Antioxidative Flavonoide in der Nahrung: Herzinfarkt- und Karzinomrisiken

M.G.L.

Hertog

Department of Chronic Diseases and Environmental Epidemiology, National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, The Netherlands

Schlüsselwörter

Flavonoide
Quercetin
Antioxidantien
Herzerkrankungen
Krebs
Epidemiologie

Zusammenfassung

Flavonoide sind polyphenolische Pflanzeninhaltsstoffe, die mit der täglichen Nahrung aufgenommen werden. Einige Flavonoide, unter ihnen die Flavonole Quercetin und Kaempferol, hemmen die Entstehung und Entwicklung von chemisch induzierten Tumoren in Nagetieren. Flavonoide sind ebenfalls starke Antioxidantien und Radikalfänger. Möglicherweise spielen Sauerstoffradikale eine wichtige Rolle bei der Entstehung von sowohl Krebs als auch Herzkrankheiten. Flavonoide in pflanzlichen Nahrungsmitteln könnten darum zur Prävention dieser Krankheiten beitragen. Darum wurde beschlossen, zuerst die Flavonoidkonzentrationen von verschiedenen Nahrungsmitteln zu bestimmen und dann den Zusammenhang zwischen der Flavonoidaufnahme und dem Krebsrisiko bzw. dem Risiko koronarer Herzkrankheit beim Menschen zu untersuchen. Hierfür wurden die Daten einer prospektiven Kohortenstudie bei älteren Männern, die Zutphen Study, und einer multizentrischen geographischen Vergleichsstudie, die Seven Countries Study, verwendet. Unsere Befunde zeigen, dass Flavonoide einen wichtigen Anteil des Antioxidantien-gehalts der Nahrung bilden und dass Tee, Rotwein und Zwiebeln die wichtigsten Quellen für Flavonoide in der Nahrung sind. Die Befunde der beiden Studien weisen weiter darauf hin, dass die Aufnahme von Flavonoiden aus der Nahrung das Risiko der koronaren Herzkrankheit verringern kann, aber keinen grossen Einfluss auf das Krebsrisiko hat. Allerdings sind noch weitere Laborversuche, epidemiologische und klinische Studien erforderlich, bevor endgültige Aussagen über die protektiven Wirkungen von Flavonoiden gemacht werden können.

Dr. Michael G. L. Hertog, Department of Chronic Diseases and Environmental Epidemiology, National Institute of Public Health and Environmental Protection, PO Box 1, NL-3720 BA Bilthoven (The Netherlands)

Key Words

Flavonoids
Quercetin
Antioxidants
Coronary heart disease
Cancer
Epidemiology
Summary

Antioxidant Flavonoids in Foods and Their Relation with Coronary Heart Disease and Cancer
Flavonoids are polyphenols ubiquitously present in foods of vegetable origin. Some flavonoids such as the flavonols quercetin and kaempferol inhibit chemically induced carcinogenesis in rodents. Flavonoids are strong antioxidants and scavengers of free radicals. Free radicals are possibly involved in the development of both cancer and coronary heart disease. Antioxidant

flavonoids in the diet could therefore contribute to the prevention of these diseases. We therefore decided to determine the flavonoid content of several foods and investigate the relation between flavonoid intake and risk of cancer and coronary heart disease in humans. For this purpose we used data from a prospective cohort study among elderly men, the Zutphen Study, and from a cross-cultural study, the Seven Countries Study. We conclude that flavonoids contribute to the antioxidant potential of the human diet and tea, red wine, and onions are the main dietary sources of flavonoids. The results

of both the prospective cohort study and the cross-cultural study suggest that flavonoid consumption may reduce risk of coronary disease, but that it does not seem to be an important determinant of cancer risk. However, additional experimental, clinical, and epidemiological evidence is needed before firm conclusions on the health benefits of flavonoids can be drawn.

Einleitung

Flavonoide

Neben den wohlbekannten essentiellen Nährstoffen wie z. B. den Vitaminen und Spurenelementen enthalten Nahrungs-mittel pflanzlichen Ursprungs auch eine Vielfalt anderer, natürlich vorkommender, chemischer Substanzen, die möglicherweise wichtige physiologische Funktionen im menschlichen Körper ausüben. Diese Stoffe werden wegen ihrer biologischen Eigenschaften im allgemeinen bioaktive Stoffe genannt. Viele davon sind starke Antioxidantien und Radikalfänger. Antioxidantien und Radikalfänger können Zellen und Gewebe im menschlichen Körper vor den schädlichen Wirkungen der Sauerstoffradikalen schützen. Der Schaden, der durch Sauerstoffradikale an Zellen und Geweben entsteht, wird mit der Entwicklung verschiedener Krankheiten wie Herzinfarkt, Diabetes, Katarakt und Krebs in Zusammenhang gebracht. In den letzten Jahren ist damit in zunehmendem Masse deutlich geworden, dass diese bioaktiven Stoffe wahrscheinlich auch an den bekannten gesundheits-schützenden Eigenschaften von diversen Gemüse- und Obstsorten beteiligt sind. So zeigt z. B. eine große Zahl epidemiologischer Studien, dass der regelmässige Verzehr von Salaten, Obst und Gemüse das Krebsrisiko erheblich senken kann [1]. Auch weisen einige neuere Studien nach, dass Antioxidantien aus hauptsächlich pflanzlichen Nahrungsmitteln möglicherweise auch das Herzinfarktrisiko beim Menschen vermindern können [2].

Eine Gruppe bioaktiver Stoffe, die in den letzten Jahren viel Aufmerksamkeit erregt hat, sind die Polyphenole und davon insbesondere die Flavonoide. Flavonoide sind Pflanzen-inhaltsstoffe, die ubiquitär in alien Pflanzenarten vorkommen und mit der täglichen Nahrung aufgenommen werden [3]. Die Effekte von Flavonoiden im menschlichen Körper erscheinen daher einer genaueren Untersuchung wert. Flavonoide haben in Laboruntersuchungen vielfältige physiologische Eigenschaften aufgewiesen, wie z. B. entzündungs-hemmende, hormonale und antivirale Eigenschaften [4]. In diesem Übersichtsreferat werden vor allem die möglichen herzfarkt- und krebshemmenden Eigenschaften untersucht. Zuerst werden einige allgemeine chemische und bio-logische Eigenschaften von Flavonoiden und deren Vorkommen in Nahrungsmitteln beschrieben. Anhand von epidemiologischen Studien werden die Zusammenhänge zwischen Flavonidaufnahme, Herzinfarkt- und Krebsrisiken beim Menschen dargestellt.

Chemische Struktur und Eigenschaften von Flavonoiden Der Grundkörper der Flavonoide ist ein 2-Phenylbenzo-4H-pyran-Kern (Abb. 1). Flavonoide unterscheiden sich vor allem in der Anzahl und der Positionen der OH-Gruppen. In Pflanzen kommen Flavonoide fast ausschliesslich als

Glucoside vor, mit den Zuckerresten vor allem an der C3- und C7-Position. Der zuckerfreie Teil des Moleküls wird Aglykon genannt [5]. Flavonoide erfüllen in Pflanzen wichtige Funktionen als Abwehrstoffe gegen Schimmel und gegen virale und bakterielle Infektionen. Darüber hinaus spielen Flavonoide auch eine wichtige Rolle im Hormonhaushalt und Metabolismus der Pflanze [6]. Flavonoide lassen sich weiter einteilen in Flavonole, Flavone, Flavanone, Catechine, Anthocyanidine und Isoflavone. Rund 4000 verschiedene Flavonoide sind in unterschiedlichen Pflanzenarten beschrieben worden [6]. Bis heute sind vor allem die biologischen Effekte von Flavonolen und Flavonen untersucht worden, da diese ubiquitär in Nahrungsmitteln zu finden sind. Die Flavonole, unter ihnen das Quercetin und das Kaempferol, kennzeichnen sich durch OH-Gruppen in C3-Position, während den Flavonen wie Apigenin und Luteolin diese OH-Gruppe fehlt.

Die entzündungshemmenden und kapillarstützenden Wirkungen von Flavonoiden sind schon Mitte der 30er Jahre durch den Nobelpreisträger Szent-Györgyi untersucht worden [7].

Flavonoide wurden aufgrund dieser Untersuchungen für kurze OH

Abb. 1. Flavonolen: Y = OH; Quercetin: R₁ = OH, R₂ = H; Kaempferol: R₁ = H, R₂ = H; Myricetin: R₁ = OH, R₂ = OH. Flavonen: X = H; Apigenin: R₁ = H, R₂ = H; Luteolin: R₁ = OH, R₂ = OH.

284 Hertog Flavonoide, Herzinfarkt- und Karzinomrisiken

Hoch

(> 50 mg/kg)

Zeit auch Vitamin P genannt (abgeleitet von Permeabilität); dieser Begriff wurde dann um 1950 wieder fallen gelassen, da den Flavonoiden keine eindeutige Vitaminwirkung (wörtlich: unentbehrlich für das Leben) nachgewiesen werden konnte. In den 70er Jahren sind vor allem die mutmasslichen karzinogenen Eigenschaften von Quercetin untersucht worden. Nachdem die nichtkarzinogene Wirkung von Quercetin bewiesen wurde, sind in den letzten Jahren vor allem die antioxidativen und antikarzinogenen Wirkungen von Flavonolen wie Quercetin und von Flavonen wie Apigenin erforscht worden. In diesen Untersuchungen zeigte sich, dass Quercetin die Entstehung und Entwicklung von chemisch induzierten Tumoren in Nagetieren hemmt [8]. Als Beispiel sei eine Studie erwähnt, die durch Verma et al. [9] ausgeführt wurde. Hierin erwies sich, dass der Nahrung zugefügtes Quercetin die chemische Induktion von Mammatumoren durch den karzinogenen Stoff 7,12-Dimethyl-benz(a)antracen (DMBA) in Mäusen hemmt. Die Autoren vermuteten, dass der Wirkungsmechanismus auf einer Bindung zwischen Quercetin und dem karzinogenen Stoffwechselprodukt von DMBA beruht. Flavonoide wie z. B. Quercetin hemmen in In-vitro-Untersuchungen ebenfalls das Wachstum unter anderem von Darmkrebszellen [10]. Flavonoide zeichnen sich besonders durch ihre antioxidativen Eigenschaften aus, die auf die Vielzahl der phenolischen OH-Gruppen zurückzuführen ist. Quercetin hemmt z. B. als Radikalfänger die Oxidation bzw. vermindert die Zytotoxizität von LDL-Cholesterin (low-density lipoproteins) in vitro [11, 12]. Oxidiertes LDL-Cholesterin steht im Verdacht, eine wichtige Rolle bei der Bildung von atherosklerotischen Plaques zu spielen [13]. Weitere Flavonoide, unter anderem Quercetin und Kaempferol, hemmen die Cyclooxygenase und reduzieren die Thrombozytenaggregation [14]. Die Aufnahme von Flavonolen und Flavonen durch Gemüse und Obst könnte daher sowohl das Krebs- als auch das Herzinfarktrisiko beim Menschen senken. Die tatsächlichen Effekte von Flavonolen und Flavonen im menschlichen Körper sind allerdings noch grösstenteils unbekannt.

Flavonoide in der Nahrung

Flavonole und Flavone kommen in alien Gemüsearten vor, hauptsächlich als Quercetin oder Kaempferol und weniger häufig als Luteolin oder Apigenin [5]. Diverse Obstsorten weisen hauptsächlich Flavonole wie Quercetin und Myricetin auf. Die Bildung von Flavonoiden ist im allgemeinen lichtabhängig, und daher sind Flavonoide hauptsächlich im äusseren Gewebe von Pflanzen angereichert. Der unterirdische Teil (z.B. Wurzelgemüse) weist nur Spuren von Flavonoiden auf, während in den freistehenden Blättern die höchsten Konzentrationen erreicht werden. Eine Ausnahme stellt die Küchenzwiebel dar, in der die Konzentration erheblich höher ist als in anderen Teilen dieser Pflanze [4].

Um die für eine epidemiologische Untersuchung notwendigen hochwertigen Daten über den Flavonoidgehalt von Nahrungsmitteln zu erlangen, wurde eine Analysemethode, die auf der Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) beruht, für Flavonole und Flavone in Lebensmitteln entwickelt, optimiert und validiert [15]. Unter Verwendung dieser Methode wurde der Flavonoidgehalt von verschiedenen Gemüse- und Frucht-sorten sowie diversen Getränken bestimmt (Tab. 1). Die meisten Gemüsesorten enthielten weniger als 10 mg Quercetin/kg. Ausnahmen wie zum z. B. Zwiebeln (284–486 mg/kg) wurden gefunden: Kaempferol dagegen konnte nur aus wenigen Gemüsesorten isoliert werden, wie zum Beispiel Grünkohl (211 mg/kg). Die meisten Obstsorten enthielten um 15 mg Quercetin/kg, lediglich verschiedene Apfelsorten wiesen höhere Mengen (21–72 mg/kg) auf. Myricetin, Luteolin und Apigenin konnten nur in sehr wenigen der Gemüse- oder Obstsorten nachgewiesen werden [16]. Saisonale Gehaltsunterschiede zeigten sich nur bei Blattgemüse, wobei der Flavonoidgehalt im Sommer am höchsten war. Tee (schwarzer und grüner), Rotwein und Traubensaft enthielten ebenfalls Quercetin, Kaempferol und Myricetin, jeweils in Mengen zwischen 5–20 mg/l [17].

Konsum von Flavonoiden

Der durchschnittliche Verzehr von Flavonoiden in den USA wurde 1976 durch Kühnau auf etwa 1 g pro Tag geschätzt [4]. Flavonole und Flavone tragen ungefähr 10% zum gesamten Flavonoidkonsum bei, so dass die Aufnahme von Flavonolen und Flavonen etwa 100 mg betragen würde. Diese Schätzung beruhte allerdings auf wenig zuverlässigen Daten zum Flavonoidgehalt von Lebensmitteln. Sie wurden mit Analysemethoden bestimmt, die heute als veraltet gelten. Insbesondere gilt, dass im allgemeinen die gesamte Pflanze analysiert wurde und nicht nur die essbaren Teile.

Unter Verwendung der Daten einer repräsentativen Ernährungsumfrage bei 4112 Erwachsenen im Alter von 19–74 Jahren wurde die Aufnahme von Flavonolen und Flavonen in den Niederlanden berechnet. Der durchschnittliche tägliche Konsum betrug 23 mg, wovon Quercetin den Hauptanteil stellte (16 mg täglich). Die wichtigsten Flavonoidquellen waren Schwarztee (48%), Zwiebeln (27%) und Äpfel (7%). Der Konsum von Flavonolen und Flavonen zeigte keine saisonalen Schwankungen: Im Winter betrug der Konsum durchschnittlich

Tab. 1. Flavonoidgehalt verschiedener Lebensmittel [nach 15–17]

Lebensmittel

Flavonoidgehalt

Niedrig Wirsing, Möhren, Champignons, Erbsen,
(< 10 mg/kg oder < 10 mg/l) Spinat, Pfirsich, Weißwein, Kaffee, Orangensaft
Mittel Kopfsalat, Tomaten, Paprika, Bohnen,
(< 50 mg/kg oder < 50 mg/l) Erdbeeren, Äpfel, Trauben, Rotwein,
Tee (schwarzer und grüner), Tomatensaft
Küchenzwiebel, Grünkohl, Prinzeßbohnen, Broccoli, Endivien, Moosbeeren

lich 22 mg pro Tag gegenüber 23 mg pro Tag im Sommer. Raucher, die mehr als 10 Zigaretten täglich rauchten, hatten einen niedrigeren Flavonoidkonsum verglichen mit Nicht-rauchern (19 vs. 24 mg pro Tag). Dagegen hatten Vegetarier (32 mg pro Tag) einen deutlich erhöhten durchschnittlichen Flavonoidkonsum verglichen mit Nichtvegetariern (23 mg pro Tag). Der Flavonoidkonsum war nicht korreliert mit der Energieaufnahme ($r = 0,001$) und nur schwach-positiv korreliert mit der Aufnahme von Vitamin A ($r = 0,14$), Vitamin C ($r = 0,21$) und Ballaststoffen ($r = 0,21$) [18]. Um einen Eindruck über den Konsum von Flavonolen und Flavonen und deren wichtigsten Nahrungsquellen in anderen Ländern zu erlangen, wurden Daten der internationalen Seven Countries Study verwendet. Die Seven Countries Study ist eine multizentrische geographische Studie, die die verschiedenen Ernährungs- und andere Lebensgewohnheiten in den beteiligten Ländern mit dem Herz-Kreislauf-Erkrankungsrisiko in Beziehung setzte [19]. An dieser Studie nahmen 16 Kohorten aus Japan, Griechenland, Italien, dem Gebiet des ehemaligen Jugoslawien, den Niederlanden, Finnland und den USA teil. Für die Berechnung des Flavonoidkonsums wurden zuerst die ursprünglichen Nahrungsfragebogen, die in der Zeit um 1960 in den 16 Kohorten verwendet wurden, neu kodiert; anschliessend wurden die entsprechenden Nahrungsmittel in den jeweiligen Ländern eingekauft und innerhalb von 24 Stunden in die Niederlande gebracht. Die Nahrungsmittel wurden dann in verschiedenen Zusammensetzungen entsprechend den typischen Ernährungsgewohnheiten der einzelnen Kohorten gemischt und gefriergetrocknet. In den so entstandenen Mischungen wurde der Flavonoidgehalt mit Hilfe der oben beschriebenen Methodik bestimmt und der durchschnittliche Flavonoidkonsum in den 16 Kohorten errechnet. Der Flavonoidkonsum war mit 3 mg täglich am niedrigsten in West-Finnland und am höchsten in Ushibuka, Japan (68 mg pro Tag). Die wichtigsten Quellen für Flavonoide in den verschiedenen Kohorten waren in Japan grüner Tee und in den Niederlanden Schwarztee, in Italien Rotwein, in Finnland diverse Beerensorten und in den Vereinigten Staaten, im Gebiet des ehemaligen Jugoslawien und in Griechenland Zwiebeln [20].

Flavonoide und Herzinfarkt- und Karzinomrisiken

Vergleich zwischen Individuen

Eine Möglichkeit, Gesundheitseffekte von Pflanzeninhaltsstoffen zu untersuchen, bieten sogenannte prospektive Kohortenstudien. Dabei werden bei gesunden Untersuchungsteilnehmern durch eine detaillierte Ernährungserhebung die Lebensmittelaufnahme sowie weitere Lebensgewohnheiten bestimmt. In den nachfolgenden Beobachtungsjahren werden Erkrankungen und Todesursachen registriert, und es werden die für bestimmte Erkrankungen prädiktiven Lebens- oder Ernährungsgewohnheiten ermittelt. Um die möglichen protektiven Effekte einer hohen Flavonidaufnahme zu untersuchen, wurden Daten einer prospektiven Kohortenstudie, der sogenannten Zutphen-Studie, verwendet. Sie bildete den niederländischen Beitrag an der oben erwähnten Seven Countries Study [19]. Für den niederländischen Anteil an dieser Studie wurde die kleine Industriestadt Zutphen ausgewählt. Schon früher hatten die Einwohner von Zutphen ihre Bereitswilligkeit gezeigt, an Umfragen mitzuarbeiten. Darüber hinaus zeichneten sich die Einwohner von Zutphen durch ihre Sesshaftigkeit aus. In Zutphen nahmen 1960 zirka 900 Männer im Alter zwischen 40 und 59 Jahren an der Studie teil. Die Resultate dieser Studien sind bereits ausführlich publiziert [21].

1985 wurden die noch lebenden Teilnehmer der Zutphen-Studie erneut gefragt, ob sie an einer Folgestudie teilnehmen wollten. Darüber hinaus wurde ein zufällig ausgewählter Teil der männlichen Bevölkerung Zutphens der gleichen Altersklasse (zwischen 65 und 84 Jahren)

gefragt, ob sie an der Folgestudie teilnehmen würden. Wiederum nahmen insgesamt zirka 900 Männer teil. Die Teilnehmer wurden durch trainierte Interviewer über ihre Ernährungsgewohnheiten in dem Monat vor dem Interview befragt. Des weiteren wurden die Teilnehmer medizinisch untersucht, inklusive Blutabnahme und anthro-pometrischer Messungen. Die Flavonoidaufnahme der Teilnehmer wurde anhand der Daten der Ernährungserhebung und der Daten über den Flavonoidgehalt der Nahrungsmittel berechnet. Anschließend wurde bei den Teilnehmern der Zusammenhang zwischen Flavonoidaufnahme im Jahr 1985 und dem Krebsrisiko bzw. dem Risiko für koronare Herzkrankheit in den 5 darauffolgenden Jahren untersucht. Der durchschnittliche Flavonoidkonsum der Teilnehmer betrug 1985 26 mg pro Tag. Die wichtigsten Flavonoidquellen waren wiederum Tee (61%) und Gemüse sowie Obst (38% vor allem Zwiebeln, Äpfel, Grünkohl und Endivien). Für die epidemio-logische Analyse wurden die Teilnehmer aufgrund ihrer Flavonoidaufnahme im Jahre 1985 in drei Terzile eingeteilt; jeweils ein Terzil mit der niedrigsten, mittleren und höchsten Flavonoidaufnahme. Zwischen 1985 und 1990 erkrankten 75 Männer an Krebs und 34 Männer starben daran. Die Flavonoidaufnahme war weder mit dem Risiko, an Krebs zu erkranken (P trend 0,58), noch mit dem Risiko, an Krebs zu sterben (P trend 0,58) korreliert (Abb. 2) [22]. Andere Resultate zeigen sich bei dem Risiko, Herzerkrankungen zu erleiden. Während der 5 Beobachtungsjahre erlitten 38 Männer erst-malig einen Herzinfarkt und 43 Männer starben an koronarer Herzkrankheit. Die Flavonoidaufnahme zeigte eine deutliche inverse Assoziation mit dem Risiko, an koronarer Herzkrankheit zu sterben (P trend 0,015) bzw. mit dem Risiko eines ersten Herzinfarkts (P trend 0,08). Das Risiko, an koronarer Herzkrankheit zu sterben, war für die Männer in dem Terzil mit der höchsten Flavonoidaufnahme etwa 60% niedriger als für Männer in dem niedrigsten Terzil (Abb. 3). Diese Befunde waren unabhängig von anderen bekannten Risikofaktoren wie Alter, Rauchgewohnheiten, Body-mass-index, Serumchole-sterin, Blutdruck, sportlicher Aktivität, Kaffeekonsum und von der Aufnahme von Energie, Vitamin C, Vitamin E, Beta-karotin und Ballaststoffen [23].

286 Hertog

Flavonoide, Herzinfarkt- und Karzinomrisiken

2,00 ■-

1,80 -

2 1,60 -

0-19 mg/Tag 19,1-29,9 mg/Tag > 29,9 mg/Tag

n = 75 Niedrig Mittel Hoch

Flavonoidaufnahme (Terzile)

Abb. 2. Flavonoidaufnahme von 805 Männern im Alter zwischen 65 und 84 Jahren im Jahre 1985 und Krebsrisiko zwischen 1985 und 1990. ■■ = Unkorrigiert; I-I = korrigiert für Alter, Nahrung u.a. Risikofaktoren.

1,60 ■-1,40 -

0-19 mg/Tag 19,1-29,9 mg/Tag > 29,9 mg/Tag

n = 43 Niedrig Mittel Hoch

Flavonoidaufnahme (Terzile)

Abb. 3. Flavonoidaufnahme von 805 Männern im Alter zwischen 65 und 84 Jahren im Jahre 1985 und Mortalitätsrisiko an koronarer Herzkrankheit zwischen 1985 und 1990. ■■ = Unkorrigiert; I-I = korrigiert für Alter, Nahrung u. a. Risikofaktoren.

Vergleich zwischen Ländern

Die Erkrankungs- und Sterberaten für Herz- und Kreislauf-erkrankungen sowie Krebs sind in den verschiedenen Ländern der Welt sehr unterschiedlich. So kommt z. B. Darmkrebs häufiger in westlichen Industrieländern vor, während diese Krebsart in Entwicklungsländern kaum eine Rolle spielt [24]. Aber auch innerhalb der Gruppe der Industriestaaten zeigen sich grosse Differenzen. So ist die Herzinfarktmortalität in skandinavischen Ländern sehr hoch, verglichen mit z.B. den Ländern Südeuropas. Diese grossen Unterschiede in den Sterberaten zwischen genetisch relativ homogenen Bevölkerungen führten zu der Vermutung, dass Lebensgewohnheiten, darunter auch Ernährungsgewohnheiten, einen deutlichen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko für koronare Herzkrankheit und Krebs haben. Eine weitere Methode, die Gesundheitseffekte von Ernährungsgewohnheiten und Nahrungsinhaltsstoffen zu untersuchen, ist darum der Vergleich zwischen Ernährungsgewohnheiten und Erkrankungs- und Sterberaten in verschiedenen Ländern.

Um zu untersuchen, inwiefern die durchschnittliche Flavonidaufnahme in verschiedenen Ländern einen Einfluss auf die

Herzinfarkt- und Krebssterberate hat, wurden die Daten der oben genannten Seven Countries Study verwendet. Die Flavonidaufnahme aus der Zeit um 1960 wurde in den 16 Kohorten berechnet und der Zusammenhang zwischen Flavonidaufnahme und Mortalität bei Krebs- und Herzkrankheiten nach 25 Jahren untersucht. In univariaten Analysen zeigte sich, dass die Flavonidaufnahme 1960 unabhängig negativ mit der Mortalität koronarer Herzkrankheit in den 16 Kohorten korreliert war. Die Flavonidaufnahme in den verschiedenen Kohorten konnte ungefähr 25% der Varianz der Sterberaten erklären. Die Flavonidaufnahme zeigte dagegen keinen Zusammenhang mit den organspezifischen Krebssterberaten. In multivariaten Modellanalysen zeigte sich, dass der Verzehr von gesättigten Fettsäuren den wichtigsten erklärenden Faktor für die Mortalität bei Herzkrankheiten bildete und etwa 73% der Varianz der Sterberaten in den Kohorten erklärte. Der Flavonoidkonsum konnte unabhängig vom Verzehr an Vitamin E, Vitamin C, Betakarotin und Alkohol weitere 9% dieser Varianz erklären. In der multivariaten Modellanalyse konnten durch die gemeinsamen Effekte des Verzehrs gesättigter Fettsäuren, der Flavonidaufnahme und des prozentualen Anteils der Raucher zirka 90% der Varianz der Mortalität bei Herzkrankheiten erklärt werden [20].

Diskussion

Unsere Befunde zeigen, dass Flavonole und Flavone einen wichtigen Beitrag zum Antioxidantiengehalt der Ernährung liefern. So beträgt der tägliche Konsum dieser sogenannten nichtessentiellen Pflanzeninhaltsstoffe zirka 25 mg. Dies ist ungefähr ein Viertel der durchschnittlichen Aufnahme an Vitamin C in den Niederlanden, dagegen das Doppelte der Aufnahme von Vitamin E und zirka das Zehnfache der Aufnahme von Betakarotin. Flavonoide sind hitzebeständig, und der Verlust durch die Bereitung der Lebensmittel ist sehr gering (< 10%). Obwohl für die Flavonoide keine Vitaminwirkung nachgewiesen werden kann, ist die mutmaßliche Wirkung als Antioxidantien und Radikalfänger von diesen Vitaminen und den Flavonoiden vergleichbar. Einige Laboruntersuchungen haben z.B. gezeigt, dass Flavonoide oxidiertes Vitamin E schnell regenerieren können, das dann wieder als Radikalfänger aktiv werden kann. Es ist daher denkbar, dass die diversen Antioxidantien im menschlichen Körper zusammenwirken (müssen) und dabei synergistische Effekte haben. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, bei der Beurteilung protektiver Effekte von Lebensmitteln und verschiedenen Ernährungsweisen allen darin enthaltenen Antioxidantien und anderen bioaktiven Stoffen Rechnung zu tragen. Tee, Rotwein und Zwiebeln erwiesen sich in unseren Studien als die

wichtigsten Quellen für Flavonoide in den untersuchten Ländern und nicht, wie erwartet, hauptsächlich Gemüse und Obst. Neue Daten über den Flavonoidgehalt von Kräutern und Gewürzen haben gezeigt, dass diese reich an Flavonoiden sind. Es ist

287

daher gut möglich, dass in Ländern, in denen viele Gewürze und Kräuter konsumiert werden, diese Zutaten einen wichtigen Beitrag zur Flavonidaufnahme liefern.

Die Befunde der prospektiven und der geographischen Studie weisen darauf hin, dass die Aufnahme von Flavonoiden das Risiko für Herzkrankheiten verringert, aber keinen grossen Einfluss auf das Krebsrisiko hat. In diesem Zusammenhang ist festzustellen, dass unsere Befunde einen Beitrag zur Erklärung des sogenannten «French Paradox» liefern. Obwohl Frankreich einen mit anderen nordeuropäischen Ländern vergleichbaren Fleisch- und Fettkonsum hat und die Menschen vergleichbare durchschnittliche Serumcholesterinspiegel aufweisen, ist die Mortalität bei Herzkrankheiten in Frankreich bis zu dreimal niedriger als in den anderen Ländern. Diese Diskrepanz wurde bis vor kurzem dem höheren Konsum von Olivenöl, Gemüse und Obst (Mittelmeerkost) zugeschrieben. In den letzten Jahren wird in diesem Zusammenhang auch der für Frankreich und andere Mittelmeerländer typische Konsum von Rotwein genannt. Möglicherweise tragen die Flavonoide im Rotwein zur Erklärung des «French Paradox» bei. Weiterhin liefern Flavonoide im Schwarztee und im grünen Tee, wie er typischerweise in asiatischen Ländern getrunken wird, eine mögliche Erklärung für die sehr niedrige Sterberate bei Herzkrankheiten in Japan. Bis heute ist dieses Phänomen vor allem durch den geringen Verzehr gestättigter Fettsäuren erklärt worden. Unsere Befunde zeigen, dass möglicherweise der dortige hohe Konsum von grünem Tee (5–10 Tassen täglich) zu den niedrigen Herzkrankheitsraten in Japan beiträgt. Die vorliegenden Studien belegen, dass Flavonoide zur Prävention der koronaren Herzkrankheit beitragen können. Der Metabolismus und die Resorption von Flavonoiden im menschlichen Körper sind jedoch noch weitgehend unbekannt. Deshalb sind weitere Laborversuche, epidemiologische und klinische Studien erforderlich, bevor endgültige Aussagen über die protektiven Wirkungen von Flavonoiden gemacht werden können.

Dank

Ich danke meinen Kolleginnen und Kollegen, die an dem Zustandekommen der verschiedenen Arbeiten beteiligt waren und deren Namen als Koautoren unserer Veröffentlichungen erscheinen. Ein Dankeschön für die Ergänzungen und Korrekturen geht ebenfalls an Frau Dr. Jutta Dierkes.

Literatur

Block G, Patterson B, Subar A: Fruit vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1992;17:1–29.

Gey KF, Moser UK, Jordan P, et al: Increases risk of cardiovascular disease at suboptimal plasma concentrations of essential antioxidants: An epidemiological update with special attention to carotene and vitamin C. *Am J Clin Nutr* 1993;57(suppl):787–797.

Kühnau J: The flavonoids: A class of semi-essential food components: Their role in human nutrition. *World Rev Nutr Diet* 1976;24:117–120.

Middleton E, Kandaswami C: Effects of flavonoids on immune and inflammatory cell functions. *Biochem Pharmacol* 1992;43:1167–1179.

Herrmann K: On the occurrence of flavonol and flavone glycosides in vegetables. *Z Lebensmittelunters Forsch* 1988;186:1–5.

Markham KR: Flavones, flavonols and their glycosides. *Methods Plant Biochem* 1989;1:197–235.

Bentsáth A, Rusznyák S, Szent-Györgyi A: Vitamin nature of flavones. *Nature* 1936;138:798.

Huang M, Ferraro T: Phenolic compounds in food and cancer prevention; in *Phenolic Compounds in Food and their Effects on Health II*; chapter 2. Washington DC, Huang M-T, Ho C-H, Lee CY (eds): ACS Symposium Series 507, 1992.

Verma AK, Johnson JA, Gould MN, Tanner MA: Inhibition of 7,12 dimethylbenz(a)anthracene and N-Nitrosomethylurea induced rat mammary cancer by dietary flavonol quercetin. *Cancer Res* 1988; 48:5754–5788.

Ranelletti FO, Ricci R, Larocca LM, et al: Growth-inhibitory effect of quercetin in presence of type-II estrogen-binding sites in human colon cancer cell lines and primary colorectal tumors. *Int J Cancer* 1992;50:486–492.

Negre-Salvagyre A, Salvagyre R: Quercetin prevents the cytotoxicity of oxidized low-density lipoproteins by macrophages. *Free Rad Bio Med* 1992;12:101–106.

De Whalley CV, Rankin SM, Hoult JRS, Jessup W, Leake DS: Flavonoids inhibit the oxidative modification of low-density lipoproteins. *Biochem Pharmacol* 1990;39:1743–1749.

Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL: Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915–924.

Gryglewski RJ, Korbut R, Robak J, Swies J: On the mechanism of antithrombotic action of flavonoids. *Biochem Pharmacol* 1987;36:317–321.

Hertog MGL, Hollman PCH, Venema DP: Optimization of a quantitative HPLC determination of potentially anticarcinogenic flavonoids in vegetables and fruits. *J Agric Food Chem* 1992;40:1591–1598.

Hertog MGL, Hollman PCH, Katan MB: Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of 28 vegetables and 9 fruits commonly consumed in The Netherlands. *J Agric Food Chem* 1992;40: 2379–2383.

Hertog MGL, Hollman PCH, van de Putte B: Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of tea infusions, wines, and fruit juices. *J Agric Food Chem* 1993;41:1242–1246.

Hertog MGL, Hollman PCH, Katan MB, Kromhout D: Estimation of daily intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in The Netherlands. *Nutr Cancer* 1993;20: 21–29.

Keys A, Aravanis C, Blackburn H: Epidemiological studies related to coronary heart disease: Characteristics of men aged 40–59 in seven countries *Acta Med Scand* 1967;460(suppl):1-392.

Hertog MGL, Kromhout D, Aravanis C et al: Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer mortality in the Seven Countries Study. *Arch Intern Med* 1995;155: 381–386.

Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, et al: The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* 1986;124:903–915.

Hertog MGL, Feskens EJM, Hollman PCH, Katan MB, Kromhout D: Dietary antioxidant flavonoids and cancer risk in The Zutphen Elderly Study. *Nutr Cancer* 1994;22:175–184.

Hertog MGL, Feskens EJM, Hollman PCH, Katan MB, Kromhout D: Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease. The Zutphen Elderly Study. *Lancet* 1993;342:1007–1011.

IARC. Cancer Incidence in five continents; in Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao Y-T, Ferlay J, Powell J (eds): IARC Scientific Publications No. 120. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1988.