

Altersabhängige Veränderungen im Antioxidanzienstatus
von Teilnehmern der GISELA-Studie unter
Berücksichtigung ausgewählter Einflussfaktoren

Kilson Moon



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



édition scientifique
VVB LAUFFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

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

1. Auflage 2011

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 Author or the Publishers.

1st Edition 2011

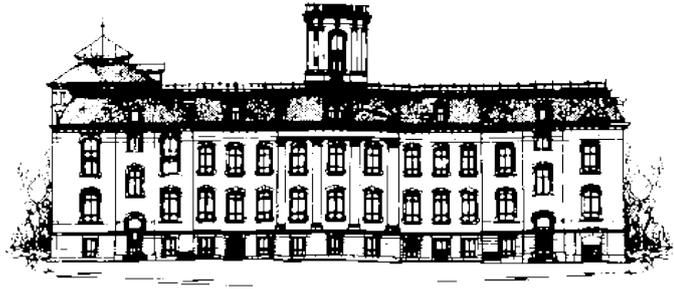
© 2011 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



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 Ernährungswissenschaften
Justus-Liebig-Universität Gießen

**Altersabhängige Veränderungen im Antioxidanzienstatus
von Teilnehmern der GISELA-Studie
unter Berücksichtigung ausgewählter Einflussfaktoren**

Eine Untersuchung im Rahmen
der Gießener Senioren Langzeitstudie (GISELA)

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

Kilson Moon

Gießen 2011

Dissertation im Fachbereich
Agrarwissenschaften, Ökotoxikologie und Umweltmanagement
der Justus-Liebig-Universität Gießen

05. Dezember 2011

Prüfungskommission

Vorsitzender: Prof. Dr. S. Hoy

1. Gutachterin: Prof. Dr. M. Neuhäuser-Berthold

2. Gutachter: Prof. Dr. U. Wenzel

Prüferin: Prof. Dr. I.-U. Leonhäuser

Prüfer: Prof. Dr. M. Krawinkel

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
2 Literaturübersicht	4
2.1 Freie Radikale und reaktive Sauerstoffspezies (ROS)	4
2.1.1 Superoxidanion ($\bullet\text{O}_2^-$)	5
2.1.2 Wasserstoffperoxid (H_2O_2)	6
2.1.3 Hydroxylradikal ($\bullet\text{OH}$)	7
2.2 Biologische Bedeutung von ROS	8
2.2.1 Lipidperoxidation	8
2.2.2 DNA-Schäden	9
2.2.3 Proteinmodifikationen	10
2.3 Oxidativer Stress und antioxidativer Schutz	11
2.3.1 Oxidativer Stress	11
2.3.2 Antioxidanzien	12
2.3.2.1 Nicht-enzymatische Antioxidanzien	12
2.3.2.2 Enzymatische Antioxidanzien	15
2.4 Freie Radikale-Theorie des Alterns (FRTA)	17
3 Untersuchungsmethoden	20
3.1 Gießener Senioren Langzeitstudie (GISELA)	20
3.2 Anthropometrische Daten	23
3.3 Daten zur Nährstoffzufuhr und zum Lebensmittelverzehr	24
3.4 Supplementeneinnahme, Bildungsniveau und Rauchverhalten	24
3.5 Bestimmung von Antioxidanzien	25

3.6	Statistische Auswertung	28
4	Ergebnisse	32
4.1	Nicht-enzymatische Antioxidanzien	32
4.1.1	Probandenauswahl	32
4.1.2	Beschreibung der Probanden	33
4.1.2.1	Alter	33
4.1.2.2	Bildungsniveau	33
4.1.2.3	Rauchverhalten	34
4.1.2.4	Anthropometrie	35
4.1.2.5	Zufuhrwerte von Antioxidanzien, Gemüse, Obst und Fleisch	37
4.1.2.6	Supplementation	38
4.1.2.7	Antioxidanzien-Plasmaspiegel	39
4.1.3	Einfluss des Alters auf die nicht-enzymatischen Antioxidanzien	40
4.1.4	Einfluss des Geschlechtes auf die nicht-enzymatischen Antioxidanzien	42
4.1.5	Einflussfaktoren	43
4.2	Enzymatische Antioxidanzien	47
4.2.1	Probandenauswahl	47
4.2.2	Beschreibung der Probanden	48
4.2.2.1	Alter	48
4.2.2.2	Bildungsniveau	48
4.2.2.3	Rauchverhalten	49
4.2.2.4	Anthropometrie	50
4.2.2.5	Cholesterinspiegel	51
4.2.2.6	Supplementation	52
4.2.2.7	Enzymaktivitäten	53
4.2.3	Einfluss des Alters auf die enzymatischen Antioxidanzien .	54
4.2.4	Einfluss des Geschlechtes auf die enzymatischen Antioxidanzien	55
4.2.5	Einflussfaktoren	56
5	Diskussion	60
5.1	Probanden	60

5.2	Altersabhängige Veränderungen des Antioxidanzienstatus	66
5.2.1	Nicht-enzymatische Antioxidanzien	66
5.2.2	Enzymatische Antioxidanzien	71
5.3	Gender-Effekt	77
5.3.1	Nicht-enzymatische Antioxidanzien	77
5.3.2	Enzymatische Antioxidanzien	79
5.4	BMI	82
5.4.1	Nicht-enzymatische Antioxidanzien	82
5.4.2	Enzymatische Antioxidanzien	84
5.5	Supplementation	85
5.5.1	Nicht-enzymatische Antioxidanzien	85
5.5.2	Enzymatische Antioxidanzien	87
5.6	Zufuhr von Antioxidanzien	89
5.7	Gesamtcholesterin	92
6	Schlussfolgerung	95
7	Zusammenfassung	100
8	Summary	103
	Literaturverzeichnis	105

Tabellenverzeichnis

3.1	Teilnahme der Probanden in den einzelnen Erhebungsjahren (absolute Anzahl)	22
4.1	Dauer der Studienteilnahme der GISELA-Probanden	32
4.2	Alter der Probanden getrennt nach Geschlecht (Mittelwert \pm SD) .	33
4.3	Höchster Schulabschluss der Probanden getrennt nach Geschlecht .	34
4.4	Rauchverhalten der Probanden getrennt nach Geschlecht	34
4.5	Anthropometrische Daten der Probanden bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht (Mittelwert \pm SD)	35
4.6	BMI-Klasse der Probanden bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht (Mittelwert \pm SD)	35
4.7	Altersabhängige Veränderung des BMI der Probanden getrennt nach Geschlecht (lineares gemischtes Modell, Schätzwert \pm SE)	36
4.8	Zufuhrwerte von Antioxidanzien, Gemüse, Obst und Fleisch der Probanden bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht (Mittelwert \pm SD)	37
4.9	Altersabhängige Veränderung der Zufuhrmengen von Antioxidan- zien, Gemüse, Obst und Fleisch der Probanden getrennt nach Geschlecht (lineares gemischtes Modell, Schätzwert \pm SE)	38
4.10	Anteil der Supplemente einnehmenden Probanden bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht	39
4.11	Plasmakonzentrationen der nicht-enzymatischen Antioxidanzien bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht (Mittelwert \pm SD) . . .	39
4.12	Altersabhängige Veränderung der Antioxidanzien-Plasmaspiegel der Probanden getrennt nach Geschlecht (lineares gemischtes Modell, Schätzwert \pm SE)	41

4.13 Vergleich der Antioxidanzien-Plasmaspiegel der Probanden zwischen den Geschlechtern (lineares gemischtes Modell, Schätzwert \pm SE)	42
4.14 Altersabhängige Veränderung der Antioxidanzien-Plasmaspiegel mit Berücksichtigung der Einflussfaktoren bei den Frauen (lineares gemischtes Modell, Schätzwert \pm SE)	44
4.15 Altersabhängige Veränderung der Antioxidanzien-Plasmaspiegel mit Berücksichtigung der Einflussfaktoren bei den Männern (lineares gemischtes Modell, Schätzwert \pm SE)	46
4.16 Dauer der Studienteilnahme der GISELA-Probanden	47
4.17 Alter der Probanden getrennt nach Geschlecht (Mittelwert \pm SD) .	48
4.18 Höchster Schulabschluss der Probanden getrennt nach Geschlecht .	49
4.19 Rauchverhalten der Probanden getrennt nach Geschlecht	49
4.20 Anthropometrische Daten der Probanden bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht (Mittelwert \pm SD)	50
4.21 BMI-Klasse der Probanden bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht (Mittelwert \pm SD)	50
4.22 Altersabhängige Veränderung des BMI der Probanden getrennt nach Geschlecht (lineares gemischtes Modell, Schätzwert \pm SE)	51
4.23 Blutcholesterinspiegel der Probanden bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht (Mittelwert \pm SD)	51
4.24 Altersabhängige Veränderung der Blutcholesterinspiegel der Probanden getrennt nach Geschlecht (lineares gemischtes Modell, Schätzwert \pm SE)	52
4.25 Anteil der Supplemente einnehmenden Probanden bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht	53
4.26 Antioxidanzien-Enzymaktivitäten und Hämoglobinspiegel der Probanden bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht (Mittelwert \pm SD)	53
4.27 Altersabhängige Veränderung der Antioxidanzien-Enzymaktivitäten in den Erythrozyten der Probanden getrennt nach Geschlecht (lineares gemischtes Modell, Schätzwert \pm SE)	54
4.28 Vergleich der Antioxidanzien-Enzymaktivitäten der Probanden zwischen den Geschlechtern (lineares gemischtes Modell, Schätzwert \pm SE)	55

4.29	Altersabhängige Veränderung der Antioxidanzien-Enzymaktivitäten in den Erythrozyten mit Berücksichtigung der Einflussfaktoren bei den Frauen (lineares gemischtes Modell, Schätzwert \pm SE)	57
4.30	Altersabhängige Veränderung der Antioxidanzien-Enzymaktivitäten in den Erythrozyten mit Berücksichtigung der Einflussfaktoren bei den Männern (lineares gemischtes Modell, Schätzwert \pm SE)	59
5.1	Geschlechtsverteilung der 60-79jährigen Personen in Deutschland (nach Statistischem Bundesamt 2008, Stand 31.12.2008)	61
5.2	Anthropometrische Daten des BGS 1998 und der NVS II getrennt nach Altersgruppen (nach Bergmann und Mensink 1999, Max Rubner-Institut 2008)	62
5.3	Verteilung (%) der über 64jährigen Frauen und Männer in Deutschland anhand des höchsten Schulabschlusses (nach Statistischem Bundesamt 2008)	63
5.4	Raucheranteil (%) der Frauen und Männer des BGS 1998 und des Mikrozensus 2005 getrennt nach Altersgruppen (nach Bergmann und Mensink 1999, Statistisches Bundesamt 2006)	64
5.5	Vergleich der mittleren nicht-enzymatischen Antioxidanzien-Plasmaspiegel der GISELA-Probanden mit der VERA-Studie und dem NHANES III	65
5.6	Überblick über Ergebnisse von Aktivitäten antioxidativer Enzyme, unter Verwendung unterschiedlicher Bestimmungsmethoden	74
5.7	Vergleich der mittleren Zufuhr von Vitamin C, β -Carotin und Vitamin E der GISELA-Probanden mit der DGE-Empfehlung (bei Studieneintritt, getrennt nach Geschlecht)	89
5.8	Vergleich der mittleren Cholesterinspiegel der GISELA-Probanden mit dem BGS 1998, getrennt nach Geschlecht und Altersgruppen (nach Bergmann und Mensink 1999)	92

Abkürzungsverzeichnis

8-OHdG	8-Hydroxy-2-deoxy-Guanosin
abs.	absolut
BGS	Bundesgesundheits surveys
BMI	Body Mass Index
C. elegans	Caenorhabditis elegans
Cu-Zn-SOD	Kupfer-Zink-Superoxiddismutase
d	pro Tag
DACH	Deutschland, Österreich, Schweiz
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Bonn
DNA	Desoxyribonukleinsäure
et al.	und andere
EVA	Étude du Vieillissement Artériel
F	Frauen
Fe	Eisen
FRTA	Freie Radikale-Theorie des Alterns
GISELA	Gießener Senioren Langzeitstudie
GPx	Glutathionperoxidase
GSH	Glutathion
GSSG	Glutathiondisulfid
H•	Wasserstoffradikal
H₂O₂	Wasserstoffperoxid
Hb	Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IU	International Unit
J	Jahre
k. A.	keine Angabe

KAT	Katalase
Kap.	Kapitel
L•	Lipidradikal
LDL	Low Density Lipoprotein
LO•	Lipidalkoxyradikal
LOO•	Peroxyradikal
LOOH	Lipidhydroperoxid
LPO	Lipidperoxidation
M	Männer
MDA	Malondialdehyd
min	Minuten
Mn-SOD	Mangan-Superoxiddismutase
mtDNA	mitochondriale DNA
n	Stichprobengröße
NADH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NADPH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NHANES III	Third National Health and Nutrition Examination Survey
NO	Stickstoffmonoxid
NDNS	National Diet and Nutrition Surveys
NVS	Nationale Verzehrsstudie
O₂	molekularer Sauerstoff
•O₂⁻	Superoxidanionen
•OH	Hydroxylradikal
ONOO⁻	Peroxinitrit
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
r	Korrelationskoeffizient
R•	Radikal
RNS	reaktive Stickstoffspezies
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
S	Seite
s.	siehe
SD	Standardabweichung
Se	Selen
SE	Standardfehler

SENECA	Survey in Europe on Nutrition and the Elderly; a Concerted Action
SOD	Superoxiddismutase
SU.VI.MAX	The Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants
Tab.	Tabelle
TBARS	Thiobarbitursäurereaktive Substanzen
U	Unit
VERA	Verbundstudie Ernährungserhebung und Risikofaktoren- Analytik
VitE-O•	Tocopherol-Radikal
vs.	versus
WHO	World Health Organization, Genf
WHR	Waist-Hip-Ratio

1 Einleitung

Es existieren mehr als 300 Theorien des Alterns (Medvedev 1990), aber keine ist bisher allgemein von Gerontologen akzeptiert. Die „Freie Radikal-Theorie des Alterns“, die von Denham Harman im Jahr 1956 aufgestellt wurde, ist jedoch eines der populärsten Erklärungsmodelle für das Altern auf molekularer Ebene. Diese Theorie postuliert, dass freie Radikale mit zellulären Bestandteilen reagieren und altersbedingte Veränderungen initiieren (Harman 2006).

Weiterhin beschreibt die Theorie, dass freie Radikale infolge von genetischen Einflüssen und Umweltfaktoren sowie im Rahmen des inneren Alterungsprozesses entstehen können. In der Tat entsteht die Akkumulation von endogenen Sauerstoffradikalen in den Zellen und die daraus resultierende oxidative Modifikation von biologischen Molekülen (Lipide, Proteine und Nukleinsäuren) ist mitverantwortlich für das Altern und den Tod aller Lebewesen (Finkel und Holbrook 2000, Harman 1956).

Aerobe Organismen verfügen über eine Vielzahl von antioxidativen Abwehrmechanismen gegen oxidative Schädigung. Wichtige Abwehrstoffe, sogenannte Antioxidanzien, sind in zwei Gruppen einzuteilen: nicht-enzymatische und enzymatische Antioxidanzien. Zu den nicht-enzymatischen Antioxidanzien, die mit freien Radikalen reagieren und damit oxidative Schäden an den Zellen verhindern, gehören Vitamin C, Carotinoide, Vitamin E, Albumin, Bilirubin, Harnsäure, Glutathion, Melatonin, natürliche Flavonoide und andere Verbindungen (McCall und Frei 1999). Zu den wichtigsten und effizientesten enzymatischen Antioxidanzien zählen Superoxiddismutase (SOD), Katalase (KAT) und Glutathionperoxidase (GPx), die ebenfalls mit reaktiven Spezies reagieren und sie in weniger reaktive Moleküle umwandeln (Mates et al. 1999).

Allgemein anerkannt ist, dass die Aktivität und Kapazität der antioxidativen Systeme im Blut und der Gewebezellen mit zunehmendem Alter nachlässt und aufgrund des allmählichen Gleichgewichtsverlustes von Antioxidanzien/Prooxidanzien zugunsten der Prooxidanzien vermehrt oxidative Schäden auftreten (Wei und Lee 2002).

Viele Studien (Akbaraly et al. 2005, Arnaud et al. 2007, Galan et al. 2005, Hallfrisch et al. 1994, Inal et al. 2001, Lymbury et al. 2008, Mariani et al. 2006, Mecocci et al. 2000, Papas et al. 2003) untersuchten altersbedingte Veränderungen des enzymatischen bzw. nicht-enzymatischen Antioxidanzienstatus im Menschen. Bei der Mehrzahl der Untersuchungen handelt es sich jedoch um Querschnittstudien. Zur Analyse des Alterseinflusses ist jedoch die Langzeituntersuchung besser geeignet als die Querschnittanalyse, da die Veränderungen des Antioxidanzienstatus bei einzelnen Personen im Verlauf beobachtet werden können. In der Literatur beschäftigt sich jedoch nur eine geringe Anzahl an Langzeitstudien mit diesem Thema (Arnaud et al. 2007, Haller et al. 1996, Öhrvall et al. 1996).

In zahlreichen Studien wurden neben Alterseinflüssen weitere Einflussfaktoren auf den Antioxidanzienstatus untersucht wie Geschlecht, Body Mass Index (BMI), Supplementeneinnahme, Verzehr von Obst und Gemüse, Antioxidanzien-Zufuhr, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, Blutlipidspiegel und andere Lebensstilfaktoren (Al-Delaimy et al. 2004, Anlastik et al. 2005, Bolzan et al. 1997, Espinoza et al. 2008, Galan et al. 2005, Hininger-Favier et al. 2007, Kimmons et al. 2006, Mariani et al. 2008, McKay et al. 2000, Ozata et al. 2002, Pagmantidis et al. 2008, Polidori et al. 2003, Pollard et al. 2003, Trevisan et al. 2001).

Weiterhin wurde in der Literatur (Nourooz-Zadeh et al. 2001, Real et al. 2010, Wittenstein et al. 2002) beobachtet, dass Personen mit zu hohen Cholesterinspiegeln im Blut (Hypercholesterinämie) einen erhöhten oxidativen Stress aufweisen. Darüber hinaus zeigten Untersuchungen, dass der Cholesterinspiegel im Blut den Antioxidanzienstatus beeinflussen kann (Efe et al. 1999, Ozata et al. 2002, Yang et al. 2008). Diese Studien wurden ebenfalls zumeist als Querschnittsanalyse durchgeführt.

Vor diesem Hintergrund ist es das Ziel der vorliegenden Arbeit, im Rahmen der Gießener Senioren Langzeitstudie (GISELA) Veränderungen im Antioxidanzienstatus über den Zeitraum von 1994 bis 2008 zu untersuchen. Hierfür werden die nicht-enzymatischen (Vitamin C, β -Carotin, Vitamin E und Selen) und enzymatischen (SOD, GPx und KAT) Parameter im Blut berücksichtigt. Weiterhin wird untersucht, welche Faktoren den Antioxidanzienstatus während des Alterns bei Gießener Senioren beeinflussen. Dabei sollen außer dem Einfluss des Alters auch andere Einflussfaktoren auf den Antioxidanzienstatus wie Geschlecht, BMI, Einnahme von Vitamin- oder Mineralstoffpräparaten, Antioxidanzien-Zufuhr und Cholesterinspiegel im Blut untersucht werden.

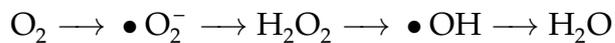
Fragestellung

1. Ändern sich nicht-enzymatischer und enzymatischer Antioxidanzienstatus der GISELA-Probanden mit zunehmendem Alter?
2. Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede in den Plasmaspiegeln von antioxidativen Vitaminen und Selen sowie in den Aktivitäten der erythrozytären SOD, der GPx und der KAT?
3. Beeinflussen neben dem Alter BMI, Antioxidanzien-Zufuhr und die Supplementierung von antioxidativen Vitaminen und Selen den nicht-enzymatischen Antioxidanzienstatus im Plasma?
4. Beeinflussen neben dem Alter BMI, Cholesterinspiegel im Blut und die Einnahme von Mineralstoffpräparaten (Zink, Selen, Eisen) die antioxidativen Enzymaktivitäten in den Erythrozyten?

2 Literaturübersicht

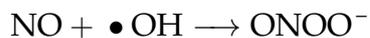
2.1 Freie Radikale und reaktive Sauerstoffspezies (ROS)

Freie Radikale sind Atome oder Moleküle mit einem oder mehreren ungepaarten Elektronen, die unabhängig existieren können. Prinzipiell entstehen freie Radikale durch die Elektronenaufnahme eines Nichtradikals, bei Elektronenabgabe durch ein Nichtradikal oder die homolytische Aufspaltung einer kovalenten Bindung (Halliwell und Gutteridge 1999). Produkt dieser univalenten (1-Elektronen-Übergang) Reaktionen sind die vier Reduktionsstufen des O_2 bis hin zum Wasser.



Die dabei entstehenden Sauerstoffspezies (Superoxidanionen: $\bullet O_2^-$; Wasserstoffperoxid: H_2O_2 ; Hydroxylradikal: $\bullet OH$) werden als „reaktive Sauerstoffspezies (ROS) bezeichnet.

Stickstoffmonoxid (NO) reagiert in Anwesenheit von Hydroxylradikalen zu einem Peroxinitrit ($ONOO^-$). NO und $ONOO^-$ werden als reaktive Stickstoffspezies (RNS) bezeichnet (Squadrito und Pryor 1998).



Die Hauptquelle für ROS ist die oxidative Phosphorylierung während der Atmungskette in den Mitochondrien. Circa 1-3 % aller Elektronen u.a. aus dem Komplex I und III der inneren mitochondrialen Membran werden direkt auf

Sauerstoffmoleküle übertragen. Als Produkte entstehen toxische Superoxid-Radikale (Askew 2002, Beyer 1992, Chance et al. 1979, Valko et al. 2007).

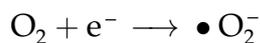
Weitere Quellen sind ROS-produzierende Enzyme wie Lipooxygenase, Cyclooxygenase, Cytochrom p450, Xanthinoxidase, NAD(P)H Oxidase, NO Synthase und Peroxidasen, die ebenfalls Elektronen auf Sauerstoffmoleküle übertragen (Cai und Harrison 2000, Wallace und Melov 1998).

ROS entstehen aber auch unter dem Einfluss von zahlreichen äußeren physikalisch-chemischen Faktoren wie UV- und ionisierende Strahlung, Metallionen (als Katalysatoren der Haber-Weiss- bzw. Fenton-Reaktion), Hypoxie und Chemikalien. Diese extrazellulären Faktoren beeinflussen daher Zellschäden und Altern (Church und Pryor 1985, Riley 1994, Sies und Stahl 2004).

Die verschiedenen ROS haben nicht nur toxische Wirkung, sondern auch essentielle biologische/physiologische Aufgaben in Organismus. Das Superoxid wird bei Entzündungsreaktionen der unspezifischen Abwehr, wie dem „respiratory burst“ in phagozytierenden Zellen wie Monozyten, Makrophagen und polymorphkernigen Leukozyten zur Bekämpfung von Bakterien genutzt (Babior 2000).

2.1.1 Superoxidanion ($\bullet\text{O}_2^-$)

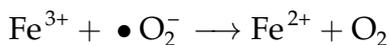
Superoxidanionen entstehen durch die univalente Reduktion von molekularem Sauerstoff:



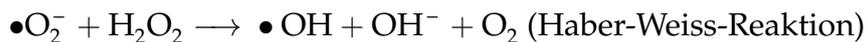
Auf Grund ihrer geringen Halbwertszeit (im Bereich von Millisekunden) und ihrer Polarität sind Superoxid-Radikale nicht in der Lage, intrazellulär größere Strecken zurückzulegen bzw. Membranen zu durchdringen (Fridovich 1995). Superoxid-Radikale können sowohl Oxidations- als auch Reduktionsmittel sein und werden in wässriger Lösung, insbesondere bei saurem pH-Wert, durch das Enzym Superoxiddismutase (SOD) spontan zu Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und Hydroxylradikal ($\bullet\text{OH}$) dismutiert.



Bei geringer Reaktivität von Superoxidanion ist zwar eine direkte Interaktion mit DNA, Lipiden oder Aminosäuren möglich - aber nur mit geringer Effektivität. Infolgedessen können Wasserstoffperoxid, Peroxynitrite und Hydroxylradikale entstehen. Hydroxylradikale können nicht direkt aus Superoxidanion produziert werden. Das Superoxidanion ist in der Lage, das Fe^{3+} in die fentonfähige Fe^{2+} -Form zu überführen. Diese Reaktion wird Superoxid-assistierte Fenton-Reaktion genannt (Gutteridge et al. 1990).



Die Kombination der beiden Gleichungen ergibt die eisenkatalysierte Haber-Weiss-Reaktion, die zur Bildung von hochtoxischem $\bullet\text{OH}$ führen kann (Koppenol 2001).



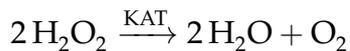
Der Hauptbildungsort des $\bullet\text{O}_2^-$ ist die Elektronentransportkette in Mitochondrien, außerdem ist es Produkt vieler enzymkatalysierter Reaktionen (NO-Synthase, Xanthin- und NADPH-Oxidase). Neben seiner Funktion als second messenger übernimmt $\bullet\text{O}_2^-$ eine wichtige Rolle in der Signaltransduktion bei verschiedenen Regulationsmechanismen (wie Wachstumsfaktoren und Zytokinen) und ist an der Genese der Arteriosklerose beteiligt (Thannickal und Fanburg 2000, Warnholtz et al. 1999).

2.1.2 Wasserstoffperoxid (H_2O_2)

Wasserstoffperoxid (H_2O_2) entsteht durch direkte enzymatische Bildung oder durch spontane oder vor allem durch eine Superoxiddismutase-katalysierte Dismutation von Superoxidanion. Auf Grund seiner stabilen Elektronenkonfiguration ist H_2O_2 kein Radikal, sondern ein starkes Oxidationsmittel (Yu 1994).

H₂O₂ hat eine bedeutend längere Halbwertszeit (einigen Sekunden) als die anderen ROS und wirkt cytotoxisch. Es ist membranpermeabel und führt zur Oxidation von Membranbestandteilen und Enzymen, zur Inhibition membraner Transportvorgänge sowie indirekt zu DNA-Schädigungen (Miller und Britigan 1997).

H₂O₂ hat als Vorstufe zur Bildung von Hydroxylradikalen durch die •O₂⁻-vermittelte Fenton-Reaktion eine große pathophysiologische Bedeutung. Der enzymatische Abbau von H₂O₂ erfolgt durch Katalase und Glutathionperoxidase (Aebi 1984).



2.1.3 Hydroxylradikal (•OH)

Als Quelle für die Entstehung von •OH in biologischen Systemen gilt die Metallionen (Me) katalysierte Spaltung von Wasserstoffperoxid, der sogenannten Eisen(II)-vermittelten FENTON- oder FENTON-ähnlichen-Reaktion.



Hydroxylradikale können auch bei Metallionen-unabhängigen Reaktionen, wie der Radiolyse von Wasser, z. B. beim Bestrahlen der Haut mit UV-Licht, entstehen (Von Sonntag 1987).

Das Hydroxylradikal ist das stärkste bekannte reaktive Sauerstoffradikal und kann nur ein einziges Mal reagieren (Stahl und Sies 2002). Durch sein stark positives Redoxpotential ist es eines der stärksten Oxidationsmittel in wässrigen Lösungen (Czapski 1984). Es ist durch sein hoch positives Reduktionspotential extrem reaktionsfreudig und durch seine extreme Kurzlebigkeit (biologische Halbwertszeit ca. 1 Nanosekunde) kann es nur Stoffe in unmittelbarer Nähe seines Entstehungsortes angreifen (Czapski 1984, Pryor 1986). Aufgrund dessen ist es in der Lage, direkt an DNA- und Membranmolekülen Schäden zu verursachen (Breen und Murphy 1995, Sancar 1996, Von Sonntag 1987). Das •OH ist der Hauptinitiator

für die Lipidperoxidation (LPO), welche vor allem in Zellmembranen stattfinden, die reich an mehrfach ungesättigten Fettsäuren sind (Halliwell und Gutteridge 1999).

2.2 Biologische Bedeutung von ROS

ROS können Lipide, Nukleinsäuren oder Proteine durch Oxidation schädigen (Halliwell 1996, Sies 1991).

2.2.1 Lipidperoxidation

Eine Reaktion zwischen mehrfach ungesättigten Fettsäuren und reaktiven Sauerstoffspezies wird als Lipidperoxidation bezeichnet (Schäfer und Thorling 1990). Dieser Vorgang kann zur oxidativen Zerstörung von Zellmembranen führen, da die Zellmembran viele mehrfach ungesättigte Fettsäuren enthält. Dabei entstehen Peroxylradikale und diese reagieren mit weiteren Fettsäuren, eine Kettenreaktion wird in Gang gesetzt (Cheeseman und Slater 1993, Reaven und Witztum 1996).

Die Lipidperoxidation besteht aus einer Initiations-, Propagations- und Terminationsreaktion (Abuja und Albertini 2001).

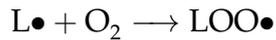
(A) Initiationsreaktion

Die Lipidperoxidation wird durch Abspaltung eines H• von einer ungesättigten Fettsäure (Lipid-H) durch ein freies Radikal (R•) initiiert. Bei dieser Reaktion wird ein Lipidradikal (L•) gebildet.



(B) Propagationsreaktion

Das Lipidradikal (L•) reagiert mit molekularem Sauerstoff zum Peroxylradikal (LOO•).



Dieses Lipidperoxyradikal kann benachbarte Fettsäuren zu Hydroperoxiden (LOOH) oxidieren.



LOOH wandelt sich leicht in Anwesenheit von Übergangsmetallen zu weiteren ROS und anderen Stoffen, wie z. B. Lipidalkoxyradikale (LO \bullet), Aldehyde, Alkane, Lipidepoxide und Alkohol um.



(C) Terminationsreaktion

Bei der Termination reagieren zwei Radikale miteinander, wodurch die Kettenreaktion zum Stillstand kommt.



Die durch die Lipidperoxidation hervorgerufenen Schäden in den Membranen führen zu strukturellen Veränderungen der Membranen, veränderter Membranfluidität und erhöhter Permeabilität cytosolischer Substanzen (Girotti 1985, Winrow et al. 1993).

2.2.2 DNA-Schäden

Reaktive Sauerstoffspezies und vor allem $\bullet OH$ können mit DNA-Basen reagieren und diese modifizieren. Dies führt zu DNA-Schäden. Die typischen DNA-Schäden sind Einzel- und Doppelstrangbrüche, Verlust und Modifikationen der DNA-Basen, DNA-Protein-Quervernetzungen sowie Fragmentierung des Zucker-Phosphat-Gerüsts (Halliwell und Aruoma 1991).

Eines der Hauptprodukte der oxidierten DNA-Basen ist 8-Hydroxy-2-deoxy-Guanosin (8-OHdG). Diese oxidativen Veränderungen verursachen Störungen der Genexpression, Probleme bei der vor einer Zellteilung notwendigen DNA-Verdoppelung und Weitergabe der Mutationen an die Tochterzelle (Cheng et al. 1992).

Oxidative Schäden der DNA werden als Hauptfaktor des Alterns und der Krebsentstehung angesehen. Die Entstehungsgeschwindigkeit der DNA-Schäden ist dabei mit der Menge ROS und dem Reservoir an Antioxidanzien verbunden (Frenkel 1992, Guyton und Kensler 1993).

Es kann in der DNA durch oxidative Veränderungen an den Nucleotid-Basen zu Fehlpaarungen und in der Folge zu Punktmutationen, Strang- und Chromosomenbrüchen kommen (Halliwell und Gutteridge 1999, Hensley et al. 2000).

2.2.3 Proteinmodifikationen

ROS oxidieren Proteine abhängig von ihrer Aminosäurezusammensetzung. Insbesondere die aromatischen Aminosäuren Tryptophan, Tyrosin und Phenylalanin sind aufgrund ihrer mehrfach ungesättigten Strukturen besonders sensitiv für ROS-Angriffe. Sulfhydrylgruppen enthaltende Aminosäuren wie Cystein und Methionin sind ebenfalls ein Hauptangriffspunkt (Bourdon et al. 1999). Neben der direkten Schädigung durch ROS können Proteine von den Produkten der Lipidperoxidation modifiziert werden.

Die Oxidation von Proteinen durch ROS ist vor allem mit der Schädigung von Enzymen, Transportproteinen oder Rezeptoren assoziiert, die zur Funktionseinbuße von Zellen und Organen beitragen. ROS können die Membranproteine angreifen, die Membranrezeptoren deaktivieren und die Membranenzyme somit behindern. Die Proteinmodifikationen durch oxidativen Stress führt zu Proteinfragmentierung und Aggregation von Proteinen (Berlett und Stadtman 1997, Bongarzone et al. 1995).

Zunächst beeinträchtigt die Akkumulation von Proteinschäden die Lebensfähigkeit der Zelle. Die Akkumulation geschädigter Proteine ist eine Begleiterscheinung des

Alterungsprozess auf molekularer Ebene. Geschädigte Enzyme sind entweder inaktiv oder weisen eine verminderte Aktivität auf (Oliver et al. 1987, Stadtman et al. 1992).

Die Akkumulation oxidierter Proteine und Enzyme kann die zelluläre Integrität beeinträchtigen und zur Apoptose oder Nekrose führen (Halliwell und Gutteridge 1999, Hensley und Floyd 2002).

2.3 Oxidativer Stress und antioxidativer Schutz

2.3.1 Oxidativer Stress

Im menschlichen Organismus befindet sich ein Gleichgewicht zwischen Oxidanzien und antioxidativ wirkenden Substanzen. Verschiebt sich dieses Gleichgewicht zugunsten der freien Radikale/ROS, spricht man von „oxidativem Stress“ (Sies 1985). Oxidativer Stress kann aus einem Mangel an Antioxidanzien durch Mangelernährung oder einer übermäßigen Bildung von ROS resultieren (Halliwell 1996). Dadurch können schwere Zellstoffwechsel-Störungen inklusive DNA-Strangbrüchen, Schäden an transmembranösen Ionen-Transportersystemen und andere Proteinen sowie Lipidperoxidationen entstehen. Die hieraus verursachten Erkrankungen sind vielfältig: Als Beispiel werden Arteriosklerose, Diabetes mellitus, Rheuma, entzündliche Darmerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Morbus Parkinson und Alzheimer genannt (Abuja und Albertini 2001, Aviram und Fuhrman 1998, Gaté et al. 1999, Halliwell 1996, Kasai et al. 1984, Steinberg 1997).

In der Literatur ist bekannt, dass adipöse Menschen bzw. Personen mit zu hohem Blutcholesterinspiegel erhöhten oxidativen Stress aufweisen (Finkel und Holbrook 2000, Furukawa et al. 2004, Keaney et al. 2003). Studien zeigten, dass der BMI bzw. Blutcholesterinwert mit der Menge an Thiobarbitursäurereaktiver Substanzen (TBARS) und Malondialdehyd (MDA), die Biomarker für oxidativen Stress, im Blut korreliert (Efe et al. 1999, Oluisi 2002, Ozata et al. 2002, Real et al. 2010, Yang et al. 2008). Diese Studien führten zu der Annahme, dass Übergewicht bzw. Hypercholesterinämie mit einer Zunahme der Lipidperoxidation zusammenhängen

könnte und diese zu vermehrter ROS-Bildung mit verringerter antioxidativer Abwehr führt.

2.3.2 Antioxidanzien

Halliwell et al. (1995) definieren als „Antioxidanzien“ Substanzen, die schon in geringen Konzentrationen, verglichen mit der des oxidierbaren Substrates, dessen Oxidation signifikant verzögern oder verhindern.

Zum Schutz vor freien Radikalen und ROS steht im Organismus ein breites Spektrum an Antioxidanzien zur Verfügung. Nicht-enzymatische Antioxidanzien können freie Radikale abfangen oder die Bildung freier Radikale verhindern. Wasserlösliche Antioxidanzien wie Vitamin C, Albumin, Bilirubin, Harnsäure und Glutathion befinden sich im Plasma oder im Zytosol. Vitamin E, β -Carotin und Coenzym Q10 sind auf Grund ihrer lipophilen Struktur in der Zellmembran lokalisiert (Lunec und Winyard 1998).

Antioxidative Enzyme reduzieren reaktive Sauerstoffverbindungen, während Plasmaproteine (Transferrin, Ceruloplasmin und Albumin) Metallionen (Fe^{2+} oder Cu^{2+}) binden und die Katalyse der Lipidperoxidation oder anderer radikalbildender Reaktionen wie Fenton-Reaktion oder Haber-Weiss-Reaktion verhindern (Gutteridge 1994).

2.3.2.1 Nicht-enzymatische Antioxidanzien

Vitamin C (Ascorbinsäure) ist ein wichtiges Antioxidans im wässrigen Milieu unseres Körpers. Es fängt bereits in einem frühzeitigen Stadium Wasserstoffperoxid, Superoxid- und Hydroxyl-Radikale und wasserlösliche Peroxyl-Radikale unter Bildung der Dehydroascorbinsäure ab (Frei et al. 1989).

Ascorbinsäure zählt zu den effektivsten Antioxidanzien. Sie verhindert die Oxidation von LDL (Low Density Lipoprotein)-Cholesterin und die Proteinoxidation (Frei 1991, Frei 2004).

Zwischen Vitamin C und Vitamin E besteht ein synergistisches Verhalten (Niki 1987). Toxisches Tocopherol-Radikal (VitE-O●) entsteht bei der Reaktion mit primären Radikalen. Dieses Radikal ist in der Zellmembran lokalisiert und wird durch Vitamin C regeneriert.



Die Ascorbinsäure wird wiederum von der NADPH-abhängigen Dehydroascorbinsäure-Reduktase regeneriert (Weber et al. 1996).

Vitamin C zeigt auch prooxidative Eigenschaften, die besonders unter dem Einfluss von Metallionen auftreten. Vitamin C vermag das Fe^{3+} und Cu^{3+} zu Fe^{2+} und Cu^{2+} zu reduzieren, welches in Form freier Ionen toxische Sauerstoffradikale bilden kann. So führt die Reaktion der beiden genannten Metallionen mit Ascorbinsäure zur Bildung von Hydroxylradikalen und Superoxidanionen. Diese Metallionen sind jedoch im gesunden Organismus nur in sehr geringer Anzahl frei vorhanden, daher überwiegt die antioxidative Eigenschaft von Vitamin C (Trommer et al. 2002).

Laut DGE sind Vitamin C-Plasmaspiegel $\leq 0,18$ mg/dl mit klinischen Mangelsymptomen (Skorbut) bzw. $< 0,35$ mg/dl mit vorklinischen Symptomen verbunden. Ein deutsches Konsensuspapier (Biesalski 1995) empfiehlt präventive Vitamin C-Plasmakonzentration $\geq 0,9$ mg/dl zur Risikoverringerung von Arteriosklerose und Krebs. Nach den aktuellen DACH-Referenzwerten werden unter Berücksichtigung von präventiven Aspekten täglich 100 mg Vitamin C für gesunde Erwachsene empfohlen (DGE 2008).

Beta-Carotin (Provitaminform des Vitamins A) kann durch die Inaktivierung des radikalgenerierenden Singulett-Sauerstoffs auf einer sehr frühen Stufe die Bildung freier Radikale verhindern (Biesalski und Frank 1995).

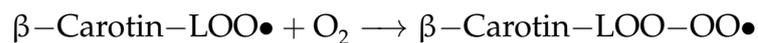
Beta-Carotin besitzt bessere antioxidative Eigenschaften als α -Tocopherol, denn β -Carotin kann stabilere Moleküle produzieren und dadurch schädliche Radikale binden. Ein β -Carotin-Molekül kann tausend Singulett-Sauerstoffmoleküle eliminieren (Burton 1989, Sies und De Groht 1992). Die Interaktion zwischen dem β -Carotin und den freien Radikalen ist abhängig von der Anzahl der Doppel-

bindungen und von der Polarität der Hydroxyl- und Carbonylgruppen der Iononringe (Miller et al. 1996).

Es kommt zur Anlagerung des Fettsäureperoxyl-Radikales an die Kohlenwasserstoffkette des β -Carotins.



Die Inaktivierung von Peroxylradikalen ist abhängig vom Sauerstoffpartialdruck. Bei einer niedrigen Sauerstoffkonzentration kann sich das Carbonylradikal (β -Carotin-LOO \bullet) durch Delokalisierung der ungepaarten Elektronen stabilisieren. Außerdem reagiert es mit einem weiteren Fettsäureperoxyl-Radikal zu einem stabilen Endprodukt (Burton 1989). Unter hohen Sauerstoffkonzentrationen verliert β -Carotin hingegen seine antioxidativen Eigenschaften und wirkt prooxidativ (Burton und Ingold 1984).



Das dabei entstehende Radikal (β -Carotin-LOO-OO \bullet) besitzt eine sehr große Reaktivität und kann weitere Radikalkettenreaktionen initiieren.

Gey et al. (1993) empfehlen eine Plasmakonzentration des β -Carotins zwischen 20 und 27 $\mu\text{g}/\text{dl}$ zur Prävention von Krankheiten wie Krebs oder koronaren Herzerkrankungen. Nach einer deutschen Konsensus-Konferenz erscheint ein β -Carotin-Plasmaspiegel von $\geq 21,5 \mu\text{g}/\text{dl}$ wünschenswert (Biesalski 1995). Die DGE empfiehlt als Schätzwert eine tägliche β -Carotin-Aufnahme von 2-4 mg für gesunden Erwachsenen (DGE 2008).

Vitamin E ist eines der wichtigen Antioxidanzien im fettlöslichen Medium. In der Natur gibt es acht isomere Formen des Vitamin E (vier Tocopherole [α , β , γ , δ] und vier Tocotrienole [α , β , γ , δ]). Sie sind Singulett-Sauerstoff-Quencher und fangen reaktive Radikale ab. Die biologisch wirksamste Form ist das α -Tocopherol (Brigelius-Flohé und Traber 1999).

Vitamin E ist in der Zellmembran des Körpers und inneren Mitochondrienmembran lokalisiert. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren können vor der Lipidperoxidation geschützt werden, da Vitamin E freie Radikale direkt am Ort der Entstehung

abfängt und neutralisiert (Evans 2000). Dabei wird Vitamin E selbst zu einem reaktionsträgen Tocopherol-Radikal (VitE-O•).



Dieses Tocopherol-Radikal ist viel weniger reaktiv als das Peroxylradikal und die Kettenreaktion wird verlangsamt. Das Vitamin E-Radikal kann wieder seinerseits mit einem anderen Tocopherol-Radikal, einem Wasserstoffdonator, wie Ubiquinon (Coenzym Q), oder einem Peroxyl-Radikal, zu einem nicht radikalischen Produkt reagieren (Sies 1989). Weiterhin kann das Vitamin E-Radikal durch Reaktion mit Vitamin C regeneriert werden.

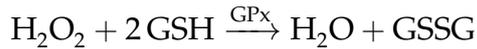
Die Vitamin E-Versorgung des Organismus spiegelt sich in den Tocopherol-Konzentrationen im Plasma wider. Normale Plasmawerte für Vitamin E bewegen sich im Bereich von 0,5 bis 2,0 mg/dl. Als präventiv wünschenswerten Plasmaspiegel werden $\geq 1,29$ mg/dl angesehen (Biesalski 1995). Nach den Referenzwerten für die Nährstoffzufuhr nach DGE sollte die tägliche Zufuhr für Frauen 11-12 mg und für Männer 12-15 mg betragen (DGE 2008).

2.3.2.2 Enzymatische Antioxidanzien

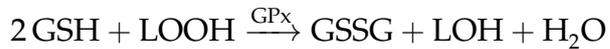
Zu den wichtigsten enzymatischen intrazellulären Antioxidanzien zählen die Glutathionperoxidase(GPx), die Katalase (KAT) und die Superoxiddismutase (SOD).

Die selenhaltigen **Glutathionperoxidase (GPx)** ist das wichtigste Enzym zur Beseitigung von Wasserstoffperoxid. Bisher wurden sechs verschiedene GPx identifiziert. Dazu gehören die zelluläre (zytosolische) bzw. klassische GPx, Gastrointestinale GPx, die extrazelluläre oder Plasma-GPx, eine Phospholipid-Hydroperoxid-GPx, eine GPx in den Nuclei der Spermien, sowie eine humane GPx im olfaktorischen Epithel (Kryukov et al. 2003, Rayman 2004). Die zytosolische GPx ist unter anderem wichtig für den Peroxidstoffwechsel der Erythrozyten.

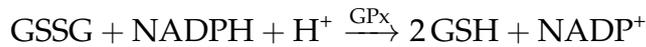
Mit Hilfe GPx reagiert Glutathion (GSH, reduzierte Form des Glutathions) mit Wasserstoffperoxid zu Glutathiondisulfid (GSSG, oxidierte Form zweier Moleküle GSH) und Wasser (Chance et al. 1979):



GSH kann auch direkt mit Hydroperoxiden reagieren, diese Reaktion wird ebenfalls durch die GPx katalysiert. Die Lipidperoxide werden dabei zu Lipidalkoholen (LOH) reduziert:



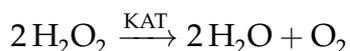
Die Regenerierung von GSH aus GSSG erfolgt durch die Reaktion mit NADPH/H⁺ mit Hilfe der GPx (Biewenga et al. 1997):



Dieses GPx/GSH-System kann Hämoglobin im Blut bzw. Myoglobin in den Muskelfasern vor Schädigung schützen, indem einer Oxidation des Eisen(II) durch Wasserstoffperoxid vorgebeugt wird (Cohen und Avissar 1993, Flohe 1988).

Selen wirkt als Cofaktor der GPx mit. Ein Mangel an Selen kann zu einer Abnahme der GPx-Aktivität führen und somit zu erhöhtem oxidativen Stress (Halliwell und Gutteridge 1999). Studien zu Folge ist ein Selen-Plasmaspiegel von 70 µg/l für eine hohe GPx-Aktivität erforderlich ist (Neve 1995, Rayman 2000).

Die **Katalase (KAT)** ist ein tetrameres Hämprotein mit je einer zentralen Eisen-Häm-Gruppe. Dieses Enzym besitzt in der Leber und den Erythrozyten die höchste Aktivität. Sie katalysiert die Umsetzung von H₂O₂ in Sauerstoff und Wasser. Dabei dient H₂O₂ selbst als Elektronendonator.



Je mehr Substrat zur Verfügung steht, desto besser wirkt KAT antioxidativ und daher wird mehr Wasserstoffperoxid gespalten (Halliwell 1996).

Wenn eine niedrige H₂O₂-Konzentration vorliegt, können Methanol und Ethanol durch oxidierte Katalase über den Aldehyd zur Säure oxidiert werden (Nordberg und Arner 2001).

Die Katalase wirkt unter normalen Umständen mit der SOD zusammen, indem Superoxid-Radikale in Wasser und Sauerstoff umgewandelt werden können. Weiterhin schützt die KAT zusammen mit der GPx Hämoglobin und andere Proteine vor oxidativem Schaden.

Die **Superoxiddismutase (SOD)** existiert in verschiedenen Formen im Zytoplasma, in Mitochondrien und im Extrazellularraum. Neben der mitochondrialen Mangan-SOD (Mn-SOD) macht die Kuper-Zink-enthaltende SOD (Cu-Zn-SOD) den Hauptanteil bei Säugetieren aus. Hohe Konzentrationen liegen vor allem in stoffwechselaktiven Organen wie Herz, Lunge und Leber vor. Die SOD kommt hauptsächlich intrazellulär-zytoplasmatisch vor und ist nicht membranpermeabel (Fridovich 1974).

Die SOD fängt Superoxid-Radikale ab und dismutiert diese in das wenig reaktive Wasserstoffperoxid. Bei neutralem oder saurem pH-Wert läuft diese enzymatische Reaktion ab (Finaud et al. 2006).



Diese Reaktion läuft 10.000-fach schneller ab als die spontane Dismutation. Dadurch können intrazellulär gebildete Superoxidanionen gleich am Ort des Entstehens abgefangen werden.

In den Erythrozyten ist die intrazelluläre Cu-Zn-SOD ein besonders wichtiges antioxidatives Enzym, denn dort entstehen Sauerstoffradikale kontinuierlich durch die Oxidation des Hämoglobins und dazu werden zahlreiche Xenobiotika bei den Reaktionen des Hämoglobins gebildet (Scarpa et al. 1984).

2.4 Freie Radikale-Theorie des Alterns (FRTA)

Die „Freie Radikale-Theorie des Alterns (FRTA)“ von Harman 1956 besagt, dass die schädliche Wirkung freier Radikale, welche durch endogene oder exogene Faktoren erzeugt wurde, Ursache des Alterns ist (Harman 1956, Finkel und Holbrook 2000).

Endogen entstehen sie zum Beispiel bei physiologischen Vorgängen wie mitochondrialer Elektronentransport, aus phagozytierenden Zellen, bei Substratautoxidation und Aktivierung der radikalbildenden Enzyme. Zu den exogenen Faktoren zählen die ultraviolette oder ionisierende Strahlung, Ozon und Stickoxide (Gutteridge und Halliwell 1990, Girotti 1998).

Freie Radikale können aufgrund ihrer Reaktivität mit Proteinen, Lipiden und Nucleinsäuren reagieren und diese modifizieren. Mit ROS reagieren die nicht-enzymatischen Antioxidanzien und verhindern somit oxidative Schäden an Biomolekülen. Die enzymatischen Antioxidanzien bauen ROS ab und regenerieren oxidierte Radikalfänger.

Die FRTA beinhaltet, dass ein Gleichgewicht zwischen der Bildung von reaktiven Sauerstoffverbindungen und der antioxidativen Abwehr mit zunehmendem Alter gestört wird. Zunehmendes Alter belastet das antioxidative Abwehrsystem immer mehr. Die Ursache ist noch unklar, ob es auf eine zunehmende Ineffizienz der Schutzmechanismen oder eine vermehrte Bildung freier Radikale zurückzuführen ist.

Weiterhin besagt die FRTA, dass mit zunehmendem Alter Mutationen in der mitochondrialen DNA (mtDNA) akkumulieren. Mitochondrien sind die Hauptquelle für freie Radikale und der ROS-Bildung. Daher werden Mitochondrien stärker oxidativ geschädigt als andere Zellbestandteile. Aus diesem Grund werden die mitochondrialen Gene fehlerhaft exprimiert und Mutationen erscheinen vermehrt in den mitochondrialen Proteinen. Diese geänderten Proteine sind an der Zellatmung beteiligt und dabei werden ROS gebildet, die wiederum weitere mitochondriale Proteine und mtDNA schädigen können. Nach Harman ergibt sich zwangsläufig eine Selbstverstärkung der Schädigungen (Harman 1972).

Damit entsteht ein Teufelskreis auf diesem Weg, in dessen Zentrum das Mitochondrium als Quelle einer erhöhten Belastung mit ROS steht. Es wird dabei vermutet, dass die hieraus resultierende zunehmende Fehlfunktion der Mitochondrien für das Altern und schließlich den Tod verantwortlich ist (Jansen-Dürr und Osiewacz 2002, Trifunovic et al. 2005).

Es handelt sich bei den reaktiven Molekülen nicht ausschließlich um freie Radikale, aus diesem Grund ist die „Freie Radikale-Theorie des Alterns“ heute in „Oxidative Stress-Theorie des Alterns“ umbenannt worden. Diese Theorie wird durch folgende Befunde gestützt: Zunächst wurde festgestellt, dass eine Überexpression antioxidativer Enzyme den altersassoziierten oxidativen Schaden verzögert und die maximale Lebensspanne von Modellorganismen verlängert. Miquel und Economos (1979) ermittelten, dass das Leben von *Drosophila melanogaster* durch die Verabreichung von Antioxidanzien verlängert wurde. Weiterhin wurde die Lebensdauer der transgenen *Drosophila*-Fliegen, deren Gene die antioxidativen Enzyme SOD und KAT kombiniert überexprimierten, etwa um 35 % verlängert (Orr und Sohal 1994, Parkes et al. 1998). Zudem verlängern synthetische SOD- und Katalase-Mimetika das Überleben von transgenen Mäusen und die Lebensspanne des Fadenwurms *Caenorhabditis elegans* (Jung et al. 2001, Melov et al. 2000).

Die Lebensverlängerung durch Kalorienreduktion geht ebenfalls mit einer Verringerung des oxidativen Stresses einher. Kalorische Restriktion bei der Nahrungszufuhr erniedrigt die Aktivität des oxidativen Stoffwechsels, und damit entstehen weniger freie Sauerstoffradikale. Dadurch werden altersassoziierte Veränderungen verzögert und die maximale Lebensspanne in vielen Spezies, einschließlich der in Tierversuchen häufig eingesetzten Nagetiere, verlängert (Mattson et al. 2001, Mockett et al. 2001). Eine um 40 Prozent reduzierte tägliche Kalorienaufnahme für die Dauer von mindestens einem Jahr verringert die ROS-Produktion in Maus und Ratte (Pamplona und Barja 2006). Eine kalorienreduzierte Nahrungszufuhr bei Versuchstieren zeigte eine verringerte mitochondriale ROS-Produktion sowie eine Abnahme von oxidativen Schäden der mitochondrialen DNA. Inwieweit das für den Menschen zutrifft, ist noch nicht klar.

Heute ist die FRTA nicht nur für das Altern von besonderer Bedeutung, sondern bildet auch die Grundlage der Prävention und Therapie einer Vielzahl von altersassoziierten Erkrankungen (Beal 1995, Behl 1999).

3 Untersuchungsmethoden

3.1 Gießener Senioren Langzeitstudie (GISELA)

Studiendesign

Die GISELA-Studie (Gießener Senioren Langzeitstudie) ist eine prospektive Kohortenstudie, in der seit 1994 in jährlichen bzw. seit 1998 in zweijährlichen Abständen der Ernährungs- und Gesundheitsstatus von Gießener Senioren untersucht wird.

Zahlreiche Parameter werden in der GISELA-Studie ermittelt: anthropometrische Daten, der Konsum von Zigaretten und Alkohol, die Einnahme von Vitamin- und Mineralstoffpräparaten, sozioökonomische Daten sowie biochemische Parameter im Blut (Lipidprofil, Vitamin- und Antioxidanzienstatus).

Das Ziel der GISELA-Studie ist die Dokumentation von Veränderungen des Ernährungs- und Gesundheitsstatus im Verlauf des Alterns unter Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren.

Vor der Aufnahme in die Studie wurden den Teilnehmern die Hintergründe und Ziele der Studie sowie die einzelnen Untersuchungen und deren Methoden erklärt. Anschließend erklärten sich die Probanden schriftlich mit der Teilnahme an der Studie einverstanden. Das Forschungsprojekt wurde von der Ethikkommission am Fachbereich Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen geprüft und ohne Einwände genehmigt.

Studienablauf

Die Untersuchungen und Blutentnahmen werden in ein- bzw. zweijährlichen Abständen im Zeitraum von Juli bis Oktober im Institut für Ernährungswissenschaft der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt. Die Probanden erscheinen für die anstehenden Untersuchungen vormittags in der Zeit von 6.00 bis 11.00 Uhr im Institut. Die Senioren werden gebeten, nüchtern zur Blutentnahme zu erscheinen, wobei sie am Vortag nach 22.00 Uhr nichts mehr essen oder trinken sollten.

Die Messungen zur Anthropometrie und zur Körperzusammensetzung finden während des Untersuchungstermins im Institut statt. Um eine einheitliche Gewinnung der Daten zur Anthropometrie und zur Körperzusammensetzung zu gewährleisten, führen speziell geschulte Oecotrophologinnen diese Untersuchungen durch. Nach kurzer Einweisung wird den Probanden der Fragebogen und das Ernährungsprotokoll (Drei-Tage-Schätzprotokoll) ausgehändigt mit der Bitte, diese zu Hause auszufüllen und zurückzusenden. Von einem Arzt wird den Probanden der Blutdruck gemessen und 30 ml Blut für die Blutanalysen entnommen. Die Blutproben werden sofort nach der Abnahme gekühlt, zentrifugiert und bis zur Durchführung der verschiedenen Analysen bei -70 °C gelagert.

Im Anschluss an die Messungen wird den Probanden ein Frühstück angeboten. Bei dieser Gelegenheit werden die Untersuchungsergebnisse erläutert und bestehende Fragen geklärt.

Probanden

Für die Teilnahme an der GISELA-Studie müssen die Studienteilnehmer mindestens 60 Jahre alt und körperlich mobil sein, der Wohnsitz der Senioren sollte in Gießen oder im näheren Umkreis liegen.

Die Rekrutierung der Senioren begann im ersten Erhebungsjahr der GISELA-Studie über Aushänge und Informationsblätter, verschiedene Seniorenveranstaltungen wie Gymnastikkurse und Seniorennachmittage, Artikel in der Gießener Lokalpresse, Ärzte sowie über die Werbung von Senioren, die bereits an Untersuchungen teilgenommen hatten.

Im Jahr 1994 wurden 220 Probanden und 1995 wurden 107 Probanden rekrutiert. Weiterhin wurden zwischen den Jahren 1996 und 2002 ca. 40-60 neue Probanden in jedem Erhebungsjahr gewonnen. Ab 2004 fand die Rekrutierung von neuen Probanden nicht mehr aktiv statt (s. Tab. 3.1). Bis 2008 nahmen insgesamt 587 Senioren, 416 Frauen und 171 Männer an der GISELA-Studie teil.

Tab. 3.1 Teilnahme der Probanden in den einzelnen Erhebungsjahren
(absolute Anzahl)

Jahr	1994	1995	1996	1997	1998	2000	2002	2004	2006	2008
1994	220 (157 F, 63 M)	187 (132F, 55 M)	179 (128 F, 51 M)	169 (121 F, 48 M)	163 (116 F, 47 M)	151 (106 F, 45 M)	138 (98 F, 40 M)	121 (85 F, 36 M)	102 (70 F, 32 M)	91 (63 F, 28 M)
1995		107 (77 F, 30 M)	94 (68 F, 26 M)	91 (67 F, 24 M)	87 (63 F, 24 M)	79 (56 F, 23 M)	72 (52 F, 20 M)	64 (46 F, 18 M)	52 (38 F, 14 M)	42 (30 F, 12 M)
1996			63 (36 F, 27 M)	59 (32 F, 27 M)	53 (28 F, 25 M)	49 (24 F, 25 M)	43 (21 F, 22 M)	35 (16 F, 19 M)	30 (15 F, 15 M)	26 (14 F, 12 M)
1997				63 (50 F, 13 M)	49 (39 F, 10 M)	46 (38 F, 8 M)	38 (32 F, 6 M)	33 (29 F, 4 M)	32 (29 F, 3 M)	30 (26 F, 4 M)
1998					36 (25 F, 11 M)	25 (16 F, 9 M)	24 (16 F, 8 M)	23 (15 F, 8 M)	22 (14 F, 8 M)	20 (12 F, 8 M)
2000						44 (30 F, 14 M)	39 (28 F, 11 M)	34 (26 F, 8 M)	32 (24 F, 8 M)	29 (22 F, 7 M)
2002							49 (36 F, 13 M)	38 (28 F, 10 M)	40 (30 F, 10 M)	33 (24 F, 9 M)
2004								2 F	2 F	2 F
2006									3 F	2 F
2008									0	0
Gesamt	220 (157 F, 63 M)	294 (209 F, 85 M)	336 (232 F, 104 M)	382 (270 F, 112 M)	388 (271 F, 117 M)	394 (270 F, 124 M)	403 (283 F, 120 M)	350 (247 F, 103 M)	315 (225 F, 90 M)	275 (195 F, 80 M)

F = Frauen, M = Männer

3.2 Anthropometrische Daten

Die Bestimmung des Körpergewichtes erfolgte mit einer geeichten, elektronischen Waage (SECA, Vogel & Halke, Frankfurt/Main), deren Messbereich zwischen 5,0 und 200,0 kg liegt und das Körpergewicht auf 0,5 kg genau ermittelt. Die Probanden stellten sich leicht bekleidet (ohne Jacke und Pullover) und ohne Schuhe auf die Waage. Je nach Gewicht der restlichen Kleidung wurden anschließend 0,5 – 1,0 kg vom gemessenen Körpergewicht abgezogen.

Die Körpergröße wurde mittels einer in die Waage integrierten geeichten Teleskopmesslatte (Seca Vogel & Halke GmbH & Co. KG, Hamburg) auf 0,5 cm genau bestimmt. Die Studienteilnehmer standen dazu aufrecht, mit geradeaus gerichtetem Blick und ohne Schuhe auf der Waage.

Der Body Mass Index (BMI) wurde aus den ermittelten Daten des Körpergewichts und der Körpergröße nach folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI [kg/m}^2\text{]} = \text{Körpergewicht [kg]} / \text{Körpergröße [m]}^2.$$

Die Körperumfänge wurden mit einem Maßband (Bauerfeind AG, Zeulenroda-Triebes, Deutschland), dessen Messbereich zwischen 1 und 150 cm liegt, auf 1 cm genau an den aufrecht stehenden und teilweise entkleideten Probanden gemessen.

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

Aus den ermittelten Daten des Taillen- und des Hüftumfangs wurde die Waist-Hip-Ratio als Verhältnis von Taillen- und Hüftumfang berechnet.

3.3 Daten zur Nährstoffzufuhr und zum Lebensmittelverzehr

Die Daten zur Nährstoffzufuhr wurden mittels eines Drei-Tage-Schätzprotokolls erfasst, das speziell für die GISELA-Studie entwickelt und validiert wurde (Lührmann et al. 1999). Hierbei wurden ausschließlich die Zufuhrwerte aus Lebensmitteln berücksichtigt, nicht aber Vitamin- bzw. Mineralstoffpräparate. Die Zufuhrwerte wurden anhand des Nährwertberechnungsprogramms „DGE-PC“ berechnet. Der Bundeslebensmittelschlüssel in der Version II. 3 (Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin 1999) diente dabei als Datengrundlage.

3.4 Supplementeneinnahme, Bildungsniveau und Rauchverhalten

Mit Hilfe eines Fragebogens wurden Daten der Probanden bezüglich der Einnahme von Vitamin- und Mineralstoffpräparaten, des Bildungsniveaus und des Rauchverhaltens erfasst (Herbert 2000, Lührmann 1999).

Die Studienteilnehmer wurden bei der Erhebung befragt, welche Supplemente sie einnehmen und wie häufig (niemals, gelegentlich und regelmäßig). Die Probanden wurden weiterhin gefragt, welches ihr höchster Schulabschluss ist und ob sie rauchen.

3.5 Bestimmung von Antioxidanzien

Vitamin C

Die Bestimmung des Vitamin C im Plasma erfolgte nach der Methode von Lowry et al. (1943), die eine gemeinsame Bestimmung von Ascorbinsäure und Dehydroascorbinsäure erlaubt. Das Prinzip der Methode beruht darauf, dass die Ascorbinsäure in einer kupferkatalysierten Reaktion zur Dehydroascorbinsäure oxidiert wird. Nach der Zugabe von 2,4-Dinitrophenylhydrazin (DNP) bildet sich ein photometrisch messbarer Farbkomplex. Die Menge des Komplexes korreliert mit der Vitamin C-Plasmakonzentration.

Die aufgetaute Probe wurde 8 min bei 11000 U/min zentrifugiert. Je 150 µl des Probenüberstandes wurden mit 50 µl DNP-Reagenz versetzt. Das Gemisch wurde 1 h im Wasserbad bei 60°C temperiert und anschließend im Eisbad abgekühlt. Danach wurden die Proben mit 200 µl Mess-Schwefelsäure kräftig gemischt und zur Reaktion 20 min ins Dunkle gestellt. Anschließend wurde die Vitamin C-Konzentration am Beckman Spektralphotometer (Modell 35) bei 520 nm und 20°C ermittelt.

β-Carotin

Die Bestimmung der β-Carotin-Konzentration im Blutplasma erfolgte durch ein HPLC-Verfahren. Dabei wird das hexanextrahierbare β-Carotin durch Adsorption an Kieselgel (Si 60, Merck) abgetrennt und anschließend durch photometrische Detektion bei einer Wellenlänge von 450 nm bestimmt (Vuilleumier et al. 1983).

300 µl der aufgetauten Probe wurden in braune Röhrchen mit Schliff pipettiert und mit 600 µl Ethanol für die Proteinfällung und 300 µl aqua dest. versetzt. Die Röhrchen wurden 10 sec gut geschüttelt, mit 1200 µl Hexan gemischt und wiederum 60 sec geschüttelt. Nach fünfminütigem Kaltstellen wurden die Probenextrakte der Hexanphase der Chromatographie (Injektions-Volumen 50 µl) unterzogen. Die Bestimmung der β-Carotin-Konzentration im Plasma erfolgte durch Messung der UV-Lichtabsorption am UV-Detektor bei einer Wellenlänge von 450 nm.

Vitamin E

Unter dem Begriff Vitamin E werden alle Vitamin E-wirksamen Tocopherole und Tocotrienole zusammengefasst. Die α -Tocopherol-Konzentrationen im Blutplasma werden anhand eines HPLC-Verfahren mit fluorimetrischer Detektion bestimmt. Das hexanextrahierbare α -Tocopherol wird durch Adsorption an Kieselgel (Si 60, Merck) abgetrennt und danach fluorimetrisch bestimmt (Vuilleumier et al. 1983).

In braunen Röhrchen mit Schliff und Stopfen wurden 300 μ l Probe mit 300 μ l aqua dest. und 600 μ l Ethanol für die Eiweißfällung versetzt und ca. 10 sec gut geschüttelt. Anschließend wurden 1200 μ l Hexan zugegeben und nochmals 60 sec geschüttelt. Dann wurde bis zur Phasentrennung bei 3000 U/min zentrifugiert und die obere Hexanphase in Autosampler-Fläschchen abpipettiert. Zuletzt wurden die Probenextrakte der Chromatographie (Injektions-Volumen 50 μ l) unterzogen. Die Messung der Extinktion erfolgte durch fluorimetrische Detektion bei einer Wellenlänge von 290/330 nm.

Selen

Die Bestimmung der Selen-Konzentration im Blutplasma erfolgte mittels elektro-thermaler Atomabsorptionsspektralphotometrie. Die Zeeman-Untergrundkompensation und die Anwendung eines Matrixmodifiers sind dabei für eine störungsfreie Bestimmung erforderlich (Speitling et al. 1992).

Zur Probenvorbereitung wurde das Plasma mit Matrixmodifier und Triton-X-100-Lösung (5%ig in 0,1 M/l HNO₃) versetzt und gegen eine aufgestockte Plasmaeichkurve vermessen. Die Stammlösung (1 g Se/l) bestand aus Selen-Harnstoff der Fa. Sigma. Die Kalibrierung der Selenbestimmung erfolgte über die Additionsmethode, wobei der wässrige Blindwert abzusetzen ist. Die Selen-Konzentration wurde über die automatische Kalibrierung des Atomabsorptionsspektralphotometers Z3030 bestimmt.

Glutathionperoxidase

Die Glutathionperoxidase-Aktivität wurde modifiziert nach der Methode von Paglia und Valentine (1967) bestimmt. Mit dieser Methode wird die GPx-Aktivität in den Erythrozyten bestimmt, wobei 1 Unit (U) die Menge an Enzym darstellt, die 1 μmol reduziertes Glutathion pro Minute umsetzt.

GPx ist ein Enzym des antioxidativen Schutzsystems, das u.a. in den Erythrozyten lokalisiert ist. GPx katalysiert die Oxidation von reduziertem Glutathion (GSH) durch Hydrogenperoxide. Oxidiertes Glutathion (GSSG) wird mittels Glutathion-Reduktase (GR) wieder zu reduziertem Glutathion umgesetzt. Diese Reaktion ist an die Oxidation von NADPH zu NADP gekoppelt, wobei die NADPH-Abnahme photometrisch gemessen wird.

Die Aktivität der GPx wurde wie folgt analysiert: Zu 30 μl Glutathion-Reduktase-Lösung wurde 30 μl Glutathion-Lösung, 30 μl Probe, 150 μl Pufferlösung (pH 8) und 1080 μl destilliertes Wasser zugegeben. Anschließend wurde 150 μl NADPH-Lösung (2 mM) zugegeben und der Ansatz für 10 min bei 37°C inkubiert. Die Reaktion wurde dann durch Zugabe von 15 μl tert-butyl-Hydroperoxid (7 mM) gestartet und die Messung der Extinktion erfolgte bei einer Wellenlänge von 340 nm.

Katalase

Die Katalase-Aktivität wurde unter Verwendung eines Photometers der Firma Shimadzu nach Methode von Aebi (1984) mit Modifikationen gemessen. Das Prinzip dieser Methode ist folgendes: Das Enzym Katalase katalysiert den Abbau von Wasserstoffperoxid zu Wasser und Sauerstoff. Dieser Abbau des Wasserstoffperoxids kann spektralphotometrisch verfolgt werden. Die Extinktionsabnahme korreliert mit der Aktivität der Katalase.

Zunächst wurde 100 μl verdünnter Probe mit 500 μl H_2O_2 -Lösung versetzt, 1 min bei 37°C inkubiert und danach mit 500 μl Ammoniumheptamolybdatlösung versetzt. Schließlich wurde der mit dem übrig gebliebenen H_2O_2 gebildete Farbkomplex im Photometer bei 405 nm vermessen.

Die Aktivität der Katalase wurde in den Erythrozyten bestimmt, wobei 1 U als die Enzymmenge definiert ist, die 1 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ pro Minute umsetzt.

Superoxiddismutase

Die Superoxiddismutase-Aktivität wurde basierend auf der Beschreibung von Marklund und Marklund (1974) bestimmt. Die Methode beruht auf der Autoxidation von Pyrogallol und der Hemmung dieser Autoxidation durch SOD. Die SOD verhindert die Autoxidation von Pyrogallol. Die Zunahme des Oxidationsproduktes von Pyrogallol wird spektralphotometrisch verfolgt. Je größer die Zunahme an oxidiertem Pyrogallol, desto geringer ist die SOD-Aktivität.

Zuerst wurden 25 μl verdünnte Probe mit 1400 μl Tris-Succinat-Puffer (50 mM) gemischt und für 20 min bei 25°C temperiert. Nach Zugabe von 100 μl Pyrogallollösung (0,8 mM) wurde die Extinktionsänderung bei 420 nm spektralphotometrisch verfolgt. Für die Bestimmung des 100%-Wertes wurde anstelle der Probe destilliertes Wasser verwendet.

Die Aktivität der SOD wurde in den Erythrozyten bestimmt, wobei 1 U als die Enzymmenge definiert ist, die zu einer 50%igen Inhibierung der Autoxidation des Pyrogallols führt.

3.6 Statistische Auswertung

In der vorliegenden Arbeit werden longitudinale Daten aus der GISELA-Studie aus den Erhebungsjahren 1994 bis 2008 untersucht. Die Langzeitdaten der GISELA-Studie werden in SAS durch die Prozedur PROC MIXED für lineare gemischte Modelle mit Messwiederholung berechnet. Damit werden die erhobenen Parameter in derselben Stichprobe mehrmals in zeitlichen (von 1994 bis 1998 in jährlichen, ab 1998 in zweijährigen) Abständen gemessen.

Lineare gemischte Modelle lassen die Entwicklung einer Vielzahl an Modellierungsmöglichkeiten der Kovarianzstruktur zu. Dazu gehören lineare Modelle mit festen

und zufälligen Effekten sowie verschiedene Modelle für Messwiederholungen und Kovariaten (Bühl und Zöfel 2005).

Mit Hilfe des linear gemischten Modells mit Messwiederholung (PROC MIXED) werden die Langzeitdaten analysiert. PROC MIXED ist eine Zusammenfassung von Regressionsansätzen, in der feste und zufällige Effekte kombiniert werden. Im Gegensatz zu den konventionell verwendeten linearen Modellen werden bei PROC MIXED nicht von allen Probanden dieselbe Anzahl von Beobachtungen benötigt. Statt der Entfernung von Probanden mit fehlenden Daten war es daher möglich, alle verfügbaren Daten zu verwenden (Littell et al. 1998). Für jede einzelne abhängige Variable (BMI, Supplementation, Antioxidanzien-Zufuhr und Gesamtcholesterinspiegel im Blut) wird eine PROC MIXED Analyse getrennt nach Geschlechtern durchgeführt.

Für die Parameterschätzung wird die Minimum Variance Quadratic Unbiased Estimation (MIVQUE0) Methode mit unstrukturierter Kovarianzmatrix verwendet (SAS 2004). In dem verwendeten Modell der vorliegenden Untersuchung werden das Alter als fester Effekt und die Probanden als zufälliger Effekt analysiert.

Die statistische Berechnung sowohl des nicht-enzymatischen Antioxidanzienstatus als auch des enzymatischen Antioxidanzienstatus werden im Folgenden mit den Verfahren der oben genannten Methode durchgeführt.

Nicht-enzymatische Antioxidanzien

Zunächst werden mit Hilfe des linearen gemischten Modells altersbedingte Veränderungen des BMI (s. Tab. 4.7) sowie der Zufuhrmenge von antioxidativen Vitaminen, Gemüse, Obst und Fleisch (s. Tab. 4.9) untersucht.

Weiterhin wird analysiert, ob sich die Plasmakonzentrationen von nicht-enzymatischen Antioxidanzien mit zunehmendem Alter ändern (s. Tab. 4.12).

Zudem wird der nicht-enzymatische Antioxidanzienstatus zwischen Frauen und Männer verglichen, um zu überprüfen, ob geschlechtsspezifische Unterschiede des Antioxidanzienstatus im gesamten Untersuchungszeitraum bestehen (s. Tab. 4.13).

Schließlich wird neben dem Alter der Einfluss des BMI, der Supplementierung von antioxidativen Nährstoffen und der Zufuhr von Vitamin C, β -Carotin und Vitamin E auf den nicht-enzymatischen Antioxidanzienstatus bei den Frauen (s. Tab. 4.14) und den Männern (s. Tab. 4.15) untersucht.

Die Regressionsgleichung nach den Ergebnissen der PROC MIXED lautet folgendermaßen:

Nicht-enzymatische Antioxidanzien

$$= \beta_0 + \beta_1 \cdot \text{Alter} + \beta_2 \cdot \text{BMI} + \beta_3 \cdot \text{Supplement} + \beta_4 \cdot \text{Zufuhr}$$

β_0 = Intercept

β_1 = Steigerung des Alters

β_2 = Steigerung des BMI

β_3 = Steigerung der Supplementation (0 = Nein, 1 = Ja)

β_4 = Steigerung der Antioxidanzien-Zufuhr

Enzymatische Antioxidanzien

Mittels des linearen gemischten Modells werden zunächst altersbedingte Veränderungen des BMI (s. Tab. 4.22) und des Cholesterinspiegels im Blut (s. Tab. 4.24) untersucht, welche die enzymatischen Antioxidanzien (GPx-, KAT- und SOD-Aktivität) in den Erythrozyten beeinflussen können.

Weiterhin wird analysiert, ob sich die Aktivitäten von enzymatischen Antioxidanzien in den Erythrozyten bei den Frauen und den Männern während des Alterns ändern (s. Tab. 4.27).

Zudem wird der enzymatische Antioxidanzienstatus zwischen den beiden Geschlechtern verglichen, um Geschlechtseffekte zu beobachten (s. Tab. 4.28).

Schließlich wird neben Alterseinflüssen der Einfluss des BMI, der Mineralstoff-Supplementierung (Selen, Eisen und Zink) und des Gesamtcholesterinspiegels im Blut auf den enzymatischen Antioxidanzienstatus bei den Frauen (s. Tab. 4.29) und den Männern (s. Tab. 4.30) berücksichtigt.

Die Regressionsgleichung nach den Ergebnissen der PROC MIXED lautet folgendermaßen:

Enzymatische Antioxidanzien

$$= \beta_0 + \beta_1 \cdot \text{Alter} + \beta_2 \cdot \text{BMI} + \beta_3 \cdot \text{Supplement} + \beta_4 \cdot \text{Gesamtcholesterin}$$

β_0 = Intercept

β_1 = Steigerung des Alters

β_2 = Steigerung des BMI

β_3 = Steigerung der Supplementation (0 = Nein, 1 = Ja)

β_4 = Steigerung des Gesamtcholesterinspiegels im Blut

Für alle statistischen Testverfahren wird die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) $< 0,05$ ist. Aufgrund des explorativen Charakters dieser Studie wird auf eine Korrektur für multiple Hypothesentests verzichtet (Bender und Lange 2001). Die Auswertung des Datenmaterials erfolgt mit dem Statistikprogramm SAS (SAS Version 9.1.3, SAS Institute, Cary, NC, USA).

4 Ergebnisse

4.1 Nicht-enzymatische Antioxidanzien

4.1.1 Probandenauswahl

Die nicht-enzymatischen Antioxidanzien (Vitamin C, β -Carotin, Vitamin E und Selen) der GISELA-Probanden wurden von 1994 bis 1998 in jährlichen, und anschließend in zweijährigen Abständen untersucht. Insgesamt zehn Erhebungen wurden in dem Zeitraum von 1994 bis 2008 durchgeführt. Für die vorliegende Analyse wurden Probanden, die mindestens über einen Zeitraum von sechs Jahren an der Studie teilgenommen haben (Alter bei Studieneintritt: 60-79 Jahre), ausgewählt (272 Frauen und 118 Männer). Von den insgesamt 390 Probanden haben über einen Zeitraum von 6 Jahren 36 Frauen und 18 Männer teilgenommen und 62 Frauen und 28 Männer haben sich über einer Zeitspanne von 14 Jahren an der GISELA-Studie beteiligt. In Tab. 4.1 ist die Dauer der Studienteilnahme der Probanden ausführlich dargestellt. Die durchschnittliche Beobachtungszeit beträgt ca. 11 Jahre (Frauen: $10,6 \pm 2,8$ Jahre; Männer: $10,6 \pm 2,9$ Jahre).

Tab. 4.1 Dauer der Studienteilnahme der GISELA-Probanden

Dauer der Studienteilnahme (Jahre)	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Anzahl der Studienteilnehmer									
Frauen (n = 272)	36	7	41	13	24	34	25	30	62
Männer (n = 118)	18	4	15	3	15	6	17	12	28

4.1.2 Beschreibung der Probanden

4.1.2.1 Alter

Tab. 4.2 zeigt das durchschnittliche Alter der Probanden bei Studieneintritt und bei der letzten Untersuchung getrennt nach Geschlecht. Das Alter der Probanden beträgt bei der ersten Teilnahme 60-79 Jahre und bei der letzten Teilnahme 66-92 Jahre (Frauen: 66-92 Jahre; Männer: 66-91 Jahre).

Tab. 4.2 Alter der Probanden getrennt nach Geschlecht (Mittelwert \pm SD)

Geschlecht	Alter (Jahre)	
	Erste Teilnahme	Letzte Teilnahme
Frauen (n = 272)	66,2 \pm 4,8	76,8 \pm 5,2
Männer (n = 118)	66,1 \pm 4,4	76,7 \pm 4,8

4.1.2.2 Bildungsniveau

In Tab. 4.3 ist der höchste Schulabschluss der Untersuchungsteilnehmer getrennt nach Geschlecht dargestellt. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern weist der größte Anteil der Probanden einen Volksschul- oder Hauptschulabschluss als höchsten Schulabschluss auf. Im Vergleich zu den Männern ist bei den Frauen der Anteil der Probanden, die einen Volksschul- oder Hauptschulabschluss bzw. Realschul- oder gleichwertigen Abschluss haben, höher. Dagegen weisen prozentual gesehen mehr Männer als Frauen einen Fachhochschul- oder Hochschulabschluss als höchsten Schulabschluss auf.

Tab. 4.3 Höchster Schulabschluss der Probanden getrennt nach Geschlecht ¹⁾

	Frauen (n = 257)		Männer (n = 112)	
	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
Kein Schulabschluss	1	0,4	0	0
Volksschulabschluss oder Hauptschulabschluss	135	52,5	45	40,2
Realschulabschluss oder gleichwertiger Schulabschluss	89	34,6	30	26,8
Fachhochschulabschluss oder Hochschulabschluss	32	12,5	37	33,0

¹⁾ 15 Frauen und 6 Männer machten keine Angaben

4.1.2.3 Rauchverhalten

Das Rauchverhalten der Probanden bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht ist in Tab. 4.4 dargestellt. Der Anteil der Raucher ist bei den Männern mit 13,9 % höher als bei den Frauen mit 9,6 %.

Tab. 4.4 Rauchverhalten der Probanden getrennt nach Geschlecht ¹⁾

	Frauen (n = 257)		Männer (n = 112)	
	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
Nichtraucher	183	70,1	31	27,0
Ex-Raucher	53	20,3	68	59,1
Raucher	25	9,6	16	13,9

¹⁾ 11 Frauen und 3 Männer machten keine Angaben

4.1.2.4 Anthropometrie

In Tab. 4.5 sind die anthropometrischen Daten (Körpergröße, Körpergewicht und BMI) der Probanden bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht dargestellt.

Tab. 4.5 Anthropometrische Daten der Probanden bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht (Mittelwert \pm SD)

	Frauen (n = 272)	Männer (n = 118)
Körpergröße (cm)	161,3 \pm 5,8	173,2 \pm 6,5
Körpergewicht (kg)	70,3 \pm 12,5	79,8 \pm 10,6
BMI (kg/m ²)	27,0 \pm 4,4	26,6 \pm 3,4

Tab. 4.6 zeigt den Anteil der Probanden in den verschiedenen BMI-Klassen bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht. Der Anteil an adipösen Probanden (≥ 30 kg/m²) beträgt bei den Frauen 22,1 % und bei den Männern 14,4 %. Kein Mann weist einen BMI von über 40 kg/m² auf.

Tab. 4.6 BMI-Klasse der Probanden bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht (Mittelwert \pm SD)

	Frauen		Männer	
	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
< 25 kg/m ²	105	38,6	45	38,1
25-30 kg/m ²	107	39,3	56	47,5
30-40 kg/m ²	57	21,0	17	14,4
≥ 40 kg/m ²	3	1,1	0	0
Summe	272	100	118	100

In der vorliegenden Analyse wird überprüft, ob der BMI die Plasmaspiegel der untersuchten Antioxidanzien der Probanden beeinflusst. Es wurde zunächst eine altersabhängige Veränderung im Bezug auf BMI mit Hilfe des linearen gemischten Modells untersucht. Die Ergebnisse sind in der Tab. 4.7 dargestellt. Während sich bei den Frauen keine signifikante Veränderung des BMI mit zunehmendem Alter zeigt, steigt jedoch der BMI bei den Männern ($0,036 \text{ kg/m}^2$ pro Jahr, $p < 0,05$).

Tab. 4.7 Altersabhängige Veränderung des BMI der Probanden getrennt nach Geschlecht (lineares gemischtes Modell, Schätzwert \pm SE)

	Frauen (n = 272)	Männer (n = 118)
Intercept	$26,73 \pm 0,87$ $p < 0,0001$	$24,00 \pm 1,24$ $p < 0,0001$
Alter	$0,005 \pm 0,012$ $p = 0,6691$	$0,036 \pm 0,016$ $p = 0,0310$

4.1.2.5 Zufuhrwerte von Antioxidanzien, Gemüse, Obst und Fleisch

Tab. 4.8 zeigt die tägliche durchschnittliche Zufuhrmenge von Antioxidanzien (Vitamin C, β -Carotin und Vitamin E), Gemüse, Obst und Fleisch bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht. Für die Selen-Zufuhrdaten der GISELA-Probanden liegen keine Werte vor.

Tab. 4.8 Zufuhrwerte von Antioxidanzien, Gemüse, Obst und Fleisch der Probanden bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht (Mittelwert \pm SD)

	Frauen (n = 272)	Männer (n = 118)
Vitamin C (mg/d)	106,5 \pm 54,0	107,3 \pm 57,3
β -Carotin (mg/d)	3,45 \pm 2,89	3,43 \pm 2,55
Vitamin E (mg/d)	11,8 \pm 4,9	12,7 \pm 4,8
Gemüse und Obst (g/d)	383,3 \pm 193,3	369,1 \pm 204,0
Fleisch (g/d)	105,4 \pm 60,1	133,9 \pm 76,1

Weiterhin werden in der vorliegenden Arbeit diese Zufuhrwerte als Einflussfaktoren analysiert. Mit Hilfe des linearen gemischten Modells wird eine altersabhängige Veränderung der Zufuhrwerte untersucht. Die Ergebnisse sind in der Tab. 4.9 dargestellt. Bei den Frauen steigt die tägliche Zufuhr von Vitamin C (0,05 mg pro Jahr, $p < 0,05$), β -Carotin (0,03 mg pro Jahr, $p < 0,05$) und Vitamin E (0,04 mg pro Jahr, $p < 0,01$) mit zunehmendem Alter. Dagegen sinkt der tägliche Fleischverzehr (-1,2 g pro Jahr, $p < 0,0001$). Bei den Männern steigt der tägliche Verzehr von β -Carotin (0,01 mg pro Jahr, $p < 0,0001$), Vitamin E (0,11 mg pro Jahr, $p < 0,01$) sowie Gemüse und Obst (3,5 g pro Jahr, $p < 0,05$). Jedoch sinkt der tägliche Fleischverzehr (-1,8 g pro Jahr, $p < 0,01$).

Tab. 4.9 Altersabhängige Veränderung der Zufuhrmengen von Antioxidanzien, Gemüse, Obst und Fleisch der Probanden getrennt nach Geschlecht (lineares gemischtes Modell, Schätzwert \pm SE)

	Frauen		Männer	
	Intercept	Alter	Intercept	Alter
Vitamin C (mg/d)	72,94 \pm 18,05 p < 0,0001	0,05 \pm 0,25 p = 0,0478	121,12 \pm 25,44 p < 0,0001	-0,22 \pm 0,35 p = 0,6691
β -Carotin (mg/d)	1,64 \pm 0,85 p = 0,0547	0,03 \pm 0,01 p = 0,0197	2,54 \pm 0,28 p < 0,0001	0,01 \pm 0,003 p < 0,0001
Vitamin E (mg/d)	9,69 \pm 0,88 p < 0,0001	0,04 \pm 0,01 p = 0,0044	5,05 \pm 2,54 p = 0,0496	0,11 \pm 0,04 p = 0,0030
Gemüse und Obst (g/d)	268,3 \pm 66,1 p < 0,0001	1,8 \pm 0,9 p = 0,0615	120,1 \pm 115,2 p = 0,2995	3,5 \pm 1,6 p = 0,0336
Fleisch (g/d)	186,3 \pm 19,1 p < 0,0001	-1,2 \pm 0,3 p < 0,0001	247,1 \pm 38,2 p < 0,0001	-1,8 \pm 0,5 p = 0,0011

4.1.2.6 Supplementation

Die vorliegende Arbeit überprüft, ob die Supplementation von Antioxidanzien den Antioxidanzien-Plasmaspiegel beeinflusst. Tab. 4.10 zeigt die Supplementeneinnahme der Probanden bei Studieneintritt, die regelmäßig oder gelegentlich Antioxidanzien enthaltende Mono-, Multivitamin- und Multimineralstoff-Präparate einnehmen.

Tab. 4.10 Anteil der Supplemente einnehmenden Probanden bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht

	Frauen (n = 272)	Männer (n = 118)
Vitamin C	33,1 %	32,7 %
β -Carotin	30,2 %	26,6 %
Vitamin E	38,1 %	31,6 %
Selen	25,1 %	18,4 %

4.1.2.7 Antioxidanzien-Plasmaspiegel

Tab. 4.11 stellt die mittleren Plasmakonzentrationen von Vitamin C, β -Carotin, Vitamin E und Selen sowie den Vitamin E/Cholesterin-Quotient bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht dar.

Tab. 4.11 Plasmakonzentrationen der nicht-enzymatischen Antioxidanzien bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht (Mittelwert \pm SD)

	Frauen (n = 272)	Männer (n = 118)
Vitamin C (mg/dl)	1,36 \pm 0,31	1,21 \pm 0,28
β -Carotin (μ g/dl)	56,16 \pm 39,19	39,58 \pm 27,87
Vitamin E (mg/dl)	1,67 \pm 0,48	1,51 \pm 0,53
Vitamin E/Cholesterin (μ mol/mmol)	7,27 \pm 1,85	7,05 \pm 2,15
Selen (μ g/l)	67,37 \pm 14,22	64,33 \pm 16,21

4.1.3 Einfluss des Alters auf die nicht-enzymatischen Antioxidanzien

In der vorliegenden Langzeitstudie wird die altersabhängige Veränderung der Antioxidanzien im Plasma untersucht. Tab. 4.12 stellt die Ergebnisse der Regressionsanalyse mit Hilfe des linearen gemischten Modells getrennt nach Geschlechtern dar.

Bei den Frauen sinken die Plasmakonzentrationen von β -Carotin ($-0,63 \mu\text{g}/\text{dl}$ pro Jahr, $p < 0,001$) und Selen ($-0,35 \mu\text{g}/\text{l}$ pro Jahr, $p < 0,0001$) mit zunehmendem Alter. Im Gegensatz dazu steigen die Plasmakonzentration des Vitamin E ($0,006 \text{mg}/\text{dl}$ pro Jahr, $p < 0,05$) und der Vitamin E/Cholesterin-Quotient ($0,07 \mu\text{mol}/\text{mmol}$ pro Jahr, $p < 0,0001$).

Bei den Männern sinken die Plasmaspiegel von Vitamin E ($-0,008 \text{mg}$ pro Jahr, $p < 0,01$) und Selen ($-0,49 \mu\text{g}$ pro Jahr, $p < 0,0001$) mit zunehmendem Alter. Dagegen steigt der Vitamin E/Cholesterin-Quotient ($0,04 \mu\text{mol}/\text{mmol}$ pro Jahr, $p < 0,01$).

Tab. 4.12 Altersabhängige Veränderung der Antioxidanzien-Plasmaspiegel der Probanden getrennt nach Geschlecht (lineares gemischtes Modell, Schätzwert \pm SE)

	Frauen		Männer	
	Intercept	Alter	Intercept	Alter
Vitamin C (mg/dl)	1,42 \pm 0,10 p < 0,0001	-0,001 \pm 0,001 p = 0,5707	1,20 \pm 0,13 p < 0,0001	-0,0002 \pm 0,0018 p = 0,9111
β -Carotin (μ g/dl)	93,15 \pm 12,35 p < 0,0001	-0,63 \pm 0,17 p = 0,0002	54,16 \pm 11,55 p < 0,0001	-0,30 \pm 0,16 p = 0,0606
Vitamin E (mg/dl)	1,29 \pm 0,17 p < 0,0001	0,006 \pm 0,002 p = 0,0125	2,05 \pm 0,23 p < 0,0001	-0,008 \pm 0,003 p = 0,0091
Vitamin E /Cholesterin (μ mol/mmol)	2,88 \pm 0,74 p = 0,0001	0,07 \pm 0,010 p < 0,0001	4,63 \pm 1,13 p < 0,0001	0,04 \pm 0,02 p = 0,0086
Selen (μ g/l)	91,86 \pm 4,37 p < 0,0001	-0,35 \pm 0,06 p < 0,0001	99,90 \pm 7,81 p < 0,0001	-0,49 \pm 0,11 p < 0,0001

4.1.4 Einfluss des Geschlechtes auf die nicht-enzymatischen Antioxidanzien

Es werden weiterhin die Antioxidanzien-Plasmaspiegel zwischen den Geschlechtern verglichen. Tab. 4.13 zeigt die Ergebnisse der Regressionsanalyse mit Hilfe des linearen gemischten Modells. Frauen weisen signifikant höhere Plasmakonzentrationen von Vitamin C, β -Carotin und Vitamin E (jeweils $p < 0,0001$) als Männer auf. Nach der Adjustierung um Cholesterin zeigt sich aber kein geschlechtsspezifischer Unterschied der Vitamin E-Plasmakonzentration mehr. Bezüglich des Selen-Plasmaspiegels wird ebenfalls kein Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt.

Tab. 4.13 Vergleich der Antioxidanzien-Plasmaspiegel der Probanden zwischen den Geschlechtern (lineares gemischtes Modell, Schätzwert \pm SE)

	Intercept	Geschlecht (1 = Männer, 0 = Frauen)
Vitamin C (mg/dl)	1,19 \pm 0,02 $p < 0,0001$	0,17 \pm 0,03 $p < 0,0001$
β -Carotin ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	32,87 \pm 2,29 $p < 0,0001$	13,89 \pm 2,75 $p < 0,0001$
Vitamin E (mg/dl)	1,48 \pm 0,04 $p < 0,0001$	0,22 \pm 0,04 $p < 0,0001$
Vitamin E/Cholesterin ($\mu\text{mol}/\text{mmol}$)	7,32 \pm 0,15 $p < 0,0001$	0,34 \pm 0,18 $p < 0,0545$
Selen ($\mu\text{g}/\text{l}$)	65,47 \pm 0,83 $p < 0,0001$	1,68 \pm 1,00 $p < 0,0923$

4.1.5 Einflussfaktoren

In dieser Arbeit werden ferner altersabhängige Veränderungen der nicht-enzymatischen Antioxidanzien-Plasmaspiegel unter Berücksichtigung bestimmter Einflussfaktoren untersucht. Als Einflussfaktoren werden BMI, Antioxidanzien-Zufuhr und Supplementation berücksichtigt. Tab. 4.14 stellt die Ergebnisse der Regressionsanalyse mit Hilfe des linearen gemischten Modells bei den Frauen dar.

Nach Berücksichtigung der Einflussfaktoren zeigt sich kein Alterseffekt auf Plasma Vitamin C und β -Carotin. Dagegen steigen der Vitamin E-Plasmaspiegel (0,01 mg/dl pro Jahr, $p < 0,05$) und der Vitamin E/Cholesterin-Quotient (0,07 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ pro Jahr, $p < 0,0001$) und sinkt der Selen-Plasmaspiegel (-0,38 $\mu\text{g}/\text{l}$ pro Jahr, $p < 0,0001$) mit zunehmendem Alter entsprechend den Ergebnissen ohne Berücksichtigung jener Einflussfaktoren (s. Tab. 4.12).

Während es keine Beziehung zwischen dem BMI und dem Vitamin E-Plasmaspiegel sowie Selen gibt, zeigt sich eine inverse Beziehung zwischen der Zunahme des BMI und den Plasmakonzentrationen von Vitamin C (-0,01 mg/dl pro BMI-Einheit, $p < 0,01$) und β -Carotin (-2,22 $\mu\text{g}/\text{dl}$ pro BMI-Einheit, $p < 0,001$).

Die Zufuhr von antioxidativen Nährstoffen aus Lebensmitteln hat keinen Einfluss auf die untersuchten Antioxidanzien-Plasmaspiegel. Der GISELA-Studie liegen keine Selen-Zufuhrdaten vor. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Studie untersucht, ob Fleischverzehr den Selen-Plasmaspiegel beeinflusst hat, da Fleisch die wichtigste Quelle für Selen ist. Zwischen dem Fleischverzehr und der Selen-Plasmakonzentration der GISELA-Probanden zeigt sich kein Zusammenhang.

Regelmäßige oder gelegentliche Supplementierung von Vitamin C ($p < 0,01$), β -Carotin ($p < 0,01$), Vitamin E ($p < 0,0001$) und Selen ($p < 0,0001$) haben jedoch signifikant positiv deren Plasmaspiegel bzw. den Vitamin E/Cholesterin-Quotient ($p < 0,0001$) beeinflusst.

Tab. 4.14 Altersabhängige Veränderung der Antioxidanzien-Plasmaspiegel mit Berücksichtigung der Einflussfaktoren bei den Frauen (lineares gemischtes Modell, Schätzwert \pm SE)

	Vitamin C (mg/dl)	β -Carotin (μ g/dl)	Vitamin E (mg/dl)	Vitamin E /Cholesterin (μ mol/mmol)	Selen (μ g/l)
Intercept	1,57 \pm 0,18 p < 0,0001	150,8 \pm 33,5 p < 0,0001	1,35 \pm 0,32 p < 0,0001	1,99 \pm 0,92 p = 0,0316	101,78 \pm 6,38 p < 0,0001
Alter (J)	0,001 \pm 0,002 p = 0,4982	-0,46 \pm 0,39 p = 0,2336	0,01 \pm 0,00 p = 0,0209	0,07 \pm 0,01 p < 0,0001	-0,38 \pm 0,07 p < 0,0001
BMI (kg/m ²)	-0,01 \pm 0,003 p = 0,0028	-2,22 \pm 0,59 p = 0,0002	-0,001 \pm 0,006 p = 0,8478	0,02 \pm 0,02 p = 0,2104	-0,11 \pm 0,11 p = 0,3156
Zufuhr (mg/d) ¹⁾	0,0003 \pm 0,0002 p = 0,1488	1,51 \pm 0,78 p = 0,0541	0,003 \pm 0,004 p = 0,4536	0,01 \pm 0,01 p = 0,2035	0,01 \pm 0,01 p = 0,3608
Supplement (1= Ja, 0 = Nein)	-0,07 \pm 0,02 p = 0,0018	-14,11 \pm 4,71 p = 0,0030	-0,37 \pm 0,04 p < 0,0001	-1,35 \pm 0,11 p < 0,0001	-6,25 \pm 0,86 p < 0,0001

¹⁾ Selen: Fleischverzehr (g/d)

Tab. 4.15 zeigt die Ergebnisse der Regressionsanalyse mit Hilfe des linearen gemischten Modells bei den Männern. Nach der Berücksichtigung der Einflussfaktoren zeigt sich kein Alterseffekt auf Plasma Vitamin C, β -Carotin, Vitamin E und Selen. Dagegen steigt der Vitamin E/Cholesterin-Quotient ($0,06 \mu\text{mol}/\text{mmol}$ pro Jahr, $p < 0,001$) mit zunehmendem Alter.

Während sich eine inverse Beziehung zwischen der Zunahme des BMI und der β -Carotin-Plasmakonzentration zeigt ($-1,90 \mu\text{g}/\text{dl}$ pro BMI-Einheit, $p < 0,01$), wird keine Beziehung zwischen dem BMI und den Plasmakonzentrationen von Vitamin C, Vitamin E und Selen bzw. den Vitamin E/Cholesterin-Quotient festgestellt.

Bei den Männern hat die Zufuhr von antioxidativen Nährstoffen aus Lebensmitteln ebenfalls keinen Einfluss auf die untersuchten Antioxidanzien-Plasmaspiegel.

Regelmäßige oder gelegentliche Supplementation von Vitamin C ($p < 0,001$), β -Carotin ($p < 0,01$) und Vitamin E ($p < 0,0001$) haben signifikant positiv deren Plasmakonzentrationen bzw. den Vitamin E/Cholesterin-Quotienten ($p < 0,0001$) beeinflusst. Selen-Supplementierung hat ebenfalls einen positiven Einfluss auf den Selen-Plasmaspiegel, dies konnte statistisch jedoch nicht aufgezeigt werden.

Tab. 4.15 Altersabhängige Veränderung der Antioxidanzien-Plasmaspiegel mit Berücksichtigung der Einflussfaktoren bei den Männern (lineares gemischtes Modell, Schätzwert \pm SE)

	Vitamin C (mg/dl)	β -Carotin (μ g/dl)	Vitamin E (mg/dl)	Vitamin E /Cholesterin (μ mol/mmol)	Selen (μ g/l)
Intercept	1,25 \pm 0,27 p < 0,0001	84,58 \pm 33,02 p = 0,0117	1,50 \pm 0,40 p = 0,0003	1,71 \pm 1,53 p = 0,2650	106,91 \pm 38,25 p = 0,0061
Alter (l)	0,002 \pm 0,003 p = 0,4618	0,15 \pm 0,38 p = 0,6891	0,002 \pm 0,004 p = 0,7270	0,06 \pm 0,02 p = 0,0004	-0,54 \pm 0,45 p = 0,2340
BMI (kg/m ²)	-0,01 \pm 0,01 p = 0,3109	-1,90 \pm 0,72 p = 0,0095	0,001 \pm 0,010 p = 0,9023	0,05 \pm 0,04 p = 0,2051	0,21 \pm 0,75 p = 0,7855
Zufuhr (mg/d) ¹⁾	0,0003 \pm 0,0003 p = 0,2585	0,67 \pm 0,72 p = 0,3507	0,001 \pm 0,004 p = 0,8116	0,001 \pm 0,014 p = 0,9562	0,002 \pm 0,030 p = 0,9476
Supplement (1= Ja, 0 = Nein)	-0,11 \pm 0,03 p = 0,0007	-12,45 \pm 4,13 p = 0,0031	-0,20 \pm 0,04 p < 0,0001	-0,81 \pm 0,16 p < 0,0001	-11,08 \pm 6,20 p = 0,0766

¹⁾ Selen: Fleischverzehr (g/d)

4.2 Enzymatische Antioxidanzien

4.2.1 Probandenauswahl

Aktivitäten der GPx, KAT und SOD in den Erythrozyten der GISELA-Probanden wurden im Jahr 1996, 1997, 1998, 2004, 2006 und 2008 untersucht. Probanden (Alter bei Studieneintritt: 60-79 Jahre), die mindestens über einen Zeitraum von vier Jahren an der Untersuchung teilgenommen haben, wurden für die vorliegende Analyse ausgewählt (235 Frauen und 100 Männer). Von den insgesamt 335 Probanden haben 95 Frauen und 49 Männer an allen sechs Untersuchungen teilgenommen. Von den insgesamt 335 Probanden sind 40 Frauen und 14 Männer mindestens über einen Zeitraum von 4 Jahren sowie 104 Frauen und 51 Männer über den vollständigen Untersuchungszeitraum von 12 Jahren an den Untersuchungen beteiligt. In Tab. 4.16 ist die Dauer der Studienteilnahme der Probanden ausführlich dargestellt. Die durchschnittliche Beobachtungszeit beträgt ca. 10 Jahre (Frauen: $9,7 \pm 2,8$ Jahre; Männer: $10,0 \pm 2,8$ Jahre).

Tab. 4.16 Dauer der Studienteilnahme der GISELA-Probanden

Dauer der Studienteilnahme (Jahre)	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Anzahl der Studienteilnehmer									
Frauen (n = 235)	40	0	1	2	24	4	32	28	104
Männer (n = 100)	14	0	0	1	11	0	19	4	51

4.2.2 Beschreibung der Probanden

4.2.2.1 Alter

Tab. 4.17 stellt das durchschnittliche Alter der Probanden bei Studieneintritt und bei der letzten Untersuchung des enzymatischen Antioxidanzienstatus getrennt nach Geschlecht dar. Das Alter der Probanden beträgt bei der ersten Teilnahme 60-79 Jahre und bei der letzten Teilnahme 66-92 Jahre (Frauen: 66-92 Jahre; Männer: 66-91 Jahre).

Tab. 4.17 Alter der Probanden getrennt nach Geschlecht (Mittelwert \pm SD)

Geschlecht	Alter (Jahre)	
	Erste Teilnahme	Letzte Teilnahme
Frauen (n = 235)	67,3 \pm 4,9	77,0 \pm 5,2
Männer (n = 100)	66,9 \pm 4,4	76,9 \pm 4,8

4.2.2.2 Bildungsniveau

Tab. 4.18 zeigt den höchsten Schulabschluss der Untersuchungsteilnehmer getrennt nach Geschlecht. Der größte Anteil der Probanden hat einen Volksschul- oder Hauptschulabschluss. Der Frauenanteil bezüglich Volksschul- oder Hauptschulabschluss bzw. Realschul- oder gleichwertigen Abschluss ist höher. Prozentual gesehen verfügen mehr Männer als Frauen über einen Fachhochschul- oder Hochschulabschluss als höchsten Schulabschluss.

Tab. 4.18 Höchster Schulabschluss der Probanden getrennt nach Geschlecht ¹⁾

	Frauen (n = 221)		Männer (n = 96)	
	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
Kein Schulabschluss	1	0,4	0	0
Volksschulabschluss oder Hauptschulabschluss	119	53,8	37	38,5
Realschulabschluss oder gleichwertiger Schulabschluss	78	35,3	27	28,1
Fachhochschulabschluss oder Hochschulabschluss	23	10,4	32	33,3

¹⁾ 14 Frauen und 4 Männer machten keine Angaben

4.2.2.3 Rauchverhalten

Tab. 4.19 zeigt das Rauchverhalten der Probanden bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht. Bei den Männern gaben 11,0 % und bei den Frauen 7,4 % an, dass sie rauchen.

Tab. 4.19 Rauchverhalten der Probanden getrennt nach Geschlecht ¹⁾

	Frauen (n = 230)		Männer (n = 100)	
	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
Nichtraucher	169	73,5	31	31,0
Ex-Raucher	44	19,1	58	58,0
Raucher	17	7,4	11	11,0

¹⁾ 5 Frauen machten keine Angaben

4.2.2.4 Anthropometrie

In Tab. 4.20 sind die anthropometrischen Daten (Körpergröße, Körpergewicht und BMI) der Probanden bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht dargestellt.

Tab. 4.20 Anthropometrische Daten der Probanden bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht (Mittelwert \pm SD)

	Frauen (n = 235)	Männer (n = 100)
Körpergröße (cm)	161,3 \pm 5,8	173,3 \pm 6,4
Körpergewicht (kg)	70,6 \pm 12,2	80,2 \pm 10,5
BMI (kg/m ²)	27,1 \pm 4,3	26,7 \pm 3,3

Tab. 4.21 zeigt den Anteil der Probanden in den BMI-Klassen bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht. Der Anteil an Adipositas (≥ 30 kg/m²) beträgt bei den Frauen 22,2 % und bei den Männern 15,0 %. Davon hat kein Mann einen BMI von über 40 kg/m².

Tab. 4.21 BMI-Klasse der Probanden bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht (Mittelwert \pm SD)

	Frauen		Männer	
	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
< 25 kg/m ²	87	37,0	34	34,0
25-30 kg/m ²	96	40,9	51	51,0
30-40 kg/m ²	49	20,9	15	15,0
≥ 40 kg/m ²	3	1,3	0	0
Summe	235	100	100	100

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob der BMI die Aktivitäten der antioxidativen Enzyme in den Erythrozyten beeinflusst. Es wurde zunächst eine altersabhängige Veränderung im Bezug auf BMI mit Hilfe des linearen gemischten Modells untersucht. Die Ergebnisse sind in der Tab. 4.22 dargestellt. Bei beiden Geschlechtern konnte keine signifikante Veränderung des BMI mit zunehmendem Alter aufgezeigt werden.

Tab. 4.22 Altersabhängige Veränderung des BMI der Probanden getrennt nach Geschlecht (lineares gemischtes Modell, Schätzwert \pm SE)

	Frauen (n = 235)	Männer (n = 100)
Intercept	27,95 \pm 1,03 p < 0,0001	25,79 \pm 1,11 p < 0,0001
Alter	-0,012 \pm 0,014 p = 0,3917	0,013 \pm 0,015 p = 0,3816

4.2.2.5 Cholesterinspiegel

Tab. 4.23 zeigt den mittleren Blutspiegel von Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin der Probanden bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht. Im Mittel sind die Blutcholesterinspiegel bei den Frauen etwas höher als bei den Männern.

Tab. 4.23 Blutcholesterinspiegel der Probanden bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht (Mittelwert \pm SD)

	Frauen (n = 235)	Männer (n = 100)
Gesamtcholesterin (mg/dl)	228,8 \pm 40,3	215,7 \pm 39,0
LDL-Cholesterin (mg/dl)	146,0 \pm 37,8	141,3 \pm 35,7
HDL-Cholesterin (mg/dl)	57,8 \pm 15,1	49,2 \pm 12,5

Zudem werden in der vorliegenden Untersuchung die Cholesterinspiegel im Blut als Einflussfaktoren analysiert. Mit Hilfe des linearen gemischten Modells wird eine altersabhängige Veränderung der Cholesterinspiegel untersucht. Die Ergebnisse sind in der Tab. 4.24 dargestellt.

Der Gesamtcholesterinspiegel im Blut sinkt stark bei den Frauen (-1,54 mg/dl pro Jahr, $p < 0,0001$) und den Männern (-2,10 mg/dl pro Jahr, $p < 0,0001$) mit zunehmendem Alter. Bei den Frauen sinkt der LDL-Cholesterinspiegel (-1,72 mg/dl pro Jahr, $p < 0,0001$) und steigt der HDL-Cholesterinspiegel (0,17 mg/dl pro Jahr, $p < 0,01$). Bei den Männern sinkt zwar der LDL-Cholesterinspiegel (-2,13 mg/dl pro Jahr, $p < 0,0001$), jedoch nicht der HDL-Cholesterinspiegel.

Tab. 4.24 Altersabhängige Veränderung der Blutcholesterinspiegel der Probanden getrennt nach Geschlecht
(lineares gemischtes Modell, Schätzwert \pm SE)

	Frauen		Männer	
	Intercept	Alter	Intercept	Alter
Gesamtcholesterin (mg/dl)	330,6 \pm 15,0 $p < 0,0001$	-1,54 \pm 0,21 $p < 0,0001$	353,5 \pm 19,4 $p < 0,0001$	-2,10 \pm 0,27 $p < 0,0001$
LDL-Cholesterin (mg/dl)	260,3 \pm 14,0 $p < 0,0001$	-1,72 \pm 0,19 $p < 0,0001$	283,7 \pm 16,7 $p < 0,0001$	-2,13 \pm 0,23 $p < 0,0001$
HDL-Cholesterin (mg/dl)	45,77 \pm 4,44 $p < 0,0001$	0,17 \pm 0,06 $p = 0,0051$	47,21 \pm 4,15 $p < 0,0001$	0,03 \pm 0,06 $p = 0,5875$

4.2.2.6 Supplementation

In der vorliegenden Analyse wird überprüft, ob die Supplementierung von Selen, Eisen und Zink die Antioxidanzien-Aktivitäten in den Erythrozyten beeinflusst. Tab. 4.25 zeigt die Supplementeneinnahme der Probanden bei Studieneintritt,

die regelmäßig oder gelegentlich Selen, Eisen oder Zink enthaltende Mono-, Multivitamin- und Multimineralstoff-Präparate einnehmen.

Tab. 4.25 Anteil der Supplemente einnehmenden Probanden bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht

	Frauen (n = 235)	Männer (n = 100)
Selen	24,4 %	20,2 %
Eisen	19,5 %	20,2 %
Zink	17,2 %	16,8 %

4.2.2.7 Enzymaktivitäten

Tab. 4.26 stellt die mittleren Aktivitäten von GPx, KAT und SOD in den Erythrozyten sowie den Hämoglobinspiegel bei Studieneintritt dar.

Tab. 4.26 Antioxidanzien-Enzymaktivitäten und Hämoglobinspiegel der Probanden bei Studieneintritt getrennt nach Geschlecht (Mittelwert \pm SD)

	Frauen (n = 235)	Männer (n = 100)
GPx-Aktivität (U/gHb)	24,84 \pm 7,78	23,67 \pm 7,34
KAT-Aktivität (kU/gHb)	563,2 \pm 79,0	543,7 \pm 83,4
SOD-Aktivität (U/gHb)	2827,7 \pm 263,2	2784,4 \pm 254,2
Hämoglobin (gHb/dl)	27,09 \pm 2,62	27,29 \pm 2,90

4.2.3 Einfluss des Alters auf die enzymatischen Antioxidanzien

In der vorliegenden Untersuchung wird die altersabhängige Veränderung der Antioxidanzien-Enzymaktivitäten in den Erythrozyten untersucht. Tab. 4.27 stellt die Ergebnisse der Regressionsanalyse mit Hilfe des linearen gemischten Modells getrennt nach Geschlechtern dar.

Bei den Frauen steigen die Aktivitäten der erythrozytären GPx (0,17 U/gHb pro Jahr, $p < 0,0001$), der KAT (1,90 kU/gHb, $p < 0,0001$) und der SOD (25,41 U/gHb pro Jahr, $p < 0,0001$) mit zunehmendem Alter.

Bei den Männern steigen die Aktivitäten der GPx (0,27 U/gHb pro Jahr, $p < 0,0001$) und SOD (34,15 U/gHb pro Jahr, $p < 0,0001$) mit zunehmendem Alter. Bezüglich der KAT-Aktivität wird jedoch keine altersabhängige Veränderung festgestellt.

Tab. 4.27 Altersabhängige Veränderung der Antioxidanzien-Enzymaktivitäten in den Erythrozyten der Probanden getrennt nach Geschlecht (lineares gemischtes Modell, Schätzwert \pm SE)

	Frauen		Männer	
	Intercept	Alter	Intercept	Alter
GPx-Aktivität (U/gHb)	12,02 \pm 2,29 $p < 0,0001$	0,17 \pm 0,03 $p < 0,0001$	4,69 \pm 3,22 $p = 0,1491$	0,27 \pm 0,05 $p < 0,0001$
KAT-Aktivität (kU/gHb)	447,5 \pm 23,9 $p < 0,0001$	1,90 \pm 0,34 $p < 0,0001$	527,1 \pm 46,1 $p < 0,0001$	0,60 \pm 0,64 $p = 0,3550$
SOD-Aktivität (U/gHb)	1341,2 \pm 123,8 $p = 0,0001$	25,41 \pm 1,68 $p < 0,0001$	675,1 \pm 179,1 $p = 0,0003$	34,15 \pm 2,46 $p < 0,0001$

4.2.4 Einfluss des Geschlechtes auf die enzymatischen Antioxidanzien

Weiterhin werden die Antioxidanzien-Enzymaktivitäten zwischen den Geschlechtern verglichen. Tab. 4.28 zeigt die Ergebnisse der Regressionsanalyse mit Hilfe des linearen gemischten Modells. Frauen weisen eine signifikant höhere SOD-Aktivität ($p < 0,0001$) als Männer auf. Bezüglich der Aktivitäten von GPx- und KAT konnte kein geschlechtsspezifischer Unterschied festgestellt werden.

Tab. 4.28 Vergleich der Antioxidanzien-Enzymaktivitäten der Probanden zwischen den Geschlechtern (lineares gemischtes Modell, Schätzwert \pm SE)

	Intercept	Geschlecht (1 = Männer, 0 = Frauen)
GPx-Aktivität (U/gHb)	23,22 \pm 0,51 $p < 0,0001$	1,04 \pm 0,61 $p = 0,0903$
KAT-Aktivität (kU/gHb)	571,8 \pm 5,9 $p < 0,0001$	7,29 \pm 7,01 $p = 0,2993$
SOD-Aktivität (U/gHb)	3069,8 \pm 4,9 $p < 0,0001$	61,25 \pm 6,03 $p < 0,0001$

4.2.5 Einflussfaktoren

Schließlich werden altersabhängige Veränderungen der antioxidativen Enzymaktivitäten unter Berücksichtigung bestimmter Einflussfaktoren untersucht. Als Einflussfaktoren auf den enzymatischen Antioxidanzienstatus werden BMI, Gesamtcholesterin im Blut und Supplementeneinnahme berücksichtigt. Tab. 4.29 stellt die Ergebnisse der Regressionsanalyse mit Hilfe des linearen gemischten Modells bei den Frauen dar.

Es zeigt sich nach Berücksichtigung der Einflussfaktoren ein Alterseffekt auf die Antioxidanzien-Enzymaktivitäten. Mit zunehmendem Alter steigen die Aktivitäten von GPx (0,08 U/gHb pro Jahr, $p < 0,05$), KAT (3,29 kU/gHb pro Jahr, $p < 0,0001$) und SOD (11,11 U/gHb pro Jahr, $p < 0,0001$).

Während keine Beziehung zwischen dem BMI und der SOD-Aktivität festgestellt wird, zeigt sich eine Beziehung zwischen der Zunahme des BMI und den Aktivitäten der GPx (0,14 U/gHb pro BMI-Einheit, $p < 0,05$) und KAT (1,62 mg/dl pro BMI-Einheit, $p < 0,05$).

Die Zunahme des Gesamtcholesterinspiegels im Blut hat einen negativen Einfluss auf die Aktivitäten von GPx (-0,02 U/gHb pro mg/dl Gesamtcholesterin) und KAT (-0,27 kU/gHb pro mg/dl Gesamtcholesterin), während sich kein Einfluss auf die SOD-Aktivität offenbart.

Eine Zink-Supplementierung bei den Frauen beeinflusst positiv die SOD-Aktivität ($p < 0,05$). Selen- und Eisen-Supplementationen haben jedoch keinen Einfluss auf die Aktivitäten von GPx und KAT.

Tab. 4.29 Altersabhängige Veränderung der Antioxidanzien-Enzymaktivitäten in den Erythrozyten mit Berücksichtigung der Einflussfaktoren bei den Frauen (lineares gemischtes Modell, Schätzwert \pm SE)

	GPx-Aktivität (U/gHb)	KAT-Aktivität (kU/gHb)	SOD-Aktivität (U/gHb)
Intercept	19,03 \pm 3,61 p < 0,0001	368,4 \pm 45,9 p < 0,0001	2424,3 \pm 154,2 p < 0,0001
Alter (Jahr)	0,08 \pm 0,03 p = 0,0267	3,29 \pm 0,42 p < 0,0001	11,11 \pm 1,57 p < 0,0001
BMI (kg/m ²)	0,14 \pm 0,07 p = 0,0438	1,62 \pm 0,82 p = 0,0497	-1,47 \pm 2,33 p = 0,5277
Gesamtcholesterin (mg/dl)	-0,02 \pm 0,01 p = 0,0005	-0,27 \pm 0,07 p = 0,0002	-0,33 \pm 0,23 p = 0,1632
Supplement ¹⁾ (1 = Ja, 0 = Nein)	-0,37 \pm 0,42 p = 0,3857	1,91 \pm 5,93 p = 0,7481	-61,45 \pm 24,91 p = 0,0143

¹⁾ Supplement (GPx: Se; KAT: Fe; SOD: Zn)

Tab. 4.30 zeigt die Ergebnisse der Regressionsanalyse mit Hilfe des linearen gemischten Modells bei den Männern.

Nach Berücksichtigung der Einflussfaktoren zeigt sich ebenfalls ein Alterseffekt auf die Antioxidanzien-Enzymaktivitäten. Mit zunehmendem Alter steigen die Aktivitäten von GPx (0,17 U/gHb pro Jahr, $p < 0,0001$), KAT (1,62 kU/gHb pro Jahr, $p < 0,01$) und SOD (22,03 U/gHb pro Jahr, $p < 0,0001$).

Während eine positive Beziehung zwischen der Zunahme des BMI und der GPx-Aktivität (0,38 U/gHb pro BMI-Einheit, $p < 0,01$) festgestellt wird, zeigt sich eine inverse Beziehung zwischen der Zunahme des BMI und der KAT (-5,32 kU/gHb pro BMI-Einheit, $p < 0,01$). Dagegen hat der BMI auf die SOD-Aktivität keinen Einfluss.

Die Zunahme des Gesamtcholesterinspiegels im Blut hat einen negativen Einfluss auf die KAT-Aktivität (-0,28 kU/gHb pro mg/dl Gesamtcholesterin). Auf die Aktivitäten von GPx und SOD hat Gesamtcholesterin jedoch keinen Einfluss.

Die Selen-Supplementierung hat positiv ($p < 0,05$) die GPx-Aktivität bei den Männern beeinflusst. Eisen- und Zink-Supplementationen haben jedoch keinen Einfluss auf die Aktivitäten von KAT und SOD.

Tab. 4.30 Altersabhängige Veränderung der Antioxidanzien-Enzymaktivitäten in den Erythrozyten mit Berücksichtigung der Einflussfaktoren bei den Männern (lineares gemischtes Modell, Schätzwert \pm SE)

	GPx-Aktivität (U/gHb)	KAT-Aktivität (kU/gHb)	SOD-Aktivität (U/gHb)
Intercept	3,29 \pm 4,71 p = 0,4868	644,1 \pm 64,5 p < 0,0001	1227,0 \pm 304,2 p < 0,0001
Alter (Jahr)	0,17 \pm 0,04 p < 0,0001	1,62 \pm 0,61 p = 0,0095	22,03 \pm 3,40 p < 0,0001
BMI (kg/m ²)	0,38 \pm 0,12 p = 0,0019	-5,32 \pm 1,56 p = 0,0010	6,11 \pm 5,95 p = 0,3064
Gesamtcholesterin (mg/dl)	-0,01 \pm 0,01 p = 0,4356	-0,28 \pm 0,10 p = 0,0053	0,06 \pm 0,47 p = 0,8927
Supplement ¹⁾ (1 = Ja, 0 = Nein)	-1,46 \pm 0,56 p = 0,0109	11,34 \pm 7,00 p = 0,1085	36,01 \pm 41,24 p = 0,3847

¹⁾ Supplement (GPx: Se; KAT: Fe; SOD: Zn)

5 Diskussion

5.1 Probanden

Die vorliegende Untersuchung wird im Rahmen der GISELA-Studie durchgeführt. Für die Auswertungen werden von den Probanden die Daten aus den Erhebungsjahren 1994 bis 2008 herangezogen.

Nach den Auswahlkriterien der Probanden (s. Kap. 4.1.1 S 32 und Kap. 4.2.1 S 47) besteht das Untersuchungskollektiv aus 272 Frauen und 118 Männern für die Analyse des nicht-enzymatischen Antioxidanzienstatus sowie aus 235 Frauen und 100 Männern für die Analyse des enzymatischen Antioxidanzienstatus.

Diese Studienteilnehmer sollen im Folgenden bezüglich ihrer Geschlechterverteilung, ihrer anthropometrischen Daten, ihrer Bildung und ihres Rauchverhaltens mit der älteren deutschen Bevölkerung verglichen werden. Für diesen Vergleich werden Daten des Bundesgesundheits surveys (BGS) 1998 (Bergmann und Mensink 1999), der Nationalen Verzehrsstudie (NVS) II 2005/2006 (Max Rubner-Institut 2008) und Daten des Statistisches Bundesamtes (2008) herangezogen. Bei dem BGS 1998 handelt es sich um eine repräsentative Stichprobe der Gesundheit und des Gesundheitsverhaltens der deutschen Bevölkerung (7124 Frauen und Männer) im Alter von 18-79 Jahren. Die NVS II erfasst die Ernährungsgewohnheiten und den Lebensmittelverzehr in Deutschland. Von 19329 Befragten wurde eine repräsentative Stichprobe für die in Privathaushalten lebende, deutsch sprechende Bevölkerung im Alter von 14-80 Jahren beschrieben.

Nach den beschriebenen Auswahlkriterien sind Frauen mit ca. 70 % stärker in dem GISELA-Kollektiv vertreten als Männer. Damit ist hier der Anteil der 60-79jährigen Frauen höher als im Bundesdurchschnitt (Tab. 5.1).

Tab. 5.1 Geschlechtsverteilung der 60-79jährigen Personen in Deutschland
(nach Statistischem Bundesamt 2008, Stand 31.12.2008)

Alter (J)	Frauen		Männer	
	abs. ¹⁾	Anteil (%)	abs. ¹⁾	Anteil (%)
60-69	4825	51,5	4549	48,5
70-79	3832	55,1	3121	44,9
Gesamt	8657	53,0	7670	47,0

¹⁾ in Tausend

Als nächstes werden die Senioren der GISELA-Studie anhand ihrer anthropometrischen Daten beurteilt. Werden die GISELA-Probanden bei Studieneintritt bezüglich Körpergröße, Körpergewicht und BMI mit den 60-80jährigen Teilnehmer der NVS II und den 60-79jährigen des BGS 1998 (s. Tab. 5.2 und Tab. 4.5 bzw. Tab. 4.20) verglichen, zeigen sich die GISELA-Probanden im Mittel als geringfügig größer und leichter, daher weisen sie einen niedrigeren BMI auf.

Tab. 5.2 Anthropometrische Daten des BGS 1998 und der NVS II getrennt nach Altersgruppen (nach Bergmann und Mensink 1999, Max Rubner-Institut 2008)

		Alter (Jahre)	Körpergewicht (kg)	Körpergröße (cm)	BMI (kg/m ²)
BGS ¹⁾	Frauen	60-69	73,8 ± 13,9	159,8 ± 5,9	29,0 ± 5,5
		70-79	70,6 ± 11,8	170,6 ± 11,8	28,1 ± 4,3
	Männer	60-69	83,4 ± 12,6	172,2 ± 6,4	28,1 ± 3,8
		70-79	80,6 ± 12,0	170,2 ± 6,1	27,8 ± 3,4
NVS II ²⁾	Frauen	60-69	72,4 ± 0,4	161,1 ± 0,2	27,9 ± 0,1
		70-80	70,8 ± 0,5	158,1 ± 0,2	28,3 ± 0,2
	Männer	60-69	86,6 ± 0,4	174,2 ± 0,2	28,6 ± 0,1
		70-80	84,0 ± 0,5	171,9 ± 0,2	28,4 ± 0,2

¹⁾ Mittelwert ± SD

²⁾ Mittelwert ± SE

Hinsichtlich des Bildungsniveaus werden die GISELA-Probanden mit den über 64jährigen Personen in Deutschland verglichen. Die Senioren der vorliegenden Untersuchung haben häufiger einen Realschul- oder gleichwertigen Abschluss bzw. die Fachhoch- oder Hochschulreife (s. Tab. 5.3 und Tab. 4.3 bzw. Tab. 4.18).

Tab. 5.3 Verteilung (%) der über 64jährigen Frauen und Männer in Deutschland anhand des höchsten Schulabschlusses (nach Statistischem Bundesamt 2008)

	Anteil (%)	
	Frauen	Männer
Kein Schulabschluss	4,1	3,4
Volksschulabschluss oder Hauptschulabschluss	72,5	65,5
Realschulabschluss oder gleichwertiger Schulabschluss	13,3	10,3
Fachhochschulabschluss oder Hochschulabschluss	7,2	18,4
Mit Schlussabschluss, keine Angabe zur Art des Schulabschlusses	1,6	1,7

Weiterhin werden die GISELA-Probanden anhand des Rauchverhaltens bei Studieneintritt mit den Senioren in Deutschland verglichen mit entsprechenden Ergebnisse des Statistischen Bundesamtes, die im Mikrozensus 2005 erhoben wurden sowie jenen des BGS 1998, dargestellt in Tab. 5.4. Die Teilnehmer der GISELA-Studie weisen im Vergleich zum Bundesdurchschnitt einen niedrigeren Anteil an Rauchern auf (s. Tab. 4.4 bzw. Tab. 4.19).

Tab. 5.4 Raucheranteil (%) der Frauen und Männer des BGS 1998 und des Mikrozensus 2005 getrennt nach Altersgruppen
(nach Bergmann und Mensink 1999, Statistisches Bundesamt 2006)

BGS 1998			Mikrozensus 2005		
Alter (J)	Frauen	Männer	Alter (J)	Frauen	Männer
60-69	12,0	18,3	60-64	14,7	23,1
			65-69	9,5	16,8
70-79	10,0	16,3	70-74	6,8	13,4
			75 und älter	4,0	9,3

Die VERA-Studie (Verbundstudie Ernährungserhebung und Risikofaktoren-Analytik), die letzte große Ernährungsstudie in Deutschland, stellt eine Unterstichprobe der Nationalen Verzehrerhebung, einer für Westdeutschland repräsentativen Untersuchung dar (Heseker et al. 1992, Heseker et al. 1994, Schneider et al. 1992). Bei den Teilnehmern der VERA-Studie handelt es sich um 2006 Personen über 28 Jahre.

Im Vergleich zum Bundesdurchschnitt haben die Probanden der vorliegenden Arbeit ähnliche Plasmakonzentrationen von Vitamin C und E, einen höheren β -Carotin-Plasmaspiegel und einen niedrigeren Selenspiegel im Plasma.

Die Daten der NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994), die eine der größten Umfragen und Untersuchungen zu Gesundheit und Ernährungsverhalten der Amerikaner ist, zeigen niedrigere Plasmaspiegel von Vitamin C, β -Carotin und Vitamin E sowie eine erheblich höhere Selen-Plasmakonzentration als die der GISELA-Studie (s. Tab. 5.5).

Tab. 5.5 Vergleich der mittleren nicht-enzymatischen Antioxidanzien-Plasmaspiegel der GISELA-Probanden mit der VERA-Studie und dem NHANES III

	VERA 1992 ¹⁾	NHANES III 1988-1994 ²⁾	GISELA 1994-2008 ³⁾
<i>Frauen</i>			
Vitamin C (mg/dl)	1,43 (0,58 - 2,21)	1,0 (0,3 - 1,7)	1,36 ± 0,31
β-Carotin (µg/dl)	32,8 (10,7 - 113,8)	24,5 (8,4 - 75,8)	56,2 ± 39,2
Vitamin E (mg/dl)	1,52 (1,02 - 2,70)	1,4 (0,8 - 2,5)	1,67 ± 0,48
Selen (µg/l)	80,6 (53,7 - 113,8)	124,1 (101,5 - 149,0)	67,4 ± 14,2
<i>Männer</i>			
Vitamin C (mg/dl)	1,05 (0,36 - 1,78)	0,7 (0,2 - 1,5)	1,21 ± 0,28
β-Carotin (µg/dl)	24,2 (5,4 - 87,5)	18,0 (5,7 - 59,2)	39,6 ± 27,9
Vitamin E (mg/dl)	1,42 (0,83 - 2,77)	1,2 (0,7 - 2,4)	1,51 ± 0,53
Selen (µg/l)	76,6 (56,1 - 103,5)	125,0 (101,0 - 151,0)	64,3 ± 16,2

¹⁾ 65 Jahre und älter (Median, 2,5- und 97,5-Perzentile)

²⁾ 71 Jahre und älter (Median, 5- und 95-Perzentile)

³⁾ 60-79 Jahre (Mittelwert ± SD) bei Studieneintritt

In einem deutschen Konsensuspapier beschreibt Biesalski (1995) den wünschenswerten präventiven Plasmaspiegel von Antioxidanzien (Vitamin C ≥ 0,90 mg/dl, β-Carotin ≥ 21,5 µg/dl, Vitamin E ≥ 1,29 mg/dl, Selen ≥ 50 µg/l). Bei den GISELA Probanden findet sich im Mittel ein höherer Wert.

Abschließend kann bei der Beschreibung festgehalten werden, dass es sich bei den Teilnehmern der GISELA-Studie um im Vergleich zu den deutschen Senioren ein gesundheitsbewussteres und höheres Bildungsniveau aufweisendes Kollektiv handelt. Dies lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass an freiwilligen Studien mit umfangreichen Befragungen und aufwendigen Untersuchungen eher Personen teilnehmen, die stark an Fragen der Ernährung und der Gesundheit interessiert sind (Tucker et al. 1995).

5.2 Altersabhängige Veränderungen des Antioxidanzienstatus

5.2.1 Nicht-enzymatische Antioxidanzien

In zahlreichen Querschnittstudien und einigen Langzeitstudien wurden die altersabhängigen Veränderungen der nicht-enzymatischen Antioxidanzien untersucht. Die Studien liefern jedoch zum Teil widersprüchliche Ergebnisse.

Mecocci et al. (2000) berichteten in ihrer Querschnittstudie über eine signifikante Abnahme der Vitamine C, E sowie β -Carotin im Plasma bei zunehmendem Alter. Die Probanden wurden in vier Gruppen eingeteilt: Zur ersten Gruppe gehörten 24 Erwachsene im Alter von unter 60 Jahren ($53,2 \pm 1,4$ Jahre), zur zweiten Gruppe 34 junge Senioren im Alter zwischen 61 und 80 Jahren ($71,5 \pm 0,9$ Jahre), zur dritten Gruppe 17 alte Senioren im Alter zwischen 81 und 99 Jahren ($85,9 \pm 1,4$ Jahre) und zur vierten Gruppe 32 gesunde Hundertjährige ($100,5 \pm 0,7$ Jahre). Die Spiegel von Vitamin C und β -Carotin im Plasma (inklusive jener der Hundertjährigen) sowie der Vitamin E-Plasmaspiegel (ohne den der Hundertjährigen) sanken bei zunehmendem Alter. Der Vitamin E-Plasmaspiegel bei den Hundertjährigen zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den anderen Altersgruppen.

In der vorliegenden Langzeituntersuchung kann dagegen bei beiden Geschlechtern keine signifikante altersabhängige Veränderung des Vitamin C-Plasmaspiegels beobachtet werden.

Vitamin C

In anderen Querschnittuntersuchungen (Bates et al. 1999, Blanchard et al. 1990, Lykkesfeldt et al. 1997) wurden ebenfalls keine altersbedingten Veränderungen beobachtet. Lykkesfeldt et al. (1997) untersuchten in einer Studie 110 Frauen und 109 Männer im Alter von 20 bis 90 Jahren. Der Vitamin C-Plasmaspiegel lag bei den Frauen bei $1,32 \pm 0,49$ mg/dl und bei den Männern bei $1,15 \pm 0,36$ mg/dl. Die Autoren konnten keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Vitamin C-Plasmakonzentration zwischen den Altersgruppen (20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80 und 80-90 Jahre) feststellen. Mit zunehmendem Alter sank der Vitamin C-Spiegel im Plasma zwar leicht ab, dies jedoch statistisch nicht signifikant.

Bates et al. (1999) untersuchten im Rahmen des National Diet and Nutrition Surveys (NDNS), einer Querschnittstudie (290 Frauen und 377 Männer im Alter von 65-79 Jahren sowie 180 Frauen und 141 Männer im Alter von über 80 Jahren) den Vitamin C-Plasmaspiegel. Es wurde in dieser Querschnittstudie keinen Zusammenhang zwischen Alter und Vitamin C-Plasmaspiegel der Studienteilnehmer festgestellt.

Im Gegensatz dazu berichteten einige Autoren (Mezzetti et al. 1996, Paolisso et al. 1998) in ihren Querschnittstudien, dass der Vitamin C-Plasmaspiegel mit zunehmendem Alter sinkt. Paolisso et al. (1998) ermittelten bei Senioren (im Alter von 75 bis 99 Jahren) 25 % niedrigere Vitamin C-Plasmaspiegel als bei Probanden, die jünger als 50 Jahre alt waren ($1,05 \pm 0,07$ mg/dl vs. $1,27 \pm 0,08$ mg/dl).

Es wird vermutet, dass die Ursachen eines sinkenden Vitamin C-Plasmaspiegels bei steigendem Alter auf einer veränderten Nahrungsaufnahme oder dem veränderten Gesundheitsstatus im Verlauf des Alterns beruhen (Bates et al. 1999, Blanchard et al. 1990, Garry et al. 1987, O'Sullivan et al. 1968).

Im Hinblick auf die Beziehung zwischen Alter und β -Carotin-Plasmaspiegel berichteten Mezzetti et al. (1996) gegensätzliche Ergebnisse zu Mecocci et al. (2000). Die Arbeitsgruppe um Mezzetti (1996) verglichen in einer Studie die β -Carotin-Plasmakonzentration zwischen 100 gesunden Senioren ($83,8 \pm 3$ Jahre) und 91 gesunden Erwachsenen (54 ± 16 Jahre). Zwischen den beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied im β -Carotin-Plasmaspiegel festgestellt werden. *β -Carotin*

Andererseits ermittelten Hallfrisch et al. (1994) im Rahmen der Baltimore Longitudinal Study of Aging (200 weibliche und 231 männliche Probanden

im Alter von 20-95 Jahren), dass sich bei den älteren Probanden (≥ 60 Jahre) signifikant höhere β -Carotin-Plasmaspiegel als bei den jüngeren Probanden (< 60 Jahre) zeigten ($p < 0,05$). Die Autoren fanden jedoch zusätzlich heraus, dass die älteren Probanden mehr β -Carotin aufnahmen, mehr β -Carotin supplementierten und weniger rauchten.

In der SENECA-Studie (Survey in Europe on Nutrition and the Elderly; a Concerted Action) von neun europäischen Ländern mit Senioren im Alter von 70-75 Jahren wurden bei 1175 Senioren die β -Carotin-Plasmakonzentration im Abstand von fünf Jahren erfasst (Haller et al. 1996). Keine Änderung des β -Carotinspiegels im Blut wurde mit zunehmendem Alter festgestellt.

In der vorliegenden Untersuchung zeigt sich nach der Analyse bezüglich des Alterseffekts ohne Berücksichtigung der Einflussfaktoren, dass bei den Frauen der β -Carotin-Plasmaspiegel mit zunehmendem Alter signifikant sinkt, während er sich bei den Männern nicht ändert (s. Tab. 4.12). Unter Berücksichtigung der ausgewählten Einflussfaktoren kann allerdings keine altersbedingte Änderung der β -Carotin-Plasmakonzentration bei den Frauen beobachtet werden (s. Tab. 4.14). In der Literatur wird angenommen, dass der β -Carotin-Plasmaspiegel nicht vom Alter, sondern eher von dem Lebensstil (Alkoholkonsum, Rauchverhalten, Supplementierung) beeinflusst wird (Brady et al. 1996).

Die Beziehung zwischen Alter und Vitamin E-Plasmaspiegel untersuchten Morinobu et al. (1994) in einer japanischen Querschnittstudie. Die Autoren verglichen die Lipid-adjustierte α -Tocopherol-Plasmakonzentration japanischer Senioren (43 Frauen: 79 ± 7 Jahre; 26 Männer: 74 ± 11 Jahre) mit jungen Erwachsenen (17 Frauen: 25 ± 2 Jahre; 39 Männer: 27 ± 5 Jahre). Es wurde kein signifikanter Unterschied in dem Vitamin E-Plasmaspiegel zwischen den Altersgruppen festgestellt. Die Autoren nahmen an, dass individuelle α -Tocopherol-Plasmaspiegel auf unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten zurückzuführen sind.

Vitamin E

Papas et al. (2003) ermittelten bei 68 Frauen und 45 Männern im Alter von 30 bis 82 Jahren jedoch einen positiven Zusammenhang zwischen dem Alter und der Vitamin E-Plasmakonzentration. Der α -Tocopherol-Plasmaspiegel (Frauen: $1,13 \pm 0,31$ mg/dl; Männer: $1,10 \pm 0,22$ mg/dl bei den Studieneintritt) stieg mit zunehmendem Alter an und zwar alle fünf Jahre um ca. fünf Prozent.

Einige longitudinale Studien untersuchten ebenfalls den Antioxidanzienstatus in Zusammenhang mit dem Alter. In der SENECA-Studie (Haller et al. 1996) zeigte sich, dass sich der α -Tocopherol-Plasmaspiegel signifikant nach fünf Jahren erhöhte ($+0,30 \mu\text{g}/\text{dl}$, $p = 0,002$).

Zudem wurde in der schwedischen Langzeitstudie von Öhrvall et al. (1996) der α -Tocopherol-Plasmaspiegel bzw. Lipid adjustierte α -Tocopherol-Plasmaspiegel von 855 Männern im Abstand von 20 Jahren ermittelt, wobei die Männer zum Zeitpunkt der ersten Messung 50 Jahre alt waren. Bei den Probanden im Alter zwischen 50 und 70 Jahren korrelierten der α -Tocopherol-Plasmaspiegel ($1,31 \pm 0,32 \text{ mg}/\text{dl}$ vs. $1,64 \pm 0,28 \text{ mg}/\text{dl}$, $r = 0,40$, $p < 0,0001$) und die Lipid-adjustierte α -Tocopherol-Plasmakonzentration ($1,53 \pm 0,27 \text{ mg}/\text{mmol}$ vs. $1,61 \pm 0,30 \text{ mg}/\text{mmol}$, $r = 0,28$, $p < 0,0001$) positiv mit dem Alter.

Die vorliegende Studie zeigt eine signifikante Zunahme des Vitamin E-Plasmaspiegels bei den Frauen und eine signifikante Abnahme bei den Männern. Der Cholesterin-adjustierte Vitamin E-Plasmaspiegel nimmt jedoch signifikant bei beiden Geschlechtern zu. Dies könnte auf eine vermehrte Vitamin E-Zufuhr und/oder sinkenden Cholesterinblutspiegel der GISELA-Probanden mit zunehmendem Alter zurückzuführen sein. Damit könnte die vorliegende Studie die Ergebnisse der beschriebenen Langzeitstudien (Haller et al. 1996, Öhrvall et al. 1996) bezüglich der altersabhängigen Zunahme von Plasma Vitamin E bestätigen.

Weiterhin wurde die altersabhängige Veränderung des Selen-Plasmaspiegels in Querschnitt- und Langzeitstudien untersucht. Lymbury et al. (2008) ermittelten in einer australischen Querschnittstudie (70 Frauen und 70 Männer im Alter von 20-86 Jahren) einen altersbedingten Unterschied des Selenstatus. Die Probanden wurden in sieben Gruppen eingeteilt (20-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80 und über 80 Jahre) und der Selen-Plasmaspiegel verglichen. Bei der jüngsten und der ältesten Altersgruppe zeigten sich die niedrigsten Selen-Plasmakonzentrationen im Vergleich zu den anderen Altersgruppen. Die über 80 jährigen ($89,4 \pm 3,6 \mu\text{g}/\text{l}$) Männer hatten signifikant niedrigere Selen-Plasmaspiegel als die 41-50jährigen ($103,5 \pm 2,1 \mu\text{g}/\text{l}$) und 61-70jährigen ($105,3 \pm 2,2 \mu\text{g}/\text{l}$) Männer (jeweils $p < 0,05$).

Selen

Ähnliche Ergebnisse wurden in der Studie von Ducros et al. (1997) und Bates et al. (2002) ermittelt. Bei den Senioren sank der Selenstatus leicht im Vergleich

zu jüngeren Erwachsenen, solange die Probanden gesund waren. Bei den Probanden, die krank oder in einer Einrichtung wohnhaft waren, zeigte sich jedoch eine erhebliche Abnahme des Selenspiegels.

In der Langzeitstudie von Arnaud et al. (2007) wurde bei 455 weiblichen und 296 männlichen Teilnehmern der EVA-Studie (Étude du Vieillissement Artériel) der Selenstatus im Plasma sechsmal in einem Zeitraum von neun Jahren bestimmt. Bei der ersten Messung (Selen-Plasmaspiegel betrug im Mittel $86,9 \pm 15,8 \mu\text{g/l}$) waren die Probanden zwischen 59 und 71 Jahre alt. Die Autoren konnten einen signifikanten Rückgang der Selen-Plasmakonzentration mit steigendem Alter feststellen ($p < 0,01$). Dabei fanden sie heraus, dass eine Adipositas den Selen-Plasmaspiegel signifikant ($p < 0,05$) negativ beeinflusst hat, während Geschlecht, Ausbildung, Rauchen, Alkoholkonsum, Dyslipidemia, Diabetes mellitus oder Bluthochdruck keine Auswirkung gezeigt haben. Die Verfasser postulierten darüber hinaus, dass Fettleibigkeit für die Reduktion des Selen-Plasmaspiegels während des Alterns einer der wichtigsten Faktoren ist.

In der vorliegenden Langzeitstudie zeigt sich eine signifikante Abnahme der Selen-Plasmaspiegel mit zunehmendem Alter bei beiden Geschlechtern. Diese Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse der EVA-Studie.

Als weitere mögliche Ursachen für den Rückgang des Selenstatus in hohem Alter neben der Adipositas wurde in der Literatur die Meinung vertreten, dass Krankheiten und eine reduzierte Nahrungsaufnahme dafür verantwortlich wären (Campbell et al. 1989, Combs 2001, Thomson 2004). Bei den Teilnehmern der GISELA-Studie handelt es sich um relativ gesunde, körperlich mobile Probanden. Der Fleischverzehr, die wichtigste Quelle für Selen, sinkt tatsächlich mit zunehmendem Alter (s. Tab. 4.9). In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen verzehrter Fleischmenge und dem Selen-Plasmaspiegel nachgewiesen werden (s. Tab. 4.14 bzw. Tab. 4.15). Der sinkende Selen-Plasmaspiegel der GISELA-Probanden könnte daher auf Alterseffekte oder andere Einflussfaktoren zurückzuführen sein.

Die meisten Untersuchungen in der Literatur bezüglich der altersabhängigen Veränderungen von Vitamin C, β -Carotin, Vitamin E und Selen waren Querschnittsuntersuchungen. Im Sinne einer altersabhängigen Trendanalyse ist jedoch die

Langzeituntersuchung besser geeignet als die des Querschnitts, denn die Langzeitstudie ermöglicht es, die Veränderungen des Antioxidanzienstatus bei einzelnen Personen festzustellen.

Die beschriebenen Langzeitstudien von Haller et al. (1996) und Öhrvall et al. (1996) verglichen den Antioxidanzienstatus zwischen zwei Zeitpunkten. Dagegen wurden in der vorliegenden Studie innerhalb von 14 Jahren zehn Untersuchungen durchgeführt und die altersabhängigen Veränderungen der Antioxidanzienstatus mit Hilfe des linear gemischten Modells analysiert.

5.2.2 Enzymatische Antioxidanzien

Die altersbedingten Veränderungen der enzymatischen Antioxidanzien wurden in zahlreichen Querschnittstudien untersucht. Die Ergebnisse waren kontrovers und lassen keine eindeutige Aussage zu.

Guemouri et al. (1991) ermittelten in einer französischen Studie (1782 Probanden im Alter von 4-65 Jahren sowie 54 Senioren im Alter von 65-97 Jahren), dass die Aktivitäten von GPx, KAT und SOD in den Erythrozyten mit steigendem Alter sanken - vor allem bei den Senioren über 65 Jahren.

Andersen et al. (1997) beobachteten dagegen in ihrer Untersuchung (110 Frauen und 110 Männer im Alter von 20-89 Jahren) keine signifikante Beziehung zwischen dem Alter und den Aktivitäten von KAT und GPx. Bezüglich der SOD-Aktivität wurde jedoch eine altersabhängige signifikante Abnahme festgestellt. Die Autoren nahmen an, dass die SOD-Aktivität nicht von dem Alter, sondern von anderen Faktoren (Lebensstil, Umwelt, Diät u.a.) beeinflusst werden könnte.

Die Abnahme der SOD-Aktivität könnte mit einem Mangel an Zn^{2+} -Ionen bei älteren Probanden assoziiert sein (Sato 2002). Desgleichen ist die Abnahme der GPx-Aktivität vermutlich auf ein Defizit der Selenaufnahme zurückzuführen (Holben und Smith 1999). Ein Rückgang der Enzymaktivität wurde auch als Folge der oxidativen Modifikationen von Proteinen, durch ROS verursacht, postuliert (Sohal 2002).

Die altersbedingte Abnahme der SOD-Aktivität ist nach dem Vorschlag von Ceballos-Picot et al. (1992) auf eine progressive Enzyminaktivierung von seinem Produkt H_2O_2 (Salo 1988, Sinet 1981) oder auf eine zunehmende Glykierung von SOD zurückzuführen, die in gealterten Erythrozyten beobachtet wurde (Arai 1987).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der beiden vorherigen Untersuchungen berichteten Mariani et al. (2006) von einer altersbedingten Zunahme der SOD-Aktivität in den Erythrozyten. Die Autoren beschäftigten sich in der ZincAge Studie mit den antioxidativen Enzymaktivitäten von 540 Frauen ($73,6 \pm 8,6$ Jahre) und 441 Männern ($72,8 \pm 7,7$ Jahre). Um die altersbedingten Unterschiede von Enzymaktivitäten zu beobachten, wurden die Probanden in vier Altersgruppen eingeteilt: Zur ersten Gruppe gehören 375 junge Senioren im Alter zwischen 57 bis 69 Jahren (197 Frauen und 178 Männer, $65,4 \pm 2,7$ Jahre), zur zweiten Gruppe 384 Senioren im Alter zwischen 70 und 79 Jahren (206 Frauen und 178 Männer, $73,9 \pm 2,8$ Jahre), zur dritten Gruppe 171 alte Senioren im Alter zwischen 80 und 89 Jahren (105 Frauen und 66 Männer, $83,2 \pm 2,6$ Jahre) und zur vierten Gruppe 51 Neunzigjährige (32 Frauen und 19 Männer, $92,5 \pm 2,7$ Jahre). Während die vier Gruppen keine signifikanten Unterschiede der Aktivitäten bezüglich der GPx und KAT in den Erythrozyten zeigten, konnten die Autoren eine altersbedingte Zunahme der SOD-Aktivität feststellen. Bei den Neunzigjährigen war die SOD-Aktivität signifikant höher als bei den jungen Senioren und bei den Senioren im Alter zwischen 70 und 79 Jahren (jeweils $p < 0,01$). Ähnliche Ergebnisse berichteten Ho et al. (2005) bei gesunden chinesischen Erwachsenen und Mecocci et al. (2000) bei gesunden Hundertjährigen.

King et al. (1997) ermittelten eine Zunahme der Aktivitäten von GPx und KAT mit steigendem Alter. Sie verglichen in einer Querschnittstudie (86 Probanden im Alter von 35-80 Jahren) die Aktivitäten antioxidativer Enzyme der 75-80jährigen ($n = 31$) Probanden mit denen der 35-39jährigen ($n = 20$), 50-54jährigen ($n = 18$) und 65-69jährigen ($n = 17$). In der SOD-Aktivität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den 75-80jährigen und den drei anderen Altersgruppen, jedoch wurde eine signifikant höhere GPx-Aktivität und KAT-Aktivität bei der ältesten Gruppe beobachtet. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Zunahme der Aktivitäten von GPx und KAT eine Erhöhung der ROS-Produktion in dieser Altersgruppe entgegenwirkt. Des Weiteren wurde vermutet, dass die nicht

zunehmende SOD-Aktivität darauf zurückzuführen ist, dass das Abfangen von Superoxidanionen über alternative Wege stattfindet.

Bolzan et al. (1997) berichteten in einer Untersuchung (52 Frauen und 51 Männer im Alter von 18 bis 67 Jahren) wiederum von keiner Veränderung der KAT-Aktivität mit steigendem Alter, jedoch zeigte sich eine Zunahme der GPx-Aktivität und eine Abnahme der SOD-Aktivität.

Ein ähnliches Ergebnis schilderten Casado und Lopez-Fernandez (2003) bezüglich der KAT-Aktivität. Die Autoren verglichen in einer spanischen Studie (1439 Frauen und 1388 Männer im Alter von 0-93 Jahren) die KAT-Aktivität zwischen den verschiedenen Altersgruppen. Die Altersgruppen von 70 bis 79 Jahren und von 80 bis 89 Jahren zeigten eine signifikant höhere KAT-Aktivität als die Altersgruppen von 60 bis 69 Jahren und von über 90 Jahren. Die Autoren vertraten die Meinung, dass die KAT-Aktivität nicht allein von dem Alter abhängig sein könnte, sondern zusätzlich noch andere Lebensstil- oder Umweltfaktoren auf die KAT-Aktivität wirken.

Inal et al. (2001) untersuchten in einer türkischen Studie den enzymatischen Antioxidanzienstatus von 89 Frauen und 87 Männern im Alter von 0,2 bis 69 Jahren. Nach den Ergebnissen der Regressionsanalyse sank die SOD-Aktivität ($r = 0,4434$, $p < 0,001$) mit steigendem Alter sowie die KAT-Aktivität ($r = 0,6660$, $p < 0,001$) und GPx-Aktivität ($r = 0,5384$, $p < 0,001$) stiegen dagegen an. In einer polnischen Studie (Jozwiak und Jasnowska 1985) mit 93 Probanden im Alter von 4-80 Jahren wurde ebenfalls eine altersbedingte Zunahme der GPx- und KAT-Aktivität beobachtet.

Rizvi und Maurya (2007) untersuchten in einer Studie bei 80 gesunden Probanden im Alter von 18 und 85 Jahren den enzymatischen Antioxidanzienstatus. Nach den Ergebnissen der Regressionsanalyse stiegen die Aktivitäten von SOD ($r = 0,7210$, $p < 0,0001$) und KAT ($r = 0,6151$, $p < 0,0001$) mit steigendem Alter. Die Autoren waren der Meinung, dass die erhöhten Antioxidanzien-Enzymaktivitäten der älteren Personen auf einen Ausgleichsmechanismus gegenüber hoher ROS im Alter zurückzuführen sind.

Mariani et al. (2006) vermuteten die Ursache für die gegensätzlichen Ergebnisse hinsichtlich SOD-, GPx- und KAT-Aktivitäten in der Altersreihe der Teilnehmern, dem geographischen Standort, Geschlecht, Alkoholkonsum, Rauchen, verschiedenen Krankheiten, Diätergänzungen oder genetischem Hintergrund.

Des Weiteren könnten die widersprüchlichen Ergebnisse auf unterschiedliche Untersuchungsmethoden (z. B. Versuchsbedingungen, verschiedene Arten von Substraten, Bestimmung der Messgenauigkeit) zurückzuführen sein. Die Bestimmung der SOD-Aktivität wurde in der Literatur nach der Methode von L'Abbé und Fischer (1986), Marklund und Marklund (1974), McCord und Fridovich (1969), Sun et al. (1988, 1994), Winternbourn et al. (1975), der GPx-Aktivität von Aydin et al. (2001), Lawrence und Burk (1976), Paglia und Valentine (1967), Pippenger et al. (1998), sowie der KAT-Aktivität von Aebi (1974), Beutler (1973), Lück (1965) modifiziert durchgeführt. Da es keine standardisierte Methode zur Bestimmung der Antioxidanzien-Enzymaktivitäten gibt, werden die Substrate in den Untersuchungen individuell optimiert. Dieser Umstand macht die Daten der einzelnen Publikationen schwer vergleichbar. Ein Überblick über verschiedenen Methoden zur Bestimmungen der Antioxidanzien-Enzymaktivitäten ist aus Tab. 5.6 ersichtlich.

Tab. 5.6 Überblick über Ergebnisse von Aktivitäten antioxidativer Enzyme, unter Verwendung unterschiedlicher Bestimmungsmethoden

GISELA (bei Studieneintritt)			
n = 335, 69-79 J		Mittelwert \pm SD	Methode (modifiziert nach)
GPx-Aktivität (U/gHb)	F	24,8 \pm 7,8	Paglia und Valentine (1967)
	M	23,7 \pm 7,3	
KAT-Aktivität (kU/gHb)	F	563 \pm 79	Aebi (1974)
	M	544 \pm 83	
SOD-Aktivität (U/gHb)	F	2828 \pm 263	Marklund und Marklund (1974)
	M	2784 \pm 254	

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Andersen et al. 1997			
n = 220, 20-89 J		Perzentile 2,5 - 97,5	Methode (modifiziert nach)
GPx-Aktivität (U/gHb)		86,3 - 165,6	Paglia und Valentine (1967)
KAT-Aktivität (kU/gHb)		130 - 192	Aebi (1974)
SOD-Aktivität (U/gHb)		748 - 1194	McCord und Fridovich (1969)
Bolzan et al. 1997			
n = 103, 18-67 J		Mittelwert ± SD	Methode (modifiziert nach)
GPx-Aktivität (U/gHb)	F	0,3 ± 0,1	Lawrence und Burk (1976)
	M	0,4 ± 0,1	
KAT-Aktivität (kU/gHb)	F	10,0 ± 1,9	Lück (1965)
	M	8,4 ± 1,7	
SOD-Aktivität (U/gHb)	F	12500 ± 1800	Sun et al. (1988, 1994)
	M	11800 ± 1500	
Casado und Lopez-Fernandez 2003			
n = 410, 60-69 J		Mittelwert ± SE	Methode (modifiziert nach)
KAT-Aktivität (kU/gHb)	F	225 ± 11	Aebi (1974)
	M	224 ± 12	
Guemouri et al. 1991			
n = 1242, 20-65 J		Perzentile 2,5 - 97,5	Methode (modifiziert nach)
GPx-Aktivität (U/gHb)	F	24,4 - 68,1	Paglia und Valentine (1967)
	M	22,5 - 67,0	
KAT-Aktivität (kU/gHb)		295 - 587	Aebi (1974)
SOD-Aktivität (U/gHb)		17100 - 45000	L'Abbé und Fischer (1986)

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Inal et al. 2001			
n = 60, 40-69 J		Mittelwert \pm SD	Methode (modifiziert nach)
GPx-Aktivität (U/gHb)	F	14,5 \pm 0,5	Paglia und Valentine (1967)
	M	13,0 \pm 0,5	
KAT-Aktivität (kU/gHb)	F	15,3 \pm 0,2	Beutler (1973)
	M	15,4 \pm 0,2	
SOD-Aktivität (U/gHb)	F	2562 \pm 73	Winternbourn et al. (1975)
	M	2518 \pm 80	

Mariani et al. 2006			
n = 981, \geq 57 J		Mittelwert \pm SD	Methode (modifiziert nach)
SOD-Aktivität (U/gHb)	F	3229 \pm 603	Winternbourn et al. (1975)
	M	3031 \pm 560	

F = Frauen, M = Männer, J = Jahre

In der vorliegenden Arbeit können altersabhängige Veränderungen der Aktivitäten der erythrozytären GPx, der SOD (jeweils bei beiden Geschlechtern) und der KAT (bei den Frauen) nach 12 Jahren Follow-Up-Untersuchung festgestellt werden. Mit zunehmendem Alter steigen die Aktivitäten der enzymatischen Antioxidanzien. Unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren von BMI, Gesamtcholesterin im Blut und Supplementation zeigt sich ebenfalls eine Erhöhung der Antioxidanzien-Enzymaktivitäten der GISELA-Probanden während des Alterns.

Wie in den bereits beschriebenen Studien (King et al. 1997, Rizvi und Maurya 2007) angenommen wurde, könnte die Zunahme der antioxidativen Enzymaktivitäten auf eine Erhöhung der ROS-Produktion zurückzuführen sein. Eine andere mögliche Ursache wäre, dass die Antioxidanzien-Enzymaktivitäten von anderen Faktoren (Lebensstil oder Umwelt) beeinflusst werden.

Die vorliegende Arbeit ist mit den in der Literatur berichteten Querschnittstudien vergleichbar, geht durch ihren Charakter der Langzeitstudie jedoch weiter. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollten mit Vorsicht interpretiert werden, da es

bisher keine der GISELA-Studie vergleichbare Untersuchung gibt. Durch ihren Beobachtungszeitraum von 12 Jahren kommt sie dem tatsächlichen Zusammenhang von Antioxidanzien und Altern näher und ist daher für die altersabhängige Trendanalyse besser geeignet.

5.3 Gender-Effekt

5.3.1 Nicht-enzymatische Antioxidanzien

In der vorliegenden Langzeituntersuchung kann ein geschlechtsspezifischer Unterschied in den Antioxidanzien-Plasmaspiegeln festgestellt werden. Bei den Frauen werden signifikant höhere Plasmakonzentrationen von Vitamin C, β -Carotin und Vitamin E als bei den Männern beobachtet. Nach der Adjustierung des Vitamin E/Cholesterin-Verhältnisses ist der Vitamin E-Plasmaspiegel bei den Frauen höher als bei den Männern, aber statistisch nicht signifikant.

In zahlreichen Querschnittstudien wurden die Antioxidanzien-Plasmaspiegel zwischen den Geschlechtern verglichen (Al-Delaimy et al. 2004, Bates et al. 1999, Brady et al. 1996, Buijsse et al. 2005, Curran-Celentano et al. 2001, De Waart et al. 2001, Faure et al. 2006, Galan et al. 2005, Hallfrisch et al. 1994, Olmedilla et al. 2001, Virtanen et al. 1996, Wallström et al. 2001). Mehrheitlich berichteten diese ebenfalls von höheren Antioxidanzien-Plasmaspiegeln bei den Frauen.

Bates et al. (1999) untersuchten in der NDNS-Studie die Plasmakonzentrationen von Vitamin C, β -Carotin und Vitamin E getrennt nach Geschlecht und Altersgruppen (290 Frauen und 377 Männer im Alter von 65-79 Jahren, 180 Frauen und 141 Männer im Alter von 80 Jahren und älter). Die Autoren konnten einen geschlechtsspezifischen Unterschied in den Plasmaspiegeln von antioxidativen Vitaminen feststellen. Bei den jüngeren Seniorinnen zeigten sich signifikant höhere Plasmakonzentrationen von Vitamin C ($p < 0,0001$), β -Carotin ($p < 0,0001$) und Vitamin E ($p < 0,001$) im Vergleich zu den jüngeren Senioren. Während bei den älteren Altersgruppen keine Unterschiede im Plasmaspiegel von Vitamin C und β -Carotin zwischen den Geschlechtern festgestellt wurden, zeigte sich bei den älteren

Seniorinnen signifikant eine höhere Vitamin E-Plasmakonzentration ($p < 0,0001$) als bei den älteren Senioren.

In der Untersuchung von Galan et al. (2005) wurde bei 1821 weiblichen (35 bis 60 Jahre) und 1307 männlichen (45 bis 60 Jahre) Teilnehmern der SU.VI.MAX-Studie (Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants) ein signifikanter Unterschied in den Serumspiegeln von Vitamin C, β -Carotin und Vitamin E zwischen den Geschlechtern beobachtet. Bei den Frauen zeigten sich signifikant höhere Vitamin C- und β -Carotinspiegel im Serum (jeweils $p < 0,0001$) als bei den Männern. Während der Vitamin E-Serumspiegel bei den Männern signifikant höher ($p < 0,01$) als bei den Frauen war, zeigte sich dieser jedoch bei den Frauen nach der Adjustierung des Vitamin E um Cholesterin höher ($p < 0,01$).

In der Literatur wurde als eine mögliche Ursache geschlechtsspezifischer Unterschiede in den Antioxidanzien-Plasmakonzentrationen die unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten von Frauen und Männern genannt (Bates et al. 1999, Larrieu et al. 2004, Wallström et al. 2001).

Larrieu et al. (2004) berichteten, dass Frauen regelmäßiger Obst und Gemüse, die wichtigsten und besten Quellen für Antioxidanzien, verzehrten und weniger alkoholische Getränke zu sich nahmen.

Wallström et al. (2001) beobachteten in einer Studie (276 Frauen und 253 Männer im Alter von 46-67 Jahren), dass Frauen mehr β -Carotin und weniger Vitamin E aufgenommen haben als Männer. Die Autoren beobachteten, dass bei den Frauen der β -Carotin-Plasmaspiegel 50 % höher war als bei den Männern. Im Vitamin E-Plasmaspiegel zeigte sich jedoch bei beiden Geschlechtern kein signifikanter Unterschied.

In der GISELA-Studie unterscheidet sich der Obst- und Gemüse-Verzehr zwischen Frauen und Männern nur unwesentlich, ebenso die Zufuhr von antioxidativen Vitaminen. Trotzdem werden bei den weiblichen Probanden höhere Blutplasmawerte an Vitamin C (13 %), β -Carotin (30 %) und Vitamin E (13 %) ermittelt (s. Tab. 4.13). Dies lässt vermuten, dass für diesen Unterschied auch andere Faktoren als die Zufuhr dieser Nährstoffe eine Rolle spielen können.

Al-Delaimy et al. (2004) nahmen an, dass quantitative und qualitative Nahrungsaufnahme sowie Absorption und Metabolismus auf den geschlechtsspezifischen Unterschied der Antioxidanzien zurückzuführen sein könnten.

In der vorliegenden Studie zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Selenkonzentration im Plasma zwischen den Frauen und Männern. Viele Studien berichteten ebenfalls keinen geschlechtsspezifischen Unterschied des Selen-Plasmaspiegels (Gonzalez et al. 2006, Korunova et al. 1993, Lymbury et al. 2008, Madaric et al. 1994, Navarro et al. 1995). Lymbury et al. (2008) fanden in einer australischen Studie (140 Probanden im Alter von 20-86 Jahren) heraus, dass sich bei den Männern leicht höhere Selen-Plasmaspiegel als bei den Frauen zeigten, dies war jedoch statistisch nicht signifikant.

Dagegen haben andere Autoren (Galan et al. 2005, Lyons et al. 2004, Spallholz et al. 1994) über signifikante Unterschiede der Selen-Plasmakonzentration zwischen den Geschlechtern berichtet. Galan et al. (2005) beobachteten in der SU.VI.MAX-Studie, dass der Selen-Plasmaspiegel bei den Frauen signifikant niedriger als bei den Männern war. Die Autoren erklärten den Grund: Der Energiebedarf der Frauen ist ca. 20 Prozent niedriger als der von Männern, daher ist die Nahrungsaufnahme der Frauen ebenfalls niedriger, besonders bezüglich proteinreicher Lebensmittel (Campbell et al. 1989, Thomas et al. 1988). Von den GISELA-Probanden verzehren Männer tatsächlich mehr Fleisch (21 %) als Frauen (s. Tab. 4.8), dennoch gibt es keinen signifikanten Unterschied in den Selen-Plasmaspiegeln (s. Tab. 4.13). Zum Validierungsproblem der Selenzufuhr aus Nahrungsmitteln siehe auch Kap. 5.6 (S 91).

5.3.2 Enzymatische Antioxidanzien

In der vorliegenden Studie kann kein geschlechtsspezifischer Unterschied der Aktivitäten bezüglich der KAT und GPx in den Erythrozyten festgestellt werden. Bezüglich der SOD-Aktivität ist diese bei den Frauen höher als bei den Männern. In der Literatur wurde darüber kontrovers diskutiert.

Mariani et al. (2006) verglichen in ihrer Querschnittstudie (Probandenbeschreibung s. Kap. 5.2.2 S 72) die Antioxidanzien-Enzymaktivitäten zwischen den Geschlechtern. Die Autoren konnten übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit einen geschlechtsspezifischen Unterschied der SOD-Aktivität sowie keinen Unterschied der KAT- und GPx-Aktivität feststellen.

Von ähnlichen Ergebnissen im Hinblick auf die SOD-Aktivität bei älteren Frauen berichteten De la Torre et al. (1999). Die Autoren verglichen in der Studie (65 Frauen und 61 Männer im Alter von 50-93 Jahre) die SOD-Aktivität zwischen den Geschlechtern in verschiedenen Altersgruppen (12 Frauen und 11 Männer im Alter von 50-57 Jahre, 28 Frauen und 20 Männer im Alter von 58-67 Jahre, 12 Frauen und 21 Männer im Alter von 68-77 Jahre, 9 Frauen und 7 Männer im Alter von 78-87 Jahre, 4 Frauen und 2 Männer im Alter von 88-93 Jahre). In den Altersgruppen von 68-77 Jahren und 78-87 Jahren zeigte sich eine höhere SOD-Aktivität bei den Frauen (jeweils $p < 0,001$).

Bezüglich der GPx-Aktivität wurden in der Literatur gegensätzliche Ergebnisse berichtet. In der französischen Studie von Guemouri et al. (1991), in der 1782 Probanden im Alter von 4-65 Jahren und 54 Probanden im Alter von 65-97 Jahren untersucht wurden, konnte ein geschlechtsspezifischer Unterschied in den GPx-Aktivitäten der Erythrozyten festgestellt werden. Bei den Frauen zeigte sich eine signifikant höhere GPx-Aktivität als bei den Männern ($p < 0,001$). Die Autoren konnten jedoch keinen Unterschied der SOD- und KAT-Aktivität zwischen den Geschlechtern feststellen.

In der bereits genannten Studie von Andersen et al. (1997) wurde ermittelt, dass Frauen eine tendenziell höhere GPx-Aktivität aufweisen. Die Autoren kamen zu der Meinung, dass der Unterschied ein Zufall ist oder auf geschlechtsspezifische Unterschiede im Lebensstil wie Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln (Selen) zurückzuführen sein könnte.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der beschriebenen Studien konnten Bolzan et al. (1997) bei 52 Frauen und 51 Männern im Alter von 18 bis 67 Jahren nachweisen, dass sich bei den Frauen eine niedrigere GPx-Aktivität ($p < 0,05$) als bei den Männern zeigte. Die SOD- und KAT-Aktivitäten waren jedoch bei den Frauen höher (jeweils $p < 0,001$).

Im Bezug auf die KAT-Aktivität berichteten Casado und Lopez-Fernandez (2003) ebenfalls über signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede der KAT-Aktivität in den älteren Altersgruppen (70-79 Jahre und 80-89 Jahre). Bei den Frauen zeigte sich eine höhere KAT-Aktivität als bei den Männern ($p < 0,05$). Die Autoren vermuteten, dass der oxidative Stresszustand nicht auf eine Abnahme der Aktivitäten der antioxidativen Systeme zurückzuführen ist, sondern wahrscheinlich mehrere Faktoren zu diesem Prozess führen.

Einige Autoren fanden keine Unterschiede der Antioxidanzien-Enzymaktivitäten zwischen den Geschlechtern. Kasapoglu und Özben (2001) beobachteten in der türkischen Studie (100 gesunde Frauen und Männer im Alter von 20 bis 70 Jahren) die antioxidativen Enzymaktivitäten (GPx, KAT und SOD). Es gab keine Unterschiede der drei Enzymaktivitäten zwischen den Männern und Frauen.

Özbay und Dülger (2002) untersuchten in der Querschnittstudie (124 Frauen und 133 Männer im Alter von 9-71 Jahre) SOD- und GPx-Aktivitäten sowie Malondialdehyd (MDA)-Konzentration. MDA wird als biochemischer Marker für ein erhöhtes Vorkommen freier Radikale im Körper benutzt. Die Probanden wurden in drei Gruppen eingeteilt (26 Frauen und 32 Männer im Alter von 9-14 Jahre, 63 Frauen und 64 Männer im Alter von 27-45 Jahre, 35 Frauen und 37 Männer im Alter von 57-71 Jahre). In allen Altersgruppen zeigten sich ebenfalls keine Unterschiede der untersuchten Parameter zwischen den Frauen und Männern.

Ursache für diese kontroversen Ergebnisse war vermutlich die geringe Stichprobengröße in den einzelnen Studienkollektiven. In den meisten Untersuchungen (ähnlich der GISELA-Studie) war die Anzahl der Probanden klein, die Stichprobe entstand nicht randomisiert und schließlich könnte Selektionsverzerrung die Ergebnisse beeinflusst haben.

Als weitere mögliche Faktoren wären ethnische Gruppen, genetischer Hintergrund, Essgewohnheiten, Aufnahme der Spurenelemente und andere Lebensgewohnheiten zu nennen (Bates et al. 1999, Mariani et al. 2008).

5.4 BMI

5.4.1 Nicht-enzymatische Antioxidanzien

Der mittlere BMI des GISELA-Kollektivs bei Studieneintritt beträgt bei Frauen 27,0 kg/m² und bei Männern 26,6 kg/m² (s. Tab. 4.5). Die Mehrheit der Studienteilnehmer (77,9 % Frauen und 85,6 % Männer) sind normalgewichtig bzw. leicht übergewichtig. Der mittlere BMI in der Klasse 30 bis 40 kg/m² ist bei beiden Geschlechtern 32,9 kg/m². Zudem sind nur drei Frauen schwer (≥ 40 kg/m²) adipös (s. Tab. 4.6). Daher können die GISELA-Probanden bezüglich des BMI als relativ homogen bezeichnet werden. In der vorliegenden Untersuchung wurde beobachtet, dass der BMI bei den Männern leicht ($p < 0,05$) mit zunehmendem Alter steigt, während der BMI bei den Frauen stabil bleibt.

Mittels eines gemischten linearen Regressionsmodells zeigt sich in der vorliegenden Langzeitanalyse, dass der BMI einen signifikant negativen Einfluss auf die Plasmaspiegel von Vitamin C (bei den Frauen) und β -Carotin (bei beiden Geschlechtern) hat, während Vitamin E und Selen nicht beeinflusst werden.

Den negativen Zusammenhang zwischen BMI und Vitamin C-Plasmaspiegel (Adipositas als Prädiktor für niedrigen Vitamin C-Spiegel) beschreibt auch die bereits genannte SU.VI.MAX-Studie (s. Kap. 5.3.1 S 78): Die Serum Vitamin C-Konzentration im Plasma lag bei den Probanden mit Adipositas (≥ 30 kg/m²) niedriger ($p < 0,05$) als bei den Normalgewichtigen (< 25 kg/m²) (Galan et al. 2005).

Es wurde angenommen, dass erhöhter oxidativer Stress im Zusammenhang mit Adipositas zu Zerstörung des Vitamin C bei adipösen Personen führt (Furukawa et al. 2004, Keaney et al. 2003).

Kimmons et al. (2006) untersuchten im Rahmen der Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III 1988–1994) den Einfluss des BMI auf den Antioxidanzienstatus im Plasma. Die Probanden wurden nach der WHO-Klassifikation (Normalgewicht: 18,5-24,9 kg/m²; Übergewicht: 25,0-29,9 kg/m²;

Adipositas: $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) in drei Gruppen eingeteilt. Der Einfluss dieser BMI-Kategorien auf die Antioxidanzien wurde in der linearen Trendanalyse zusammenfassend betrachtet. Bei postmenopausalen Frauen ($n = 3871$, $62,15 \pm 0,47$ Jahre) zeigte sich, dass der BMI signifikant negativ mit den Plasmaspiegeln von Vitamin C, β -Carotin und Vitamin E (jeweils $p < 0,05$) korrelierte sowie keine Beziehung mit der Selen-Plasmakonzentration hat. Bei älteren Männern ($n = 1933$, $72,82 \pm 0,18$ Jahre) wurde eine signifikant negative Beziehung zwischen β -Carotin-Spiegel im Plasma und BMI ($p < 0,05$) festgestellt. In Bezug auf Vitamin C, Vitamin E und Selen zeigte sich jedoch keine Korrelation zum BMI.

In der longitudinalen Studie von Andersen et al. (2006) wurde der Zusammenhang zwischen β -Carotin-Plasmaspiegel und BMI in einem Zeitraum von sieben Jahren untersucht. Die Probanden wurden getrennt nach Rauchverhalten (761 Raucher im Alter von $25,3 \pm 3,7$ Jahren, 2310 Nichtraucher im Alter von $25,0 \pm 3,6$ Jahren) und BMI-Klasse ($< 22,0 \text{ kg/m}^2$, $22,0-24,9 \text{ kg/m}^2$, $25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) beobachtet. Nach der Trendanalyse konnte sowohl bei den Nichtrauchern ($p < 0,0001$) als auch bei den Rauchern ($p < 0,01$) eine signifikant negative Korrelation festgestellt werden. Im Bezug auf eine negative Beziehung zwischen BMI und β -Carotin-Plasmakonzentration kann die GISELA-Studie die beschriebenen Untersuchungen bestätigen.

Eine Hypothese hierfür ist, dass Carotinoide zwischen Plasma und Fettgewebe verteilt sind und Fettgewebe der wichtigste und dominante Speicherort für β -Carotin im Menschen ist. Daher hätte eine Person mit hoher Fettmasse einen größeren Anteil der aufgenommenen Carotinoide im Fettgeweben absorbiert als eine schlanke Person, wenn alle anderen metabolischen Faktoren gleich wären (Van Vliet 1996). Es wurde beobachtet, dass sich bei älteren Frauen mit hohen Fettmassen signifikant inverse Korrelationen zwischen BMI und β -Carotin-Konzentration im Plasma zeigten (Yeum et al. 1998).

Eine andere Hypothese für die niedrigere β -Carotin-Plasmakonzentration wäre ein höherer oxidativer Stress bei Personen mit erhöhtem BMI (Andersen et al. 2006, Furukawa et al. 2004, Keaney et al. 2003). Furukawa et al. (2004) stellten fest, dass bei nichtdiabetischen Probanden die Fetttakkumulation mit Markern für systemischen oxidativen Stress eng korreliert war.

5.4.2 Enzymatische Antioxidanzien

Der mittlere BMI der GISELA-Probanden bei Studieneintritt ist ähnlich wie bei der Untersuchung der nicht-enzymatischen Antioxidanzien. Bezüglich des BMI sind die Probanden relativ homogen. Bei den Probanden, die für die Analyse der enzymatischen Antioxidanzien ausgewählt wurden, bleibt der BMI während des Alters bei beiden Geschlechtern stabil (s. Tab. 4. 21).

In der vorliegenden Studie kann eine signifikante Korrelation zwischen BMI und Aktivitäten von GPx und KAT in den Erythrozyten festgestellt werden. Bei den Frauen hat der BMI leicht positiv (grenzwertig statistisch signifikant) die Aktivitäten von GPx ($p = 0,0438$) und KAT ($p = 0,0497$) beeinflusst. Bei den Männern korreliert der BMI mit der GPx-Aktivität ($p < 0,01$) positiv und bezüglich der KAT-Aktivität ($p < 0,01$) negativ.

Es gibt in der Literatur bis heute allerdings keine vergleichbare Studie. Nur wenige Querschnittstudien berichteten diesbezüglich.

Espinoza et al. (2008) ermittelten in einer Querschnittstudie (601 Probanden im Alter von 65 bis 100 Jahren, BMI: $28,7 \pm 6,8 \text{ kg/m}^2$) eine nichtlineare Assoziation zwischen GPx-Aktivität und steigendem BMI. Die GPx-Aktivität war signifikant positiv korreliert mit einem BMI-Wert bis zu 30 kg/m^2 ($p < 0,01$), dem üblichen klinischen Schwellenwert für Adipositas. Es zeigte sich aber bei einem BMI von über 30 kg/m^2 keine signifikante positive Korrelation mehr. Anhand ihrer Ergebnisse schlussfolgerten die Autoren, dass die GPx-Aktivität bei steigenden BMI-Werten $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ tendenziell negativ (statistisch nicht signifikant) korreliert ist. Aufgrund der (inversen) Korrelation zwischen GPx-Aktivität und Körpergewichtsabnahme, die ein wichtiger klinischer Indikator eines schlechten Gesundheitszustandes ist, waren die Autoren der Meinung, Personen mit Körpergewichtsverlust sind weniger in der Lage, oxidativen Stress zu tolerieren.

Trevisan et al. (2001) berichteten in einer Studie (903 Frauen und 894 Männer im Alter von 35-79 Jahren) mittels der linearen multiplen Regressionsanalyse von einer negativen Beziehung zwischen BMI und GPx-Aktivität ($p < 0,01$) bei Frauen. Es zeigte sich auch bei den Männern eine negative Beziehung, aber statistisch nicht signifikant.

Bei den Vergleichsstudien zwischen Normalgewichtigen und adipösen Probanden zeigte sich, dass höhere BMI-Werte mit niedrigeren erythrozytären Antioxidanzien-Enzymaktivitäten verbunden sind.

Ozata et al. (2002) beschäftigten sich in ihrer Querschnittstudie mit den Aktivitäten der erythrozytären Cu-Zn-SOD und der GPx bei 76 adipösen Männern (BMI: $36,64 \pm 3,63 \text{ kg/m}^2$, $49,11 \pm 17,44$ Jahre) und 24 normalgewichtigen Männern (BMI: $21,75 \pm 1,87 \text{ kg/m}^2$, $48,46 \pm 16,55$ Jahre). Bei den Adipösen zeigten sich signifikant niedrigere SOD- und GPx-Aktivitäten als bei den Normalgewichtigen (jeweils $p < 0,0001$).

Zudem fand Olusi (2002) in einer Querschnittstudie (50 Probanden mit Normalgewicht, 250 Probanden mit Übergewicht und Adipositas) heraus, dass sich signifikant höhere Aktivitäten von GPx ($p < 0,001$) und SOD in den Erythrozyten ($p < 0,001$) bei den Probanden mit gesundem BMI zeigten als jenen mit BMI über 40 kg/m^2 . Nach Meinung der Autoren führte ein Erschöpfen der enzymatischen Antioxidanzien bei lang andauernder Adipositas zu niedrigem Enzymaktivitätsniveau.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen eine statistisch grenzwertige Signifikanz bei den Frauen (s. Tab. 4.29) und keinen einheitlichen Trend bei den Männern (s. Tab. 4.30). Diese könnten auf die BMI-Homogenität der GISELA-Probanden zurückzuführen sein.

5.5 Supplementation

5.5.1 Nicht-enzymatische Antioxidanzien

Viele Studien berichteten über positive Zusammenhänge zwischen Antioxidanzien-Supplementation und Antioxidanzien-Plasmaspiegel.

Den Einfluss der Antioxidanzien-Supplementation auf den Antioxidanzien-Plasmaspiegel untersuchten McKay et al. (2000) in einem Doppelblind-Vergleichsversuch (26 Frauen und 54 Männern im Alter von 50-87 Jahren). Nach

achtwöchiger Supplementierung von Multivitaminpräparaten (inklusive 250 mg Vitamin C und 30 IU Vitamin E) stiegen die Plasmaspiegel des Vitamin C (von $0,97 \pm 0,35$ mg/dl auf $1,25 \pm 0,28$ mg/dl) und Vitamin E (α -Tocopherol, von $1,16 \pm 0,39$ mg/dl auf $1,38 \pm 0,47$ mg/dl) signifikant (jeweils $p < 0,01$). In der Placebo-Gruppe blieben die Plasmaspiegel dagegen unverändert.

Brady et al. (1996) ermittelten in einer Studie (220 Frauen und 180 Männer im Alter von 65 ± 9 Jahren) einen positiven Effekt der β -Carotin-Supplementation auf den β -Carotin-Plasmaspiegel. Die Supplementnutzer des β -Carotins ($n = 288$) haben 22 % höhere β -Carotin-Plasmaspiegel (im Mittel $50,84 \mu\text{g/dl}$ vs. $41,68 \mu\text{g/dl}$) als die Nichtnutzer ($n = 112$).

Wolters et al. (2004) untersuchten in einem randomisierten Placebo-kontrollierten Versuch 220 gesunde Seniorinnen im Alter von 60-91 Jahren. Bei der Gruppe ($n = 111$), die sechs Monate lang täglich 150 mg Vitamin C, 9 mg β -Carotin und 36 mg Vitamin E einnahmen, zeigten sich im Mittel signifikant höhere Plasmakonzentrationen von Vitamin C ($1,77$ mg/dl vs. $1,48$ mg/dl), β -Carotin ($97,78 \mu\text{g/dl}$ vs. $57,59 \mu\text{g/dl}$) und Vitamin E ($1,72$ mg/dl vs. $1,45$ mg/dl) als bei der Placebo-Gruppe ($n = 109$).

Im Bezug auf eine Selen-Supplementation ermittelten Pagmantidis et al. (2008) in einer Studie bei 39 gesunden Personen. Die Autoren beobachteten, dass nach sechswöchiger Supplementierung mit $100 \mu\text{g}$ Selen/Tag der Plasmaspiegel des Selen im Mittel um 19 % stieg (von $93,70 \pm 1,73 \mu\text{g/l}$ auf $111,02 \pm 1,97 \mu\text{g/l}$).

Hercberg et al. (2004) untersuchten in der SU.VI.MAX-Studie 13017 französische Probanden (7876 Frauen im Alter von 35-60 Jahren und 5141 Männer im Alter von 45-60 Jahre). Nach 7,5 jähriger Supplementierung (kombiniert mit 120 mg Vitamin C, 6 mg β -Carotin, 30 mg Vitamin E und $100 \mu\text{g}$ Selen) stiegen die Serum Konzentrationen von Vitamin C ($p < 0,001$), β -Carotin ($p < 0,01$), Vitamin E ($p < 0,001$) und Selen ($p < 0,001$).

Wie in den beschriebenen Studien kann auch in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen werden, dass die Supplementationen von Vitamin C, β -Carotin, Vitamin E und Selen positiv auf die Plasmakonzentrationen bei beiden Geschlechtern wirken (ausgenommen Selen bei den Männern).

Ein direkter Vergleich zwischen der GISELA-Studie und den beschriebenen Querschnittstudien (Brady et al. 1996, Hercberg et al. 2004, McKay et al. 2000, Pagmantidis et al. 2008, Wolters et al. 2004) ist aus folgenden Gründen schwierig. Zunächst werden in der vorliegenden Studie die Probanden, die nicht nur regelmäßig, sondern auch gelegentlich antioxidanzien-haltige Präparate einnehmen, als Supplementnutzer kategorisiert. Diese Probanden haben höhere Antioxidanzien-Plasmaspiegel als die Nichtnutzer. Zudem wird in der GISELA-Studie keine genaue Menge der untersuchten Parameter aus der Supplementation ermittelt. Dieser Einflussfaktor könnte als einen Lebensstil (ernährungsbewusst oder gesundheitsbewusst) kategorisiert und interpretiert werden, da Supplementnutzer tendenziell gesündere Lebensweisen (z. B. niedrigerer BMI und geringerer Raucheranteil) und gesündere Essgewohnheiten als Nichtnutzer haben (McNaughton et al. 2007, Rock 2007, Touvier et al. 2009).

5.5.2 Enzymatische Antioxidanzien

Über den Einfluss der Supplementationen von Selen, Eisen und Zink auf die Antioxidanzien-Enzymaktivitäten liefern die Untersuchungen in der Literatur keine einheitlichen Ergebnisse.

Einige Autoren (Abdallah und Samman 1993, Yadrick et al. 1989) berichteten, dass 50 mg/Tag Zink-Supplementierung bei Frauen die SOD-Aktivität verringerte. Abdallah und Samman (1993) berichteten in einer Studie (sechs gesunde Frauen im Alter von 18-36 Jahren) über einen negativen Effekt von Zink-Supplementation auf SOD-Aktivität. Die Probanden bekamen täglich 50 mg Zink für 12 Tage. Die Erythrozyten SOD-Aktivität sank um 20 Prozent. Yadrick et al. (1989) beobachteten bei neun weiblichen Probanden (25-40 Jahre), die täglich 50 mg Zink für zehn Wochen bekamen, einen 50-prozentigen Rückgang der SOD-Aktivität in den Erythrozyten.

Andere Autoren (Galan et al. 1997, Girodon et al. 1997, Hininger-Favier et al. 2007) beobachteten, dass moderate (15-30 mg/Tag) Zink-Supplement bei älteren Probanden keinen Einfluss auf die SOD-Aktivität sowie ein Selen-Supplement auf die GPx-Aktivität hat.

Girodon et al. (1997) berichteten in einer Studie (81 im Krankenhaus stationäre Personen im Alter von 65 und älter) über einen positiven Zusammenhang zwischen einer Selen-Supplementation (100 µg/Tag) und der GPx-Aktivität, jedoch zeigte sich kein Zusammenhang zwischen einer Zink-Supplementierung (20 mg/Tag) und der SOD-Aktivität. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der Studie von Galan et al. (1997) ermittelt.

Weiterhin beobachteten Hininger-Favier et al. (2007) im Rahmen der Zenith Studie (188 Probanden im Alter von 55-70 Jahre und 199 Probanden im Alter von 70-85 Jahre) einen Zusammenhang zwischen einer Zink-Supplementation und der SOD-Aktivität in den Erythrozyten. Die Probanden bekamen täglich ein Placebo oder 15 mg bzw. 30 mg Zink sechs Monate lang. Das Zink-Supplement hatte keinen Effekt auf die erythrozytäre SOD-Aktivität bei beiden Geschlechtern und beiden Altersgruppen.

Dagegen bewies das Projekt ZincAge (1108 gesunde Personen im Alter von 60 Jahren und älter), dass kurzzeitige Zink-Supplementierung (10 mg/Tag) auf eine signifikante Zunahme (12 %) der SOD-Aktivität in den Erythrozyten zurückzuführen ist - unabhängig von Alter, Geschlecht, Zink-Status bei Baseline und geographischer Region. Im Gegensatz dazu sind die Aktivitäten der erythrozytären KAT und der GPx nach der Zink-Supplementation zurückgegangen (Mariani et al. 2008).

Über Eisen-Supplementation referierten Kurtoglu et al. (2003). Die Autoren untersuchten 63 Eisen-Mangel-Patienten. Nach sechswöchiger Eisen-Supplementierung sank der oxidative Stress (MDA) signifikant ($p < 0,05$) sowie die Aktivitäten von GPx, SOD und KAT in den Erythrozyten stiegen signifikant ($p < 0,05$).

Zudem beobachteten Andersen et al. (1997) in einer Studie (Probandenbeschreibung s. Kap. 5.2.2 S 71), dass Supplementnutzer (Selen) eine signifikant höhere GPx-Aktivität als Nichtnutzer hatten.

In der vorliegenden Analyse hat die Supplementierung von Selen, Eisen und Zink teilweise einen Effekt auf die Aktivitäten der GPx, KAT und SOD in den Erythrozyten. Ein direkter Vergleich zwischen den beschriebenen Studien und der vorliegenden Studie ist nur begrenzt möglich, da in der GISELA-Studie keine

genauen Mengen der untersuchten Mineralstoffe aus der Supplementation ermittelt werden.

5.6 Zufuhr von Antioxidanzien

Die mittlere tägliche Aufnahme von Vitamin C, β -Carotin und Vitamin E aus Nahrungsmitteln der GISELA-Probanden bei Studieneintritt liegt über dem Wert der DGE-Empfehlung (DGE 2008) (s. Tab. 5.7).

Tab. 5.7 Vergleich der mittleren Zufuhr von Vitamin C, β -Carotin und Vitamin E der GISELA-Probanden mit der DGE-Empfehlung (bei Studieneintritt, getrennt nach Geschlecht)

	Frauen		Männer	
	GISELA	DGE-Empfehlung	GISELA	DGE-Empfehlung
Vitamin C (mg/d)	106,5	100	107,3	100
β -Carotin (mg/d)	3,45	2-4 ¹⁾	3,43	2-4 ¹⁾
Vitamin E (mg/d)	11,8	11	12,7	12

¹⁾ Schätzwert

Zudem steigt die Zufuhr von Antioxidanzien (außer Vitamin C bei den Männern) mit zunehmendem Alter signifikant (s. Tab. 4.9). Die Zufuhr von Gemüse und Obst, die wichtigsten Quellen für Antioxidanzien, ist bei Studieneintritt relativ hoch und mehrt sich mit zunehmendem Alter. Es lässt sich daraus ableiten, dass das GISELA-Kollektiv mit antioxidativen Vitaminen gut versorgt ist.

Viele Autoren (Anlastik et al. 2005, Borawska et al. 2004, Galan et al. 2005, Gonzalez et al. 2006, McGavin et al. 2001, Valtuena et al. 2007, Vioque et al. 2007) untersuchten in Querschnittstudien die Beziehung zwischen Plasmaspiegel der Antioxidanzien und Antioxidanzien-Zufuhr.

Die Beziehung zwischen Zufuhr und Plasmaspiegel des Vitamin C und β -Carotin bei alten Personen untersuchten Vioque et al. (2007) in einer spanischen Studie mit 293 Frauen ($74,1 \pm 6,4$ Jahre) und 252 Männern ($72,8 \pm 5,5$ Jahre). Die tägliche Vitamin C-Zufuhr betrug bei den Frauen $136,2 \pm 69,8$ mg und bei den Männern $125,4 \pm 64,1$ mg sowie die tägliche β -Carotin-Aufnahme bei den Frauen $4,36 \pm 2,1$ mg und bei den Männern $3,40 \pm 2,08$ mg. Eine signifikante Korrelation wurde zwischen der Aufnahme und dem Plasmaspiegel von Vitamin C (adjustiert um Energieaufnahme) und β -Carotin (adjustiert um Cholesterin) festgestellt (Vitamin C: $r = 0,36$, $p < 0,0001$; β -Carotin: $r = 0,19$, $p < 0,0001$). Nach der multiplen Regressionsanalyse (adjustiert um Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, BMI, Alkoholkonsum, Supplementation und Fastenstatus) zeigte sich ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen Zufuhr und Plasmaspiegel bei Vitamin C ($r = 0,29$, $p < 0,0001$) und β -Carotin ($r = 0,17$, $p < 0,0001$).

Galan et al. (2005) beobachteten in ihrer Untersuchung (Probandenbeschreibung s. Kap. 5.3.1 S 78) eine signifikante Beziehung zwischen der Zufuhr und den Plasmaspiegeln von Vitamin C (Frauen: $1,06 \pm 0,55$ mg/dl; Männer: $0,88 \pm 0,40$ mg/dl), β -Carotin (Frauen: $35,97 \pm 23,09$ μ g/dl; Männer: $25,23 \pm 18,79$ μ g/dl) und Vitamin E (Frauen: $1,33 \pm 0,32$ mg/dl; Männer: $1,37 \pm 0,33$ mg/dl) bei beiden Geschlechtern (jeweils $p < 0,0001$). Die tägliche Vitamin C-Zufuhr betrug bei den Frauen $97,7 \pm 44,2$ mg und bei den Männern $102,8 \pm 47,7$ mg, die β -Carotin-Aufnahme bei den Frauen $4,07 \pm 2,6$ mg und bei den Männern $4,17 \pm 2,5$ mg sowie die Vitamin E-Aufnahme bei den Frauen $12,1 \pm 4,3$ mg und bei den Männern $14,3 \pm 5,1$ mg.

Anlستيك et al. (2005) untersuchten in einer italienischen Querschnittstudie (47 Frauen und 40 Männer im Alter von 65-102 Jahren) Antioxidanzienpiegel im Plasma. Die Autoren verglichen den Antioxidanzienstatus zwischen zwei Gruppen, die nach Zufuhr von Gemüse und Obst geteilt wurden. Eine Gruppe bildeten 20 Frauen und 19 Männer ($74,7 \pm 11,2$ Jahre), die täglich über 350 g (≥ 4 Portionen) Gemüse und Obst verzehrt haben. Zur anderen Gruppe gehörten 27 Frauen und 21 Männer ($77,6 \pm 12,7$ Jahre), deren täglicher Verzehr von 0-100 g (0-1 Portion) Gemüse und Obst lag. Bei den Gruppen des höheren Verzehrs von Obst und Gemüse zeigten sich signifikant höhere Plasmaspiegel von β -Carotin ($48,32 \pm 16,11$ μ g/dl vs. $27,38 \pm 10,74$ μ g/dl, $p < 0,001$) und α -Tocopherol ($1,07 \pm 0,23$ mg/dl vs. $0,83 \pm 0,09$ mg/dl, $p < 0,001$).

Im Widerspruch zu den Ergebnissen der beschriebenen Studien (Anlask et al. 2005, Galan et al. 2005, Vioque et al. 2007) konnte in dieser Studie keine Beziehung zwischen der Antioxidanzien-Zufuhr und den Antioxidanzien-Plasmaspiegeln festgestellt werden. Eine mögliche Ursache dafür ist die ausreichende Versorgung mit antioxidativen Vitaminen der GISELA-Probanden. Weiterhin lässt sich annehmen, dass die Antioxidanzien-Supplementationen ihre Plasmaspiegel mehr beeinflusst haben als die Zufuhr aus Nahrungsmitteln.

In der vorliegenden Langzeitstudie werden keine Zufuhr-Daten von Selen erhoben. Aus diesem Grund kann der direkte Zusammenhang zwischen Selen-Zufuhr und Selen-Plasmaspiegel nicht untersucht werden. In dieser Analyse wird jedoch auf indirekte Weise der Zusammenhang zwischen Fleischzufuhr und Selenpiegel im Plasma untersucht, da Fleisch eine wichtige Quelle des Selens ist. Bei dieser Untersuchung hat der Fleischverzehr keinen Einfluss auf den Selenstatus im Plasma bei den GISELA-Probanden.

In der Studie von Gonzalez et al. (2006), in der 125 Frauen und 80 Männer im Alter von 60 bis 80 Jahren untersucht wurden, konnte eine Korrelation zwischen dem Selen-Plasmaspiegel (Frauen: $87,9 \pm 16,6 \mu\text{g/l}$; Männer: $86,2 \pm 17,0 \mu\text{g/l}$) und der Selen-Zufuhr (Frauen: $94,4 \pm 23,6 \mu\text{g/Tag}$; Männer: $107,1 \pm 32,2 \mu\text{g/Tag}$) festgestellt werden ($r = 0,358$). Weiterhin wurde beobachtet, dass Fleischverzehr einen signifikanten Effekt auf die Selen-Plasmakonzentration hat ($p < 0,05$).

Die Selen-Plasmaspiegel der GISELA-Probanden bei Studieneintritt liegen im Mittel auf höherem Niveau (Frauen: $67,3 \mu\text{g/l}$; Männer: $64,3 \mu\text{g/l}$) im Vergleich zum Bundesdurchschnitt ($50 \mu\text{g/l}$ nach Biesalski 1997). Aus diesen Plasma-werten der GISELA-Probanden lässt sich trotz fehlender Selenzufuhrwerte auf eine ausreichende Versorgung aus der Nahrung schließen. In der vorliegenden Untersuchung kann zwischen Fleischzufuhr und Selen-Plasmaspiegel keine Beziehung beobachtet werden. Dies könnte auf ausreichende Versorgung mit Selen durch die Ernährung/Supplementation zurückzuführen sein.

Fleischverzehr allein reflektiert nicht unbedingt die Selen-Aufnahme, da auch andere Lebensmittel, beispielsweise Fisch, Nüsse, Hülsenfrüchte und Getreide Selen enthalten. Der Selengehalt in pflanzlichen Nahrungsmitteln ist allerdings vom Boden abhängig und variiert stark. Eine Erfassung der Selenzufuhr ist daher nur

durch eine Analyse der verzehrten Lebensmittel möglich. Um die tatsächliche Beziehung zwischen Selen-Zufuhr und Selenspiegel im Plasma zu untersuchen, bedarf es weitergehender Information über die Aufnahme von Selen.

5.7 Gesamtcholesterin

In der vorliegenden Arbeit wurde der Cholesterinspiegel als möglicher Einflussfaktor auf die Aktivitäten der enzymatischen Antioxidanzien untersucht. Im Hinblick auf ihren Blutcholesterinspiegel werden die GISELA-Probanden bei Studieneintritt mit den 60-79jährigen Teilnehmern des BGS 1998 verglichen (s. Tab. 5.8). Die GISELA-Probanden zeigen im Mittel niedrigere Gesamtcholesterinspiegel und ähnliche Werte bezüglich des HDL-Cholesterins.

Tab. 5.8 Vergleich der mittleren Cholesterinspiegel der GISELA-Probanden mit dem BGS 1998, getrennt nach Geschlecht und Altersgruppen (nach Bergmann und Mensink 1999)

		Alter (J)	Gesamtcholesterin (mg/dl) ¹⁾	HDL-Cholesterin (mg/dl) ¹⁾
Frauen	BGS 1998	60-69	266,8 ± 46,7	64,5 ± 18,5
		70-79	261,2 ± 47,8	62,7 ± 19,4
	GISELA	60-79 ²⁾	228,8 ± 40,3	57,8 ± 15,1
Männer	BGS 1998	60-69	247,9 ± 46,5	51,1 ± 16,2
		70-79	246,0 ± 50,5	49,6 ± 16,0
	GISELA	60-79 ²⁾	215,7 ± 39,0	49,2 ± 12,5

¹⁾ Mittelwert ± SD

²⁾ Alter bei Studieneintritt

Während des Alterns sinkt der Gesamtblutcholesterinspiegel des GISELA-Kollektivs signifikant bei beiden Geschlechtern. Demgegenüber steigt das HDL-Cholesterin

(bei den Frauen) und sinkt das LDL-Cholesterin bei beiden Geschlechtern (s. Tab. 4.23), damit verbessert sich der Lipidstatus mit zunehmendem Alter.

In der vorliegenden Untersuchung wird eine negative Assoziation zwischen dem Gesamtcholesterin im Blut und den Aktivitäten von GPx (bei Frauen) und KAT (bei beiden Geschlechtern) in den Erythrozyten festgestellt. Zwischen der SOD-Aktivität und dem Gesamtcholesterin zeigt sich jedoch keine Beziehung.

Über den Zusammenhang zwischen der Antioxidanzien-Enzymaktivität und dem Cholesterinspiegel im Blut wurde in der Literatur wenig berichtet.

Ozata et al. (2002) (Probandenbeschreibung s. Kap. 5.4.2 S 85) berichteten über einen negativen Zusammenhang zwischen antioxidativen Enzymaktivitäten und Gesamtcholesterin im Blut. Die Autoren verglichen die SOD- und GPx-Aktivitäten der adipösen Männer mit denen der Normalgewichtigen. Der Gesamtcholesterinspiegel war signifikant höher bei den Adipösen (Gesamtcholesterin $239,4 \pm 32,9$ mg/dl vs. $172,1 \pm 16,6$ mg/dl). Insbesondere zeigten sich bei dieser Gruppe signifikant niedrigere SOD- und GPx-Aktivitäten (jeweils $p < 0,0001$) als bei den Normalgewichtigen.

Efe et al. (1999) untersuchten 40 Hyperlipoproteinämie-Patienten (18 Frauen und 22 Männer, $43,8 \pm 8,7$ Jahre) und 40 gesunde Probanden (17 Frauen und 23 Männer, $46,4 \pm 11,0$ Jahre). Bei den Hyperlipoproteinämie-Patienten (Gesamtcholesterin $315,0 \pm 87,0$ mg/dl) zeigten sich signifikant niedrigere Aktivitäten von GPx, KAT und SOD als bei den Gesunden (Gesamtcholesterin $175,2 \pm 30,0$ mg/dl).

Yang et al. (2008) verglichen in einer Querschnittstudie zwischen nach ihren Blutlipidspiegeln gruppierten Probanden die MDA-Konzentration (als biochemischer Marker für oxidativen Stress) sowie die Enzymaktivitäten von GPx und SOD. Zur Gruppe I (Probanden mit niedrigen Blutfettwerten, Gesamtcholesterin: $156,2 \pm 26,7$ mg/dl) gehörten 6 Frauen und 9 Männern im Alter von $49,75 \pm 10,15$ Jahren, zur Gruppe II (Probanden mit höheren Blutfettwerten, Gesamtcholesterin: $186,8 \pm 33,6$ mg/dl) 6 Frauen und 9 Männern im Alter von $51,35 \pm 11,20$ Jahren und zur Gruppe III (hyperlipidämische Gruppe, Gesamtcholesterin: $195,3 \pm 35,2$ mg/dl) 5 Frauen und 10 Männern im Alter von $52,23 \pm 11,80$ Jahren. Der MDA-Spiegel war bei der Gruppe III signifikant ($p < 0,05$) höher als bei den Gruppen I und II. Die

hyperlipidämische Gruppe zeigte signifikant ($p < 0,05$) niedrigere GPx-Aktivität im Vergleich zu den anderen Gruppen. Die SOD-Aktivität war bei Gruppe III signifikant ($p < 0,05$) geringer als bei Gruppe I.

Die Arbeitsgruppe um Yang (2008) gaben anhand ihrer Ergebnisse folgende Erklärung ab: Ein hyperlipidämischer Zustand ist mit veränderten physikalischen Eigenschaften der Zellmembranen assoziiert (Engelmann et al. 1992). Dies erleichtert möglicherweise das Entweichen der freien Radikale aus den mitochondrialen Elektronentransportketten oder die Aktivierung der NADPH-Oxidase (das wichtigste radikal-bildende Enzym) (Ludwig et al. 1982). Dies könnte zu einer übermäßigen Bildung von ROS führen. Eine Hypercholesterinämie ist weiterhin mit einer oxidativen Modifikation von LDL verbunden, welche eine erhöhte Lipidperoxidation aufgrund vermehrtem oxidativen Stress zur Folge hat. Darüber hinaus sind niedrigere SOD- und GPx-Aktivitäten auf die Inaktivierung des Enzyms durch Schädigung des Proteins durch ROS zurückzuführen.

Ein direkter Vergleich zwischen den beschriebenen Querschnittstudien und der vorliegenden Langzeitstudie ist nur eingeschränkt möglich. Der Grund ist, dass die vorliegende Arbeit die Blutparameter von Seniorinnen und Senioren analysiert, mit einer größeren Anzahl hauptsächlich älterer Probanden und die Analyse im Rahmen einer Langzeituntersuchung durchgeführt wurde. Jedoch unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Studie teilweise jene der beschriebenen Studien (Efe et al. 1999, Ozata et al. 2002, Yang et al. 2008). Zusammenfassend wird in der vorliegenden Arbeit festgestellt, dass der Gesamtcholesterinspiegel im Blut die Antioxidanzien-Enzymaktivitäten bei den Seniorinnen und den Senioren beeinflussen kann.

6 Schlussfolgerung

Die vorliegende Untersuchung wurde im Rahmen der GISELA-Studie durchgeführt. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Studienteilnehmer nicht repräsentativ für die 60jährige und ältere deutsche Bevölkerung sind. Die Teilnehmer der GISELA-Studie sind, im Vergleich zum älteren Bundesdurchschnitt, körperlich aktiver und zeichnen sich durch ein höheres Ernährungs- und Gesundheitsbewusstsein aus. Darüber hinaus weisen sie gegenüber der älteren deutschen Bevölkerung ein höheres Bildungsniveau auf sowie ein niedrigeres Körpergewicht und einen niedrigeren BMI. Zudem erreichen die GISELA-Probanden im Mittel durch ihre Ernährung eine gute Versorgung mit den antioxidativen Vitaminen. Auch die Plasmakonzentrationen aller untersuchten Antioxidanzien zeigen Werte im Bereich der jeweiligen gewählten Grenzwerte oder liegen darüber.

Die vorliegende Analyse untersucht im Rahmen der GISELA-Studie altersbedingte Veränderungen im Antioxidanzienstatus in Abhängigkeit von Geschlecht, BMI, Supplementation, Antioxidanzien-Zufuhr, Gesamtcholesterin im Blut. In der Literatur werden Studien, die diesen Zusammenhang betrachten, jedoch zumeist querschnittlich angelegt. Die Langzeituntersuchung ist für die Trendanalyse allerdings besser geeignet als der Querschnitt, da die Langzeitanalyse es ermöglicht, Veränderungen im Antioxidanzienstatus bei einzelnen Personen im Verlauf des Alterns festzustellen.

Querschnittstudien und Langzeitstudien in der Literatur lieferten kontroverse Ergebnisse. Viele Autoren ermittelten eine altersbedingte Abnahme oder Zunahme der Antioxidanzien, andere Autoren berichteten jedoch von keinen Veränderungen. Es wurde angenommen, dass der oxidative Stress aufgrund des reduzierten antioxidativen Schutzsystems mit zunehmendem Alter steigt, dadurch *Alter*

wird das antioxidative Abwehrsystem erschöpft und der Antioxidanzienpiegel sinkt.

Viele Autoren sind dagegen der Meinung, dass diese altersabhängigen Veränderungen im Antioxidanzienstatus nicht vom Alter, sondern von anderen Faktoren wie altersbedingter veränderter Nahrungsaufnahme und verändertem Gesundheitsstatus, unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten, Lebensstilfaktoren oder Umweltfaktoren verursacht werden.

In der vorliegenden Untersuchung können altersbedingte Veränderungen von Plasma β -Carotin (nur bei den Frauen), Vitamin E und Selen beobachtet werden. Nach der Berücksichtigung der Einflussfaktoren BMI, Antioxidanzien-Zufuhr und Supplementation zeigt sich aber kein Alterseffekt mehr auf Plasma β -Carotin bei den Frauen, Vitamin E bei beiden Geschlechtern sowie Selen bei den Männern. Der Vitamin C-Plasmaspiegel ändert sich bei beiden Geschlechtern nicht.

Des Weiteren wird in dieser Arbeit ein Alterseffekt auf die Antioxidanzien-Enzymaktivitäten festgestellt. Während des Alterns steigen die Aktivitäten von GPx, SOD und KAT auch unter Berücksichtigung bestimmter Einflussfaktoren (BMI, Gesamtcholesterin im Blut und Supplementation).

Die in der Diskussion beschriebenen Langzeitstudien verglichen Parameter zum Antioxidanzienstatus zumeist zwischen zwei Zeitpunkten. Dagegen werden in der vorliegenden Studie neun Messungen in 14 Jahren für die Untersuchung des nicht-enzymatischen Antioxidanzienstatus bzw. sechs Messungen in 12 Jahren für die Untersuchung des enzymatischen Antioxidanzienstatus durchgeführt. Diese Daten werden mit Hilfe des linear gemischten Modells analysiert, um altersabhängige Veränderungen des Antioxidanzienstatus zu beobachten. Mit diesem Modell können aussagekräftigere Ergebnisse geliefert werden.

In der Literatur finden sich bisher nur wenige Langzeitstudien, die nicht nur den Alterseffekt, sondern auch weitere mögliche Einflussfaktoren auf den Antioxidanzienstatus wie Geschlecht, BMI, Antioxidanzien-Zufuhr, Gesamtcholesterinspiegel im Blut und Supplementation zusammenfassend untersucht haben.

In dieser Arbeit stellt das Geschlecht einen signifikanten Einflussfaktor für Plasma Vitamin C, β -Carotin und Vitamin E dar. Viele Querschnittstudien berichteten über höhere Plasmawerte der antioxidativen Vitamine bei den Frauen. In der Literatur werden als eine mögliche Ursache dafür die unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten von Frauen und Männern genannt. Frauen verzehren regelmäßiger Obst und Gemüse, die besten Quellen für Antioxidanzien und nehmen weniger alkoholische Getränke zu sich (Larrieu et al. 2004). GISELA Probanden bei beiden Geschlechtern jedoch verzehren ähnliche Mengen von Gemüse und Obst, ebenso weisen sie ähnliche Zufuhrwerte von Vitamin C, β -Carotin und Vitamin E auf. Demgegenüber werden bei weiblichen Probanden höhere Blutplasmawerte an antioxidativen Vitaminen ermittelt. Andere Autoren vermuteten als Ursache dafür Unterschiede in der quantitativen und qualitativen Nahrungsaufnahme sowie der Absorption und dem Metabolismus zwischen den beiden Geschlechtern (Al-Delaimy et al. 2004).

Geschlecht

In der vorliegenden Arbeit stellt das Geschlecht einen signifikanten Einflussfaktor auf die erythrozytäre SOD-Aktivität dar. Über die geschlechtsspezifischen Unterschiede der enzymatischen Antioxidanzien-Aktivitäten lieferten die Studien in der Literatur keine einheitlichen Ergebnisse. Als mögliche Ursachen wurden genannt: die geringen Stichprobengrößen in den einzelnen Studienkollektiven, Selektionsverzerrung, unterschiedliche ethnische Gruppen, genetische Hintergründe, Essgewohnheiten, Aufnahme der Spurenelemente und andere Lebensgewohnheiten. Eine Ursache für den Gendereffekt konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht gefunden werden und bedarf deshalb weiterer Erforschung unter Berücksichtigung anderer Einflussfaktoren.

Betrachtet man den Einfluss des BMI auf die nicht-enzymatischen Antioxidanzien, so zeigt sich, dass der BMI einen negativen Einfluss auf die Vitamin C- und β -Carotin-Plasmakonzentrationen hat, während die Vitamin E- und Selen-Plasmaspiegel dadurch nicht beeinflusst werden.

BMI

In den anderen Studien wurde ebenfalls ein negativer Einfluss des BMI auf den Antioxidanzienstatus im Plasma ermittelt. Es wurde vermutet, dass ein erhöhter oxidativer Stress bei adipösen Personen für die Zerstörung des Antioxidans verantwortlich ist (Furukawa et al. 2004, Keaney et al. 2003). Eine weitere Ursache für die negative Beziehung insbesondere zwischen Plasma β -Carotin und BMI wäre

die stärkere Absorption von β -Carotin durch Fettgewebe bei Personen mit hoher Fettmasse im Vergleich zur Absorption durch Plasma (Van Vliet 1996).

Von der Beziehung zwischen dem BMI und den Antioxidanzien-Enzymaktivitäten wurde nur in wenigen Studien berichtet. Die Studien in der Literatur ermittelten, dass der BMI auf die antioxidativen Enzymaktivitäten in den Erythrozyten einen negativen Einfluss hat. Vor allem zeigten sich bei den Adipösen (über 30 oder 40 kg/m²) signifikant niedrigere antioxidative Enzymaktivitäten als bei den Normalgewichtigen. Als Ursache wurde angenommen, dass eine lang andauernde Adipositas zur Erschöpfung der enzymatischen Antioxidanzien und damit zur Verringerung der Enzymaktivitäten führt (Olusi 2002).

Dagegen kann in der vorliegenden Analyse kein einheitlicher Einfluss des BMI auf Antioxidanzien-Enzymaktivitäten erkannt werden. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass in der vorliegenden Studie eine lineare Trendanalyse ohne BMI-Klassifikation untersucht wird. Weiterhin sind die GISELA-Probanden bezüglich des BMI relativ homogen. Ein Probandenkollektiv mit einer breiten Streuung des BMI könnte erforderlich sein, um einen Einfluss des BMI auf die Antioxidanzien-Enzymaktivitäten statistisch nachzuweisen.

In der Literatur berichteten viele Studien bezüglich der nicht-enzymatischen Antioxidanzien über einen positiven Zusammenhang zwischen der Supplementierung von antioxidativen Nährstoffen und deren Plasmaspiegel. In der vorliegenden Untersuchung kann ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Supplementierung von Vitamin C, β -Carotin, Vitamin E und Selen und deren Plasmaspiegel nachgewiesen werden. Bezüglich der enzymatischen Antioxidanzien wurden gegensätzliche Ergebnisse erzielt. Die Einnahme von Selen, Eisen und Zink scheint jedoch keinen Einfluss auf die antioxidativen Enzymaktivitäten auszuüben.

Supplement

Ein direkter Vergleich der in verschiedenen Studien dargestellten Ergebnisse zum Einfluss der Supplementation auf den Antioxidanzienstatus ist nur eingeschränkt möglich. In der vorliegenden Untersuchung werden die Probanden, die nicht nur regelmäßig, sondern auch gelegentlich Vitamin- oder Mineralstoffpräparate zu sich nehmen, als Supplementnutzer bezeichnet. Zudem ist in der GISELA-Studie keine genaue Menge der untersuchten Ernährungsparameter aus der Supplementierung bekannt. Die Supplementation in der Untersuchung könnte als ein Lebensstilfaktor

kategorisiert (ernährungsbewusst oder gesundheitsbewusst) und interpretiert werden.

Dadurch könnte erklärt werden, dass nicht nur allein Supplementierungen, sondern auch gesündere Lebensstile bzw. Essgewohnheiten der Supplementnutzer positiv den Antioxidanzienstatus beeinflussen.

Im Gegensatz zu den vielen Querschnittstudien, die eine positive Beziehung zwischen der Aufnahme von Antioxidanzien und dem Plasmaspiegel der Antioxidanzien ermittelten, zeigt sich in der vorliegenden Analyse kein Einfluss der Zufuhr von Vitamin C, β -Carotin und Vitamin E auf deren Plasmaspiegel. Dies könnte auf eine ausreichende Versorgung mit antioxidativen Vitaminen durch die Ernährung der GISELA-Probanden zurückzuführen sein. Ein weiterer Grund könnte in der Ungenauigkeit des Drei-Tage-Protokolls zur Erfassung der antioxidativen Vitamine liegen.

Zufuhr

Aufgrund der nicht vorhandenen Selen-Zufuhrdaten in der GISELA-Studie wird in der vorliegenden Untersuchung indirekt analysiert, ob Fleischverzehr den Selen-Plasmaspiegel beeinflusst. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen keinen Einfluss des Fleischverzehrs auf den Selen-Plasmaspiegel. Da Fleisch nicht die einzige Quelle des Selens ist, bedarf es für die Untersuchung des Einflusses der Selenzufuhr auf den Selen-Plasmaspiegel die Daten der tatsächlichen Selenaufnahme.

In der vorliegenden Studie kann eine negative Assoziation zwischen dem Gesamtcholesterin im Blut und den Aktivitäten von GPx (bei den Frauen) und KAT (bei beiden Geschlechtern) in den Erythrozyten festgestellt werden. Zwischen der SOD-Aktivität und dem Gesamtcholesterin zeigt sich jedoch keine Beziehung. Diesbezüglich wurde nur in wenigen Studien berichtet. Diese über die vorliegende Arbeit hinausgehende Fragestellung bedarf weiterer Forschung.

Cholesterin

Durch den longitudinalen Charakter der GISELA-Studie sowie durch die Beobachtung individueller Altersverläufe unter Berücksichtigung ausgewählter Einflussfaktoren liefert diese Arbeit bezüglich der Analyse altersabhängiger Veränderungen von Antioxidanzienstatus aussagekräftigere Informationen als die bisherigen Querschnittstudien der Literatur. Die Resultate der vorliegenden Analyse sollten durch weitere Langzeituntersuchungen ergänzt werden.

7 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen der Gießener Senioren Langzeitstudie (GISELA) durchgeführt. Bei der GISELA-Studie handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie, in der seit 1994 in ein- bzw. zweijährigen Abständen der Ernährungs- und Gesundheitsstatus von Gießener Senioren beobachtet wird. Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, inwieweit sich die nicht-enzymatischen (Vitamin C, β -Carotin, Vitamin E und Selen) und enzymatischen (GPx, KAT und SOD) Antioxidanzien mit zunehmendem Alter verändern. Weiterhin wurden in dieser Arbeit bestimmte Einflussfaktoren auf den Antioxidanzienstatus wie Geschlecht, BMI, Einnahme von Vitamin- und Mineralstoffpräparate, Antioxidanzien-Zufuhr und Cholesterinspiegel im Blut untersucht.

Für die Untersuchung des nicht-enzymatischen Antioxidanzienstatus der Senioren wurden die Langzeit-Daten aus den Jahren 1994 bis 2008 herangezogen. Insgesamt setzte sich das Untersuchungskollektiv aus 272 Frauen und 118 Männern im Alter von 60-79 Jahren (bei Studieneintritt) zusammen. Für die Untersuchung der enzymatischen Antioxidanzien wurden die Erhebungsjahre 1996-2008 verwendet. Hierfür setzte sich das Untersuchungskollektiv aus 235 Frauen und 100 Männern (Alter bei Studieneintritt: 60-79 Jahre) zusammen. Die durchschnittliche Beobachtungszeit für die nicht-enzymatischen Antioxidanzien betrug 11 Jahre und die der enzymatischen Antioxidanzien 10 Jahre.

In dem linear gemischten Regressionsmodell konnte ein Alterseffekt auf den Plasmaspiegel von β -Carotin (nur bei den Frauen), Vitamin E und Selen sowie Vitamin E/Cholesterin-Quotient beobachtet werden. Bei den Frauen sanken die Plasmaspiegel von β -Carotin und Selen mit zunehmendem Alter, während der Vitamin E-Plasmaspiegel und Vitamin E/Cholesterin-Quotient stiegen. Unter

Berücksichtigung der Einflussfaktoren BMI, Antioxidanzien-Zufuhr und Supplementation zeigte sich aber keine Veränderung des β -Carotins mehr. Bei den Männern sanken mit zunehmendem Alter die Plasmakonzentrationen von Vitamin E und Selen, während der Vitamin E/Cholesterin-Quotient stieg. Unter Berücksichtigung ausgewählter Einflussfaktoren änderten sich die Vitamin E- und Selen-Plasmaspiegel jedoch nicht mehr.

In der Regressionsanalyse mit Hilfe des linear gemischten Modells konnte ein signifikanter Alterseffekt auf den enzymatischen Antioxidanzienstatus festgestellt werden. Während des Alterns stiegen die Aktivitäten von GPx und SOD bei beiden Geschlechtern sowie der KAT-Aktivität bei den Frauen. Unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren BMI, Gesamtcholesterin im Blut und Supplementation zeigte sich dazu auch eine Erhöhung der KAT-Aktivität bei den Männern.

Des Weiteren wurden Gender-Effekte auf den Antioxidanzienstatus mit Hilfe des linear gemischten Modells überprüft. Die Frauen wiesen signifikant höhere Plasmakonzentrationen von Vitamin C, β -Carotin und Vitamin E sowie SOD-Aktivität in den Erythrozyten im Vergleich zu den Männern auf. Der Vitamin E/Cholesterin-Quotient und Selen-Plasmaspiegel sowie die Aktivitäten von GPx und KAT unterscheiden sich dagegen nicht signifikant zwischen den Frauen und den Männern.

Abschließend wurde noch der Einfluss des BMI, der Antioxidanzien-Zufuhr, der Einnahme von Vitamin- oder Mineralstoffpräparaten und des Cholesterinspiegels im Blut auf die altersabhängigen Veränderungen des Antioxidanzienstatus getrennt nach Geschlecht überprüft.

Bei Betrachtung des Zusammenhangs zwischen BMI und nicht-enzymatischen Antioxidanzien zeigte sich, dass der BMI einen signifikant negativen Einfluss auf das Plasma Vitamin C (bei den Frauen) und β -Carotin (bei beiden Geschlechtern) hat. Bei der Analyse des Einflusses des BMI auf die enzymatischen Antioxidanzien kam es jedoch zu keinen eindeutigen Ergebnissen. Bei den Seniorinnen hat der BMI zwar einen positiven Einfluss auf die Aktivitäten von GPx und KAT, ist aber statistisch grenzwertig. Zudem hat der BMI bei den Senioren die GPx-Aktivität positiv und die KAT-Aktivität negativ beeinflusst.

Während die Zufuhr von antioxidativen Nährstoffen aus Lebensmitteln keinen Einfluss auf die Antioxidanzien-Plasmaspiegel aufweist, haben regelmäßige oder gelegentliche Supplementierung von antioxidativen Vitaminen (bei beiden Geschlechtern) und Selen (nur bei den Frauen) jedoch einen signifikant positiven Einfluss auf deren Plasmaspiegel. In Bezug auf die enzymatischen Antioxidanzien zeigte sich, dass die Zink-Supplementation die SOD-Aktivität bei den Frauen bzw. die Selen-Supplementation die GPx-Aktivität bei den Männern positiv beeinflusst.

In dieser Untersuchung zeigte sich eine signifikant negative Beziehung zwischen dem Gesamtcholesterinspiegel im Blut und den Aktivitäten von GPx (nur bei den Frauen) und KAT (bei beiden Geschlechtern), während das Gesamtcholesterin im Blut keinen Einfluss auf die SOD-Aktivität hat.

Zusammenfassend lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse festhalten, dass sich der Antioxidanzienstatus mit zunehmendem Alter teilweise ändert. Zudem können Geschlecht, BMI, Gesamtcholesterin im Blut und Supplementation als Prädiktoren des Antioxidanzienstatus festgestellt werden.

8 Summary

The present investigation is part of a longitudinal study on nutrition and health status in a free-living elderly population in Giessen, Germany (GISELA). The GISELA study is a prospective cohort study in which the nutritional and health status of elderly citizens in Giessen have been observed at annual intervals since 1994 and at biannual intervals since 1998. Within the GISELA study, age-related alterations of vitamin C, β -carotene, vitamin E and selenium status and antioxidant enzyme activities of glutathione peroxidase (GPx), catalase (CAT) and superoxide dismutase (SOD) were analyzed as well as their influencing factors gender, body mass index (BMI), supplement use, dietary intake of antioxidant nutrients and total serum cholesterol.

The objective of the investigation of antioxidant vitamin and selenium status (272 women and 118 men with an initial age of 60-79 years) as well as of antioxidant enzyme activities (235 women and 100 men with an initial age of 60-79 years) was as follows: data of the GISELA study collected over a period of 14 years (1994 to 2008) and of 12 years (1996 to 2008) for antioxidant status and antioxidant enzyme activities, respectively, were analyzed for age trends and influencing factors.

In women, a significant decrease in plasma concentrations of β -carotene and selenium and a significant rise in plasma vitamin E and vitamin E/cholesterol ratio were shown with increasing age as results of the linear mixed models. In men, a significant decrease in plasma levels of vitamin E and selenium was observed, whereas the ratio of vitamin E to cholesterol increased significantly. Plasma selenium levels in men diminished with aging. After inclusion of BMI, supplement use, dietary intake of antioxidant vitamins as possible influencing factors in the analysis, no age effect on β -carotene in women as well as on vitamin E and selenium in men was shown.

In this long-term investigation age-dependent alterations in the activities of erythrocyte antioxidant enzymes were detected. The enzyme activities of GPx, CAT (only in women) and SOD raised significantly with aging. After consideration of BMI, supplement use and total serum cholesterol as possible influencing factors an age-related increase of CAT activity was observed in men.

With regard to vitamin C, β -carotene and vitamin E women had significantly higher plasma levels than men. After adjustment for total serum cholesterol a gender effect for vitamin E was no longer observed. Concerning selenium levels in plasma, no significant gender differences were detected. Women had a significantly higher SOD activity than men. However, there was no significant difference in GPx and CAT activities between both sexes.

In a further analysis, BMI was significantly negatively correlated with vitamin C (in women) and β -carotene. In addition, a weak positive relationship between BMI and GPx activity (in both sexes) and CAT (in women) was detected. In men, CAT activity was negatively related to BMI.

In this study, vitamin C, β -carotene, vitamin E or selenium supplement users had significantly higher plasma levels than non-users. At the same time, no significant association between dietary intake of antioxidant vitamins and their plasma concentrations was observed. Intake of selenium was not investigated in this study. Therefore, a possible relationship between intake of meat which is a main dietary source of selenium and the plasma selenium level was analyzed. However, no significant association was found.

In addition, the association between antioxidant enzyme activities and supplementation of nutrients of these co-factors were investigated. Results showed that selenium supplementation positively affected GPx activity in men and zinc supplementation positively influenced SOD activity in women. Moreover, total serum cholesterol levels were inversely associated with GPx activity in women and CAT activity in both sexes. However, there was no association between SOD activity and total serum cholesterol levels.

In conclusion, the results of the present study showed age-related changes in the blood levels of antioxidants. Furthermore, gender, BMI, total serum cholesterol and supplementation were found to be predictors of antioxidant status.

Literaturverzeichnis

- [1] Adallah SM, Samman S
The effect of increasing dietary zinc on the activity of superoxide dismutase and zinc concentration in erythrocytes of healthy female subjects
Eur J Clin Nutr, 47(5): 327-332, 1993
- [2] Abuja PM, Albertini R
Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins
Clin Chim Acta, 306(1-2): 1-17, 2001
- [3] Aebi H
Catalase in vitro
Methods Enzymol, 105: 121-126, 1984
- [4] Akbaraly NT, Arnaud J, Hininger-Favier I, Gourlet V, Roussel AM, Berr C
Selenium and mortality in the elderly: results from the EVA study
Clin Chem, 51(11): 2117-2123, 2005
- [5] Al-Delaimy WK, Van Kappel AL, Ferrari P, Slimani N, Steghens JP, Bingham S, Johansson I, Wallstrom P, Overvad K, Tjonneland A, Key TJ, Welch AA, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Boeing H, Linseisen J, Clavel-Chapelon F, Guibout C, Navarro C, Quiros JR, Palli D, Celentano E, Trichopoulou A, Benetou V, Kaaks R, Riboli E
Plasma levels of six carotenoids in nine European countries: report from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)
Public Health Nutr, 7(6): 713-722, 2004
- [6] Andersen HR, Nielsen JB, Nielsen F, Grandjean P
Antioxidative enzyme activities in human erythrocytes
Clin Chem, 43(4): 562-568, 1997

- [7] Andersen LF, Jacobs DR, Jr., Gross MD, Schreiner PJ, Dale Williams O, Lee DH
Longitudinal associations between body mass index and serum carotenoids:
the CARDIA study
Br J Nutr, 95(2): 358-365, 2006
- [8] Anlasik T, Sies H, Griffiths HR, Mecocci P, Stahl W, Polidori MC
Dietary habits are major determinants of the plasma antioxidant status in
healthy elderly subjects
Br J Nutr, 94(5): 639-642, 2005
- [9] Arai K, Maguchi S, Fujii S, Ishibashi H, Oikawa K, Taniguchi N
Glycation and inactivation of human Cu-Zn-superoxide dismutase:
identification of the in vitro glycated sites
J Biol Chem, 262(35): 16969-16972, 1987
- [10] Arnaud J, Akbaraly NT, Hininger I, Roussel AM, Berr C
Factors associated with longitudinal plasma selenium decline in the elderly:
the EVA study
J Nutr Biochem, 18(7): 482-487, 2007
- [11] Askew EW
Work at high altitude and oxidative stress: antioxidant nutrients
Toxicology, 180(2): 107-119, 2002
- [12] Aviram M, Fuhrman B
Polyphenolic flavonoids inhibit macrophage-mediated oxidation of LDL and
attenuate atherogenesis
Atherosclerosis, 137 Suppl: S45-50, 1998
- [13] Aydin A, Orhan H, Sayal A, Ozata M, Sahin G, Isimer A
Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus:
effects of glycemic control
Clin Biochem, 34(1): 65-70, 2001
- [14] Babior BM
Phagocytes and oxidative stress
Am J Med, 109(1): 33-44, 2000
- [15] Bates CJ, Prentice A, Finch S
Gender differences in food and nutrient intakes and status indices from the
National Diet and Nutrition Survey of people aged 65 years and over
Eur J Clin Nutr, 53(9): 694-699, 1999

- [16] Bates CJ, Thane CW, Prentice A, Delves HT
Selenium status and its correlates in a British national diet and nutrition survey: people aged 65 years and over
J Trace Elem Med Biol, 16(1): 1-8, 2002
- [17] Beal MF
Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases
Ann Neurol, 38(3): 357-366, 1995
- [18] Behl C
Alzheimer's disease and oxidative stress: implications for novel therapeutic approaches
Prog Neurobiol, 57(3): 301-323, 1999
- [19] Bender R, Lange S
Adjusting for multiple testing—when and how?
J Clin Epidemiol, 54(4): 343-349, 2001
- [20] Bergmann KE, Mensink GBM
Körpermaße und Übergewicht
Das Gesundheitswesen 61: 121-125. 1999
- [21] Berlett BS, Stadtman ER
Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress
J Biol Chem, 272(33): 20313-20316, 1997
- [22] Beutler E
Red cell metabolism, A manual of biochemical method
Grune Stratton, New York, 1973
- [23] Beyer RE
An analysis of the role of coenzyme Q in free radical generation and as an antioxidant
Biochem Cell Biol, 70(6): 390-403, 1992
- [24] Biesalski HK
Antioxidative Vitamine in der Prävention
Dtsch Ärztebl 92, B979-B983, 1995
- [25] Biesalski HK
Kenntnisstand Selen Ergebnisse des Hohenheimer Konsensusmeetings
Akt Ernähr Med 22, 224-31, 1997

- [26] Biesalski HK, Frank J
Antioxidants in nutrition and their importance in the anti-/oxidative balance in the immune system
Immun Infekt, 23(5): 166-173, 1995
- [27] Biewenga GP, Haenen GR, Bast A
The pharmacology of the antioxidant lipoic acid
Gen Pharmacol, 29(3): 315-331, 1997
- [28] Blanchard J, Conrad KA, Garry PJ
Effects of age and intake on vitamin C disposition in females
Eur J Clin Nutr, 44(6): 447-460, 1990
- [29] Bolzan AD, Bianchi MS, Bianchi NO
Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in human blood: influence of sex, age and cigarette smoking
Clin Biochem, 30(6): 449-454, 1997
- [30] Bongarzone ER, Pasquini JM, Soto EF
Oxidative damage to proteins and lipids of CNS myelin produced by in vitro generated reactive oxygen species
J Neurosci Res, 41(2): 213-221, 1995
- [31] Borawska MH, Witkowska AM, Hukalowicz K, Markiewicz R
Influence of dietary habits on serum selenium concentration
Ann Nutr Metab, 48(3): 134-140, 2004
- [32] Bourdon E, Loreau N, Blache D
Glucose and free radicals impair the antioxidant properties of serum albumin
FASEB J, 13(2): 233-244, 1999
- [33] Brady WE, Mares-Perlman JA, Bowen P, Stacewicz-Sapuntzakis M
Human serum carotenoid concentrations are related to physiologic and lifestyle factors
J Nutr, 126(1): 129-137, 1996
- [34] Breen AP, Murphy JA
Reactions of oxyl radicals with DNA
Free Radic Biol Med, 18(6): 1033-1077, 1995
- [35] Brigelius-Flohé R, Traber MG
Vitamin E: function and metabolism
FASEB J, 13(10): 1145-1155, 1999

- [36] Bühl A, Zöfel P
SPSS 12. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows
Pearson Studium, München, 9. Auflage, 2005
- [37] Buijsse B, Feskens EJ, Schlettwein-Gsell D, Ferry M, Kok FJ, Kromhout D, De Groot LC
Plasma carotene and alpha-tocopherol in relation to 10-y all-cause and cause-specific mortality in European elderly: the Survey in Europe on Nutrition and the Elderly, a Concerted Action (SENECA)
Am J Clin Nutr, 82(4): 879-886, 2005
- [38] Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin
Der Bundeslebensmittelschlüssel (BLS II.3)
Konzeption, Aufbau und Dokumentation der Datenbank blsd
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV-Hefte 08/1999), Berlin, 1999
- [39] Burton GW
Antioxidant action of carotenoids
J Nutr, 119(1): 109-111, 1989
- [40] Burton GW, Ingold KU
beta-Carotene: an unusual type of lipid antioxidant
Science, 224(4649): 569-573, 1984
- [41] Cai H, Harrison DG
Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress
Circ Res, 87(10): 840-844, 2000
- [42] Campbell D, Bunker VW, Thomas AJ, Clayton BE
Selenium and vitamin E status of healthy and institutionalized elderly subjects: analysis of plasma, erythrocytes and platelets
Br J Nutr, 62(1): 221-227, 1989
- [43] Casado A, Lopez-Fernandez ME
Age-correlated changes of the erythrocyte catalase activity in the Spanish population
Gerontology, 49(4): 251-254, 2003
- [44] Ceballos-Picot I, Trivier JM, Nicole A, Sinet PM, Thevenin M
Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes
Clin Chem, 38(1): 66-70, 1992

- [45] Chance B, Sies H, Boveris A
Hydroperoxide metabolism in mammalian organs
Physiol Rev, 59(3): 527-605, 1979
- [46] Cheeseman KH, Slater TF
An introduction to free radical biochemistry
Br Med Bull, 49(3): 481-493, 1993
- [47] Cheng KC, Cahill DS, Kasai H, Nishimura S, Loeb LA
8-Hydroxyguanine, an abundant form of oxidative DNA damage, causes G—T
and A—C substitutions
J Biol Chem, 267(1): 166-172, 1992
- [48] Church DF, Pryor WA
Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications
Environ Health Perspect, 64: 111-126, 1985
- [49] Cohen HJ, Avissar N
Molecular and biochemical aspects of selenium metabolism and deficiency
Progr Clin Biol Res, 380: 191-202, 1993
- [50] Combs GF, Jr.
Selenium in global food systems
Br J Nutr, 85(5): 517-547, 2001
- [51] Curran-Celentano J, Hammond BR, Jr., Ciulla TA, Cooper DA, Pratt LM, Danis
RB
Relation between dietary intake, serum concentrations, and retinal
concentrations of lutein and zeaxanthin in adults in a Midwest population
Am J Clin Nutr, 74(6): 796-802, 2001
- [52] Czapski G
Reaction of OH
Methods Enzymol, 105: 209-215, 1984
- [53] De La Torre R, Casado A, Lopez-Fernandez ME, Carrascosa D, Venarucci D
Superoxide dismutase activity levels in a Spanish population 50-93 years
Am J Hum Biol, 11(1): 45-47, 1999
- [54] De Waart FG, Schouten EG, Stalenhoef AF, Kok FJ
Serum carotenoids, alpha-tocopherol and mortality risk in a prospective study
among Dutch elderly
Int J Epidemiol, 30(1): 136-143, 2001

- [55] DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung), ÖGE (Österreichische Gesellschaft für Ernährung), SGE (Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung), SVE (Schweizerische Vereinigung für Ernährung) (Hrsg)
Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr
Umschau Braus Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main, 2008
- [56] Ducros V, Faure P, Ferry M, Couzy F, Biajoux I, Favier A
The sizes of the exchangeable pools of selenium in elderly women and their relation to institutionalization
Br J Nutr, 78(3): 379-396, 1997
- [57] Efe H, Deger O, Kirci D, Karahan SC, Orem A, Calapoglu M
Decreased neutrophil antioxidative enzyme activities and increased lipid peroxidation in hyperlipoproteinemic human subjects
Clin Chim Acta, 279(1-2): 155-165, 1999
- [58] Engelmann B, Streich S, Schonhauer UM, Richter WO, Duhm J
Changes of membrane phospholipid composition of human erythrocytes in hyperlipidemias. I. Increased phosphatidylcholine and reduced sphingomyelin in patients with elevated levels of triacylglycerol-rich lipoproteins.
Biochim Biophys Acta, 1165(1): 32-37, 1992
- [59] Espinoza SE, Guo H, Fedarko N, De Zern A, Fried LP, Xue QL, Leng S, Beamer B, Walston JD
Glutathione peroxidase enzyme activity in aging
J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 63(5): 505-509, 2008
- [60] Evans WJ
Vitamin E, vitamin C, and exercise
Am J Clin Nutr, 72(2 Suppl): 647S-652S, 2000
- [61] Faure H, Preziosi P, Roussel AM, Bertrais S, Galan P, Hercberg S, Favier A
Factors influencing blood concentration of retinol, alpha-tocopherol, vitamin C, and beta-carotene in the French participants of the SU.VI.MAX trial
Eur J Clin Nutr, 60(6): 706-717, 2006
- [62] Finaud J, Lac G, Filaire E
Oxidative stress: relationship with exercise and training
Sports Med, 36(4): 327-358, 2006
- [63] Finkel T, Holbrook NJ
Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing
Nature, 408(6809): 239-247, 2000

- [64] Flohe L
Glutathione peroxidase
Basic Life Sci, 49: 663-668, 1988
- [65] Frei B
Ascorbic acid protects lipids in human plasma and low-density lipoprotein
against oxidative damage
Am J Clin Nutr, 54(6 Suppl): 1113S-1118S, 1991
- [66] Frei B
Efficacy of dietary antioxidants to prevent oxidative damage and inhibit
chronic disease
J Nutr, 134(11): 3196S-3198S, 2004
- [67] Frei B, England L, Ames BN
Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma
Proc Natl Acad Sci U S A, 86(16): 6377-6381, 1989
- [68] Frenkel K
Carcinogen-mediated oxidant formation and oxidative DNA damage
Pharmacol Ther, 53(1): 127-166, 1992
- [69] Fridovich I
Superoxide dismutases
Adv Enzymol Relat Area Mol Biol, 41(0): 35-97, 1974
- [70] Fridovich I
Superoxide radical and superoxide dismutases
Annu Rev Biochem, 64: 97-112, 1995
- [71] Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y,
Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I
Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome
J Clin Invest, 114(12): 1752-1761, 2004
- [72] Galan P, Preziosi P, Monget AL, Richard MJ, Arnaud J, Lesourd B, Girodon F,
Alferez MJ, Bourgeois C, Keller H, Favier A, Hercberg S
Effects of trace element and/or vitamin supplementation on vitamin and
mineral status, free radical metabolism and immunological markers in elderly
long term-hospitalized subjects. Geriatric Network MIN. VIT. AOX.
Int J Vitam Nutr Res, 67(6): 450-460, 1997

- [73] Galan P, Viteri FE, Bertrais S, Czernichow S, Faure H, Arnaud J, Ruffieux D, Chenal S, Arnault N, Favier A, Roussel AM, Hercberg S
Serum concentrations of beta-carotene, vitamins C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population
Eur J Clin Nutr, 59(10): 1181-1190, 2005
- [74] Garry PJ, Vanderjagt DJ, Hunt WC
Ascorbic acid intakes and plasma levels in healthy elderly
Ann N Y Acad Sci, 498: 90-99, 1987
- [75] Gaté L, Paul J, Ba GN, Tew KD, Tapiero H
Oxidative stress induced in pathologies: the role of antioxidants
Biomed Pharmacother, 53(4): 169-180, 1999
- [76] Gey KF
Prospects for the prevention of free radical disease, regarding cancer and cardiovascular disease
Br Med Bull, 49(3): 679-699, 1993
- [77] Girodon F, Blache D, Monget AL, Lombart M, Brunet-Lecompte P, Arnaud J, Richard MJ, Galan P
Effect of a two-year supplementation with low doses of antioxidant vitamins and/or minerals in elderly subjects on levels of nutrients and antioxidant defense parameters
J Am Coll Nutr, 16(4): 357-365, 1997
- [78] Girotti AW
Mechanisms of lipid peroxidation
Free Radic Biol Med, 1(2): 87-95, 1985
- [79] Girotti AW
Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems
J Lipid Res, 39(8): 1529-1542, 1998
- [80] Gonzalez S, Huerta JM, Fernandez S, Patterson EM, Lasheras C
Food intake and serum selenium concentration in elderly people
Ann Nutr Metab, 50(2): 126-131, 2006
- [81] Guemouri L, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G
Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood
Clin Chem, 37(11): 1932-1937, 1991

- [82] Gutteridge JM
Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection
Chem Biol Interact, 91(2-3): 133-140, 1994
- [83] Gutteridge JM, Halliwell B
The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems
Trends Biochem Sci, 15(4): 129-135, 1990
- [84] Gutteridge JM, Nagy I, Maitt L, Floyd RA
ADP-iron as a Fenton reactant: radical reactions detected by spin trapping, hydrogen abstraction, and aromatic hydroxylation
Arch Biochem Biophys, 277(2): 422-8, 1990
- [85] Guyton KZ, Kensler TW
Oxidative mechanisms in carcinogenesis
Br Med Bull, 49(3): 523-544, 1993
- [86] Haller J, Weggemans RM, Lammi-Keefe CJ, Ferry M
Changes in the vitamin status of elderly Europeans: plasma vitamins A, E, B-6, B-12, folic acid and carotenoids. SENECA Investigators
Eur J Clin Nutr, 50 Suppl 2: S32-46, 1996
- [87] Hallfrisch J, Muller DC, Singh VN
Vitamin A and E intakes and plasma concentrations of retinol, beta-carotene, and alpha-tocopherol in men and women of the Baltimore Longitudinal Study of Aging
Am J Clin Nutr, 60(2): 176-182, 1994
- [88] Halliwell B
How to characterize an antioxidant: an update
Biochem Soc Symp, 61: 73-101, 1995
- [89] Halliwell B
Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans
Free Radic Res, 25(1): 57-74, 1996
- [90] Halliwell B, Aruoma OI
DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems
FEBS Lett, 281(1-2): 9-19, 1991

- [91] Halliwell B, Gutteridge J
Free radicals in biology and medicine
Oxford Science Publications, 3rd edition, 1999
- [92] Harman D
Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry
J Gerontol, 11(3): 298-300, 1956
- [93] Harman D
The biologic clock: the mitochondria?
J Am Geriatr Soc, 20(4): 145-147, 1972
- [94] Harman D
Free radical theory of aging: an update: increasing the functional life span
Ann N Y Acad Sci, 1067: 10-21, 2006
- [95] Hensley K, Floyd RA
Reactive oxygen species and protein oxidation in aging: a look back, a look ahead
Arch Biochem Biophys, 397(2): 377-383, 2002
- [96] Hensley K, Robinson KA, Gabbita SP, Salsman S, Floyd RA
Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury
Free Radic Biol Med, 28(10): 1456-1462, 2000
- [97] Herbert BM
Körpergewicht und Körperzusammensetzung älterer Menschen unter besonderer Berücksichtigung methodischer Aspekte Eine Untersuchung im Rahmen der Gießener Senioren Langzeitstudie
Dissertation, Institut für Ernährungswissenschaft, Universität Gießen
Fachverlag Köhler, Gießen, 2000
- [98] Herberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, Roussel AM, Favier A, Briancon S
The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals [erratum appears in Arch Intern Med. 2005 Feb 14;165(3):286]
Arch Intern Med, 164(21): 2335-2342, 2004
- [99] Hesecker H, Schneider R, Moch KJ, Kohlmeier M, Kübler W
Vitaminversorgung Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland
In: Kübler W, Anders HJ, Heeschen W, Kohlmeier M (Hrsg)
VERA-Schriftenreihe, Band IV
Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen 1992

- [100] Hesecker H, Adolf T, Eberhardt W, Hartmann S, Herwig A, Kübler W, Matiaske B, Moch KJ, Nitsche A, Schneider R, Zipp A
Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland
In: Kübler W, Anders HJ, Heeschen W, Kohlmeier M (Hrsg)
VERA-Schriftenreihe, Band III
Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen, 2. Auflage 1994
- [101] Hininger-Favier I, Andriollo-Sanchez M, Arnaud J, Meunier N, Bord S, Graham C, Polito A, Maiani G, O'Connor JM, Coudray C, Roussel AM
Age- and sex-dependent effects of long-term zinc supplementation on essential trace element status and lipid metabolism in European subjects: the Zenith Study
Br J Nutr, 97(3): 569-578, 2007
- [102] Ho SP, Chan-Yeung M, Chow KK, Ip MS, Mak JC
Antioxidant enzyme activities in healthy Chinese adults: influence of age, gender and smoking
Respirology, 10(3): 305-309, 2005
- [103] Holben DH, Smith AM
The diverse role of selenium within selenoproteins: a review
J Am Diet Assoc, 99(7): 836-843, 1999
- [104] Inal ME, Kanbak G, Sunal E
Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels related to aging
Clin Chim Acta, 305(1-2): 75-80, 2001
- [105] Jansen-Durr P, Osiewacz HD
Healthy ageing: a question of stress, damage and repair:
Meeting on mechanisms of biological ageing
EMBO Rep, 3(12): 1127-1132, 2002
- [106] Jozwiak Z, Jasnowska B
Changes in oxygen-metabolizing enzymes and lipid peroxidation in human erythrocytes as a function of age of donor
Mech Ageing Dev, 32(1): 77-83, 1985
- [107] Jung C, Rong Y, Doctrow S, Baudry M, Malfroy B, Xu Z
Synthetic superoxide dismutase/catalase mimetics reduce oxidative stress and prolong survival in a mouse amyotrophic lateral sclerosis model
Neurosci Lett, 304(3): 157-160, 2001

- [108] Kasai H, Tanooka H, Nishimura S
Formation of 8-hydroxyguanine residues in DNA by X-irradiation
Gann, 75(12): 1037-1039, 1984
- [109] Kasapoglu M, Özben T
Alterations of antioxidant enzymes and oxidative stress markers in aging
Exp Gerontol, 36(2): 209-220, 2001
- [110] Keaney JF, Jr., Larson MG, Vasan RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, Massaro JM, Sutherland P, Vita JA, Benjamin EJ, Framingham S
Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study
Arterioscler Thromb Vasc Biol, 23(3): 434-439, 2003
- [111] Kimmons JE, Blanck HM, Tohill BC, Zhang J, Khan LK
Associations between body mass index and the prevalence of low micronutrient levels among US adults
MedGenMed, 8(4): 59, 2006
- [112] King CM, Bristow-Craig HE, Gillespie ES, Barnett YA
In vivo antioxidant status, DNA damage, mutation and DNA repair capacity in cultured lymphocytes from healthy 75- to 80-year-old humans
Mutat Res, 377(1): 137-147, 1997
- [113] Koppenol WH
The Haber-Weiss cycle—70 years later
Redox Rep, 6(4): 229-234, 2001
- [114] Korunova V, Skodova Z, Dedina J, Valenta Z, Parizek J, Pisa Z, Styblo M
Serum selenium in adult Czechoslovak (central Bohemia) population
Biol Trace Elem Res, 37(2-3): 91-99, 1993
- [115] Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehtab O, Guigo R, Gladyshev VN
Characterization of mammalian selenoproteomes
Science (New York, N Y), 300(5624): 1439-1443, 2003
- [116] Kurtoglu E, Ugur A, Baltaci AK, Undar L
Effect of iron supplementation on oxidative stress and antioxidant status in iron-deficiency anemia
Biol Trace Elem Res, 96(1-3): 117-123, 2003

- [117] L'Abbé MR, Fischer PW
An automated method for the determination of Cu,Zn-superoxide dismutase in plasma and erythrocytes using an ABA-200 discrete analyzer
Clin Biochem, 19(3): 175-178, 1986
- [118] Larrieu S, Letenneur L, Berr C, Dartigues JF, Ritchie K, Alperovitch A, Tavernier B, Barberger-Gateau P
Sociodemographic differences in dietary habits in a population-based sample of elderly subjects: the 3C study
J Nutr Health Aging, 8(6): 497-502, 2004
- [119] Lawrence RA, Burk RF
Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver
Biochem Biophys Res Commun, 71(4): 952-958, 1976
- [120] Littell RC, Henry PR, Ammerman CB
Statistical analysis of repeated measures data using SAS procedures
J Anim Sci, 76(4): 1216-1231, 1998
- [121] Lowry OH, Lopez JA, Bessey OA
The determination of ascorbic acid in small amounts of serum
J Biol Chem, 147: 609-615, 1943
- [122] Lück H
Catalase. In: *Methods of Enzymatic Analysis*. (Ed.) Bergmeyer HU
Academic Press, New York, 1965
- [123] Ludwig PW, Hunninghake DB, Hoidal JR
Increased leucocyte oxidative metabolism in hyperlipoproteinaemia.
Lancet, 2(8294): 348-350, 1982
- [124] Lührmann PM
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
- [125] Lührmann PM, Herbert BM, Gaster C, Neuhäuser-Berthold M
Validation of a self-administered 3-day estimated dietary record for use in the elderly
Eur J Nutr, 38(5): 235-240, 1999

- [126] Lunec J, Winyard P
Reactive oxygen species: associated pathology
J Int Fed Clin Chem, 10(2): 42-44, 1998
- [127] Lykkesfeldt J, Loft S, Nielsen JB, Poulsen HE
Ascorbic acid and dehydroascorbic acid as biomarkers of oxidative stress caused by smoking
Am J Clin Nutr, 65(4): 959-963, 1997
- [128] Lymbury R, Tinggi U, Griffiths L, Rosenfeldt F, Perkins AV
Selenium Status of the Australian Population: Effect of Age, Gender and Cardiovascular Disease
Biol Trace Elem Res, 126(1 Suppl): S1-10, 2008
- [129] Lyons GH, Judson GJ, Stangoulis JC, Palmer LT, Jones JA, Graham RD
Trends in selenium status of South Australians
Med J Aust, 180(8): 383-386, 2004
- [130] Madaric A, Kadrabova J, Ginter E
Selenium concentration in plasma and erythrocytes in a healthy Slovak population
J Trace Elem Electrolytes Health Dis, 8(1): 43-47, 1994
- [131] Mariani E, Cornacchiola V, Polidori MC, Mangialasche F, Malavolta M, Cecchetti R, Bastiani P, Baglioni M, Mocchegiani E, Mecocci P
Antioxidant enzyme activities in healthy old subjects: influence of age, gender and zinc status: results from the Zincage Project
Biogerontology, 7(5-6): 391-398, 2006
- [132] Mariani E, Mangialasche F, Feliziani FT, Cecchetti R, Malavolta M, Bastiani P, Baglioni M, Dedoussis G, Fulop T, Herbein G, Jajte J, Monti D, Rink L, Mocchegiani E, Mecocci P
Effects of zinc supplementation on antioxidant enzyme activities in healthy old subjects
Exp Gerontol, 43(5): 445-451, 2008
- [133] Marklund S, Marklund G
Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase
Eur J Biochem, 47(3): 469-474, 1974

- [134] Mates JM, Segura JM, Perez-Gomez C, Rosado R, Olalla L, Blanca M, Sanchez-Jimenez FM
Antioxidant enzymatic activities in human blood cells after an allergic reaction to pollen or house dust mite
Blood Cells Mol Dis, 25(2): 103-109, 1999
- [135] Mattson MP, Duan W, Lee J, Guo Z
Suppression of brain aging and neurodegenerative disorders by dietary restriction and environmental enrichment: molecular mechanisms
Mech Ageing Dev, 122(7): 757-778, 2001
- [136] Max Rubner Institut H
Nationale Verzehrsstudie II
Ergebnisbericht, Teil 1
Die bundesweite Befragung zur Ernährung von Jugendlichen und Erwachsenen
Max Rubner-Institut, Karlsruhe, 2008
- [137] McCall MR, Frei B
Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans?
Free Radic Biol Med, 26(7-8): 1034-1053, 1999
- [138] McCord JM, Fridovich I
Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemocuprein (hemocuprein)
J Biol Chem, 244(22): 6049-6055, 1969
- [139] McGavin JK, Mann JI, Skeaff CM, Chisholm A
Comparison of a vitamin E-rich diet and supplemental vitamin E on measures of vitamin E status and lipoprotein profile
Eur J Clin Nutr, 55(7): 555-561, 2001
- [140] McKay DL, Perrone G, Rasmussen H, Dallal G, Hartman W, Cao G, Prior RL, Roubenoff R, Blumberg JB
The effects of a multivitamin/mineral supplement on micronutrient status, antioxidant capacity and cytokine production in healthy older adults consuming a fortified diet
J Am Coll Nutr, 19(5): 613-621, 2000
- [141] McNaughton SA, Mishra GD, Stephen AM, Wadsworth ME
Dietary patterns throughout adult life are associated with body mass index, waist circumference, blood pressure, and red cell folate
J Nutr, 137(1): 99-105, 2007

- [142] Mecocci P, Polidori MC, Troiano L, Cherubini A, Cecchetti R, Pini G, Straatman M, Monti D, Stahl W, Sies H, Franceschi C, Senin U
Plasma antioxidants and longevity: a study on healthy centenarians [erratum appears in *Free Radic Biol Med* 2000 Sep 1;29(5):486]
Free Radic Biol Med, 28(8): 1243-1248, 2000
- [143] Medvedev ZA
An attempt at a rational classification of theories of ageing
Biol Rev Camb Philos Soc, 65(3): 375-398, 1990
- [144] Melov S, Ravenscroft J, Malik S, Gill MS, Walker DW, Clayton PE, Wallace DC, Malfroy B, Doctrow SR, Lithgow GJ
Extension of life-span with superoxide dismutase/catalase mimetics
Science, 289(5484): 1567-1569, 2000
- [145] Mezzetti A, Lapenna D, Romano F, Costantini F, Pierdomenico SD, De Cesare D, Cuccurullo F, Riario-Sforza G, Zuliani G, Fellin R
Systemic oxidative stress and its relationship with age and illness
Associazione Medica "Sabin"
J Am Geriatr Soc, 44(7): 823-827, 1996
- [146] Miller NJ, Sampson J, Candeias LP, Bramley PM, Rice-Evans CA
Antioxidant activities of carotenes and xanthophylls
FEBS Lett, 384(3): 240-242, 1996
- [147] Miller RA, Britigan BE
Role of oxidants in microbial pathophysiology
Clin Microbiol Rev, 10(1): 1-18, 1997
- [148] Miquel J, Economos AC
Favorable effects of the antioxidants sodium and magnesium thiazolidine carboxylate on the vitality and life span of *Drosophila* and mice
Exp Gerontol, 14(5): 279-285, 1979
- [149] Mockett RJ, Orr WC, Rahmandar JJ, Sohal BH, Sohal RS
Antioxidant status and stress resistance in long- and short-lived lines of *Drosophila melanogaster*
Exp Gerontol, 36(3): 441-463, 2001
- [150] Morinobu T, Tamai H, Tanabe T, Murata T, Manago M, Mino M, Hirahara F
Plasma alpha-tocopherol, beta-carotene, and retinol levels in the institutionalized elderly individuals and in young adults
Int J Vitam Nutr Res, 64(2): 104-108, 1994

- [151] Navarro M, Lopez H, Ruiz ML, Gonzalez S, Perez V, Lopez MC
Determination of selenium in serum by hydride generation atomic absorption spectrometry for calculation of daily dietary intake
Sci Total Environ, 175(3): 245-252, 1995
- [152] Neve J
Human selenium supplementation as assessed by changes in blood selenium concentration and glutathione peroxidase activity
J Trace Elem Med Biol, 9:65-73, 1995
- [153] Niki E
Interaction of ascorbate and alpha-tocopherol
Ann N Y Acad Sci, 498: 186-199, 1987
- [154] Nordberg J, Arner ES
Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system
Free Radic Biol Med, 31(11): 1287-1312, 2001
- [155] Nourooz-Zadeh J, Smith CC, Betteridge DJ
Measures of oxidative stress in heterozygous familial hypercholesterolaemia
Atherosclerosis, 156(2): 435-441, 2001
- [156] Öhrvall M, Tengblad S, Gref CG, Salminen I, Aro A, Vessby B
Serum alpha tocopherol concentrations and cholesterol ester fatty acid composition in 70-year-old men reflect those 20 years earlier
Eur J Clin Nutr, 50(6): 381-385, 1996
- [157] Oliver CN, Ahn BW, Moerman EJ, Goldstein S, Stadtman ER
Age-related changes in oxidized proteins
J Biol Chem, 262(12): 5488-5491, 1987
- [158] Olmedilla B, Granado F, Southon S, Wright AJ, Blanco I, Gil-Martinez E, Berg H, Corridan B, Roussel AM, Chopra M, Thurnham DI
Serum concentrations of carotenoids and vitamins A, E, and C in control subjects from five European countries
Br J Nutr, 85(2): 227-238, 2001
- [159] Olusi SO
Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans
Int J Pediatr Obes, 26(9): 1159-1164, 2002

- [160] Orr WC, Sohal RS
Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster*
Science, 263(5150): 1128-1130, 1994
- [161] O'Sullivan DJ, Callaghan N, Ferriss JB, Finucane JF, Hegarty M
Ascorbic acid deficiency in the elderly
Ir J Med Sci, 7(4): 151-156, 1968
- [162] Ozata M, Mergen M, Oktenli C, Aydin A, Sanisoglu SY, Bolu E, Yilmaz MI, Sayal A, Isimer A, Ozdemir IC
Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity
Clin Biochem, 35(8): 627-631, 2002
- [163] Özbay B, Dülger H
Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in Turkish population: relation to age, gender, exercise, and smoking
Tohoku J Exp Med, 197(2): 119-124, 2002
- [164] Paglia DE, Valentine WN
Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase
Transl Res, 70(1): 158-169, 1967
- [165] Pagmantidis V, Meplan C, Van Schothorst EM, Keijer J, Hesketh JE
Supplementation of healthy volunteers with nutritionally relevant amounts of selenium increases the expression of lymphocyte protein biosynthesis genes
Am J Clin Nutr, 87(1): 181-189, 2008
- [166] Pamplona R, Barja G
Mitochondrial oxidative stress, aging and caloric restriction: the protein and methionine connection
Biochim Biophys Acta, 1757(5-6): 496-508, 2006
- [167] Paolisso G, Tagliamonte MR, Rizzo MR, Manzella D, Gambardella A, Varricchio M
Oxidative stress and advancing age: results in healthy centenarians
J Am Geriatr Soc, 46(7): 833-838, 1998
- [168] Papas A, Stacewicz-Sapuntzakis M, Lagiou P, Bamia C, Chloptsios Y, Trichopoulou A
Plasma retinol and tocopherol levels in relation to demographic, lifestyle and nutritional factors of plant origin in Greece
Br J Nutr, 89(1): 83-87, 2003

- [169] Parkes TL, Elia AJ, Dickinson D, Hilliker AJ, Phillips JP, Boulianne GL
Extension of *Drosophila* lifespan by overexpression of human SOD1 in
motorneurons
Nat Genet, 19(2): 171-174, 1998
- [170] Pippenger CE, Browne RW, Armstrong D
Regulatory antioxidant enzymes
Methods Mol Biol, 108: 299-313, 1998
- [171] Polidori MC, Mecocci P, Stahl W, Sies H
Cigarette smoking cessation increases plasma levels of several antioxidant
micronutrients and improves resistance towards oxidative challenge
Br J Nutr, 90(1): 147-150, 2003
- [172] Pollard J, Wild CP, White KL, Greenwood DC, Cade JE, Kirk SF
Comparison of plasma biomarkers with dietary assessment methods for fruit
and vegetable intake
Eur J Clin Nutr, 57(8): 988-998, 2003
- [173] Pryor WA
Oxy-radicals and related species: their formation, lifetimes, and reactions
Annu Rev Physiol, 48: 657-667, 1986
- [174] Rayman MP
The importance of selenium to human health
Lancet, 356:233-241, 2000
- [175] Rayman MP
The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure
up?
Br J Nutr, 92(4): 557-573, 2004
- [176] Real JT, Martinez-Hervas S, Tormos MC, Domenech E, Pallardo FV,
Saez-Tormo G, Redon J, Carmena R, Chaves FJ, Ascaso JF, Garcia-Garcia AB
Increased oxidative stress levels and normal antioxidant enzyme activity
in circulating mononuclear cells from patients of familial hypercholesterolemia
Metabolism, 59(2): 293-298, 2010
- [177] Reaven PD, Witztum JL
Oxidized low density lipoproteins in atherogenesis:
role of dietary
modification
Annu Rev Nutr, 16: 51-71, 1996

- [178] Riley PA
Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionizing radiation
Int J Radiat Biol, 65(1): 27-33, 1994
- [179] Rizvi SI, Maurya PK
Alterations in antioxidant enzymes during aging in humans
Mol Biotechnol, 37(1): 58-61, 2007
- [180] Rock CL
Multivitamin-multimineral supplements: who uses them?
Am J Clin Nutr, 85(1): 277S-279S, 2007
- [181] Salo DC, Lin SW, Pacifici RE, Davies KJ
Superoxide dismutase is preferentially degraded by a proteolytic system from red blood cells following oxidative modification by hydrogen peroxide
Free Radic Biol Med, 5(5-6): 335-339, 1988
- [182] Sancar A
DNA excision repair
Annu Rev Biochem, 65: 43-81, 1996
- [183] SAS Institute Inc.
SAS/STAT 9.1 User's Guide: Cary, NC., 2004
- [184] Sato M, Yanagisawa H, Nojima Y, Tamura J, Wada O
Zn deficiency aggravates hypertension in spontaneously hypertensive rats: possible role of Cu/Zn-superoxide dismutase
Clin Exp Hypertens, 24(5): 355-370, 2002
- [185] Scarpa M, Viglino P, Contri D, Rigo A
Generation of superoxide ion in human red blood cell lysates
J Biol Chem, 259(17): 10657-10659, 1984
- [186] Schäfer L, Thorling EB
Lipid peroxidation and antioxidant supplementation in old age
Scand J Clin Lab Invest, 50(1): 69-75, 1990
- [187] Schneider R, Eberhardt W, Heseker H, Moch KJ
Die VERA-Stichprobe im Vergleich mit Volkszählung, Mikrozensus und anderen nationalen Untersuchungen.
In: Kübler W, Anders HJ, Heeschen W, Kohlmeier M (Hrsg)
VERA-Schriftenreihe, Band II
Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen 1992

- [188] Sies H
Oxidative stress In: Oxidativ Stress
Academic Press, London U.K., 1985
- [189] Sies H
Relationship between free radicals and vitamins: an overview
Int J Vitam Nutr Res. Supplement, 30: 215-223, 1989
- [190] Sies H
Oxidative stress, oxidants and antioxidants
Academic Press, London and New York, 1991
- [191] Sies H, De Groot H
Role of reactive oxygen species in cell toxicity
Toxicol Lett, 64-65: 547-551, 1992
- [192] Sies H, Stahl W
Nutritional protection against skin damage from sunlight
Annu Rev Nutr, 24: 173-200, 2004
- [193] Sinet PM, Garber P, Jerome H
Inactivation of human CuZn superoxide dismutase during exposure to
superoxide radical and hydrogen peroxide
Eur Respir J, 17 Suppl: 91-99, 1981
- [194] Sohal RS
Role of oxidative stress and protein oxidation in the aging process
Free Radic Biol Med, 33(1): 37-44, 2002
- [195] Spallholz JE
On the nature of selenium toxicity and carcinostatic activity
Free Radic Biol Med, 17(1): 45-64, 1994
- [196] Speitling A, Hüppe R, Kohlmeier M, Matiaske B, Stelte W, Thefeld W, Wetzel
S
Nutrition Survey and Risk Factor Analysis
In: Kübler W, Anders HJ, Heeschen W, Kohlmeier M (Hrsg)
VERA-Schriftenreihe, Band I A
Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen, 1992
- [197] Squadrito GL, Pryor WA
Oxidative chemistry of nitric oxide: the roles of superoxide, peroxynitrite, and
carbon dioxide
Free Radic Biol Med, 25(4-5): 392-403, 1998

- [198] Stadtman ER, Starke-Reed PE, Oliver CN, Carney JM, Floyd RA
Protein modification in aging
EXS, 62: 64-72, 1992
- [199] Stahl W, Sies H
Carotenoids and protection against solar UV radiation
Skin Pharmacol Physiol, 15(5): 291-296, 2002
- [200] Statistisches Bundesamt (Hrsg.)
Mikrozensus
Fragen zur Gesundheit
Rauchgewohnheiten der Bevölkerung 2005
Wiesbaden, 2006
- [201] Statistisches Bundesamt (Hrsg.)
Statistisches Jahrbuch 2008
Für die Bundesrepublik Deutschland
Wiesbaden, 2008
- [202] Steinberg D
Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance
J Biol Chem, 272(34): 20963-20966, 1997
- [203] Sun Y, Oberley LW
Suitability of copper chloride as a reaction terminator for superoxide
dismutase activity assay
Clin Chim Acta, 226(1): 101-103, 1994
- [204] Sun Y, Oberley LW, Li Y
A simple method for clinical assay of superoxide dismutase
Clin Chem, 34(3): 497-500, 1988
- [205] Thannickal VJ, Fanburg BL
Reactive oxygen species in cell signaling
Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 279(6): L1005-1028, 2000
- [206] Thomas AJ, Bunker VW, Hinks LJ, Sodha N, Mullee MA, Clayton BE
Energy, protein, zinc and copper status of twenty-one elderly inpatients:
analysed dietary intake and biochemical indices
Br J Nutr, 59(2): 181-191, 1988

- [207] Thomson CD
Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status:
a review
Eur J Clin Nutr, 58(3): 391-402, 2004
- [208] Touvier M, Niravong M, Volatier JL, Lafay L, Lioret S, Clavel-Chapelon F,
Boutron-Ruault MC
Dietary patterns associated with vitamin/mineral supplement use and
smoking among women of the E3N-EPIC cohort
Eur J Clin Nutr, 63(1): 39-47, 2009
- [209] Trevisan M, Browne R, Ram M, Muti P, Freudenheim J, Carosella AM,
Armstrong D
Correlates of markers of oxidative status in the general population
Am J Epidemiol, 154(4): 348-356, 2001
- [210] Trifunovic A, Hansson A, Wredenberg A, Rovio AT, Dufour E, Khvorostov I,
Spelbrink JN, Wibom R, Jacobs HT, Larsson NG
Somatic mtDNA mutations cause aging phenotypes without affecting reactive
oxygen species production
Proc Natl Acad Sci U S A, 102(50): 17993-17998, 2005
- [211] Trommer H, Bottcher R, Poppl A, Hoentsch J, Wartewig S, Neubert RH
Role of ascorbic acid in stratum corneum lipid models exposed to UV
irradiation
Pharm Res, 19(7): 982-990, 2002
- [212] Tucker K, Spiro A, Weiss ST
Variation in food and nutrient intakes among older men: Age, and other
socio-demographic factors
Nutr Res 15; 161-176, 1995
- [213] Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J
Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human
disease
Int J Biochem Cell Biol, 39(1): 44-84, 2007
- [214] Valtuena S, Del Rio D, Pellegrini N, Ardigo D, Franzini L, Salvatore S, Piatti
PM, Riso P, Zavaroni I, Brighenti F
The total antioxidant capacity of the diet is an independent predictor of plasma
beta-carotene
Eur J Clin Nutr, 61(1): 69-76, 2007

- [215] Van Vliet T
Absorption of beta-carotene and other carotenoids in humans and animal models
Eur J Clin Nutr, 50 Suppl 3: S32-37, 1996
- [216] Vioque J, Weinbrenner T, Asensio L, Castello A, Young IS, 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, 97(5): 977-986, 2007
- [217] Virtanen SM, Van't Veer P, Kok F, Kardinaal AF, Aro A
Predictors of adipose tissue carotenoid and retinol levels in nine countries. The EURAMIC Study
Am J Epidemiol, 144(10): 968-979, 1996
- [218] Von Sonntag C
New aspects in the free-radical chemistry of pyrimidine nucleobases
Free Radic Res Commun, 2(4-6): 217-224, 1987
- [219] Vuilleumier JP, Keller HE, Gysel 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
Int J Vitam Nutr Res, 53(3): 265-272, 1983
- [220] Wallace DC, Melov S
Radicals r'aging
Nat Genet, 19(2): 105-106, 1998
- [221] Wallström P, Wirfalt E, Lahmann PH, Gullberg B, Janzon L, Berglund G
Serum concentrations of beta-carotene and alpha-tocopherol are associated with diet, smoking, and general and central adiposity
Am J Clin Nutr, 73(4): 777-785, 2001
- [222] Warnholtz A, Nickenig G, Schulz E, Macharzina R, Brasen JH, Skatchkov M, Heitzer T, Stasch JP, Griendling KK, Harrison DG, Bohm M, Meinertz T, Munzel T
Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system
Circulation, 99(15): 2027-2033, 1999
- [223] Weber P, Bendich A, Schalch W
Vitamin C and human health—a review of recent data relevant to human requirements
Int J Vitam Nutr Res, 66(1): 19-30, 1996

- [224] Wei YH, Lee HC
Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation, and impairment of antioxidant enzymes in aging
Exp Biol Med (Maywood), 227(9): 671-682, 2002
- [225] Winrow VR, Winyard PG, Morris CJ, Blake DR
Free radicals in inflammation: second messengers and mediators of tissue destruction
Br Med Bull, 49(3): 506-522, 1993
- [226] Winterbourn CC, Hawkins RE, Brian M, Carrell RW
The estimation of red cell superoxide dismutase activity
Transl Res, 85(2): 337-341, 1975
- [227] Wittenstein B, Klein M, Finckh B, Ullrich K, Kohlschutter A
Plasma antioxidants in pediatric patients with glycogen storage disease, diabetes mellitus, and hypercholesterolemia
Free Radic Biol Med, 33(1): 103-110, 2002
- [228] Wolters M, Hermann S, Hahn A
Effects of 6-month multivitamin supplementation on serum concentrations of alpha-tocopherol, beta-carotene, and vitamin C in healthy elderly women
Int J Vitam Nutr Res, 74(2): 161-168, 2004
- [229] Yadrick MK, Kenney MA, Winterfeldt EA
Iron, copper, and zinc status: response to supplementation with zinc or zinc and iron in adult females
Am J Clin Nutr, 49(1): 145-150, 1989
- [230] Yang RL, Shi YH, Hao G, Li W, Le GW
Increasing Oxidative Stress with Progressive Hyperlipidemia in Human: Relation between Malondialdehyde and Atherogenic Index.
J Clin Biochem Nutr, 43(3): 154-158, 2008
- [231] Yeum KJ, Booth SL, Roubenoff R, Russell RM
Plasma carotenoid concentrations are inversely correlated with fat mass in older women
J Nutr Health Aging, 2(2): 79-83, 1998
- [232] Yu BP
Cellular defenses against damage from reactive oxygen species
Physiol Rev, 74(1): 139-162, 1994

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. M. Neuhäuser-Berthold für die Betreuung der Dissertation in fachlicher wie menschlicher Hinsicht.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. U. Wenzel für die Erstellung des Gutachtens.

Ebenso bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. S. Hoy, Frau Prof. Dr. I.-U. Leonhäuser und Herrn und Prof. Dr. M. Krawinkel für Ihre Mitarbeit in der Prüfungskommission.

Vielen Dank an alle Mitarbeiter der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. M. Neuhäuser-Berthold, insbesondere bei Alexandra, Andre, Anja, Christiane, Claudia, Susanne für die Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Mein spezieller Dank gilt allen Seniorinnen und Senioren, die an der GISELA-Studie teilgenommen haben.

Ich danke Markus recht herzlich für die sorgfältige Korrektur und Durchsicht dieses Manuskripts.

Herzlich bedanken möchte ich mich ganz besonders bei meinen lieben Eltern und Schwestern, die mein Studium in jeder Hinsicht unterstützen.

