit und die schöne gemeinsame Zeit bedanken. Insbesondere sei hier meine Kollegin und Freundin Christiane erwähnt, mit der ich viele produktive Diskussionen geführt habe. Zudem hat sie mir immer wieder Mut gemacht und war so nett, mein Manuskript kritisch zu lesen.

Vielen Dank auch an Herrn Dr. Pons-Kühnemann für die kompetente statistische Beratung und an Herrn Dr. Hinchliffe für die Unterstützung bei der Bestimmung von Vitamin B₁₂ und Folat in den Laboratorien des Strahlencentrums.

Mein besonderer Dank gilt auch dir, lieber Sebastian, für den Rückhalt und die immerwährende Unterstützung während der gesamten Zeit der Erstellung der Arbeit. Insbesondere möchte ich dir für die technische Hilfe beim Schreiben und für das Korrekturlesen des Manuskripts danken.

Ebenso möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern, meinem Bruder Norbert und meiner Freundin Sabine für die sorgfältige Durchsicht des Manuskripts bedanken. Meiner Familie danke ich zudem für die verlässliche Unterstützung während meines Studiums und meiner Promotionszeit.

Zu guter Letzt möchte ich auch euch, Jakob und Matilda, für eure Geduld während des Schreibens des Manuskripts danken.

Veröffentlichungen

Schneider K, Forchmann K, Friedrichs K, Haas EM, Interthal M, Jänicke K, Kühn T, Mergler B, Mertens E, Raehse J, Schrüffer Y, Seelinger N, Sölch K, Weissenborn C, Hoffmann I
Honigkonsum in Deutschland – Einflussfaktoren und Auswirkungen in ihrer Vernetzung
54. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft der Bieneninstitute, Veitshöchheim, 2007

Edelmann-Schäfer B, Raehse J, Schwarzpaul S, Lührmann P, Neuhäuser-Berthold M
Hauptquellen der Energie- und Mineralstoffzufuhr von Giessener Senioren
Proc Germ Nutr Soc 2008, 12: 56

Raehse J, Edelmann-Schäfer B, Schwarzpaul S, Lührmann P, Neuhäuser-Berthold M
Hauptquellen der Vitaminzufuhr von Giessener Senioren
Proc Germ Nutr Soc 2008, 12: 57

Schneider K, Forchmann K, Friedrichs K, Haas EM, Interthal M, Jänicke K, Kühn T, Mergler B, Mertens E, Raehse J, Schrüffer Y, Seelinger N, Sölch K, Weissenborn C, Hoffmann I
Honigkonsum in Deutschland – Einflussfaktoren und Auswirkungen in ihrer Vernetzung
Proc Germ Nutr Soc 2009, 13: 11

Raehse J, Edelmann-Schäfer B, Schwarzpaul S, Lührmann P, Neuhäuser-Berthold M
Quellen ausgewählter Vitamine und Mineralstoffe bei Senioren und jungen Erwachsenen im Vergleich
Proc Germ Nutr Soc 2009, 13: 41

Raehse J, Pons-Kühnemann J, Brunner C, Richter M, Edelmann-Schäfer B, Neuhäuser-Berthold M
Einfluss des Vitamin C-Spiegels im Plasma auf den Homocysteinspiegel von Senioren
Proc Germ Nutr Soc 2010, 14: 72

Brunner C, Edelmann-Schäfer B, Raehse J, Richter M, Neuhäuser-Berthold M
Veränderungen im Knochenstatus mittels quantitativem Ultraschall über einen Zeitraum von vier Jahren bei Gießener Senioren
Proc Germ Nutr Soc 2010, 14: 80

Richter M, Brunner C, Edelmann-Schäfer B, Raehse J, Neuhäuser-Berthold M

LDL-Cholesterol, Non-HDL-Cholesterol und andere atherogene Indices unterscheiden sich bei Gießener Senioren mit und ohne kardiovaskulären Erkrankungen nicht

Proc Germ Nutr Soc 2010, 14: 82

Breilmann J, Pons-Kühnemann J, Brunner C, Richter M, Neuhäuser-Berthold M

Effect of antioxidant vitamins on the plasma homocysteine level in a free-living elderly population

Ann Nutr Metab 2010, 57: 177–182

Brunner C, Breilmann J, Moon K, Neuhäuser-Berthold M

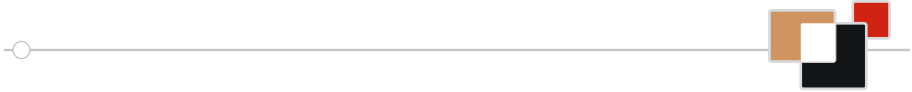
Vergleich von ausgeschiedenen Teilnehmern („Follow-up-Verluste“) der Gießener Senioren Langzeit Studie (GISELA) mit noch teilnehmenden Senioren

Proc Germ Nutr Soc 2012, 17: 22

Breilmann J, Brunner C, Neuhäuser-Berthold M

Einfluss des Selenpiegels im Plasma auf den Homocysteinspiegel von Senioren

Proc Germ Nutr Soc 2012, 17: 92



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6303-0



9 78 3 8359 6303 0