



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Einfluss einer Gemüse- und Pflanzenölintervention auf
den Status fettlöslicher Vitamine bei Typ-II-Diabetikern

Verfasserin

Yvonne Millner

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag.rer.nat.)

Wien, 2011

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 474

Studienrichtung lt. Studienblatt: Diplomstudium Ernährungswissenschaften

Betreuer: Ao. Univ.-Prof. Dr. Karl-Heinz Wagner

DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich bei Ao. Univ.-Prof. Dr. Karl-Heinz Wagner für die Bereitstellung des Themas und die Möglichkeit an einer epidemiologischen Studie mitzuarbeiten sowie die Hilfestellungen bezüglich wissenschaftlicher Fragestellungen und gute Betreuung bedanken.

Ein besonderer Dank geht an Mag. Elisabeth Müllner für Ihren Einsatz, die umfangreiche Unterstützung und Betreuung während meiner Zeit im Labor sowie beim Schreiben dieser Arbeit. Danke für dein offenes Ohr, auch zur späten Stunde, deine wertvollen Ratschläge und Geduld.

Ebenso möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Instituts für Ernährungswissenschaften für die Hilfe und gute Kooperation bedanken. Herrn Markus Spannbruckner danke ich für seine technischen Hilfestellungen im Labor.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Helmut Braht und den Mitarbeitern der Wiener Gebietskrankenkasse sowie den Teilnehmern der DIAPLANT-Studie für ihr Interesse und die Bereitschaft an dieser Studie teilzunehmen.

Meiner lieben Kollegin und Freundin Daniela Toferer danke ich für die schöne Zeit im Labor, die gute Zusammenarbeit und Unterstützung. Viele lustige Momente haben diese Zeit zu etwas Besonderem gemacht!

Für das Korrekturlesen meiner Arbeit bedanke ich mich bei Ilse und meiner großartigen Mutter, Margit.

Für meine Familie...

Meinem Vater Udo und meiner Mutter möchte ich von ganzem Herzen danken, da sie wesentlich am Erreichen meiner Ziele beteiligt sind, mir immer zur Seite standen und mich stets bestärkt haben. Vielen Dank für eure seelische und finanzielle Unterstützung in allen Lebensbereichen sowie euer Verständnis und das große Interesse an meinem Studium.

Ein besonderer Dank geht auch an meine Tante Ulli und meine beiden Onkel, Hannes und Franz.

Abschließend bedanke ich mich bei meinem Freund Robert, der mir stets Rückhalt bietet und mich zum Lachen bringt, was für mich von unschätzbarem Wert ist.

ICH DANKE EUCH!

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2 LITERATURÜBERBLICK	3
2.1 Diabetes mellitus	3
2.1.1 Definition und Pathophysiologie des Diabetes mellitus	3
2.1.2 Klassifikation	4
2.1.3 Diagnostik	5
2.1.4 Diabetes mellitus-Typ-II	6
2.1.5 Komplikationen und Spätfolgen	7
2.1.6 Therapie	9
2.1.7 Epidemiologie	9
2.2 Einfluss fettlöslicher Vitamine auf Typ-II-Diabetes	12
2.2.1 Die Bedeutung von Vitaminen bei Typ-II-Diabetes	12
2.2.1.1 Der Einfluss von Gemüse auf Typ-II-Diabetes	12
2.2.2 Fettlösliche Vitamine und Typ-II-Diabetes.....	14
2.2.2.1 Funktionen fettlöslicher Vitamine	14
2.2.2.2 Vitamin A, Vitamin E und Carotinoide.....	16
2.2.2.2.1 Vorkommen und empfohlene Plasmakonzentrationen	16
2.2.2.2.2 Diabetesrisiko	17
2.2.2.2.3 Plasmakonzentrationen bei Typ-II-Diabetiker im Vergleich zu Gesunden.....	19
2.2.2.2.4 Supplementation in der Primärprävention und bei Typ-II- Diabetikern	20
2.2.2.2.5 CVD-Risiko bei Typ-II-Diabetikern.....	22
2.2.2.3 Vitamin K	23
2.2.2.3.1 Vorkommen und empfohlene Plasmakonzentrationen	23
2.2.2.3.2 Diabetesrisiko	23

2.2.2.3.3 Knochenfrakturen und Osteoporose	24
2.2.2.3.4 CVD-Risiko und Entzündungsmarker	25
2.3 Die Bedeutung von Pflanzenölen bei Typ-II-Diabetes	26
2.3.1 Nahrungsfette und Eicosanoidsynthese	26
2.3.2 Pflanzenöle in der Primärprävention	29
2.3.3 Pflanzenöle in der Sekundärprävention	31
3 MATERIAL UND METHODEN	34
3.1 Studiendesign	34
3.1.1 Rekrutierung und Gruppeneinteilung	34
3.1.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	36
3.1.2 Zeitlicher Studienverlauf	37
3.1.3 Intervention	39
3.2 Probanden	41
3.3 Blutaufbereitung	41
3.4 Bestimmung von Vitamin A, Vitamin E und Carotinoiden im Blutplasma	42
3.4.1 Prinzip der Methode	42
3.4.2 Reagenzien	42
3.4.3 Geräte	42
3.4.4 HPLC-Einstellungen	43
3.4.5 Durchführung der Bestimmung	44
3.4.6 Chromatographische Auftrennung	44
3.4.6.1 Chromatogramme	45
3.4.7 Auswertung	46
3.4.8 Qualitätssicherung	46

3.5 Bestimmung von Vitamin K₁ (Phyllochinon) im Blutplasma

.....	48
3.5.1 Prinzip der Methode	48
3.5.2 Reagenzien	48
3.5.3 Geräte	48
3.5.4 HPLC-Einstellungen	49
3.5.5 Durchführung der Bestimmung	49
3.5.6 Chromatographische Auftrennung	50
3.5.6.1 Chromatogramm	50
3.5.7 Auswertung	51
3.5.8 Qualitätssicherung	51
3.6 Statistische Auswertung.....	52

4 ERGEBNISSE UND DISKUSSION53

4.1 Fettlösliche Vitamine (A, E, K₁) und Carotinoide..... 53

4.1.2 Vitamin A (Retinol)	53
4.1.2.1 Retinol-Konzentration zu Studienbeginn	53
4.1.2.2 Retinol-Konzentration im Studienverlauf	54
4.1.2.3 Diskussion	56
4.1.3 Carotinoide.....	58
4.1.3.1 α -Carotin.....	58
4.1.3.1.1 α -Carotin-Konzentration zu Studienbeginn.....	58
4.1.3.1.2 α -Carotin-Konzentration im Studienverlauf.....	59
4.1.3.1.3 Diskussion	61
4.1.3.2 β -Carotin.....	64
4.1.3.2.1 β -Carotin-Konzentration zu Studienbeginn.....	64
4.1.3.2.2 β -Carotin-Konzentration im Studienverlauf.....	65
4.1.3.2.3 Diskussion	67
4.1.3.3 Lutein.....	70
4.1.3.3.1 Lutein-Konzentration zu Studienbeginn.....	70
4.1.3.3.2 Lutein-Konzentration im Studienverlauf.....	71

4.1.3.3.3 Diskussion	73
4.1.3.4 Lycopin	75
4.1.3.4.1 Lycopin-Konzentration zu Studienbeginn	75
4.1.3.4.2 Lycopin-Konzentration im Studienverlauf	76
4.1.3.4.3 Diskussion	77
4.1.3.5 Cryptoxanthin	79
4.1.3.5.1 Cryptoxanthin-Konzentration zu Studienbeginn	79
4.1.3.5.2 Cryptoxanthin-Konzentration im Studienverlauf	80
4.1.3.5.3 Diskussion	82
4.1.4 Vitamin E (Tocopherol)	84
4.1.4.1 α -Tocopherol	84
4.1.4.1.1 α -Tocopherol-Konzentration zu Studienbeginn	84
4.1.4.1.2 α -Tocopherol-Konzentration im Studienverlauf	85
4.1.4.2 γ -Tocopherol	87
4.1.4.2.1 γ -Tocopherol-Konzentration zu Studienbeginn.....	87
4.1.4.2.2 γ -Tocopherol-Konzentration im Studienverlauf.....	88
4.1.4.3 Tocopheroläquivalente (TÄ)	90
4.1.4.4 Diskussion	93
4.1.5 Vitamin K1 (Phyllochinon)	96
4.1.5.1 Phyllochinon zu Studienbeginn	96
4.1.5.2 Phyllochinon im Studienverlauf	97
4.1.5.3 Diskussion	99
4.2 Zusammenfassung	102
5 SCHLUSSBETRACHTUNG	104
6 ZUSAMMENFASSUNG	108
7 SUMMARY	110
8 LITERATURVERZEICHNIS	112

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hauptkomplikationen des Diabetes mellitus [IDF, 2006]	7
Abbildung 2: Weltweite Prognosen bezüglich der Anzahl an Diabetikern (20-79 Jahre) für 2010-2030 [IDF, 2009a].....	10
Abbildung 3: PUFA-Biosynthese und Eicosanoidsynthese [modifiziert nach De Caterina et al., 2007].....	27
Abbildung 4: Randomisierte Einteilung in die Interventionsgruppe (IG) und Kontrollgruppe (KG). Interventionsgruppe: Gemüse und Pflanzenöl; Kontrollgruppe: Ernährungsinformation	35
Abbildung 5: Zeitlicher Studienverlauf der Interventionsgruppe	38
Abbildung 6: HPLC-Auftrennung von Retinol (1), Lutein (2), Ethyl-Apo-Carotinat (3), Cryptoxanthin (4), Lycopin (5), α -Carotin (6), β -Carotin (7)	45
Abbildung 7: HPLC-Auftrennung von Tocol (1), γ -Tocopherol (2), α -Tocopherol (3)	45
Abbildung 8: HPLC-Auftrennung von Phyllochinon (1) und Dihydrophyllochinon (2)	50
Abbildung 9: Retinol-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der einzelnen Gesundheitsgruppen (NIDDM, IDDM, IFG, Gesund) zum Zeitpunkt T0 im Gesamtkollektiv. * $P < 0,05$, Unterschied zwischen NIDDM - Gesund.....	54
Abbildung 10: Retinol-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) in der Interventions- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T0, T1 und T2	55
Abbildung 11: α -Carotin-Konzentration ($\mu\text{mol/l}$) bezogen auf die Einnahme/nicht Einnahme von Multivitaminpräparaten zum Zeitpunkt T0 im Gesamtkollektiv. * $P < 0,05$, Unterschied der Plasmakonzentration zwischen Probanden die Multivitaminpräparat einnahmen/nicht einnahmen.....	58
Abbildung 12: α -Carotin-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der einzelnen Gesundheitsgruppen zum Zeitpunkt T0 im Gesamtkollektiv. * $P < 0,05$, Unterschied zwischen NIDDM – Gesund, IDDM – Gesund, IFG – NIDDM	59
Abbildung 13: α -Carotin-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) in der Interventions- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T0, T1 und T2. * $P < 0,05$, Unterschied zwischen T1 - T2; ** $P < 0,001$, Unterschied T0 - T1, T0 - T2.....	60

Abbildung 14: β -Carotin-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der einzelnen Gesundheitsgruppen (IDDM, NIDDM, Gesund, IFG) zum Zeitpunkt T0 im Gesamtkollektiv. * $P < 0,05$, Unterschied zwischen IFG – NIDDM, Gesund – NIDDM.....	65
Abbildung 15: β -Carotin-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der Interventions- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T0, T1 und T2. ** $P < 0,001$, Unterschied (Interventionsgruppe) zwischen T0 - T1, T0 - T2; * $P < 0,05$, Unterschied (Kontrollgruppe) zwischen T0 – T2	66
Abbildung 16: Teilnehmer der Interventionsgruppe (%) mit einer β -Carotin-Konzentration im Plasma $\geq 0,4 \mu\text{mol/l}$ zum Zeitpunkt T0 und T2.....	66
Abbildung 17: Lutein-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der einzelnen Gesundheitsgruppen zum Zeitpunkt T0 im Gesamtkollektiv	71
Abbildung 18: Lutein-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) in der Interventions- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T0, T1 und T2. ** $P < 0,001$, Unterschied (Interventionsgruppe) zwischen T0 – T1, T0 – T2	72
Abbildung 19: Lycopin-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der einzelnen Gesundheitsgruppen zum Zeitpunkt T0 im Gesamtkollektiv	76
Abbildung 20: Lycopin-Konzentration ($\mu\text{mol/l}$) in der Interventions- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T0, T1 und T2. * $P < 0,05$, Unterschied (Kontrollgruppe) zwischen T0 – T2	76
Abbildung 21: Cryptoxanthin-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der gesamten männlichen und weiblichen TeilnehmerInnen zum Zeitpunkt T0. * $P < 0,05$, Unterschied zwischen Männer - Frauen.....	79
Abbildung 22: Cryptoxanthin-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der einzelnen Gesundheitsgruppen zum Zeitpunkt T0 im Gesamtkollektiv	80
Abbildung 23: Cryptoxanthin-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) in der Interventions- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T0, T1 und T2	81
Abbildung 24: α -Tocopherol-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der gesamten männlichen und weiblichen TeilnehmerInnen zum Zeitpunkt T0. * $P < 0,05$, Unterschied zwischen Männer – Frauen	84
Abbildung 25: α -Tocopherol-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der einzelnen Gesundheitsgruppen zum Zeitpunkt T0 im Gesamtkollektiv	85
Abbildung 26: α -Tocopherol-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) in der Interventions- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T0, T1 und T2. * $P < 0,05$, Unterschied zwischen T0 – T1, T0 – T2 (Interventionsgruppe) sowie T1 – T2 (Kontrollgruppe)	86

Abbildung 27: γ -Tocopherol-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der einzelnen Gesundheitsgruppen zum Zeitpunkt T0 im Gesamtkollektiv	88
Abbildung 28: γ -Tocopherol-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) in der Interventions- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T0, T1 und T2. ** $P < 0,001$, Unterschied zwischen T0 – T1, T0 – T2 (Interventionsgruppe)	89
Abbildung 29: Teilnehmer der Interventionsgruppe (%) mit einer Gesamt-Tocopherol-Konzentration im Plasma $\geq 30 \mu\text{mol/l}$ zum Zeitpunkt T0 und T2.....	91
Abbildung 30: TÄ ($\mu\text{mol/l}$) in der Interventions- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T0, T1 und T2. * $P < 0,05$, Unterschied zwischen T0 – T1, T0 – T2 (Interventionsgruppe) und T1 – T2 (Kontrollgruppe).....	92
Abbildung 31: Phyllochinon-Plasmakonzentration (nmol/l) der einzelnen Gesundheitsgruppen (IDDM, NIDDM, Gesund, IFG) zum Zeitpunkt T0 im Gesamtkollektiv	97
Abbildung 32: Phyllochinon-Plasmakonzentration (nmol/l) in der Interventions- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T0, T1 und T2. ** $P < 0,001$, Unterschied zwischen T0 – T1, T0 – T2 (Interventionsgruppe)	98
Abbildung 33: Teilnehmer der Interventionsgruppe (%) mit einer Phyllochinon-Konzentration im Plasma $\geq 0,38 \text{ nmol/l}$ zum Zeitpunkt T0 und T2.....	98

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Durchschnittliche Carotinoid-Konzentrationen in einigen pflanzlichen Lebensmitteln ($\mu\text{g}/100\text{ g}$) [modifiziert nach Ebermann & Elmadfa, 2008].....	16
Tabelle 2: Plasmakonzentrationen ($\mu\text{mol/l}$) lipophiler Antioxidantien ($\text{MW} \pm \text{sd}$) [Polidori et al., 2000].....	19
Tabelle 3: Durchschnittlicher MUFA-, PUFA- und Gesamtocopherol-Gehalt verschiedener Pflanzenöle ($\text{mg}/100\text{ g}$) [modifiziert nach Souci et al., 2004].....	28
Tabelle 4: Zusammensetzung des Interventionsöls ($\text{MW} \pm \text{sd}$) in % der Gesamt-Fettsäuren	40
Tabelle 5: Tocopherolgehalt des Interventionsöls ($\text{MW} \pm \text{sd}$) in $\text{mg}/100\text{ g}$ Öl.....	40
Tabelle 6: Ausgangsdaten des DIAPLANT-Studienkollektivs.....	41
Tabelle 7: Laufmittelzusammenstellung und Flow-Angabe (ml/min) für die Analysen von Vitamin A, Vitamin E und Carotinoiden. A: Acetonitril, B: Methanol, C: Dichlormethan ...	43
Tabelle 8: Standardkonzentrationen (ng/ml) der untersuchten Parameter	46
Tabelle 9: Intra- und Inter-VK (%).....	47
Tabelle 10: Standardkonzentrationen für die Vitamin K_1 -Bestimmung	51
Tabelle 11: Retinol-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der einzelnen Gesundheitsgruppen (IDDM, NIDDM, Gesund, IFG) zum Zeitpunkt T0, T1 und T2 ($\text{MW} \pm \text{sd}$).....	55
Tabelle 12: α -Carotin-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der einzelnen Gesundheitsgruppen (IDDM, NIDDM, Gesund, IFG) zum Zeitpunkt T0, T1 und T2 ($\text{MW} \pm \text{sd}$).....	61
Tabelle 13: β -Carotin-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der einzelnen Gesundheitsgruppen (IDDM, NIDDM, Gesund, IFG) zum Zeitpunkt T0, T1 und T2 ($\text{MW} \pm \text{sd}$). Daten nicht normalverteilt, daher wurden die Werte entlogarithmiert	67
Tabelle 14: Lutein-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der einzelnen Gesundheitsgruppen (IDDM, NIDDM, Gesund, IFG) zum Zeitpunkt T0, T1 und T2 ($\text{MW} \pm \text{sd}$). Daten nicht normalverteilt, daher wurden die Werte entlogarithmiert	72
Tabelle 15: Lycopin-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der einzelnen Gesundheitsgruppen (IDDM, NIDDM, Gesund, IFG) zum Zeitpunkt T0, T1 und T2 ($\text{MW} \pm \text{sd}$).....	77
Tabelle 16: Cryptoxanthin-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der einzelnen Gesundheitsgruppen (IDDM, NIDDM, Gesund, IFG) zum Zeitpunkt T0, T1 und T2 ($\text{MW} \pm \text{sd}$). Daten nicht normalverteilt, daher wurden die Werte entlogarithmiert.....	82

Tabelle 17: α-Tocopherol-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der einzelnen Gesundheitsgruppen (IDDM, NIDDM, Gesund, IFG) zum Zeitpunkt T0, T1 und T2 (MW $\pm$ sd).....	86
Tabelle 18: γ-Tocopherol-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der einzelnen Gesundheitsgruppen (IDDM, NIDDM, Gesund, IFG) zum Zeitpunkt T0, T1 und T2 (MW $\pm$ sd).....	90
Tabelle 19: Gesamt-Tocopherol-Konzentration ($\mu\text{mol/l}$) der einzelnen Gesundheitsgruppen (IDDM, NIDDM, Gesund, IFG) zum Zeitpunkt T0, T1 und T2 (MW $\pm$ sd).....	92
Tabelle 20: Phyllochinon-Plasmakonzentration (nmol/l) der einzelnen Gesundheitsgruppen (IDDM, NIDDM, Gesund, IFG) zum Zeitpunkt T0, T1 und T2 (MW $\pm$ sd). Daten nicht normalverteilt, daher wurden die Werte entlogarithmiert	99
Tabelle 21: Effekt der 8-wöchigen (T0 auf T2) Einnahme von 300 g Gemüse und 25 g Pflanzenöl auf die Plasmakonzentrationen der einzelnen Parameter in der Interventionsgruppe. $\leftrightarrow$ (konstante Plasmakonzentration), $\uparrow$ (Steigerung der Plasmakonzentration), $\downarrow$ (Abnahme der Plasmakonzentration)	103

Abkürzungsverzeichnis

5-LO:	5-Lipoxygenase
AA:	Arachidonsäure
ADA:	American Diabetes Association
ALA:	α -Linolensäure
BMI:	Body Mass Index
CHD:	koronaren Herzkrankheiten
CI:	Konfidenzintervall
CLA:	konjugierte Linolsäure
CO:	Cyclooxygenase
CVD:	cardiovascular disease
DCCP:	Diabetes Control and Complication Trial
DGLA:	Dihomo- γ -Linolensäure
DHA:	Docosahexaensäure
EDTA:	Ethylendiamintetraessigsäure
Em.	Emissionswellenlänge
EPA:	Eicosapentaensäure
Ex:	Excitationswellenlänge
FFA:	free fatty acids (freie Fettsäuren)
FFQ:	food frequency questionnaire
FMD:	flow-mediated dilation
FPG:	fasting plasma glucose (Nüchtern-Plasmaglukose)
FS:	Fettsäure
GDM:	Gestationsdiabetes
GLA:	γ -Linolensäure
HDL:	high density lipoprotein
HOMA-IR:	homeostasis model assessment of insulin resistance
HOMA-IS:	homeostasis model assessment of insulin sensitivity
HVO:	hydrogenated vegetable oil (hydriertes Pflanzenöl)
IDDM:	insulin dependent diabetes mellitus

IDF:	International Diabetes Federation
IFG:	impaired fasting glucose (abnorme Nüchter-Glucosekonzentration)
IG:	Interventionsgruppe
IGT:	impaired glucose tolerance (gestörte Glucosetoleranz)
ISI _{0,120} :	insulin sensitivity index
IU:	International Units (IU)
KG:	Kontrollgruppe
LA:	Linolsäure
LDL:	low density lipoprotein
LNA:	Linolensäure
LT:	Leukotriene
MDA:	Malondialdehyd
MUFA:	monounsaturated fatty acids
MW:	Mittelwert
n:	Anzahl
n-3-FS:	Omega-3-Fettsäure
n-6-FS:	Omega-6-Fettsäure
NGSP:	National Glycohemoglobin Standardization Program
NID :	nitroglycerin-induced dilation
NIDDM:	non insulin dependent diabetes mellitus
ÖDG:	Österreichische Diabetes Gesellschaft
ÖDV:	Österreichische Diabetikervereinigung
OGTT:	oral Glucosetoleranztest
PUFA:	polyunsaturated fatty acids
QLQ:	Quality of Life Questionnaire
RP-HPLC:	Reversed Phase - High Pressure Liquid Chromatography
sd:	Standardabweichung
SFA:	saturated fatty acids
SOD:	Superoxid-Dismutase
VK:	Variationskoeffizient
WHO:	World Health Organization

1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Diabetes mellitus ist eine der am häufigsten vorkommenden chronischen Krankheiten weltweit, wobei ein stetiger Anstieg der Inzidenz und Prävalenz beobachtet wird. Im Jahr 2008 waren laut neueren Studienergebnissen weltweit 347 Millionen Menschen von Diabetes betroffen.

Die Mehrheit der Diabetiker (90-95%) sind Typ-II-Diabetiker, wobei für diesen Diabetes-Typ generell eine hohe Dunkelziffer angenommen wird. Neben der medikamentösen Behandlung sind Ernährungs- und Bewegungsmaßnahmen wichtige Komponenten einer erfolgreichen Therapie. Eine ausreichende Versorgung mit Mikronährstoffen ist vor allem bei Diabetikern durch erhöhten oxidativen Stress und dem daraus resultierenden gesteigerten Bedarf an Antioxidantien sowie der Entwicklung Diabetes-assoziierten mikro- und makrovaskulärer Komplikationen von gesundheitlicher Bedeutung. Ergebnisse epidemiologischer Studien weisen darauf hin, dass Nahrungsmittel pflanzlicher Herkunft in Kombination mit Pflanzenölen, die reich an ungesättigten Fettsäuren sind, das Risiko diabetischer Sekundärerkrankungen minimieren können.

Derzeit liegen nur wenige laborchemische Daten aus Interventionsstudien vor, die den Einfluss von pflanzlichen Lebensmitteln in der Sekundärprävention bei Typ-II-Diabetikern untersuchen.

Diese Diplomarbeit wurde im Rahmen des EU-Projekts DIAPLANT, einem Programm zur grenzüberschreitenden Zusammenarbeit zwischen Österreich und der Slowakei („creating the future“), am Institut für Ernährungswissenschaften der Universität Wien, Emerging Field "Oxidative Stress and DNA Stability", durchgeführt und beschäftigt sich mit dem Einfluss einer 8-wöchigen Gemüse- und Pflanzenölintervention auf die Plasmakonzentrationen von Vitamin A, Vitamin E, Vitamin K und Carotinoiden bei Typ-II-Diabetikern. Das primäre Ziel dieser Arbeit war die Überprüfung der Compliance. Darüber hinaus wurde die Versorgung der genannten Parameter zwischen gesunden Personen, Typ-II-Diabetikern sowie Personen mit

abnormen Nüchtern-Glucosekonzentrationen verglichen und die aufgrund der Intervention entstandenen Veränderungen sowie die unterschiedlichen Auswirkungen auf die einzelnen Gesundheitsgruppen untersucht.

Neben der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen der DIAPLANT-Studie der Einfluss einer Gemüse- und Pflanzenölintervention auf weitere Parameter in mehreren Diplomarbeiten sowie einer Dissertation evaluiert.

Gleichheitsgrundsatz:

Aufgrund der besseren Lesbarkeit wurde in der vorliegenden Arbeit darauf verzichtet, geschlechtsspezifische Formulierung zu verwenden. Ich möchte aber ausdrücklich darauf hinweisen, dass bei der Angabe der maskulinen Form beide Geschlechter gemeint sind. Das DIAPLANT-Kollektiv umfasste Frauen und Männer.

2 LITERATURÜBERBLICK

2.1 Diabetes mellitus

2.1.1 Definition und Pathophysiologie des Diabetes mellitus

Unter Diabetes mellitus wird eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen zusammengefasst, deren Folge eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels (Hyperglykämie) ist. Die chronische Hyperglykämie wird durch eine gestörte Insulinsekretion und Insulinwirkung bzw. durch beide Faktoren gemeinsam hervorgerufen [ADA, 2010]. Dadurch kommt es zu Langzeit- und Funktionsschäden von Geweben und Organen, hauptsächlich der Augen, Nieren, Nerven, Blutgefäße und dem Herzen [Roden, 2009].

In den β -Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas finden die Biosynthese und die Sekretion von Insulin statt. Die zentral liegenden β -Zellen, die von α -, δ - und PP-Zellen umgeben sind, werden vor diesen Zelltypen mit Blut versorgt. Somit wird eine schnelle Insulinantwort ermöglicht. Durch eine Erhöhung der Glucosekonzentration kommt es zu einer Freisetzung von Insulin. Dadurch wird der erhöhte Blutzuckerwert wieder auf den Sollwert gesenkt [Thews *et al.*, 1999; Staiger *et al.*, 2007]. Neben einigen Monosacchariden können Aminosäuren (insbesondere Arginin), kurzkettige Fettsäuren, Ketonkörper, Hormone und einige Pharmaka die Insulinsekretion fördern, wobei aber die Anwesenheit der Glucose immer erforderlich ist. Insulin spielt eine bedeutende Rolle bei zahlreichen physiologischen Funktionen im Körper. Von großer Bedeutung sind hierbei die Steigerung des Glucosetransports in die Zelle, die Förderung glucoseverbrauchender Stoffwechselwege und die Hemmung der Lipolyse. Da im Fall des Diabetes mellitus die Insulinwirkung und -ausschüttung gestört ist, kommt es zu einer Hyperglykämie und gesteigerten Lipolyse [Staiger *et al.*, 2007; Leitzmann *et al.*, 2009].

2.1.2 Klassifikation

Das Expertenkomitee der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft (American Diabetes Association (ADA)) hat die Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus in vier Typen eingeteilt. Eine Insulintherapie hat keine Auswirkungen auf die Klassifikation des Diabetestyps.

1. **Diabetes mellitus Typ I:** Aufgrund der immunologisch modulierten Zerstörung der β -Zellen der Langerhans'schen Inseln kommt es zu einer Störung der Insulinsekretion und zu einem absoluten Insulinmangel. Von dieser Form sind 5-10% der Diabetiker betroffen. Das Manifestationsalter liegt im Kindes- und Jugendalter.
2. **Diabetes mellitus Typ II:** Dieser Typ ist durch Insulinresistenz mit einem relativen Insulinmangel gekennzeichnet, wobei auch eine Kombination von gestörter Insulinsekretion mit Insulinresistenz vorliegen kann. Etwa 90-95% der Diabetiker sind Typ-II-Diabetiker. Die genetische Erbllichkeit spielt eine größere Rolle als bei Typ-I-Diabetes. Die meisten Patienten sind übergewichtig [Roden, 2009; ADA, 2010]. Es sind hauptsächlich Personen über dem 40. Lebensjahr betroffen [Leitzmann et al., 2009], wobei sich diese Altersgrenze in den letzten Jahren nach unten verschoben hat [IDF, 2006].
3. **Andere spezifische Diabetestypen:** Diese werden durch genetische Defekte der β -Zellen, Erkrankungen des exokrinen Pankreas, Endokrinopathien, medikamentös-chemische Ursachen, genetische Defekte der Insulinsekretion und Insulinwirkung, Infektionen sowie andere genetische Syndrome oder seltene Formen des autoimmun-vermittelten Diabetes induziert.
4. **Gastationsdiabetes (GDM):** GDM tritt erstmals in Form einer Glucosetoleranzstörung während einer Schwangerschaft auf. In den meisten Fällen sind die Blutglucosewerte nach der Entbindung wieder im Normalbereich. Etwa 7% aller schwangeren Frauen sind davon betroffen [Roden, 2009; ADA, 2010].

2.1.3 Diagnostik

Für die Diagnose des Diabetes mellitus werden die Blutglucosewerte im Plasma gemessen [Leitzmann *et al.*, 2009]. Dabei ist es wichtig, dass die Messung mehrfach erhöhter Werte an mindestens zwei verschiedenen Tagen erfolgt. Die normale Nüchtern-Blutglucosekonzentration im Plasma beträgt ≤ 100 mg/dl ($\leq 5,6$ mmol/l) [Roden, 2009].

Kriterien für die Diagnose des Diabetes mellitus (nach ADA 2011):

(wird eine Hyperglykämie nicht eindeutig diagnostiziert, sollten die Kriterien 1-3 wiederholt werden)

1. **HbA_{1c}-Wert** $\geq 6,5\%$ (Referenzmethode des NGSP, standardisiert durch DCCT) oder
2. **Nüchtern-Plasma-Glucose** (FPG = fasting plasma glucose) ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l). Für die Messung ist es wichtig, dass mindestens 8 Stunden vor der Blutabnahme keine Energieaufnahme erfolgt oder
3. **2-h-Plasmaglucose** ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) während eines oralen Glucosetoleranztests (OGTT). Dabei werden 75 g Glucose in 300 ml Wasser aufgelöst (WHO) oder
4. **klassische Symptome** des Diabetes mellitus und **Plasmaglucose** ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) [ADA, 2010].

Die American Diabetes Association hat die Kriterien im Jahr 2010 erweitert, indem der HbA_{1c}-Wert $\geq 6,5\%$ als Diagnosekriterium miteinbezogen wurde [ADA, 2010]. Als Begründungen werden unter anderem die gute Korrelation mit dem Auftreten von diabetischen Komplikationen (z. B. Retinopathie), die diagnostischen Vorteile gegenüber den Laboranalysen von Glucose (FPG und 2-h-Plasmaglucose) und die Identifizierung von Personen mit hohem Diabetesrisiko genannt [ADA, 2009]. Die Methode zur Messung des HbA_{1c} ist standardisiert und kann dadurch einheitlich zur Diagnose angewendet werden [ADA, 2010]. Des Weiteren wird der Verlauf der Glykämie dadurch überwacht. Die Unsicherheit des HbA_{1c}- Wertes besteht darin, dass bei Werten $< 6\%$ ein erhöhtes Diabetesrisiko nicht ausgeschlossen werden kann und z. B. bei Hämoglobinopathien und einigen seltenen Anämien keine eindeutige Aussage

möglich ist. Deshalb wird der HbA_{1c}-Wert als alleiniges Diagnosekriterium oft nicht empfohlen [Roden, 2009].

2.1.4 Diabetes mellitus-Typ-II

Wie bereits erwähnt, sind die gestörte Insulinwirkung (Insulinresistenz) und Insulinsekretion Gründe für eine Hyperglykämie und entstehen aufgrund der Interaktion von primär genetischen und sekundär erworbenen Faktoren. Zu den bedeutendsten sekundären Faktoren zählt Adipositas. In den Industrieländern sind über 80% der Typ-II-Diabetiker übergewichtig. In Bezug auf die Insulinresistenz spielt die abdominale (androide) Fettverteilung eine bedeutende Rolle. Hierbei kommt es durch eine Überaktivität des sympathischen Nervensystems zu einer katecholamininduzierten Lipolyse und in weiterer Folge zu erhöhten Konzentrationen an freien Fettsäuren (FFA) im Blut, die zu einer Insulinresistenz führen können, indem die Insulinwirkung am Rezeptor vermindert wird oder defekt ist. Ebenso werden die FFA von der Leber und der Skelettmuskulatur aufgenommen, die hepatische Gluconeogenese gesteigert und die Glucoseaufnahme im Skelettmuskel gehemmt. Dadurch kommt es zu einer gestörten Insulinsekretion der β -Zellen des Pankreas [Kellerer & Häring, 2003; Leitzmann *et al.*, 2009].

Eine geringere Anzahl an Insulinrezeptoren (z. B. Insulinrezeptor-Down-Regulation) oder ein Defekt der Rezeptor-gekoppelten intrazellulären Signalübertragung (Postrezeptordefekt) führen zu einer Störung von Insulinsekretion und Insulinresistenz im Zielgewebe (Leber, Skelettmuskulatur, und Fettgewebe) [Thews *et al.*, 1999].

Neben Adipositas können bei Typ-II-Diabetikern häufig eine Dyslipidämie und Hypertonie beobachtet werden. Eine Kombination dieser Erkrankungen mit Prädiabetes, d. h. einer abnormen Nüchtern-Glucosekonzentration (IFG) oder gestörten Glucosetoleranz (IGT), wird als metabolisches Syndrom bezeichnet und fördert die Entstehung eines Typ-II-Diabetes [Leitzmann *et al.*, 2009; Stadler & Prager, 2009].

2.1.5 Komplikationen und Spätfolgen

In den letzten 20 bis 30 Jahren wurde das Ausmaß der Komplikationen des Diabetes mellitus hinsichtlich der Auswirkung auf Mortalität und Morbidität sowie auf die steigenden Gesundheitskosten erkannt. Der Wirkungsmechanismus der zu diabetischen Komplikationen führt, ist noch nicht vollständig geklärt. Aufgrund der Hyperglykämie kommt es zu einer Hypertonie und Dyslipidämie und in Folge dessen zu Erkrankungen der Blutgefäße. Zu den Hauptkomplikationen zählen kardiovaskuläre Krankheiten, Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie und die Notwendigkeit von Amputationen (siehe Abbildung 1) [IDF, 2006].

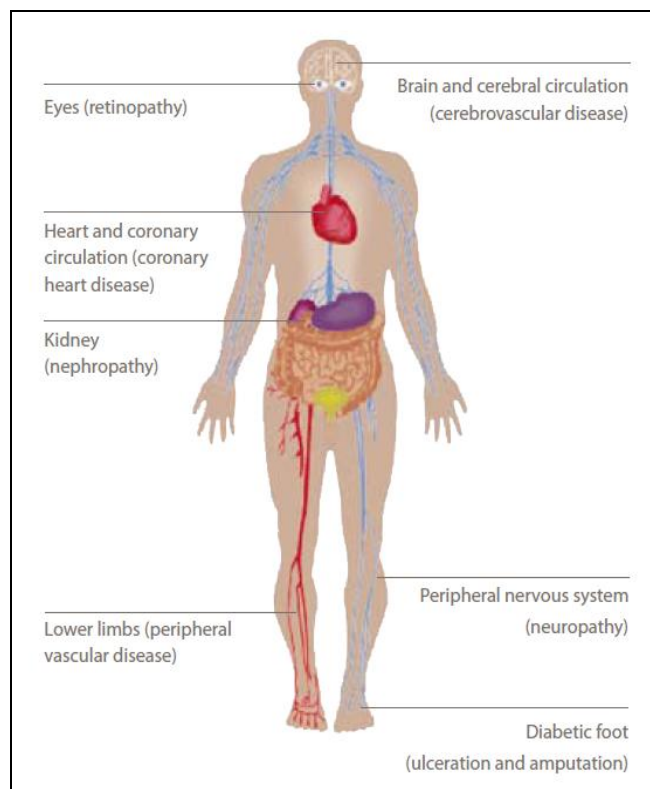


Abbildung 1: Hauptkomplikationen des Diabetes mellitus [IDF, 2006]

Die Diabetesdauer hat einen Einfluss auf die Folge- und Spätschäden des Diabetikers. Nach 10-15 Jahren werden vielfach Langzeitschäden festgestellt. Bei der Erstdiagnose können bereits bei 20-30% der Typ-II-Diabetiker Erkrankungen der Augen, Nieren und des Nervensystems vorkommen. Die diabetischen Spätkomplikationen werden in Mikro- und Makroangiopathie

unterteilt. Unter **Mikroangiopathie** versteht man den Verschluss der kleinen Blutgefäße [Landgraf & Haslbeck, 2003; Leitzmann *et al.*, 2009]. Hierbei sind Augen (Retinopathie und Makulopathie), Nieren (Nephropathie) und Nervensystem (Neuropathie) betroffen, wobei die Neuropathie mit 64% als Erstkomplikation innerhalb der Mikroangiopathie am häufigsten vorkommt. Auf die Retinopathie entfallen 17%, auf Geschwüre und Amputationen der Füße 14% und auf die Nephropathie 6% [Rieder *et al.*, 2004]. Dennoch ist die Retinopathie die am meisten vorkommende mikrovaskuläre diabetische Komplikation und führt weltweit zu über 10.000 Erblindungen jährlich [Fong *et al.*, 2004]. Bei der Erstdiagnose weisen etwa 21% der Typ-II-Diabetiker eine Retinopathie auf. Die Mehrheit aller Diabetiker entwickelt diese im Laufe des Lebens [Fong *et al.*, 2003].

Die **Makroangiopathie** betrifft die großen Blutgefäße. Die Ursache der makrovaskulären Komplikationen ist die Atherosklerose, die zu koronaren Herzerkrankungen, Schlaganfall, peripheren Verschlusskrankheiten und Gefäßverschluss der unteren Extremitäten führen kann. Aufgrund der Hypertonie und Dyslipidämie haben Diabetiker ein höheres Atheroskleroserisiko als Nicht-Diabetiker [Rieder *et al.*, 2004; Leitzmann *et al.*, 2009]. Bei 50% der Diabetiker sind kardiovaskuläre Erkrankungen als Todesursache zu nennen [IDF, 2006].

Laut Schätzungen der International Diabetes Federation (IDF) starben im Jahr 2007 weltweit 3,8 Millionen Menschen im Alter von 20-79 Jahren an Diabetes mellitus oder dessen Folgen [IDF, 2006]. In der „WHO multinational study of vascular disease in diabetes“ konnte festgestellt werden, dass 51% der Typ-II-Diabetiker an kardiovaskulären Erkrankungen, 14% an Krebs, 11% an Nierenerkrankungen, 3% an Diabetes und 21% an anderen Erkrankungen starben [Morrish *et al.*, 2001]. Diabetes mellitus stellt darüber hinaus einen Risikofaktor hinsichtlich der Entwicklung von Krebserkrankungen dar. Coughlin *et al.* konnten bei beiden Geschlechtern ein signifikant häufigeres Auftreten von Kolon- und Pankreaskrebs beobachten. Bei den Frauen war Diabetes mellitus signifikant mit Brustkrebs und bei Männern signifikant mit Leber- und

Blasenkrebs assoziiert [Coughlin *et al.*, 2004]. Nicht-Diabetiker leben durchschnittlich um 5-10 Jahre länger als Diabetiker [Rieder *et al.*, 2004].

2.1.6 Therapie

Das allgemeine Ziel der Diabetestherapie ist eine gute Stoffwechseleinstellung, um Akut- und/oder Spätkomplikationen zu vermeiden und die Lebensqualität des Patienten zu erhalten. Neben der medikamentösen Behandlung sind Ernährungs- und Bewegungsmaßnahmen sowie Raucherentwöhnungsprogramme wichtige Komponenten einer erfolgreichen Therapie. Während bei Typ-I-Diabetikern (IDDM type I, insulin dependent diabetes mellitus type I) eine exogene Insulinzufuhr lebensnotwendig ist, kann bei Typ-II-Diabetikern (NIDDM, non insulin dependent diabetes mellitus) eine Ernährungstherapie zu Krankheitsbeginn genügen [Toeller & Gries, 2004; Weitgasser *et al.*, 2009]. Wird durch die Ernährungsumstellung keine Verbesserung erzielt, ist die Gabe von oralen Antidiabetika notwendig, wobei zur Behandlung der Insulinresistenz Metformin, Glitazone und Disaccharidasehemmer und zur Behandlung einer gestörten Insulinsekretion Sulfonylharnstoffe und Glinide zum Einsatz kommen. Werden die Therapieziele durch die Lebensstilmodifikationen (Ernährungs- und Bewegungsmaßnahmen) und oralen Antidiabetika nicht erreicht, erfolgt eine Insulintherapie (IDDM type II, insulin dependent diabetes mellitus type II). Als Langzeitparameter zur Stoffwechseleinstellung dient der HbA_{1c}-Wert [Rieder *et al.*, 2004; Leitzmann *et al.*, 2009].

2.1.7 Epidemiologie

Diabetes mellitus ist eine der am häufigsten vorkommenden chronischen Krankheiten weltweit, wobei die Zahl und Prävalenz der Erkrankungen stetig ansteigt. Der größte Zuwachs wird in den Entwicklungsländern erwartet, mit einem Erkrankungsalter von 40-60 Jahren. In den entwickelten Ländern ist die Mehrheit der Diabetiker über 60 Jahre alt [Wild *et al.*, 2004; Shaw *et al.*, 2010]. Ebenso konnte in den letzten Jahren ein Anstieg der Prävalenz bei jüngeren

Personen festgestellt werden [Rieder *et al.*, 2004]. Diabetes mellitus kommt weltweit häufiger bei Frauen als bei Männern vor [Wild *et al.*, 2004].

In den Jahren 1995 bis 2001 konnte ein Anstieg der Anzahl an Diabetikern (20-79 Jahre) von 135 Millionen (Prävalenz 4%) auf 177 Millionen (Prävalenz 5,2%) Personen weltweit beobachtet werden [Rieder *et al.*, 2004]. Im Jahr 2007 gab es laut IDF 246 Millionen Personen, die an Diabetes mellitus erkrankt waren, wovon 80% in Entwicklungsländern lebten. 2010 stieg die Zahl der Erkrankungsfälle auf 284,6 Millionen. Prognosen für das Jahr 2030 lassen 438,4 Millionen Diabetiker weltweit vermuten. [IDF, 2006; IDF, 2009a].

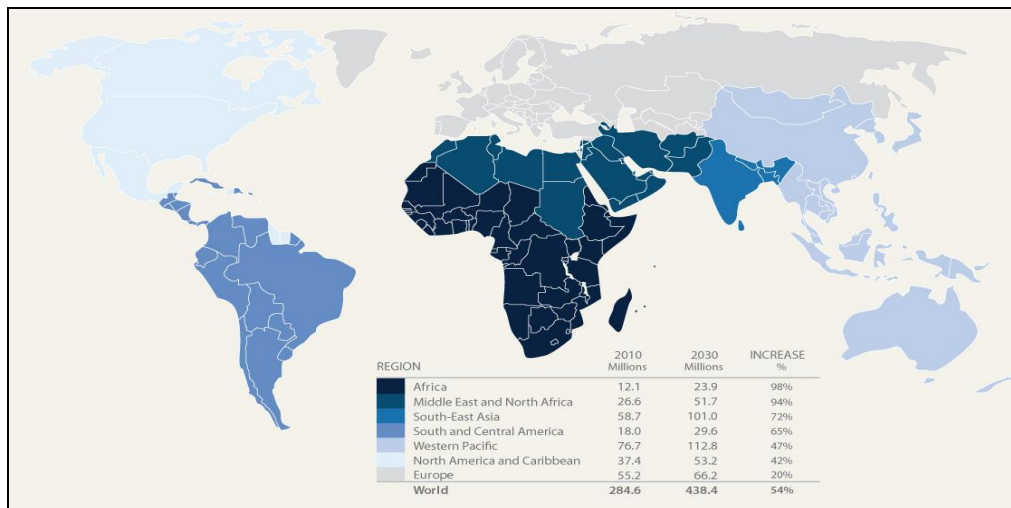


Abbildung 2: Weltweite Prognosen bezüglich der Anzahl an Diabetikern (20-79 Jahre) für 2010-2030 [IDF, 2009a]

Erst kürzlich publizierte Daten von Danaei *et al.* weisen darauf hin, dass bereits im Jahr 2008 weltweit 347 Millionen Menschen von Diabetes betroffen waren [Danaei *et al.*, 2011].

In den USA werden jährlich 1,3 Millionen Neuerkrankungen an Diabetes mellitus diagnostiziert, davon entfallen 5-10% auf Typ-I-Diabetes und 90-95% auf Typ-II-Diabetes [Gambert & Pinkstaff, 2006].

Laut dem österreichischen Diabetesbericht 2004 gab es in Europa 22,5 Millionen erwachsene Diabetiker, wobei 5-15% vom Typ-I-Diabetes und 85-95% vom Typ-II-Diabetes betroffen waren [Rieder *et al.*, 2004]. Im Jahr 2025 rechnet

die IDF mit 64,1 Millionen europäischen Diabetikern, wobei für 2030 eine Erhöhung auf 66,2 Millionen befürchtet wird [IDF, 2006; IDF, 2009b]. Entsprechend den Schätzungen der WHO waren im Jahr 2000 130.000 Menschen in Österreich von Diabetes mellitus betroffen. Im österreichischen Diabetesbericht wurde im Jahr 2004 eine Zahl von 300.000 Diabetikern genannt [King *et al.*, 1998; Rieder *et al.*, 2004]. Neuere Daten der IDF aus dem Jahr 2009 zeigen, dass derzeit in Österreich etwa 708.000 Personen im Alter von 20-79 Jahren an Diabetes leiden, was einer Prävalenz von 11,2% entspricht [IDF, 2009b]. Hinsichtlich des Typ-II-Diabetes wird generell eine hohe Dunkelziffer angenommen, die sich weltweit im Bereich von 50-60% befindet [Rieder *et al.*, 2004].

2.2 Einfluss fettlöslicher Vitamine auf Typ-II-Diabetes

2.2.1 Die Bedeutung von Vitaminen bei Typ-II-Diabetes

Hinsichtlich der Zufuhr von Mikronährstoffen gelten bei Personen mit Diabetes die gleichen Empfehlungen wie für die gesunde Allgemeinbevölkerung [Schindler & Ludvik, 2009]. Beim Diabetiker ist eine schlechte Stoffwechsellage oft mit einem Mangel an Mikronährstoffen assoziiert [ADA, 2008]. Darüber hinaus liegt eine erhöhte Gefahr des oxidativen Stresses vor, der die Entwicklung und das Fortschreiten von Diabetes und dessen Komplikationen fördert [Johansen *et al.*, 2005; Schindler & Ludvik, 2009]. Eine grundsätzliche Supplementierung ohne vorliegenden Mangel wird von Seiten der ADA nicht empfohlen [ADA, 2008]. Der Bedarf an Vitaminen und Antioxidantien sollte daher durch den Verzehr von Nahrungsmitteln, die diese enthalten, insbesondere durch Gemüse und Früchte, gedeckt werden [Mann *et al.*, 2004].

2.2.1.1 Der Einfluss von Gemüse auf Typ-II-Diabetes

Weltweite Kampagnen wie „5 a day“ empfehlen die Aufnahme von fünf Portionen Gemüse/Obst pro Tag zur Prävention chronischer Erkrankungen (Diabetes, Herzkrankheiten, Krebs, Übergewicht) [WHO, 2003]. In einigen Studien wurde der Einfluss von Gemüse und Obst auf das Diabetesrisiko bzw. auf Spätkomplikationen beim bereits manifesten Diabetes untersucht.

Im Rahmen des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) wiesen Frauen mit einer höheren täglichen Gesamtaufnahme an Obst und Gemüse bzw. fünf oder mehr Stück ein signifikant geringeres Risiko an Diabetes zu erkranken auf [Ford & Mokdad, 2001]. In der Women's Health Study kamen Liu *et al.* zu dem Ergebnis, dass eine erhöhte Aufnahme von grünem Blattgemüse und gelbem Gemüse das Diabetesrisiko bei übergewichtigen Frauen ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) signifikant vermindert. Allerdings konnte keine inverse Assoziation bezüglich der Gesamtaufnahme von Gemüse/Obst und dem Diabetesrisiko, unter Miteinbeziehung aller Risikofaktoren, gefunden werden [Liu *et al.*, 2004].

Bazzano et al. konnten im Rahmen der Nurses' Health Study ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang hinsichtlich eines gesteigerten Verzehrs von grünem Blattgemüse sowie Obst und der Diabeteshäufigkeit feststellen. [Bazzano et al., 2008]. Der Verzehr an Gemüse war auch in der Shanghai Women's Health Study (n = 64.191) mit einem reduzierten Diabetesrisiko verbunden. In Bezug auf den Früchtekonsum wurde keine Risikoabnahme beobachtet [Villegas et al., 2008]. Montonen et al. konnten in einer finnischen Kohortenstudie (Mobile Clinic Health Examination Survey) mit 4.304 Studienteilnehmern belegen, dass die Aufnahme von grünem Gemüse mit einer geringeren Diabetesinzidenz assoziiert ist. Die Aufnahme von Vitamin E und β -Cryptoxanthin reduzierte das Diabetesrisiko signifikant [Montonen et al., 2004; Montonen et al., 2005].

In einer schwedischen Querschnittsstudie, an der 54 Typ-II-Diabetiker teilnahmen, wurde der Einfluss von Gemüse und Obst auf die Plasmakonzentrationen von Antioxidantien sowie die Auswirkungen auf den oxidativen Stress bzw. die Inflammation untersucht. Die Gemüse- und Obstaufnahme konnte invers mit dem oxidativen Stress assoziiert werden. Eine signifikant negative Korrelation zeigte sich hinsichtlich der Carotinoid-Plasmakonzentrationen und der Inflammation. Plasmakonzentrationen von γ -Tocopherol bzw. Ascorbat korrelierten negativ mit der Lipidperoxidation (Malondialdehyd) bzw. DNA-Oxidation (8-oxo-7,8-Dihydroguanine). Ebenso konnte ein stark positiver Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Gemüse und Obst und der α - und β -Carotin-Konzentration im Plasma gefunden werden [Asgard et al., 2007]. Im Rahmen der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study, einer Kohortenstudie mit 10.449 Diabetikern, wurde die Aufnahme von Gemüse, Hülsenfrüchten und Obst invers mit der CVD-Mortalität (CVD = cardiovascular disease), aber nicht mit der Krebsmortalität, assoziiert [Nöthlings et al., 2008].

Die DGE stuft in ihrer Stellungnahme bezüglich Obst und Gemüse in der Prävention chronischer Krankheiten die bis dahin vorliegende Datenlage so ein, dass ein erhöhter Konsum dieser Lebensmittel das Diabetesrisiko nicht

beeinflusst, der dadurch resultierende Gewichtsverlust jedoch eine positive Auswirkung auf die Primärprävention hat [Schulze, 2007]. Carter et al. befürworten in einer Metaanalyse den erhöhten Konsum von grünem Blattgemüse hinsichtlich des reduzierten Diabetesrisikos [Carter et al., 2010].

Laut der österreichischen Diabetes Gesellschaft leistet die ausreichende Versorgung mit Mikronährstoffen bei Diabetikern einen wichtigen gesundheitlichen Beitrag und ist vor allem wegen der erhöhten Gefahr des oxidativen Stresses und dem dadurch resultierenden gesteigerten Bedarf an Antioxidantien, insbesondere bei einer schlechten Stoffwechsellage, von Bedeutung. Dies trifft auch auf die mit Diabetes verbundenen Spätkomplikationen zu [Schindler & Ludvik, 2009]. An dieser Stelle sei noch erwähnt, dass bezüglich des oxidativen Stresses Nahrungsmittel pflanzlicher Herkunft, aufgrund der Komplexität und des Zusammenspiels mehrerer Mikronährstoffe, wahrscheinlich bedeutender sind als eine Supplementierung einzelner Vitamine [DACH-Referenzwerte, 2008]. Die Ausnahme dazu bilden gezielt zu behandelnde Mangelerscheinungen oder gefährdete Personengruppen, wobei diesbezüglich Multivitaminpräparate empfohlen werden [Schindler & Ludvik, 2009].

2.2.2 Fettlösliche Vitamine und Typ-II-Diabetes

2.2.2.1 Funktionen fettlöslicher Vitamine

Retinol und dessen Derivate sind für das Immunsystem von Bedeutung, da sie Zellwachstum sowie Zelldifferenzierung regulieren. Eine weitere wichtige Funktion ist die Beteiligung am Sehvorgang durch Retinal [Löffler & Brigelius-Flohe, 2007]. Unter den Carotinoiden sind α -, β - und γ -Carotin sowie Cryptoxanthin Vorstufen von Vitamin A (Provitamine A), wobei β -Carotin hierbei das aktivste Provitamin ist. Lutein, Lycopin und Zeaxanthin besitzen keine Provitamin A-Wirkung [Yeum & Russell, 2002; Elmadfa & Leitzmann, 2004].

Vitamin K ist ein Cofaktor bei der Carboxylierung proteingebundener Glutamylreste und ist dadurch u. a. an der Synthese der Blutgerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X) und des Osteocalcins beteiligt [Elmadfa & Leitzmann, 2004]. Eine

hohe Serumkonzentration an uncarboxyliertem Osteocalcin ist mit einem niedrigen Vitamin K-Status assoziiert [Shea *et al.*, 2009a]. Vitamin D und K spielen hinsichtlich der Knochengesundheit eine wichtige Rolle. Darüber hinaus weisen Studien der letzten Jahre darauf hin, dass Vitamin K einen Einfluss auf kardiovaskuläre Erkrankungen und proinflammatorische Cytokine hat [Shea *et al.*, 2008; Booth, 2009].

Das antioxidativ wirkende, exogene, nichtenzymatische Schutzsystem, bestehend u. a. aus den Vitaminen E, C und Carotinoiden, ist hinsichtlich der antioxidativen Kapazität des Organismus von Bedeutung. Oxidativer Stress, eine Imbalance zwischen Pro- und Antioxidantien, welcher zur Entstehung von aktiven Sauerstoffspezies führt, ist bezüglich der Entwicklung diabetischer mikrovaskulärer und kardiovaskulärer Komplikationen bedeutend [DACH-Referenzwerte, 2008; Giacco & Brownlee, 2010].

Tocopherole sind wesentliche Bestandteile biologischer Membranen und schützen sowohl PUFA innerhalb der Membran als auch LDL-Partikel [Lee *et al.*, 2004]. Das fettlösliche Vitamin E unterbricht Radikalkettenreaktionen und wirkt somit einer Lipidperoxidation entgegen, indem es Superoxidradikale und Hydroxylradikale stabilisiert [Elmadfa & Leitzmann, 2004]. α -Tocopherol hat eine höhere Vitamin E-Aktivität und ist ein besserer Singulett-Sauerstoff-Fänger als β -, γ - und δ -Tocopherol. γ -Tocopherol stabilisiert Peroxynitril besser als α -Tocopherol [Lee *et al.*, 2004]. Oxydierte Tocopherole werden durch die reduzierte Form der Ascorbinsäure wieder zu Tocopherol regeneriert. Des Weiteren ist Vitamin C ein wichtiger Radikalfänger im wässrigen Milieu. In biologischen Systemen wird Singulett-Sauerstoff am wirkungsvollsten von β -Carotin und Lycopin inaktiviert, welche auch die Bildung von oxydiertem LDL-Cholesterol hemmen [Elmadfa & Leitzmann, 2004; Lee *et al.*, 2004; Ebermann & Elmadfa, 2008].

2.2.2.2 Vitamin A, Vitamin E und Carotinoide

2.2.2.2.1 Vorkommen und empfohlene Plasmakonzentrationen

Vitamin A kommt in tierischen Lebensmitteln vor (Milch- und Milchprodukten, Eier, Fleisch), wobei insbesondere Leber sehr hohe Konzentrationen aufweist [Ebermann & Elmadfa, 2008]. Eine ausreichende Versorgung ist ab einer Plasmakonzentration von 0,7 $\mu\text{mol/l}$ gewährleistet, die durch die tägliche Aufnahme von ca. 600 μg Retinol gedeckt wird [Sauberlich, 1999].

Carotinoide kommen vor allem in Gemüse und Obst vor [Elmadfa & Leitzmann, 2004]. Eine genauere Auflistung einzelner Carotinoid-Konzentrationen in pflanzlichen Lebensmitteln wird in Tabelle 1 gezeigt [Ebermann & Elmadfa, 2008].

	β -Carotin	α -Carotin	β -Crypto-xanthin	Lycopin	Zeaxanthin/ Lutein
Apfel	27		11		29
Broccoli	361	25			310
Erbse	449	21			247
Grapefruit rot	686	3	6	1419	5
Grünkohl	9226				39550
Gurke	45	11	26		23
Karfiol	8				33
Karotte	8285	3477	125	1	256
Kohlsprosse	450	6			1390
Mangold	3647	45			11000
Marille	1094	19	104		89
Mais gelb	97	63			1355
Mandarine	155	101	407		138
Paprika rot	1624	20	490	308	51
Paprika gelb	120				
Paprika grün	208	21	7		341
Pfirsich	162		67		91
Porree	1000				1900
Rotkraut	90	25			310
Spinat	5626				12198
Tomate	449	101		2573	123
Walnuss	12				9
Wassermelone	303		78	4532	8

Tabelle 1: Durchschnittliche Carotinoid-Konzentrationen in einigen pflanzlichen Lebensmitteln ($\mu\text{g}/100\text{ g}$) [modifiziert nach Ebermann & Elmadfa, 2008]

Die Bioverfügbarkeit der Carotinoide ist nicht allein von der unterschiedlichen Fettabsorption im Organismus abhängig, sondern auch von der Verarbeitung [DACH-Referenzwerte, 2008]. So wird beispielsweise β -Carotin durch den

Verzehr roher Karotten kaum absorbiert, wohingegen der Konsum von gekochten, blanchierten oder entsafteten Karotten eine bessere Absorption gewährleistet, da beim Kochprozess der Carotinoid-Protein-Komplex aufgebrochen wird [Lee *et al.*, 2004; DACH-Referenzwerte, 2008]. Im Vergleich zu frischen Tomaten ist die Resorption von Lycopin aus Tomatensaucen effizienter [Ebermann & Elmadfa, 2008].

Derzeit können keine genauen Angaben bezüglich geeigneter Plasmakonzentrationen von Carotinoiden gegeben werden. Für β -Carotin gelten 0,5 $\mu\text{mol/l}$ als wirkungsvolle Plasmakonzentration, die mit der durchschnittlichen täglichen Aufnahme von 2 bis 3 mg β -Carotin ermöglicht wird [Elmadfa & Leitzmann, 2004]. Biesalski *et al.* sprechen bei einer β -Carotin-Konzentration von mehr als 0,4 $\mu\text{mol/l}$ im Plasma von präventiven Wirkungen bezüglich chronischer Erkrankungen [Biesalski *et al.*, 2004]. Carotinoide, insbesondere α - und β -Carotin, sind wichtige Marker hinsichtlich der Gemüse- und Obstaufnahme [Al-Delaimy *et al.*, 2005; Asgard *et al.*, 2007].

Tocopherole kommen vor allem in Samen, Nüssen und Pflanzenölen vor [Elmadfa & Leitzmann, 2004]. Durchschnittliche Tocopherol-Konzentrationen in pflanzlichen Ölen werden in Tabelle 3 (siehe 2.3.1) gezeigt.

Tocopherol-Plasmakonzentrationen von 12 bis 46 $\mu\text{mol/l}$ gelten als Normalbereiche für Personen im Erwachsenenalter [DACH-Referenzwerte, 2008], wohingegen ein Wert unter 11,6 $\mu\text{mol/l}$ mit einem schlechten Status assoziiert ist [Sauberlich, 1999]. Positive gesundheitliche Wirkungen bezüglich der Prävention ernährungsabhängiger Erkrankungen werden ab einer α -Tocopherol-Konzentration von mehr als 30 $\mu\text{mol/l}$ Plasma angenommen [Biesalski *et al.*, 2004]. Der Tocopherol-Spiegel kann als Indikator für die Aufnahme von Pflanzenölen angesehen werden [Ylönen *et al.*, 2003].

2.2.2.2.2 Diabetesrisiko

Ylönen *et al.* untersuchten in der Botnia Dietary Study, deren Studienkollektiv 81 Männer und 101 Frauen umfasste, den Einfluss von Carotinoiden und Tocopherolen auf den Glucosestoffwechsel in einer diabetischen Risikogruppe.

Es zeigte sich, dass bei den männlichen Teilnehmern die β -Carotin-Konzentration signifikant invers mit einer Insulinresistenz assoziiert war. Bei den Frauen wurde dieses Ergebnis hinsichtlich der Nüchtern-Plasmaglukosekonzentration festgestellt. Im Vergleich zu den Männern waren die α - und β -Carotin-Plasmaspiegel bei den Studienteilnehmerinnen signifikant höher [Ylönen *et al.*, 2003]. In einer schwedischen Studie der Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM) mit 846 Probanden konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer verschlechterten Insulinsensitivität, gemessen mittels HOMA-IS (homeostasis model assessment of insulin sensitivity), und einer reduzierten Serumkonzentration an β -Carotin bzw. α -Tocopherol festgestellt werden [Ärnlöv *et al.*, 2009].

Während eines 9-jährigen Beobachtungszeitraumes kamen Akbaraly *et al.* in der Vascular Ageing Study mit 1.389 gesunden, älteren Teilnehmern zu dem Ergebnis, dass Probanden mit höheren Basis-Plasmakonzentrationen an Carotinoiden ein niedrigeres Risiko für Dysglykämie, unabhängig von anderen begünstigenden Risikofaktoren, aufweisen [Akbaraly *et al.*, 2008].

Mayer-Davis *et al.* konnten in der Insulin Resistance Atherosclerosis Study (n = 895) feststellen, dass ein Anstieg der α -Tocopherol-Konzentration im Plasma eine signifikant protektive Wirkung auf die Diabetesinzidenz hat. Dieser Effekt konnte nur bei Studienteilnehmern ohne α -Tocopherol-Supplementation beobachtet werden [Mayer-Davis *et al.*, 2002].

Im Rahmen der Women's Health Study wurde bei Frauen über 45 Jahren, während eines 11-jährigen Beobachtungszeitraumes, kein Zusammenhang zwischen der Carotinoid-Konzentration im Plasma (Baseline) und dem Diabetesrisiko gefunden [Wang *et al.*, 2006].

Einige Studien weisen darauf hin, dass die Aufnahme von Antioxidantien einen wichtigen Beitrag hinsichtlich der Prävention von Typ-II-Diabetes leistet. Dennoch sind weitere Studien notwendig, um diese Ergebnisse zu unterstreichen und endgültige Aussagen zu definieren [Montonen *et al.*, 2004].

2.2.2.2.3 Plasmakonzentrationen bei Typ-II-Diabetiker im Vergleich zu Gesunden

In einer Studie von Polidori et al. wurden die Plasmakonzentrationen von Vitamin A, Vitamin E und Carotinoiden mittels HPLC bei Typ-II-Diabetikern untersucht. Das Kollektiv umfasste 72 Diabetiker ($75,7 \pm 0,8$ Jahre; NIDDM) und 75 diabetesfreie Personen in der Kontrollgruppe ($77,2 \pm 1,2$ Jahre). Typ-II-Diabetiker hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedrigere Plasmakonzentrationen lipophiler Antioxidantien (siehe Tabelle 2).

Parameter	Typ-II-Diabetiker (n=72)	Kontrollgruppe (n=75)
α -Tocopherol	$18,6 \pm 1,2$	$26,8 \pm 1,1$
Retinol	$1,75 \pm 0,03$	$2,56 \pm 0,04$
α -Carotin	$0,026 \pm 0,015$	$0,06 \pm 0,05$
β -Carotin	$0,18 \pm 0,09$	$0,58 \pm 0,3$
Lutein	$0,11 \pm 0,007$	$0,32 \pm 0,05$
Lycopin	$0,11 \pm 0,045$	$0,75 \pm 0,25$
β -Cryptoxanthin	$0,04 \pm 0,019$	$0,32 \pm 0,011$
Zeaxanthin	$0,028 \pm 0,09$	$0,12 \pm 0,035$

Tabelle 2: Plasmakonzentrationen ($\mu\text{mol/l}$) lipophiler Antioxidantien (MW $\pm$ sd) [Polidori et al., 2000]

In der Diabetiker-Gruppe korrelierten β -Carotin, β -Cryptoxanthin, Lycopin und α -Tocopherol signifikant invers mit dem Alter. Bei Diabetikern mit einer schlechten Stoffwechseleinstellung und diabetischen Komplikationen konnten signifikant niedrigere Konzentrationen an α - und β -Carotin, Lycopin und β -Cryptoxanthin festgestellt werden als bei gut eingestellten, komplikationsfreien Diabetikern [Polidori et al., 2000].

Abahusain et al. untersuchten in einer Fall-Kontroll-Studie, bestehend aus 250 Studienteilnehmern (n = 107 Typ-II-Diabetiker; n = 143 gesunde Personen in der Kontrollgruppe) im Alter von 28-74 Jahren den Status an Vitamin A, E und Carotinoiden im Blutserum. Die Serumkonzentrationen von Retinol, α -Tocopherol und α -Carotin waren in beiden Gruppen etwa gleich. In der Kontrollgruppe konnte im Vergleich zur Diabetesgruppe eine signifikant höhere Serumkonzentration an β -Carotin festgestellt werden [Abahusain et al., 1999].

In einer australischen Querschnittsstudie mit 1.597 Teilnehmern wurde die Serumkonzentration von α -Carotin, β -Carotin, β -Cryptoxanthin,

Lutein/Zeaxanthin und Lycopin bei 1.145 Probanden mit normaler Glucosetoleranz, 320 Probanden mit gestörter Glucosetoleranz (IGT) und 132 Typ-II-Diabetikern gemessen. Coyne et al. kamen zu dem Ergebnis, dass eine inverse Assoziation zwischen den Nüchtern-Insulinkonzentrationen, den Glucosekonzentrationen zwei Stunden nach dem Essen und den Carotinoid-Konzentrationen, unterteilt in Quintilen, besteht. Des Weiteren konnte eine negative Korrelation zwischen den Nüchtern-Blutglucosekonzentrationen und den Quintilen von α - und β -Carotin festgestellt werden. Im Gruppenvergleich nahm die Konzentration der Carotinoide im Serum bezüglich des Gesundheitszustandes signifikant ab (normale Glucosetoleranz > IGT > Typ-II-Diabetes), mit Ausnahme von Lycopin ($P = 0,053$). Bei β -Carotin wurde die stärkste Abnahme beobachtet (0,59 auf 0,50 und 0,42 $\mu\text{mol/l}$) [Coyne et al., 2005].

2.2.2.2.4 Supplementation in der Primärprävention und bei Typ-II-Diabetikern

Song et al. konnten in der Women's Antioxidant Cardiovascular Study, einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Interventionsstudie, keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich einer Supplementierung mit Vitamin C, Vitamin E sowie β -Carotin und dem Diabetesrisiko bei Personen mit einem hohen CVD-Risiko feststellen [Song et al., 2009]. In der ATBC-Study (Alpha-Tocopherol, Beta-Carotin, Cancer Prevention Study), die ein ähnliches Studiendesign wie Song et al. aufweist, konnte weder die Supplementierung mit α -Tocopherol noch die mit β -Carotin das Risiko, an Diabetes zu erkranken, senken. Das Studienkollektiv umfasste u. a. 13.650 männliche Raucher (20 Zigaretten/Tag) zwischen 50-69 Jahren, die täglich 20 mg β -Carotin bzw. β -Carotin und 50 mg α -Tocopherol über 5-8 Jahre einnahmen. [Kataja-Tuomola et al., 2008]. An dieser Stelle sei erwähnt, dass aufgrund der Resultate zweier Interventionsstudien aus den 90iger-Jahren eine β -Carotin-Supplementation (ab 20 mg/Tag) bei starken Rauchern kritisch betrachtet werden sollte, da Hinweise auf lungenkrebsfördernde Wirkungen existieren [Heinonen et al., 1994; Omenn et al., 1996; DGE, 2006]. Das Diabetesrisiko konnte auch durch die Einnahme

von 600 International Units (IU) Vitamin E jeden zweiten Tag im Rahmen der Women's Health Study nicht gesenkt werden [Liu *et al.*, 2006].

Während eines 4-monatigen Beobachtungszeitraumes untersuchten Wang *et al.* den Einfluss einer Vitamin E-Supplementation (100 IU/Tag, 200 IU/Tag, 300 IU/Tag, Placebo) bei chinesischen Frauen (n = 100) mit metabolischem Syndrom. Es konnte eine signifikante Reduktion des Gesamtcholesterols im Plasma durch die Einnahme von 200 bzw. 300 IU/Tag erzielt werden. Allerdings wurde in allen Gruppen eine signifikante Abnahme des HDL-Cholesterols festgestellt. Die Plasma-Malondialdehyd-Konzentration (MDA) und Erythrozyten-Hämolyse wurden sowohl durch die Gabe von 300 bzw. 200 IU/Tag als auch durch 100 IU/Tag signifikant gesenkt, wobei eine Konzentration von 300 IU/Tag die besten Effekte zeigte. Gleichzeitig kam es zu einer Abnahme der Superoxid-Dismutase (SOD) [Wang *et al.*, 2010].

Hinsichtlich der Sekundärprävention konnte durch die Gabe von 200 IU Vitamin E/Tag in einer dreifachblinden, placebo-kontrollierten Studie, die ein Kollektiv von 100 Typ-II-Diabetikern (NIDDM) umfasste, kein signifikanter Einfluss auf Nüchtern-Blutglucose, Serum-Insulin, Blutlipide und HbA_{1c}-Wert während einer 27-wöchigen Interventionsphase festgestellt werden. Die Serum-Tocopherol-Konzentration stieg in der Interventionsgruppe von $10,2 \pm 3,6 \mu\text{mol/l}$ auf $16,5 \pm 2,8 \mu\text{mol/l}$ an [Boshtam *et al.*, 2005].

Ebenso zeigen die Studienergebnisse der HOPE-Study (n = 3.654 Typ-II-Diabetiker), dass eine tägliche Supplementierung mit 400 IU Vitamin E über 4,5 Jahre diabetische Folgeerkrankungen wie CVD und Nephropathie nicht beeinflusst [Lonn *et al.*, 2002]. Economides *et al.* beobachteten in einer 12-monatigen Interventionsstudie mit 32-Typ-I- und 57 Typ-II-Diabetikern keine positiven Wirkungen von 1800 IU Vitamin E/Tag in Form von Kapseln. Im Vergleich zur Placebogruppe (485 mg Sojabohnenöl/Tag) wurde durch die hohe Vitamin E-Gabe eine signifikante Verschlechterung bei einigen Messwerten, die das vaskuläre System betreffen (systolischer Blutdruck, FMD (flow-mediated dilation), NID (nitroglycerin-induced dilation)), festgestellt [Economides *et al.*, 2005].

Anhand der derzeit vorliegenden Studienergebnisse hat eine Supplementierung mit Vitamin E weder einen Einfluss auf das Diabetesrisiko noch auf spätere diabetische Folgeerkrankungen [Lonn *et al.*, 2002; Mayer-Davis *et al.*, 2002]. Dass durch eine Supplementation von antioxidativ wirkenden Vitaminen keine Risikoreduktion hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen erzielt wird, gilt derzeit als überzeugend [Pereira & Franz, 2008].

2.2.2.2.5 CVD-Risiko bei Typ-II-Diabetikern

Jang *et al.* untersuchten in einer Studie mit 120 männlichen koreanischen Teilnehmern, ob bei gesunden Männern, Männern mit CVD und Männern mit CVD und Diabetes Unterschiede bezüglich der Konzentrationen an Antioxidantien im Serum zu finden sind. Die Cryptoxanthin- und β -Carotin-Konzentration war bei den CVD-Patienten mit Diabetes niedriger als in der Kontroll- und CVD-Gruppe, jedoch waren diese Ergebnisse nicht signifikant. Es konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Serumkonzentrationen an Retinol, α -Carotin sowie α - und γ -Tocopherol im Gruppenvergleich festgestellt werden. Bei den CVD-Patienten mit Diabetes war die Lycopin-Konzentration (Lipid-korrigiert) signifikant am geringsten [Jang *et al.*, 2001].

Im Rahmen der Women's Health Study konnte bei Frauen ein Zusammenhang zwischen einer höheren Lycopin-Konzentration im Plasma und einem reduzierten CVD-Risiko festgestellt werden [Sesso *et al.*, 2004]. In einer prospektiven Querschnittsstudie (Bruneck Study) wurde der Einfluss von Carotinoiden, Retinol und Tocopherol auf das Atheroskleroserisiko bei 392 männlichen und weiblichen Teilnehmern im Alter von 45-65 Jahren untersucht. D'Odorico *et al.* kamen dabei zu dem Ergebnis, dass hohe Plasmakonzentrationen an α - und β -Carotin signifikant mit einem geringeren Atheroskleroserisiko assoziiert sind. Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Retinol- und Tocopherol-Plasmaspiegel und Atherosklerose beobachtet werden [D'Odorico *et al.*, 2000].

Von Seiten der ADA wird empfohlen, dass Diabetiker mit hohem CVD-Risiko aus präventiver Sicht eine Ernährung mit viel Gemüse, Obst, Vollkornprodukten

und Nüssen bevorzugen sollten [ADA, 2008]. Darüber hinaus werden durch den sogenannten „Verdrängungseffekt“ tierische durch pflanzliche Lebensmittel ersetzt, was eine hohe Nährstoffdichte mit sich bringt [Bechthold, 2007].

2.2.2.3 Vitamin K

2.2.2.3.1 Vorkommen und empfohlene Plasmakonzentrationen

Hohe Mengen an Phyllochinon (Vitamin K₁) kommen in grünem Gemüse vor. Des Weiteren sind Früchte, andere Gemüsesorten, Getreide, Pflanzenöle, Milch- und Milchprodukte, Eier und Muskelfleisch gute Vitamin K-Quellen. Ob das im menschlichen Darm bakteriell synthetisierte K₂ zur Bedarfsdeckung beiträgt, muss noch geklärt werden [Elmadfa & Leitzmann, 2004; DACH-Referenzwerte, 2008]. Im Plasma werden K₁-Werte von 0,44-2,22 nmol/l mittels HPLC-Bestimmung als Normalwerte angesehen [Elmadfa & Leitzmann, 2004]. Im Wiener Ernährungsbericht von 2004 wurde bei älteren Menschen die Phyllochinon-Konzentration im Serum $\geq 0,38$ nmol/l als normal eingestuft [Elmadfa *et al.*, 2004]. Dieser Wert im Plasma galt auch in einer Studie von Fabian *et al.* bei Personen im Alter von 70-90 Jahren als adäquat [Fabian *et al.*, 2011].

2.2.2.3.2 Diabetesrisiko

Aufgrund einiger Studienergebnisse gibt es Hinweise darauf, dass Vitamin K die Insulinresistenz positiv beeinflusst.

Im Tierversuch konnte bei Ratten durch eine Vitamin K-arme Diät eine höhere Glucosekonzentration und verzögerte Insulinantwort im Vergleich zu einer Vitamin K-reichen Diät festgestellt werden [Sakamoto *et al.*, 1999].

Beulens *et al.* kamen in einer prospektiven Kohortenstudie mit 38.094 niederländischen Frauen und Männern im Alter von 20-70 Jahren zu dem Ergebnis, dass die Zufuhr an Phyllochinon ($P = 0,08$) und Menachinon ($P = 0,038$), ermittelt durch Food Frequency Questionnaire (FFQ), mit einem reduzierten Diabetesrisiko assoziiert ist [Beulens *et al.*, 2010]. Im Rahmen der Framingham Offspring Study wurde eine höhere Phyllochinon-Aufnahme aus

der Nahrung (FFQ) mit einer signifikant höheren Insulinsensitivität (Messung: $ISI_{0,120}$ (insulin sensitivity index), 2-h post-OGTT) sowie einem verbesserten glykämischen Status (Messung: 2-h post-OGTT) bei Männern und Frauen ($n = 2.719$) im Alter von 26-81 Jahren beobachtet. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Phyllochinon-Zufuhr und Nüchtern-Glucosekonzentrationen bzw. HbA_{1c} gefunden werden. Yoshida et al. wiesen darauf hin, dass grünes Blattgemüse neben Vitamin K auch andere Nahrungskomponenten beinhaltet, deren Wirkung eine Verbesserung der Insulinsensitivität mit sich bringen kann [Yoshida et al., 2008a].

Während einer 36-monatigen, randomisierten, placebo-kontrollierten Interventionsstudie ($n = 355$; Alter = 60-80 Jahre) wurde durch eine Supplementation mit 500 μg K_1 /Tag die Insulinresistenz bei den männlichen Teilnehmern in der Interventionsgruppe signifikant reduziert. Bei den Frauen konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden [Yoshida et al., 2008b]. Shea et al. beobachteten keinen Zusammenhang zwischen dem zirkulierenden, uncarboxylierten Osteocalcin im Serum und einer Insulinresistenz (HOMA-IR = homeostasis model assessment of insulin resistance) bei 348 älteren Teilnehmern. Eine hohe Serumkonzentration des carboxylierten Osteocalcins zu Studienbeginn wurde signifikant mit einer geringeren Insulinresistenz assoziiert [Shea et al., 2009a].

2.2.2.3.3 Knochenfrakturen und Osteoporose

Einige Studien weisen darauf hin, dass Typ-II-Diabetiker ein höheres Risiko zu Knochenfrakturen aufweisen als Personen ohne Diabetes. In einer Kohortenstudie von Lipscombe et al. wurde Diabetes mit einem 20% gesteigerten Risiko zu Hüftfrakturen assoziiert [Lipscombe et al., 2007]. Dieser Zusammenhang konnte im Rahmen der Women's Health Study bei postmenopausalen Frauen sowie bei Teilnehmerinnen der Tromso Study ebenfalls beobachtet werden [Nicodemus & Folsom, 2001; Ahmed et al., 2006]. Ergebnisse einer Studie mit 85 älteren Frauen mit Typ-II-Diabetes, wovon 15 Teilnehmerinnen Osteoporose hatten, zeigten, dass der Wert des

uncarboxylierten Osteocalcins bei den Osteoporose-Patientinnen signifikant höher war. Es konnte aber kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der K₁- und K₂-Serumkonzentrationen zwischen den Teilnehmerinnen mit bzw. ohne Osteoporose gefunden werden. Ein beeinträchtigter Vitamin K-Metabolismus könnte zum Teil durch einen Defekt der γ -Glutamyl-Carboxylierung an der Reduktion des Knochenmineralgehaltes bei Typ-II-Diabetikern beteiligt sein [Horiuchi *et al.*, 2004].

2.2.2.3.4 CVD-Risiko und Entzündungsmarker

Vitamin K-abhängige Proteine und Matrix-GLA-Proteine (MGP) können die vaskuläre Kalzifizierung, ein Risikofaktor für koronare Herzkrankheiten, hemmen [Booth, 2009; Shea *et al.*, 2009b].

In einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Interventionsstudie bekamen ältere Studienteilnehmer während eines 3-jährigen Beobachtungszeitraumes täglich 500 μ g Phyllochinon bzw. ein Multivitaminpräparat ohne Vitamin K₁. In der Interventionsgruppe wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe eine geringere arterielle koronare Kalzifizierung beobachtet. Bei den Teilnehmern der Interventionsgruppe mit bereits bestehender Kalzifizierung konnte diesbezüglich eine um 6% geringere Progression erzielt werden. Die Vitamin K-Supplementierung reduzierte die Entwicklung einer neuen Kalzifizierung nicht. [Shea *et al.*, 2009b]. In der Rotterdam Study, einer prospektiven Beobachtungsstudie, konnte kein Zusammenhang zwischen der Phyllochinon-Aufnahme und koronaren Herzkrankheiten (CHD) oder einer Kalzifizierung beobachtet werden. Eine höhere Zufuhr an Menachinon wurde mit einem geringeren CHD- und Kalzifizierungsrisiko assoziiert [Geleijnse *et al.*, 2004].

Im Rahmen der Framingham Offspring Study wurde der Einfluss von Vitamin K und Vitamin D auf die Inflammation untersucht. Es konnte eine signifikant inverse Assoziation bezüglich der Vitamin K-Plasmakonzentration bzw. der Vitamin K-Aufnahme und inflammatorischen Markern wie Interleukin-6, C-reaktivem Protein, Osteoprotegerin und Isoprostanen im Harn beobachtet

werden. Die Autoren schlussfolgerten, dass Vitamin K einen Einfluss auf die Entwicklung von CVD und Osteoporose hat [Shea *et al.*, 2008].

2.3 Die Bedeutung von Pflanzenölen bei Typ-II-Diabetes

2.3.1 Nahrungsfette und Eicosanoidsynthese

Nahrungsfette sind wichtige Energielieferanten und bestehen zu 98-99% aus Triglyceriden. Aufgrund unterschiedlicher Kettenlängen und Sättigungsgrade weisen Nahrungsfette und deren Fettsäuren verschiedene physikalische, chemische und biologische Funktionen auf, wobei der Einfluss auf die Plasmalipidkonzentration und Eicosanoidsynthese hinsichtlich der Prävention von Krankheiten von besonderer Bedeutung sind. Gegenüber tierischen Fetten haben Pflanzenöle höhere Konzentrationen an unverseifbaren Fettbegleitstoffen (Antioxidantien, fettlösliche Vitamine, Aroma- und Geschmacksstoffe). Hinsichtlich der Anzahl an Doppelbindungen unterscheidet man zwischen gesättigten, einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Während bei gesättigten Fettsäuren (SFA = saturated fatty acids) nur Einfachbindungen vorkommen, bestehen einfach ungesättigte Fettsäuren (MUFA = monounsaturated fatty acids) aus einer und mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA = polyunsaturated fatty acids) aus mehreren Doppelbindungen [Elmadfa & Leitzmann, 2004; DGE, 2006].

Die mehrfach ungesättigten Fettsäuren können in Omega-6-Fettsäuren und Omega-3-Fettsäuren unterteilt werden und leiten sich von der Linolsäure (LA) bzw. der α -Linolensäure (ALA) ab. LA und ALA sind essentiell und müssen mit der Nahrung aufgenommen werden, da der menschliche Organismus diese Fettsäuren nicht selbst synthetisieren kann. Durch die Enzyme Elongase und Desaturase wird LA zur γ -Linolensäure (GLA), Dihomo- γ -Linolensäure (DGLA) und in weiterer Folge zur Arachidonsäure (AA) metabolisiert. Aus der n-3-Fettsäure ALA entstehen durch die Elongase und Desaturase die Eicosapentaensäure (EPA) und die Docosahexaensäure (DHA). Voraussichtlich können nur etwa 8% ALA in EPA und 0,02-4% ALA in DHA umgewandelt

werden, wobei Frauen eine höhere Kapazität für die Synthese von DHA aufweisen als Männer. Aus der AA und der EPA entstehen durch die Enzyme Cyclooxygenase (CO) und 5-Lipoxygenase (5-LO) Eicosanoide (Prostaglandine, Prostazykline, Thromboxane, Leukotriene). Zu den Eicosanoiden der AA gehören die Prostanoiden der 2er-Serie und die Leukotriene der 4er-Serie. Aus der EPA werden die Prostanoiden der 3er-Serie und Leukotriene der 5er-Serie gebildet (siehe Abbildung 3) [Lunn & Theobald, 2006; De Caterina *et al.*, 2007].

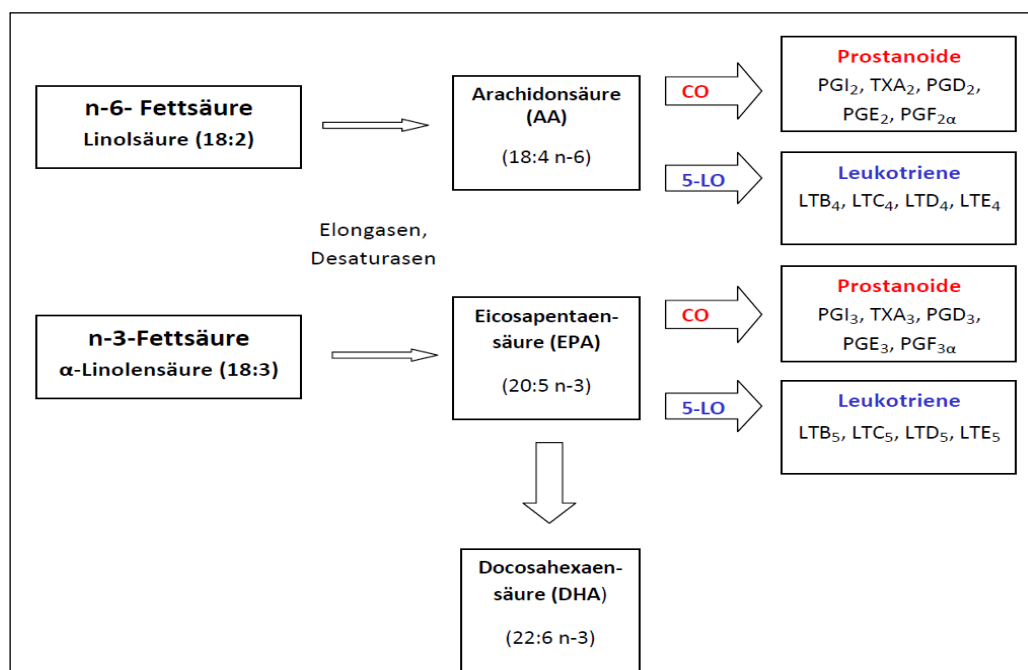


Abbildung 3: PUFA-Biosynthese und Eicosanoidsynthese [modifiziert nach De Caterina et al., 2007]

Thromboxane der 3er-Serie wirken weniger proaggregatorisch und vasokonstriktiv (gefäßverengend) als jene der 2er-Serie. Die Prostazykline sind die Gegenspieler der Thromboxane, hemmen die Thrombozytenaggregation und wirken vasodilatorisch (gefäßerweiternd). Leukotriene haben eine proinflammatorische und vasokonstriktive Wirkung, die bei den Leukotrienen der 5er-Reihe schwächer ausfällt als bei der 4er-Reihe. LTB₄ wirkt chemotaktisch. Da aus der Omega-3-Fettsäure EPA ein schwächer wirkendes Thromboxan entsteht, können mehr Prostazykline gebildet werden. Darüber hinaus werden

durch die Aufnahme von n-3-Fettsäuren inflammatorische Prozesse gesenkt [Biesalski, 2004; De Caterina *et al.*, 2007].

Pflanzenöle sind reich an mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Hohe Mengen an n-6-Fettsäuren kommen im Soja-, Sonnenblumen-, Maiskeim- und Distelöl vor, während Lein- und Rapsöl hohe Konzentrationen an n-3-Fettsäuren aufweisen [Russo, 2009]. Walnussöl besitzt sowohl hohe Mengen an LA, als auch an ALA. Ein günstiges Fettsäure-Verhältnis von n-6 zu n-3 ist insbesondere im Rapsöl zu finden. Im Olivenöl überwiegt die Ölsäure (MUFA) mit durchschnittlich 73% [Foster *et al.*, 2009]. Neben Pflanzenölen sind Nüsse und Samen gute Quellen für einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren [Rise'rus *et al.*, 2009]. Eine Übersicht über den Fettsäuregehalt unterschiedlicher Pflanzenöle ist in Tabelle 3 dargestellt [Souci *et al.*, 2004]

Pflanzenöl	Ölsäure	Linolsäure	α -Linolensäure	Gesamttocopherol
Erdnussöl	53700	21600	0-1300	16
Leinöl	18200	13900	54200	54
Maiskeimöl	25800	55300	930	106
Olivenöl	69400	8280	855	13
Rapsöl	52600	22300	9150	65
Distelöl	10400	75100	470	48
Sesamöl	40300	42700	0-1900	29
Sojaöl	18900	53100	7700	108
Sonnenblumenöl	19900	63000	500	66
Walnussöl	18300	55100	12900	32
Weizenkeimöl	13500	55700	7800	244

Tabelle 3: Durchschnittlicher MUFA-, PUFA- und Gesamttocopherol-Gehalt verschiedener Pflanzenöle (mg/100 g) [modifiziert nach Souci *et al.*, 2004]

Samenfette mit höheren Mengen ALA und LA sind empfindlich gegenüber Sauerstoff und Strahlung, was zur Peroxidation führen kann. Hierbei ist der Schutz durch Antioxidantien von Bedeutung [Ebermann & Elmadfa, 2008].

Die Verbesserung der Fettqualität sollte ein wichtiger Teil der Diabetesprävention sein, da der Ersatz von tierischen Fetten durch nicht-hydrierte Pflanzenöle, die einen hohen Gehalt an MUFA und PUFA aufweisen, die Insulinsensitivität positiv beeinflussen und das Diabetesrisiko vermindern können [Rise'rus *et al.*, 2009].

2.3.2 Pflanzenöle in der Primärprävention

In den letzten Jahren kam es weltweit zu einem erheblichen Anstieg der Zahl an Diabetikern, wodurch die Bedeutung der Diabetesprävention verdeutlicht wird.

Da die Interaktion von primär genetischen und sekundär erworbenen Faktoren für die Entstehung des Typ-II-Diabetes ausschlaggebend ist, spielt die Lebensstilmodifikation hinsichtlich der Primärprävention eine bedeutende Rolle [ADA, 2008]. In einigen Studien wurde der Einfluss der Nahrungsfette auf die Entstehung des Typ-II-Diabetes untersucht.

In der Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC-Study), einer prospektiven Kohortenstudie mit 2.909 Studienteilnehmern, konnten Wang et al. einen Zusammenhang zwischen einem hohen Anteil an SFA im Plasma und einer Zunahme des Diabetesrisikos feststellen [Wang et al., 2003]. Laut der Health Professionals Follow-Up Study, an der 42.504 Männer teilnahmen, waren sowohl die Aufnahme des Gesamtfettes als auch die SFA-Aufnahme signifikant mit dem Diabetesrisiko assoziiert, wobei nach der Adjustierung für den BMI dieser Zusammenhang nicht mehr signifikant war [Van Dam et al., 2002]. In Bezug auf die Gesamtfettaufnahme konnte in der Finnish Diabetes Prevention Study ebenfalls eine Beziehung, hinsichtlich einer geringeren Zufuhr und einem reduzierten Risiko an Diabetes zu erkranken, beobachtet werden [Lindström et al., 2006]. Die Melbourne Collaborative Cohort Study kam zu dem Ergebnis, dass die SFA-Aufnahme invers mit dem Diabetesrisiko assoziiert ist [Hodge et al., 2007]. Laaksonen et al. konnten keinen signifikanten Zusammenhang hinsichtlich höherer SFA-Konzentrationen im Blut und einer erhöhten Diabetesinzidenz feststellen [Laaksonen et al., 2002]. Im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie der Iowa Women's Health Study wurde ebenfalls keine Assoziation zwischen der SFA-Aufnahme und der Erkrankungshäufigkeit an Diabetes beobachtet [Meyer et al., 2001]. In den beiden letzteren Studien wird der Verzehr von Pflanzenölen hinsichtlich der Diabetesprävention durch den Ersatz der SFA durch PUFA empfohlen [Meyer et al., 2001; Laaksonen et al., 2002].

Eine Assoziation hinsichtlich eines reduzierten Diabetesrisikos und einer erhöhten Pflanzenöl- sowie PUFA-Aufnahme wurde in der US Nurses' Health

Study eruiert [Salmeron *et al.*, 2001]. Harding *et al.* kamen in der EPIC-Kohortenstudie zu dem Ergebnis, dass ein höheres Verhältnis von PUFA zu SFA die Wahrscheinlichkeit an Diabetes zu erkranken minimiert, allerdings war dieses Resultat nach Adjustierung für BMI und waist-hip Ratio nicht mehr signifikant [Harding *et al.*, 2004]. In der ARIC-Kohortenstudie konnte in dem 9-jährigen Beobachtungszeitraum kein signifikanter Zusammenhang zwischen der PUFA-Konzentration im Plasma und dem Diabetesrisiko beobachtet werden [Wang *et al.*, 2003].

Hinsichtlich der Beziehung zwischen MUFA und der Diabetesinzidenz wurden in den oben genannten Studien keine signifikanten Ergebnisse erzielt [Meyer *et al.*, 2001; Salmeron *et al.*, 2001; Laaksonen *et al.*, 2002; Van Dam *et al.*, 2002; Wang *et al.*, 2003].

Esmailzadeh & Azadbakht untersuchten in einer Querschnittsstudie bei iranischen Frauen den Einfluss von verschiedenen hydrogenierten (HVO) und nicht hydrogenierten (non-HVO) Pflanzenölen auf die Insulinresistenz und das metabolische Syndrom. Dadurch konnte festgestellt werden, dass eine höhere Aufnahme von hydrogenierten Pflanzenölen mit einem erhöhten Risiko einer Insulinresistenz und des metabolischen Syndroms assoziiert ist. [Esmailzadeh & Azadbakht, 2008] Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Diabetesprävalenz und dem Verzehr verschiedener Pflanzenöle (HVO und non-HVO) beobachtet [Esmailzadeh & Azadbakht, 2008; Esmailzadeh & Azadbakht, 2011].

Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse dieser Studien lassen sich keine eindeutigen Rückschlüsse in Bezug auf die Aufnahme von Gesamtfett, SFA, MUFA und PUFA und dem Diabetesrisiko ziehen, obwohl es möglich ist, dass durch den Ersatz von SFA durch PUFA in der Nahrung positive präventive Wirkungen erzielt werden können. Die erhöhte Aufnahme von PUFA wird in diesem Zusammenhang ebenfalls als positiv eingestuft, wohingegen die Evidenz für die fehlende Beziehung zwischen dem erhöhten Diabetesrisiko und einer erhöhten Zufuhr von Gesamtfett, SFA und MUFA als wahrscheinlich angesehen werden [DGE, 2006].

2.3.3 Pflanzenöle in der Sekundärprävention

In einer Metaanalyse von Huxley et al. wurden 37 prospektive Kohortenstudien zum Thema koronare Herzkrankheiten und Diabetes zusammengefasst. Die Rate an tödlichen koronaren Herzkrankheiten ist bei Diabetikern höher als bei nicht-Diabetikern, wobei innerhalb der Diabetiker das Risiko für Frauen um 50% höher ist als für Männer [Huxley et al., 2006].

In der Nurses' Health Study, einer prospektiven Kohortenstudie, an der 5.672 Frauen mit Typ-II-Diabetes teilnahmen, wurde eine höhere SFA- und Cholesterol-Aufnahme signifikant mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. Die Gesamtfettaufnahme hatte keinen Einfluss auf das CVD-Risiko. Ein Austausch von SFA mit Kohlenhydraten oder MUFA konnte mit einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert werden, wobei durch den Ersatz von SFA durch MUFA eine höhere Risikoreduktion beobachtet wurde. Höhere MUFA- und PUFA-Aufnahmen reduzierten das CVD-Risiko nicht. Ein signifikantes Ergebnis konnte bezüglich einer erhöhten Zufuhr von Pflanzenölen und einem niedrigeren CVD-Risiko erfasst werden, allerdings wurde diese Beziehung nach der multivariaten Analyse schwächer ($p = 0,05$) [Tanasescu et al., 2004]. Soinio et al. kamen im Rahmen einer finnischen prospektiven Kohortenstudie mit 661 Typ-II-Diabetikern zu dem Ergebnis, dass bei den männlichen Teilnehmern ein niedriges Verhältnis von PUFA zu SFA mit einer Risikozunahme für CHD assoziiert ist [Soinio et al., 2003].

Insulinresistenz ist ein bedeutsamer Risikofaktor hinsichtlich des Typ-II-Diabetes und wird mit metabolischen Auffälligkeiten und kardiovaskulären Gefahren in Zusammenhang gebracht. In einer schwedischen Kohortenstudie mit 815 älteren, männlichen Teilnehmern konnte festgestellt werden, dass die Insulinresistenz einen Einfluss auf koronare Herzkrankheiten hat, unabhängig von herkömmlichen kardiovaskulären Risikofaktoren [Riccardi et al., 2004; Zethelius et al., 2005]. In einer 5-wöchigen, randomisierten Interventionsstudie (Cross-over-Design) bekamen 17 Studienteilnehmer (NIDDM: $n = 6$; nicht-Diabetiker: $n = 11$) eine SFA-reiche bzw. PUFA-reiche Diät, wobei bei keiner

der beiden Diäten signifikante Ergebnisse hinsichtlich einer reduzierten Insulinsensitivität bei Typ-II-Diabetikern festgestellt werden konnten [Summers *et al.*, 2002]. Durch eine Supplementation mit n-3-Fettsäuren wurde in 6 Interventionsstudien keine Verbesserung der Insulinsensitivität bei Typ-II-Diabetikern erzielt [Riccardi *et al.*, 2004].

Norris *et al.* untersuchten in einer 36-wöchigen randomisierten, doppelblinden Interventionsstudie mit Cross-over-Design bei 35 postmenopausalen Typ-II-Diabetikerinnen den Einfluss von 8 g Öl/Tag, in Form von Kapseln, auf BMI und Körperfett. Die Kapseln enthielten entweder konjugierte Linolsäure (CLA) oder Distelöl. Durch die Supplementation mit CLA konnten BMI, Gesamtkörperfett und Körpergewicht signifikant verringert werden, wobei keine Veränderung der mageren Körpermasse festgestellt wurde. Die Einnahme des Distelöls in Form von Kapseln hatte keinen signifikanten Einfluss auf BMI und Gesamtkörperfett, jedoch wurde die viszerale Fettmasse reduziert und die magere Körpermasse erhöht. Des Weiteren konnte durch die Einnahme des Distelöls die Nüchtern-Glucose signifikant verringert und eine signifikante Verbesserung der Insulinsensitivität erzielt werden [Norris *et al.*, 2009].

Die endotheliale Dysfunktion ist ein kritischer Punkt hinsichtlich der Pathogenese der Atherosklerose und deren Komplikationen [Bonetti *et al.*, 2003]. In einer Cross-over-Studie mit 33 Typ-II-Diabetikern wurde der Einfluss einer SFA-reichen bzw. MUFA-reichen Mahlzeit (je zweimal/Woche) auf die Endothelfunktion untersucht. Tentolouris *et al.* kamen dabei zu dem Ergebnis, dass eine MUFA-reiche Mahlzeit (vier Scheiben Weißbrot und 33 g extra natives Olivenöl) keinen Einfluss auf die Endothelfunktion hat, wohingegen die SFA-reiche Mahlzeit (vier Scheiben Weißbrot und 40 g Butter) eine signifikante Verschlechterung (FMD) zeigt [Tentolouris *et al.*, 2008]. In einer randomisierten, doppelblinden, 3-phasigen Cross-over-Studie, an der 18 Typ-II-Diabetiker teilnahmen, wurde der Effekt von drei verschiedenen Test-Menüs, bestehend aus unterschiedlichen Mengen an Distel- und Rapsöl sowie gegebenenfalls ALA-, EPA- und DHA- Anteilen, auf die Endothelfunktion untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die Aufnahme von 50 g Fett durch eine Mahlzeit, hauptsächlich in Form von ungesättigten Fettsäuren, nicht mit einer

verschlechterten Endothelfunktion assoziiert ist. Mahlzeiten mit 3-5 g n-3-Fettsäuren verbessern die postprandiale Lipämie und Endothelfunktion bei Typ-II-Diabetikern mit hohen Nüchtern-Triglyceridwerten signifikant. Die Aufnahme der MUFA-reichen Mahlzeit (Distel- und Rapsöl) alleine hatte keinen signifikanten Einfluss [West *et al.*, 2005]. Laut einer randomisierten, kontrollierten Cross-over-Studie mit 24 Typ-II-Diabetikern verbesserte eine 8-wöchige ad libitum Diät, reich an Walnüssen (56 g/Tag), im Vergleich zu einer ad libitum Diät, ohne Walnüsse, die endothelabhängige Vasodilatation signifikant [Ma *et al.*, 2010].

Perona *et al.* untersuchten in einer Interventionsstudie mit 40 älteren Personen, davon waren 17 Teilnehmer Typ-II-Diabetiker und 23 Teilnehmer gesund, den Einfluss einer 4-wöchigen Diät mit hohen Anteilen an nativem Olivenöl auf Blutdruck und Lipidstoffwechsel. Es konnte eine signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks bei Typ-II-Diabetikern um 7 mmHg und bei gesunden Teilnehmern um 10 mmHg nach 4-wöchiger Intervention festgestellt werden. Ein hoher MUFA-Anteil sowie hohe Anteile an Tocopherolen und Polyphenolen im Öl können zu einer geringeren LDL-Oxidation bei Typ-II-Diabetikern beitragen [Perona *et al.*, 2009].

In der von der DGE im Jahr 2006 publizierten, evidenzbasierten Leitlinie „Fettkonsum und Prävention ernährungsabhängiger Krankheiten“ wurde die bis dahin veröffentlichte Datenlage, hinsichtlich der Sekundärprävention des Typ-II-Diabetes und deren Auswirkung auf kardiovaskuläre Erkrankungen, als unzureichend eingestuft. Dass PUFA, insbesondere n-3-Fettsäuren, keine Auswirkung auf die Insulinsensitivität ausüben, wird als überzeugend angesehen. Ebenso konnten keine unterschiedlichen Wirkungen von MUFA und n-3-Fettsäuren auf die Insulinsensitivität beobachtet werden. Aufgrund des höheren Risikos für koronare Herzkrankheiten nehmen Ernährungsprogramme sowie die Behandlung begleitender Risikofaktoren einen hohen Stellenwert ein und sind in der Sekundärprävention noch bedeutender als in der Primärprävention [DGE, 2006].

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studiendesign

Das EU-Projekt DIAPLANT ist ein Programm zur grenzüberschreitenden Zusammenarbeit zwischen Österreich und der Slowakei („creating the future“) mit dem Ziel, den Einfluss von pflanzlichen Lebensmitteln auf Sekundärerkrankungen von Typ-II-Diabetikern zu untersuchen.

Die DIAPLANT-Studie ist eine epidemiologische, prospektive, randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie, die durch die Ethikkommission der Stadt Wien genehmigt wurde.

3.1.1 Rekrutierung und Gruppeneinteilung

Die Rekrutierung erfolgte durch drei Ärzte im Gesundheitszentrum Wien Süd sowie einer Beilage in der Zeitschrift „Diabetes-Info“ der Österreichischen Diabetikervereinigung (ÖDV) unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 3.1.1.1). Die Interessenten wurden zu Informationsveranstaltungen in das Gesundheitszentrum Wien Süd eingeladen und über die gesundheitsfördernden Wirkungen einer gemüsereichen Ernährung sowie dem Vorteil pflanzlicher Öle gegenüber tierischen Fetten aufgeklärt. Danach wurde die DIAPLANT-Studie vorgestellt und der Studienablauf erklärt.

Nachdem die Probanden die Einverständniserklärung unterzeichneten, erfolgte die randomisierte Zuteilung der StudienteilnehmerInnen in die Interventions- oder Kontrollgruppe (siehe Abbildung 4).

Sowohl die Interventions- als auch die Kontrollgruppe beinhaltete die vier Gesundheitsgruppen (NIDDM, IDDM, IFG, Gesund). Die Probanden der Interventionsgruppe (IG) konsumierten während der 8-wöchigen Interventionsphase 300 g Gemüse und 25 g Pflanzenöl täglich. Teilnehmer der Kontrollgruppe (KG) bekamen während der gesamten Studiendauer keine

Gemüse- und Ölintervention und wurden wie die restlichen Teilnehmer bei der Informationsveranstaltung über den Nutzen einer gesunden Ernährung aufgeklärt.

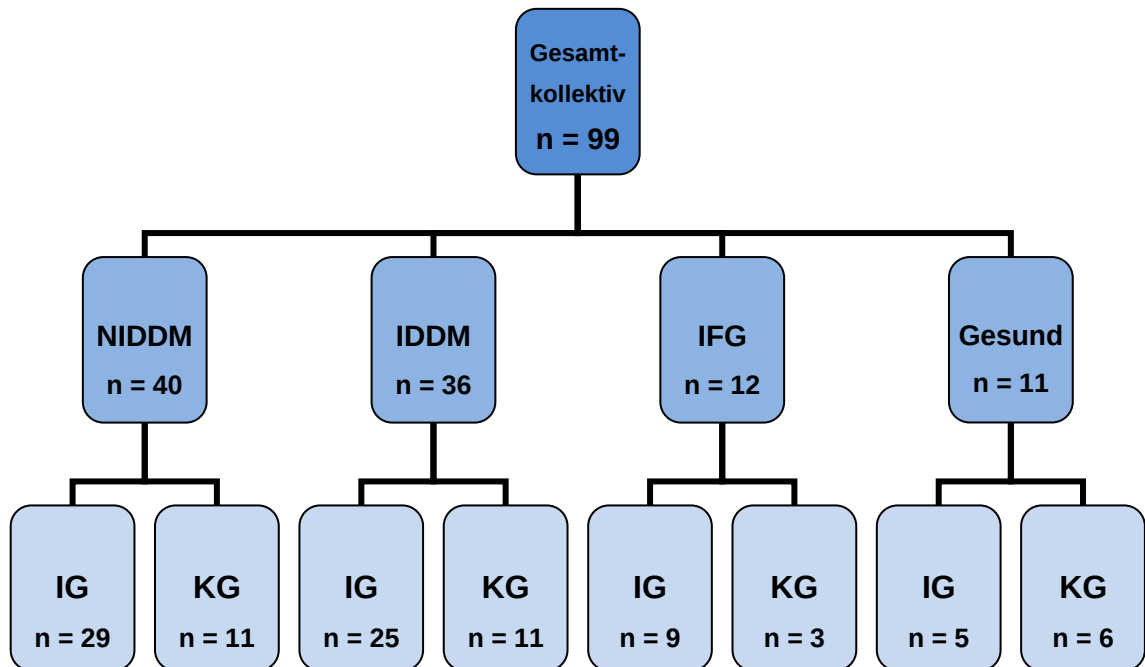


Abbildung 4: Randomisierte Einteilung in die Interventionsgruppe (IG) und Kontrollgruppe (KG). Interventionsgruppe: Gemüse und Pflanzenöl; Kontrollgruppe: Ernährungsinformation

NIDDM:	non insulin dependent diabetes mellitus
IDDM:	insulin dependent diabetes mellitus
IFG:	impaired fasting glucose
Gesund:	kein Diabetes mellitus

Ursprünglich waren nur drei Gesundheitsgruppen (NIDDM, IDDM, Gesund) geplant. Im Laufe der Untersuchungen stellte sich aber heraus, dass einige der vorerst in die Gruppe der Gesunden eingeteilten Probanden erhöhte Nüchtern-Glucosekonzentrationen aufwiesen. Dadurch entstand eine vierte Gruppe (IFG).

3.1.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Männer und Frauen mit Typ-II-Diabetes
 - ✓ 40 – 80 Jahre
 - ✓ Behandlung mit oralen Antidiabetika oder Insulin
- seit mind. 4 Wochen vor Studienbeginn:
 - ✓ gleichbleibende Medikation betreffend Glucose-, Fett- und Harnsäure-STW
 - ✓ gleichbleibende Essgewohnheiten und körperliche Betätigung
 - ✓ konstantes Körpergewicht
- $\text{HbA}_{1c} \leq 9,5 \%$ (Schwankungen $< 10 \%$)
- Gesamtcholesterin $< 300 \text{ mg/dl}$ (mit oder ohne Medikation)
- Serum-Triglyceride $< 500 \text{ mg/dl}$ (mit oder ohne Medikation)
- Kreatinin $< 2,5 \text{ mg/dl}$
- Medikation der Nicht-Insulin-Gruppe: Metformin, DPP-IV-Hemmer, Sulfonylharnstoffe, GLP-1 Mimetika
- Medikation der Insulin-Gruppe: Insulin oder Insulin + Metformin

Ausschlusskriterien

- Typ-I-Diabetiker
- Patienten jünger als 40 und älter als 80 Jahre
- Raucher
- Schwangere und stillende Frauen
- Teilnahme an anderen klinischen Studien
- Neue Medikation oder Änderung der Medikation bzgl. Glucose-, Fett- und Harnsäure-STW 4 Wochen vor Studienbeginn
- Einnahme von Fischölkapseln und anderen Fettsäuren
- Während oder vor Beginn der Studie Absichten zur Änderung
 - ✓ der Ernährungsgewohnheiten, der körperlichen Aktivität
 - ✓ des Körpergewichts
- Kardiovaskuläre Erkrankungen, definiert nach NYHA-Klassifikation $\geq \text{III}$
- Lebererkrankungen (Transaminase-Grenzwert $\geq 2,5$ -fach erhöht)
- Chronische Niereninsuffizienz (Dialysepatient oder Kreatinin $> 2,5 \text{ mg/dl}$)

- Organtransplantationen
- Gastrointestinale Malabsorption (Pankreasinsuffizienz, Steatorrhoe, Kurzdarmsyndrom)
- Systemische Steroide
- Drogen- und Alkoholmissbrauch (≥ 80 g/Tag); Methadoneinnahme während der letzten 2 Jahre
- Krebs, HIV
- Glitazon-Einnahme

3.1.2 Zeitlicher Studienverlauf

Während der gesamten Studiendauer (16 Wochen) gab es insgesamt vier Blutabnahmetermine. An diesen Tagen wurde den nüchternen Probanden Blut abgenommen, eine Urinprobe abgegeben, der Blutdruck gemessen, ein Mundschleimhautabstrich vorgenommen sowie anthropometrische Messungen durchgeführt. Des Weiteren erfolgte an jedem Blutabnahmetermin ein persönliches Gespräch mit dem Probanden sowie die Abgaben von FFQ (Food Frequency Questionnaire), QLQ (Quality of Life Questionnaire) und den 24-h-Ernährungsprotokollen. Die Typ-II-Diabetiker (NIDDM, IDDM) gaben ein Blutzuckerprofil ab. Die Studienteilnehmer der IDDM-Gruppe führten darüber hinaus ein Insulinprotokoll.

Zum Zeitpunkt T0 wurden die gesamten Ausgangsdaten erfasst. In der Interventionsgruppe folgte eine 8-wöchige Interventionsphase (aktive Phase), die durch zwei Blutabnahmetermine, nach 4-wöchiger Intervention (T1) sowie nach weiteren 4 Wochen (T2), gekennzeichnet ist. Nach der aktiven Phase begann eine weitere 8-wöchige Phase (T3), in der die Probanden kein Tiefkühlgemüse sowie Pflanzenöl mehr bekamen und zu ihrem ursprünglichen Ernährungsstil wie zu Studienbeginn zurückkehren sollten.

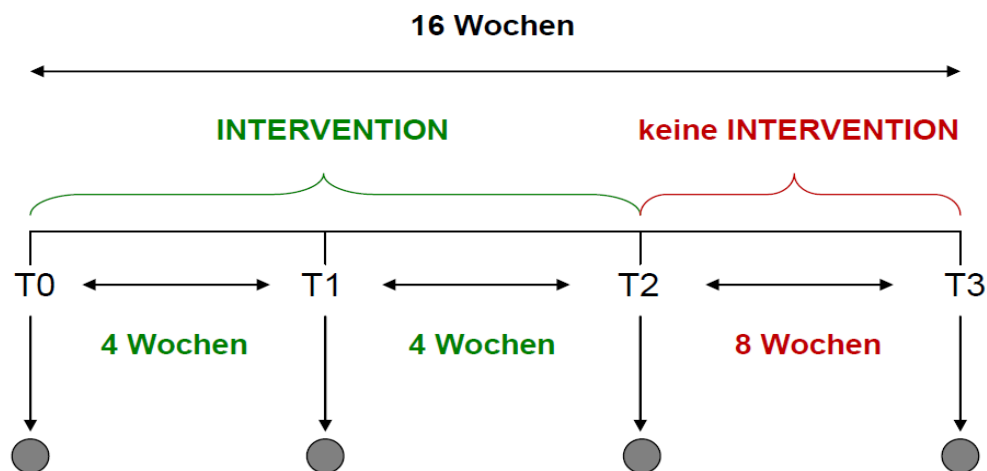


Abbildung 5: Zeitlicher Studienverlauf der Interventionsgruppe

● Blutabnahme, Blutdruckmessung, Urinabgabe, Mundschleimhautabstrich, anthropometrische Messungen, Abgabe FFQ, QLQ, 24-h-Ernährungs-Blutzucker- und Insulinprotokoll

T0: Studienbeginn (vor der Interventionsphase)

T1: nach 4-wöchiger Intervention

T2: nach 8-wöchiger Intervention

T3: 8 Wochen ohne Intervention

3.1.3 Intervention

Während der 8-wöchigen Interventionsphase (aktive Phase) konsumierten die Teilnehmer täglich 300 g Tiefkühlgemüse der Firma Iglo sowie 25 g Pflanzenöl. Die Probanden bekamen ein Gemüse-Kochbuch mit Rezept-Vorschlägen. Die Rezepturen sollten den Probanden als Unterstützung dienen und Möglichkeiten der Speisenvielfalt auf Gemüsebasis aufzeigen. Die vorgeschriebenen 300 g Tiefkühlgemüse/Tag konnten auf einmal oder über den Tag verteilt verzehrt werden. Des Weiteren führten die Teilnehmer der Interventionsgruppe ein Ernährungstagebuch, um einen Überblick der konsumierten Gemüsemenge zu behalten.

Folgende Tiefkühlprodukte stellte die Firma Iglo zur Verfügung:

Spinat passiert

Blattspinat Zwutschgerl

Cremespinat mit Mini-Rösti

Junge Fisolen

Kochsalat mit Erbsen

Broccoli

Kohlsprossen

Zarte Sojabohnen

Junge Erbsen

Karfiol Broccoli DUO

Buntes Gemüse Trio (Broccoli, Karotten, gelbe Karotten)

Junges Sommergemüse (Babykarotten, Erbsen, Kohlrabi, Erdäpfel, Porree)

Zarte Mischung (Erbsen, Babykarotten, Zuckermais)

Suppengemüse (Karotten, Erdäpfel, Fisolen, Karfiol, Broccoli)

Röstgemüse Korsika (Babykarotten, Broccoli, Karfiol, Spargelfisolen, Zucchini)

Röstgemüse Gärtnerin (Babykarotten, Kohlsprossen, Kohlrabi, Spargelfisolen)

Die Probanden wurden gebeten, diese Produkte im 14-Tage Rhythmus zu verzehren.

Zusammensetzung des Studienöls:

Bei dem Interventionsöl handelte es sich um ein ernährungsphysiologisch hochwertiges Pflanzenöl, das reich an mehrfach ungesättigten Fettsäuren war und hohe Mengen an γ -Tocopherol enthielt. Im Gemüse-Kochbuch wurde den Teilnehmern der richtige Umgang mit dem Interventionsöl noch einmal erklärt. Aufgrund der Fettsäurezusammensetzung sollte das Öl nicht erhitzt, sondern in die bereits verzehrfertigen, gekochten (Gemüsesuppe, Püree, Spinat) bzw. kalten Speisen (Kräuteraufstrich) eingerührt werden. Erfolgte die Öl-Aufnahme durch den Verzehr von Salat, so war es wichtig, dass kein Interventionsöl in der Marinade zurückblieb.

Fettsäure	MW $\pm$ sd
C16:0	7,28 $\pm$ 0,09
C18:0	2,06 $\pm$ 0,07
C18:1 n9c	16,4 $\pm$ 0,99
C18:1 n7c	0,95 $\pm$ 0,03
C18:2 n6c	61,76 $\pm$ 1
C18:3 n3	11,49 $\pm$ 0,43

Tabelle 4: Zusammensetzung des Interventionsöls (MW $\pm$ sd) in % der Gesamt-Fettsäuren

Tocopherolgehalt	MW $\pm$ sd
α -Tocopherol	2,67 $\pm$ 0,14
γ -Tocopherol	32,98 $\pm$ 1,82

Tabelle 5: Tocopherolgehalt des Interventionsöls (MW $\pm$ sd) in mg/100 g Öl

3.2 Probanden

Die Einverständniserklärung wurde von 120 Personen unterzeichnet. Zu Beginn der Studie bestand das DIAPLANT-Kollektiv aus 111 TeilnehmerInnen, wobei 99 ProbandInnen die Studie beendeten. Mangelnde Compliance, Unverträglichkeiten von Interventionsgemüse und Interventionsöl sowie Krankenhausaufenthalte waren für den Ausfall von 10,8% verantwortlich. In Tabelle 6 werden allgemeine Ausgangsdaten des Studienkollektivs (n = 99) gezeigt.

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
	(MW ± sd)	(MW ± sd)
Gesamtkollektiv (n)	68	31
IDDM	25	11
NIDDM	29	11
IFG	9	3
Gesund	5	6
Geschlecht (Männer/Frauen)	29/39	12/19
Alter (Jahren)	65,76 ± 7,29	61,65 ± 6,66
Körpergewicht (kg)	89,38 ± 16,41	90,02 ± 18,98
BMI (kg/m ²)	32,50 ± 5,71	32,21 ± 7,03
Diabetesdauer (Jahren)	12,01 ± 10,81	8,94 ± 9,65
HbA _{1c} (%)	7,23 ± 1,08	7,01 ± 1,05

Tabelle 6: Ausgangsdaten des DIAPLANT-Studienkollektivs

3.3 Blutaufbereitung

Den nüchternen Probanden wurde Blut in mit Litium-Heparin und EDTA beschichteten Röhrchen sowie Serumröhrchen entnommen.

Die Blutentnahmeröhrchen wurden kühl gelagert, anschließend bei 3000 U/min zentrifugiert (10 Minuten), in Eppendorf-Cups pipettiert und mit Stickstoff begast. Bis zur weiteren Untersuchung wurden die Proben bei -80°C tiefgefroren. Die Analysen der fettlöslichen Vitamine und Carotinoide erfolgten in Heparin-Plasma.

3.4 Bestimmung von Vitamin A, Vitamin E und Carotinoiden im Blutplasma

3.4.1 Prinzip der Methode

Die Bestimmung von Vitamin A, Vitamin E (α -Tocopherol, γ -Tocopherol) und der Carotinoide (Lutein, Cryptoxanthin, Lycopin, α -Carotin, β -Carotin) im Blutplasma erfolgte mittels Reversed Phase-HPLC (High Pressure Liquid Chromatography) sowie anschließender UV (Retinol, Carotinoide)- bzw. Fluoreszenz-Detektion (Tocopherole) [modifiziert nach Jakob & Elmadfa, 1995].

3.4.2 Reagenzien

- Ethanol, Merck
- Hexan, Merck
- Acetonitril für HPLC, Merck
- Ammoniumacetat, Merck
- Methanol für HPLC, Merck
- Dichlormethan für HPLC, Merck

3.4.3 Geräte

- Glaseprouvetten mit Deckel
- Mischrad, Stuart Scientific
- Vortex-Rüttler, KA Labortechnik, KS 125 basic
- Zentrifuge, Heraeus Megafuge 40, Thermo Scientific
- Wasserbad, GFL

HPLC: LaChrom Merck Hitachi

- Säule: LiChrospher 100, RP-18 (5 μ m), Merck
- Autosampler L-7250, Hitachi
- Pumpe L-7100, Hitachi
- Säulenöfen L-7300, Hitachi

- Interface D-7000, Hitachi
- Fluoreszenzdetektor: F1050
- UV-Detektor L-7400, Hitachi
- Software: EZChrom Elite, Version 3.2

3.4.4 HPLC-Einstellungen

Mobile Phase:	72% Acetonitril (A) (250 mg Ammoniumacetat in 10 ml Aqua destilliert auflösen und in 1l Acetonitril mischen) 10% Methanol (B) 18% Dichlormethan (C)
Injektionsvolumen:	100 µl
Flow:	0,8 bzw. 1,4 ml/min
Säulentemperatur:	20°C
Wellenlänge:	<u>UV-Detektor (Retinol und Carotinoide):</u> 325 nm 450 nm <u>Fluoreszenz-Detektor (Tocopherole):</u> Excitationswellenlänge (Ex) 295 nm Emissionswellenlänge (Em) 330 nm

Zeit (Minuten)	Laufmittelzusammensetzung	Flow (ml/min)
0	A: 72% B: 10% C: 18%	0,8
10	A: 72% B: 10% C: 18%	0,8
11	A: 72% B: 10% C: 18%	1,4
24	A: 72% B: 10% C: 18%	1,4
25	A: 72% B: 10% C: 18%	0,8

Tabelle 7: Laufmittelzusammenstellung und Flow-Angabe (ml/min) für die Analysen von Vitamin A, Vitamin E und Carotinoiden. A: Acetonitril, B: Methanol, C: Dichlormethan

3.4.5 Durchführung der Bestimmung

1 ml Heparin-Plasma wurde mit 1 ml Ethanol (Proteinfällung) sowie 100 µl Ethyl-Apo-Carotinat + Tocol (Additionslösung) versetzt. Nach der Zugabe von 5 ml Hexan wurden die Glaseprouvetten verschlossen, intensiv gevortext (ca. 3 Minuten), 30 Minuten am Mischrad gemischt und bei 3000 U/min (3 Minuten) zentrifugiert. Für die Analyse der fettlöslichen Vitamine und Carotinoide wurden anschließend 500 µl der oberen Hexanphase mit einer Pipette abgenommen und im Wasserbad (40°C) unter Stickstoff abgedampft. Es folgte die Resuspendierung mit 200 µl mobiler Phase.

3.4.6 Chromatographische Auftrennung

170 µl der gut gevortexten Resuspension wurden in ein Vial mit Inlett pipettiert und anschließend mittels RP-HPLC analysiert. Die chromatographische Auftrennung der Carotinoide (450 nm) und Vitamin A (325 nm) erfolgte durch einen UV-Detektor, die der Tocopherole (Ex: 295 nm; Em: 330 nm) anhand eines Fluoreszenz-Detektors.

3.4.6.1 Chromatogramme

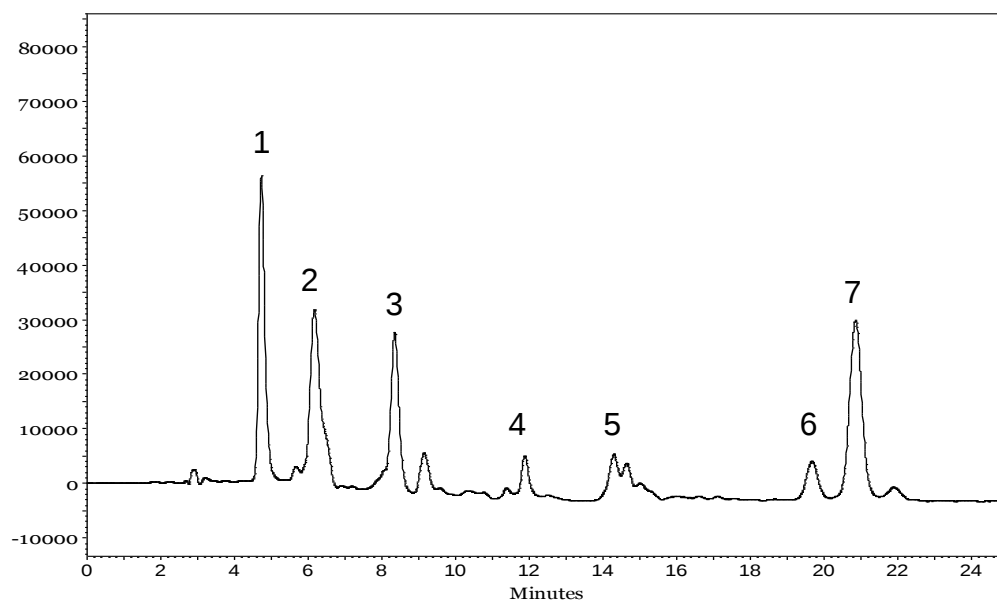


Abbildung 6: HPLC-Auftrennung von Retinol (1), Lutein (2), Ethyl-Apo-Carotinat (3), Cryptoxanthin (4), Lycopin (5), α -Carotin (6), β -Carotin (7)

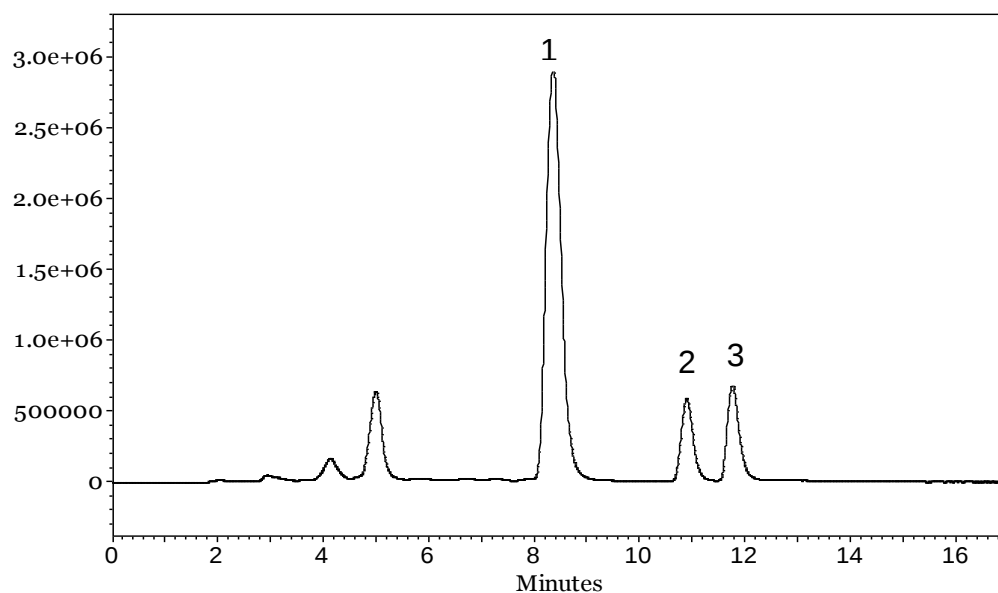


Abbildung 7: HPLC-Auftrennung von Tocol (1), γ -Tocopherol (2), α -Tocopherol (3)

3.4.7 Auswertung

Die Auswertung erfolgte durch 4 Standardlevels mittels linearer Regression (siehe Tabelle 8).

Aufgrund der Probenaufbereitung ergab sich ein Verdünnungsfaktor von 2, der in den gesamten Berechnungen berücksichtigt wurde. Die Konzentrationen wurden von ng/ml in $\mu\text{mol/l}$ umgerechnet.

Parameter	Standard 1 (ng/ml)	Standard 2 (ng/ml)	Standard 3 (ng/ml)	Standard 4 (ng/ml)	R ²
Retinol	400	300	200	100	0,9986
Lutein	266,7	200	133,3	66,7	0,9982
Cryptoxanthin	266,7	133,3	100	66,7	0,9991
Lycopin	266,7	133,3	100	66,7	0,9994
α -Carotin	160	80	40	X	0,9999
β -Carotin	266,7	133,3	100	66,7	0,9998
α -Tocopherol	8000	6000	4000	2000	0,9983
γ -Tocopherol	2666,7	2000	1333,3	666,7	0,9994

Tabelle 8: Standardkonzentrationen (ng/ml) der untersuchten Parameter

Berechnung der Tocopheroläquivalente (TÄ):

$$\text{TÄ} = \alpha\text{-Tocopherol} + 0,25 \times \gamma\text{-Tocopherol}$$

3.4.8 Qualitätssicherung

Die Qualität und Genauigkeit der Methode wurde mit dem Intra- und Inter-VK (Variationskoeffizient) überprüft.

$$\text{VK (\%)} = \text{Standardabweichung (sd)} / \text{Mittelwert (MW)} \times 100$$

Die Ermittlung des Intra-VK erfolgte anhand einer 10er-Bestimmung. Des Weiteren wurden an jedem Analysetag zwei zusätzliche Kontrollproben

analysiert und daraus der Inter-VK berechnet. Der Intra- und Inter-VK (%) der untersuchten Parameter wird in Tabelle 9 gezeigt.

Parameter	Intra-VK (%)	Inter-VK (%)
Retinol	3,99	5,89
Lutein	2,9	6,02
Cryptoxanthin	6,8	7,67
Lycopin	5,68	7,66
α -Carotin	3,31	6,64
β -Carotin	1,93	7,16
α -Tocopherol	2,62	7,8
γ -Tocopherol	3,21	8,1

Tabelle 9: Intra- und Inter-VK (%)

3.5 Bestimmung von Vitamin K₁ (Phyllochinon) im Blutplasma

3.5.1 Prinzip der Methode

Die Bestimmung von Vitamin K₁ (Phyllochinon) erfolgte durch eine C-18 Säule mittels RP-HPLC. Über die nachgeschaltete Zinksäule wurden Naphthochinone zu Hydrochinonen reduziert und anschließend mit einem Fluoreszenzdetektor bestimmt [Jakob & Elmadfa, 1995].

3.5.2 Reagenzien

- Ethanol, Merck
- Hexan, Merck
- Methanol für HPLC, Merck
- Dichlormethan für HPLC, Merck
- Zinkchlorid für HPLC, Riedel-de Haën
- Natriumacetat, wasserfrei, Riedel-de Haën
- Essigsäure 99,8%, Riedel-de Haën
- Phyllochinon, Merck
- 2', 3'-Dihydrophyllochinon, Hoffmann La Roche
- Zinkpulver, Partikelgröße < 45 µm, Merck

Methanolische Zinkchlorid-Lösung:

27,3 g Zinkchlorid + 8,2 g Natriumacetat + 6 g Essigsäure mit Methanol in einem Messkolben auf 100 ml auffüllen und kühl lagern;

3.5.3 Geräte

- Glaseprouvetten mit Deckel
- Mischrad, Stuart Scientific
- Vortex-Rüttler, IKA Labortechnik, KS 125 basic
- Zentrifuge, Heraeus Megafuge 40, Thermo Scientific
- Wasserbad, GFL

HPLC: Dionex

- Säule: ODS-Hypersil, 5 µm, 250 mm x 4,6 mm i. D. Shandon
- Vorsäule: ODS-Hypersil, 5 µm, 20 mm x 4,6 mm i. D. Shandon
- Reduktionssäule:
Edelstahlkartusche wird mit Zinkpulver gestopft; an jedem Ende mit einem Edelstahlsieb, drei Glasfaserfilter, einem Edelstahlsieb, einer Kunststoffdichtung sowie einem Abschlussstopfen verschlossen;
- Autosampler Ultimate 3000, Dionex
- Pumpe L-2130, Hitachi
- Säulenöfen Ultimate 3000, Dionex
- Fluoreszenzdetektor: RF 2000, Dionex
- Software: Chomeleon Dionex, Version 6.80 SR10 Build 2818

3.5.4 HPLC-Einstellungen

Mobile Phase:	90% Methanol
	9,5% Dichlormethan
	0,5% Zinkchlorid
Injektionsvolumen:	100 µl
Flow:	1 ml/min
Säulentemperatur:	20°C
Wellenlänge:	<u>Fluoreszenz-Detektor (Phyllochinon):</u>
	Excitationswellenlänge (Ex) 243 nm
	Emissionswellenlänge (Em) 430 nm

3.5.5 Durchführung der Bestimmung

Die Probenaufbereitung von Vitamin K₁ erfolgte gemeinsam mit der Aufbereitung von Vitamin A, Vitamin E und der Carotinoide (siehe 3.4.5). Vor der Zugabe des organischen Lösungsmittels wurden 100 µl interner Standard (Dihydrophyllochinon) hinzugefügt. Nach der Extraktion wurden für die Phyllochinon-Bestimmung 4 ml der oberen Hexanphase mit einer Pipette

abgenommen und im Wasserbad (40°C) mit Stickstoff abgedampft. Es folgte die Resuspendierung mit 200 µl mobiler Phase.

3.5.6 Chromatographische Auftrennung

150 µl der Resuspension wurden in ein Vial mit Inlett pipettiert und anschließend mittels RP-HPLC analysiert. Die chromatographische Auftrennung erfolgte anhand eines Fluoreszenz-Detektors (Ex: 243 nm; Em: 430 nm).

3.5.6.1 Chromatogramm

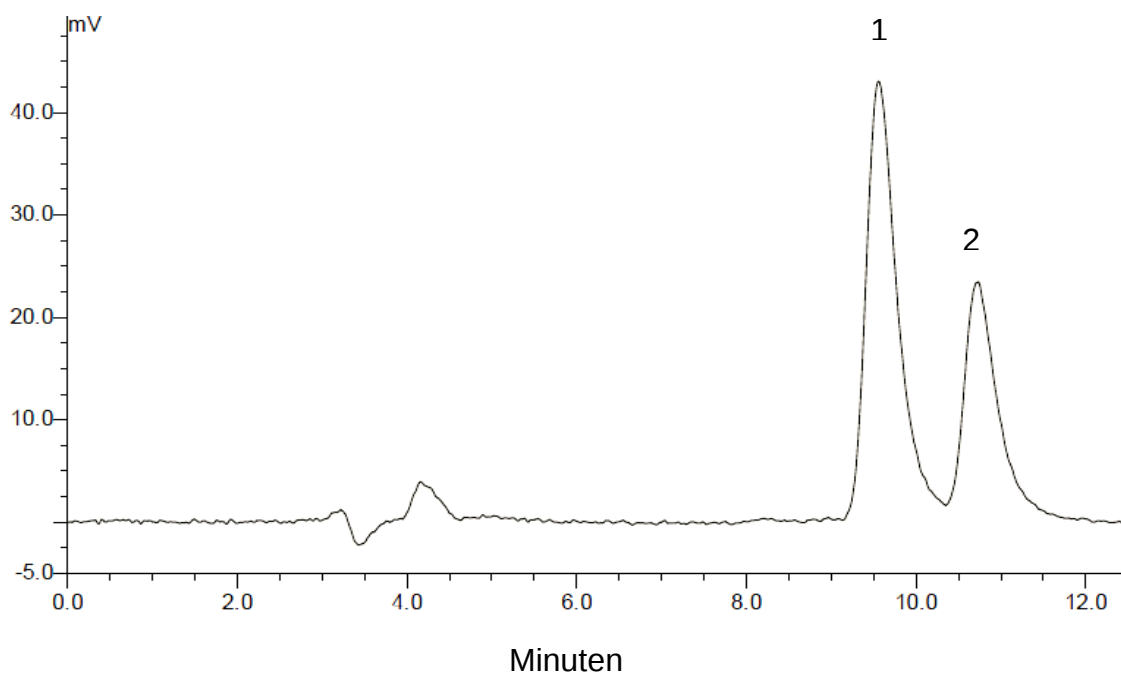


Abbildung 8: HPLC-Auftrennung von Phyllochinon (1) und Dihydrophyllochinon (2)

3.5.7 Auswertung

Die Auswertung der Plasmakonzentrationen erfolgte mit fünf verschiedenen Standardkonzentrationen durch die interne Standardmethode. Bei dieser Methode wurde der Standardprobe Dihydrophyllochinon (bekannte Konzentration) als interner Standard zugefügt. Aufgrund des Peakflächenverhältnisses zwischen Phyllochinon und internem Standard (Dihydrophyllochinon) konnten die im Plasma enthaltenen Vitamin K₁-Konzentrationen ermittelt werden.

Standard	Vitamin K₁ (ng/ml mobile Phase)	Interner Standard (ng/ml mobile Phase)
Standard 1	2	10
Standard 2	5	10
Standard 3	10	10
Standard 4	15	10
Standard 5	20	10

Tabelle 10: Standardkonzentrationen für die Vitamin K₁-Bestimmung

3.5.8 Qualitätssicherung

Die Qualität und Genauigkeit der Methode wurde mit dem Intra- und Inter-VK überprüft.

Die Ermittlung des Intra-VKs erfolgte anhand einer 10er-Bestimmung. Des Weiteren wurden an jedem Analysetag zwei zusätzliche Kontrollproben analysiert und daraus der Inter-VK berechnet.

Intra-VK: 4,23%

Inter-VK: 9,29%

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS für Windows, Version 17.0 durchgeführt.

Nach der Ausreißerbereinigung wurden die Daten mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung überprüft. Für die T0-Vergleiche (Unterschiede (T0) zwischen Männer/Frauen, Interventionsgruppe/Kontrollgruppe, Einnahme/nicht Einnahme von Multivitaminpräparaten) wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Bei nicht normalverteilten Daten diente der U-Test als Alternative. Der Vergleich von mehr als zwei Gruppen (Unterschied zwischen NIDDM – IDDM – IFG – Gesund) erfolgte mit der einfaktoriellen ANOVA, wobei der Kruskal-Wallis H Test (Daten nicht normalverteilt und/oder Varianzhomogenität nicht gegeben) alternativ verwendet wurde. Veränderungen im Studienverlauf (Unterschied zwischen T0 – T1 – T2 bzw. T0 – T3) wurden durch die Varianzanalyse mit Messwiederholung überprüft. Bei nicht normalverteilten Residuen wurden die Daten logarithmiert.

Signifikanzniveaus:

*	P < 0,05	signifikant
**	P < 0,001	hoch signifikant

4 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

4.1 Fettlösliche Vitamine (A, E, K₁) und Carotinoide

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der im Zuge dieser Diplomarbeit analysierten Parameter gezeigt und gleich anschließend einzeln diskutiert, wobei die Diskussion von α - und γ -Tocopherol sowie der Tocopheroläquivalente (TÄ) gemeinsam erfolgt.

Die Bezeichnung der einzelnen Studienzeitpunkte erfolgt in Kurzform (T0, T1, T2, T3) und wurde im Kapitel 3.1.2 erklärt.

Plasmakonzentrationen (MW $\pm$ sd) werden mit Ausnahme von Vitamin K₁ (nmol/l) in μ mol/l angegeben.

Einen allgemeinen Überblick, der im Gemüse durchschnittlich enthaltenen Carotinoid-Konzentrationen, bietet die im Literaturteil gezeigte Tabelle 1 (siehe 2.2.2.2.1).

Abschließend wird der Effekt der Intervention auf die Plasmakonzentrationen der einzelnen Parameter zusammengefasst.

4.1.2 Vitamin A (Retinol)

4.1.2.1 Retinol-Konzentration zu Studienbeginn

Die Retinol-Konzentration betrug zu Studienbeginn im Gesamtkollektiv durchschnittlich $3,45 \pm 0,98 \mu\text{mol/l}$ und bewegte sich in einem Bereich von $0,73$ - $7,17 \mu\text{mol/l}$. Durch eine Aufteilung in die jeweiligen Behandlungsgruppen ergaben sich mittlere Plasmawerte von $3,43 \pm 0,99 \mu\text{mol/l}$ in der Interventionsgruppe sowie $3,49 \pm 0,97 \mu\text{mol/l}$ in der Kontrollgruppe.

Ebenso konnten zwischen Männern ($3,51 \pm 0,99 \mu\text{mol/l}$) und Frauen ($3,41 \pm 0,98 \mu\text{mol/l}$) keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Vitamin A-Versorgung festgestellt werden. Zu Studienbeginn waren alle Probanden

ausreichend mit Retinol versorgt, da vom gesamten Kollektiv der untere Grenzwert von 0,7 $\mu\text{mol/l}$ Plasma erreicht wurde (siehe Abbildung 9). Ab diesem Konzentrationsbereich wird von einer adäquaten Versorgungslage gesprochen [Sauberlich, 1999].

Eine Supplementation mit Multivitaminpräparaten konnte nicht mit einem höheren Vitamin A-Status assoziiert werden ($P = 0,666$).

Vergleicht man die einzelnen Gesundheitsgruppen untereinander, so konnten Personen mit NIDDM ($3,79 \pm 0,97 \mu\text{mol/l}$) den höchsten Retinol-Status vorweisen, der im Vergleich zum gesunden Kollektiv ($2,9 \pm 1,07 \mu\text{mol/l}$) signifikant höher war ($P = 0,039$). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen NIDDM, IDDM ($3,25 \pm 0,81 \mu\text{mol/l}$) und IFG ($3,4 \pm 1,13 \mu\text{mol/l}$).

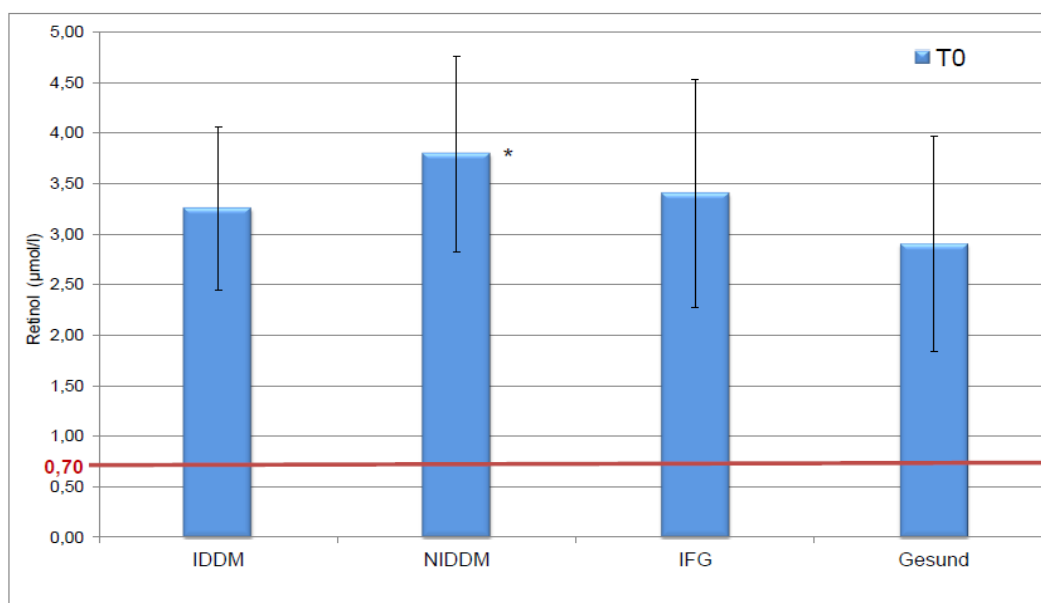


Abbildung 9: Retinol-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der einzelnen Gesundheitsgruppen (NIDDM, IDDM, IFG, Gesund) zum Zeitpunkt T0 im Gesamtkollektiv. * $P < 0,05$, Unterschied zwischen NIDDM - Gesund

4.1.2.2 Retinol-Konzentration im Studienverlauf

Während des Beobachtungszeitraumes konnten sowohl in der Interventionsgruppe ($P = 0,09$) als auch in der Kontrollgruppe ($P = 0,172$) keine

signifikante Veränderung hinsichtlich der Retinol-Konzentration festgestellt werden.

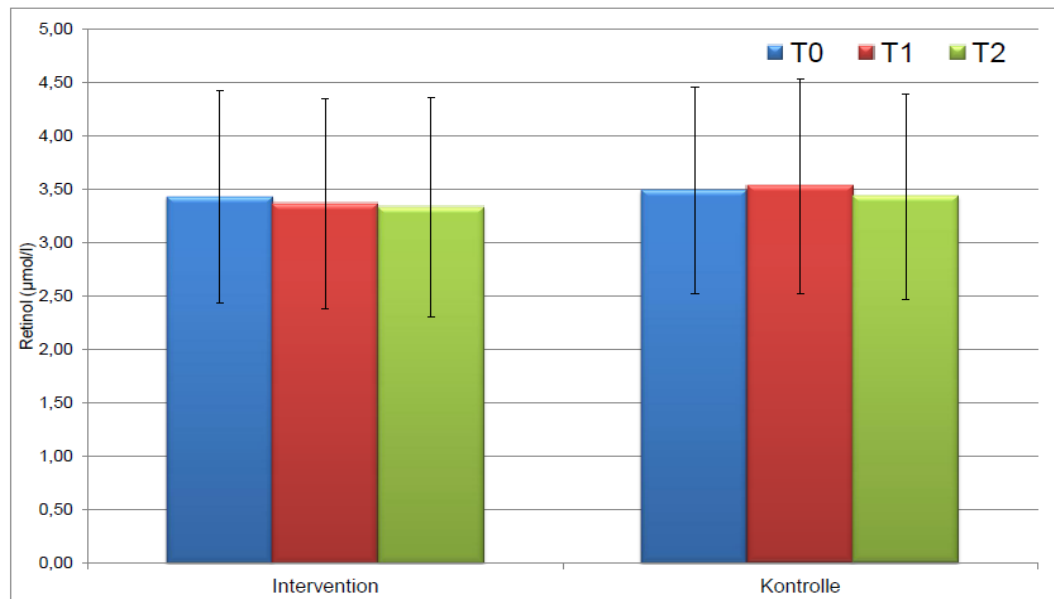


Abbildung 10: Retinol-Plasmakonzentration (µmol/l) in der Interventions- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T0, T1 und T2

In allen Gesundheitsgruppen blieb die Retinol-Konzentration während der Intervention konstant ($P = 0,8$), wobei innerhalb des Beobachtungszeitraumes T0 auf T2 eine leichte Abnahme von Vitamin A in der Interventionsgruppe beobachtet werden konnte ($P = 0,13$). Ebenso wurden in der Kontrollgruppe ($P = 0,17$) diesbezüglich keine signifikanten Veränderungen gemessen.

	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
IDDM	3,19 ± 0,74	3,08 ± 0,75	3,07 ± 0,83	3,39 ± 0,98	3,30 ± 0,96	3,35 ± 0,93
NIDDM	3,79 ± 1,02	3,77 ± 0,95	3,78 ± 1,06	3,82 ± 0,86	3,73 ± 0,82	3,59 ± 0,75
Gesund	2,96 ± 1,36	2,85 ± 1,23	2,69 ± 1,14	2,85 ± 0,88	3,06 ± 0,89	2,89 ± 0,93
IFG	3,21 ± 1,10	3,13 ± 1,20	2,99 ± 0,92	3,98 ± 1,21	4,57 ± 1,53	4,25 ± 1,56

Tabelle 11: Retinol-Plasmakonzentration (µmol/l) der einzelnen Gesundheitsgruppen (IDDM, NIDDM, Gesund, IFG) zum Zeitpunkt T0, T1 und T2 (MW ± sd)

Acht Wochen nach der aktiven Phase (T3) wurden weder in der Interventionsgruppe ($3,33 \pm 0,91 \mu\text{mol/l}$) ($P = 0,152$) noch in der Kontrollgruppe ($3,39 \pm 0,96 \mu\text{mol/l}$) ($P = 0,401$) signifikante Unterschied im Vergleich zu T0 festgestellt.

4.1.2.3 Diskussion

Vergleich man die Ausgangs-Retinol-Werte mit den Ergebnissen anderer Studien, so kann man feststellen, dass Typ-II-Diabetiker in diesem Kollektiv gut mit Vitamin A versorgt waren.

In einer erst kürzlich publizierten Studie konnten 99% der 102 österreichischen Teilnehmer im Alter von 79-90 Jahren eine ausreichende Bedarfsdeckung vorweisen ($2,2 \pm 0,6 \mu\text{mol RÄ/l}$) [Fabian *et al.*, 2011].

Firoozrai *et al.* untersuchten in einer Fall-Kontroll-Studie mit 62 Typ-II-Diabetikern und 32 gesunden Personen in der Kontrollgruppe die Konzentration an Retinol und α -Tocopherol im Plasma mittels HPLC. Die Analysen ergaben in der Diabetiker-Gruppe durchschnittliche Retinol-Werte von $2,06 \pm 0,59 \mu\text{mol/l}$ sowie $1,78 \pm 0,45 \mu\text{mol/l}$ in der Kontrollgruppe [Firoozrai *et al.*, 2006].

In einer Studie von Polidori *et al.* wurde bei den Teilnehmern mit NIDDM ($1,75 \pm 0,03 \mu\text{mol/l}$), welche das gesamte Typ-II-Diabetiker Kollektiv umfassten, im Vergleich zur diabetesfreien Kontrollgruppe ($2,56 \pm 0,04 \mu\text{mol/l}$) eine signifikant niedrigere Vitamin A-Plasmakonzentration festgestellt [Polidori *et al.*, 2000].

Im Gegensatz zu Polidori *et al.* waren die gesunden Teilnehmer der DIAPLANT-Studie nicht besser mit Retinol versorgt als jene mit Typ-II-Diabetes. Zu diesem Ergebnis kamen auch Abahusain *et al.* in einer Fall-Kontroll-Studie [Abahusain *et al.*, 1999].

Laut den Ergebnissen der Bruneck Study ($n = 392$, davon 5,3% weibliche und 4,9% männliche ProbandInnen mit Diabetes mellitus) betrug die durchschnittliche Retinol-Konzentration im Plasma bei den Frauen $2,29 \pm 0,91 \mu\text{mol/l}$ (Alter: $53,9 \pm 5,6$ Jahre) und bei den Männern $2,64 \pm 1,04 \mu\text{mol/l}$ (Alter: $54,1 \pm 5,9$ Jahre). Der Vergleich mit dem DIAPLANT-Kollektiv ergibt, trotz eines

höheren Durchschnittsalters (Frauen: $63,91 \pm 6,78$ Jahre, Männer: $65,41 \pm 8,02$ Jahre), Werte oberhalb dieses Bereiches [D'Odorico *et al.*, 2000].

Daraus lässt sich schließen, dass das gesamte DIAPLANT-Kollektiv sehr gut mit Retinol versorgt war, da die Studienteilnehmer durchschnittlich über den beobachteten Retinol-Werten der oben genannten Studien lagen.

Eine mögliche Erklärung für den höheren Retinol-Status könnte ein hoher Verzehr tierischer Lebensmittel sein [Grune *et al.*, 2010], was durch die im Rahmen der DIAPLANT-Studie mittels FFQ erhobenen Daten bestätigt wurde [Kienreich, 2011] und mit den Ergebnissen von β -Carotin übereinstimmen würde (siehe 4.1.3.2.3). Des Weiteren ist der konstante Retinol-Spiegel während der Intervention auf die gute Versorgung zu Beginn der Studie zurückzuführen.

Da die Umwandlung von β -Carotin zu Vitamin A bei einem guten Retinol-Status abnimmt und tierische durch pflanzliche Produkte verdrängt werden, könnte die leichte, aber nicht signifikante Abnahme der Vitamin A-Konzentration im Plasma während der Intervention eine Erklärung dafür sein [Bechthold, 2007; DACH-Referenzwerte, 2008].

4.1.3 Carotinoide

4.1.3.1 α -Carotin

4.1.3.1.1 α -Carotin-Konzentration zu Studienbeginn

Im untersuchten Gesamtkollektiv betrug die mittlere α -Carotin-Konzentration zu Studienbeginn $0,09 \pm 0,04 \mu\text{mol/l}$. Die Plasmakonzentrationen bewegten sich in einem Bereich von $0,03$ - $0,22 \mu\text{mol/l}$. Eine Aufteilung in die jeweiligen Behandlungsgruppen ergab sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe durchschnittliche Werte von jeweils $0,09 \pm 0,04 \mu\text{mol/l}$.

Ebenso konnten zwischen Männern ($0,08 \pm 0,04 \mu\text{mol/l}$) und Frauen ($0,09 \pm 0,05 \mu\text{mol/l}$) keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Versorgung mit α -Carotin festgestellt werden ($P = 0,176$).

Jene Teilnehmer ($n = 16$) die Multivitaminpräparate einnahmen ($0,11 \pm 0,05 \mu\text{mol/l}$) hatten zu Studienbeginn eine signifikant höhere α -Carotin-Konzentration im Plasma als Probanden ($n = 83$) die nicht supplementierten ($0,08 \pm 0,04 \mu\text{mol/l}$) ($P = 0,026$).

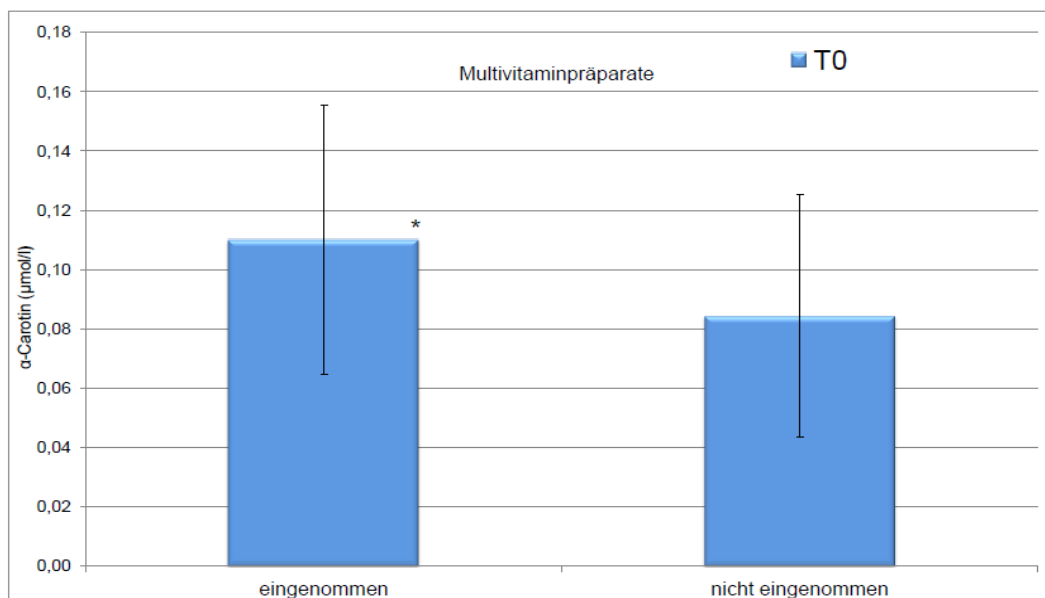


Abbildung 11: α -Carotin-Konzentration ($\mu\text{mol/l}$) bezogen auf die Einnahme/nicht Einnahme von Multivitaminpräparaten zum Zeitpunkt T0 im Gesamtkollektiv. * $P < 0,05$,

Unterschied der Plasmakonzentration zwischen Probanden die Multivitaminpräparat einnahmen/nicht einnahmen

Vergleicht man die einzelnen Gesundheitsgruppen untereinander, so konnten die gesunden Teilnehmer ($0,13 \pm 0,05 \mu\text{mol/l}$) den höchsten α -Carotin-Status vorweisen. Es wurde ein signifikanter Unterschied zwischen NIDDM und Gesunden ($P = 0,001$), IDDM und Gesunden ($P = 0,008$) sowie IFG und NIDDM ($P = 0,012$) festgestellt, wobei die Gruppe der NIDDM ($0,07 \pm 0,04 \mu\text{mol/l}$) am schlechtesten mit α -Carotin versorgt war.

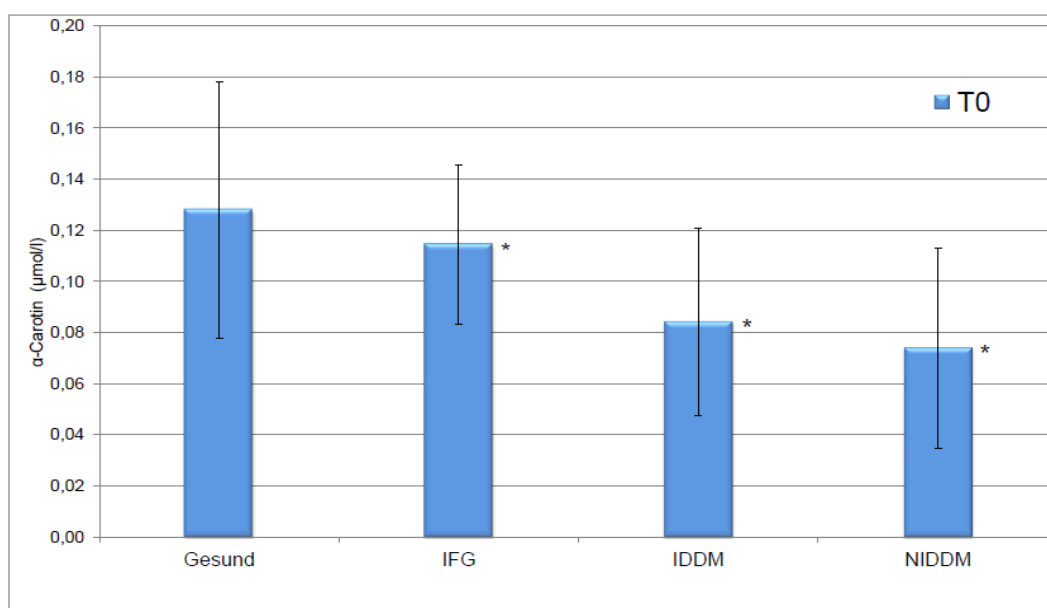


Abbildung 12: α -Carotin-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der einzelnen Gesundheitsgruppen zum Zeitpunkt T0 im Gesamtkollektiv. * $P < 0,05$, Unterschied zwischen NIDDM – Gesund, IDDM – Gesund, IFG – NIDDM

4.1.3.1.2 α -Carotin-Konzentration im Studienverlauf

Während des Beobachtungszeitraumes konnte in der Interventionsgruppe eine signifikanter Veränderung hinsichtlich der α -Carotin-Konzentration festgestellt werden ($P = 0,000$). Dies bezieht sowohl auf den Zeitraum T0 auf T1 ($P = 0,000$) und T0 auf T2 ($P = 0,000$) als auch T1 auf T2 ($P = 0,021$). Betrachtet man dabei die Mittelwerte der Studienteilnehmer, welche eine Öl- und Gemüseintervention bekamen, so kann eine durchschnittliche Steigerung von

0,09 ± 0,04 µmol/l (T0) auf 0,16 ± 0,07 µmol/l (T1) und 0,17 ± 0,08 µmol/l (T2) beobachtet werden, was einer Zunahme um ca. 89% entspricht (T0 auf T2). In der Kontrollgruppe blieb die Plasmakonzentration von T0 auf T2 konstant (P = 0,652).

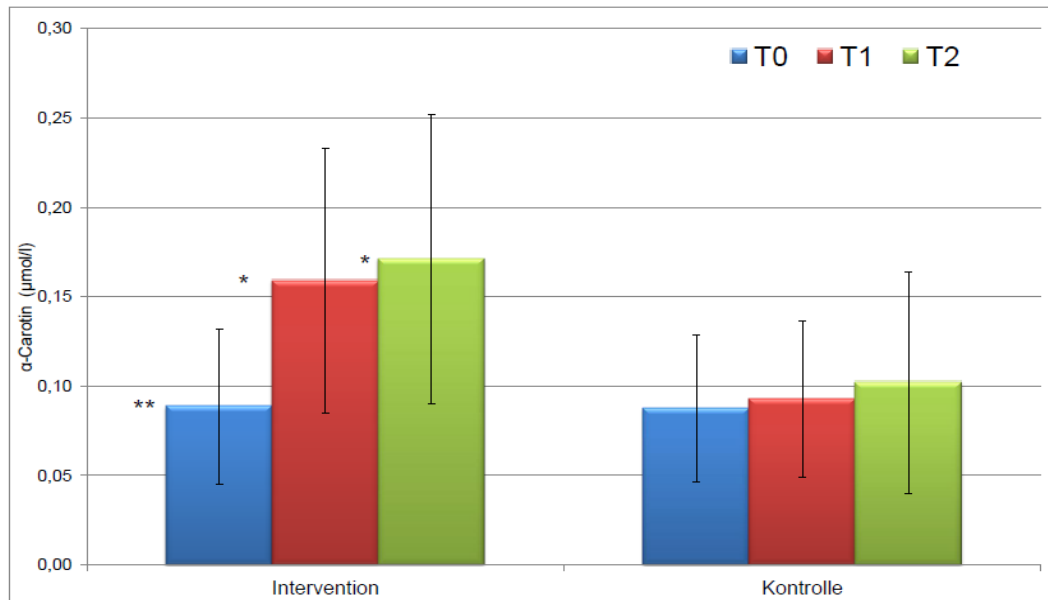


Abbildung 13: α-Carotin-Plasmakonzentration (µmol/l) in der Interventions- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T0, T1 und T2. * P < 0,05, Unterschied zwischen T1 - T2; ** P < 0,001, Unterschied T0 - T1, T0 - T2

Vergleicht man die einzelnen Gesundheitsgruppen untereinander, so wurden signifikant unterschiedliche Entwicklungen (P = 0,000) hinsichtlich der α-Carotin-Konzentration während der Intervention zwischen NIDDM und Gesunden (P = 0,008), NIDDM und IFG (P = 0,001), IDDM und Gesunden (P = 0,006) sowie IDDM und IFG (P = 0,001) festgestellt. Folgende Konzentrationssteigerungen (T0 auf T2) konnten ermittelt werden: IDDM – Steigerung um 56%, NIDDM – Steigerung um 100%, IFG – Steigerung um 108%, Gesund – Steigerung um 133%. Daraus ist ersichtlich, dass die Teilnehmer der IDDM-Gruppe die geringste und das gesunde Kollektiv die höchste Zunahme an α-Carotin vorweisen konnten. Zu allen Zeitpunkten waren die IFG-Gruppe und die gesunden Teilnehmer am besten mit α-Carotin versorgt.

	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
IDDM	0,09 ± 0,04	0,14 ± 0,07	0,14 ± 0,06	0,08 ± 0,04	0,08 ± 0,03	0,10 ± 0,07
NIDDM	0,08 ± 0,04	0,14 ± 0,06	0,16 ± 0,07	0,07 ± 0,03	0,07 ± 0,03	0,07 ± 0,02
Gesund	0,12 ± 0,05	0,23 ± 0,08	0,28 ± 0,09	0,13 ± 0,05	0,15 ± 0,03	0,15 ± 0,08
IFG	0,12 ± 0,03	0,23 ± 0,06	0,25 ± 0,05	0,10 ± 0,01	0,12 ± 0,02	0,11 ± 0,02

Tabelle 12: α -Carotin-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der einzelnen Gesundheitsgruppen (IDDM, NIDDM, Gesund, IFG) zum Zeitpunkt T0, T1 und T2 (MW $\pm$ sd)

Acht Wochen nach der aktiven Phase (T3: $0,11 \pm 0,06 \mu\text{mol/l}$) wurden in der Interventionsgruppe signifikant höhere Plasmakonzentrationen gemessen als zu Studienbeginn (T0: $0,09 \pm 0,04 \mu\text{mol/l}$) ($P = 0,000$). In der Kontrollgruppe konnten keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden ($P = 0,211$).

4.1.3.1.3 Diskussion

Die α -Carotin-Konzentrationen im Plasma des untersuchten Kollektivs sind mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar.

Broekmans et al. untersuchten in einer 4-wöchigen Interventionsstudie den Einfluss von Gemüse und Obst auf den Carotinoid-Plasmaspiegel bei 47 diabetesfreien Männern und Frauen im Alter von 40-60 Jahren. Zu Studienbeginn betrug die durchschnittliche α -Carotin-Konzentration beider Interventionsgruppen (100 g bzw. 750 g Gemüse und Obst/Tag) $0,06 \pm 0,04 \mu\text{mol/l}$ bzw. $0,06 \pm 0,02 \mu\text{mol/l}$ [Broekmans et al., 2000]. In diesem Bereich lagen auch die Serumkonzentrationen gesunder, koreanischer Männer [Jang et al., 2001]. Ähnliche Ausgangswerte wie im DIAPLANT-Kollektiv ($0,09 \pm 0,04 \mu\text{mol/l}$) konnten in einer weiteren Studie mit 54 gesunden Teilnehmern, die in drei Interventionsgruppen eingeteilt wurden, beobachtet werden. Hierbei wurden folgende α -Carotin-Werte im Plasma gemessen: $0,09 \pm 0,02 \mu\text{mol/l}$, $0,08 \pm 0,01 \mu\text{mol/l}$, $0,07 \pm 0,01 \mu\text{mol/l}$ [van het Hof et al., 1999].

Diese Daten sind auch mit den α -Carotin-Konzentrationen von Diabetikern vergleichbar. In einer Fall-Kontroll-Studie von Abahusain et al. betrug die Serumkonzentration der Diabetiker wie auch die der gesunden Kontrollgruppe $0,08 \pm 0,07$ bzw. $\pm 0,08$ $\mu\text{mol/l}$ [Abahusain et al., 1999]. Etwas niedrigere α -Carotin-Werte im Serum konnten Jang et al. bei CVD-Patienten mit Diabetes ($0,05 \pm 0,01$ $\mu\text{mol/l}$) beobachten [Jang et al., 2001]. Wie auch in einer Studie von Polidori et al. waren die diabetesfreien Teilnehmer der DIAPLANT-Studie besser mit α -Carotin versorgt als jene mit Typ-II-Diabetes. Darüber hinaus konnten im DIAPLANT-Kollektiv höhere Plasmakonzentrationen beobachtet werden, was möglicherweise mit einem niedrigeren Durchschnittsalter im Zusammenhang steht [Polidori et al., 2000]. Laut den Ergebnissen der Queensland Study betrugen die durchschnittlichen α -Carotin-Serumkonzentrationen, die mittels HPLC bestimmt wurden, bei Typ-II-Diabetikern etwa $0,1$ $\mu\text{mol/l}$ sowie $0,12$ $\mu\text{mol/l}$ bei Personen mit abnormen Glucosemetabolismus. Des Weiteren zeigen diese Ergebnisse, dass bei den Teilnehmern mit einer Gemüsezufuhr ≤ 1 Portion/Tag bzw. 2-3 Portionen/Tag die mittleren Serumwerte bei $0,08$ bzw. $0,12$ $\mu\text{mol/l}$ lagen [Coyne et al., 2005]. Laut den FFQ-Auswertungen des DIAPLANT-Kollektivs verzehrten 46,5% der Probanden täglich sowie 5,1% mehrmals täglich Gemüse [Kienreich, 2011]. Die Plasmaanalysen ergaben ähnliche α -Carotin-Konzentrationen wie bei Coyne et al..

Sowohl der 4-wöchige als auch 8-wöchige tägliche Konsum von 300 g Gemüse und 25 g Pflanzenöl konnten in der Interventionsgruppe des untersuchten Kollektivs einen signifikanten Anstieg der α -Carotin-Konzentration im Plasma bewirken.

Brevik et al. führten eine Interventionsstudie an 40 gesunden Probanden im Cross-over-Design durch. Nachdem eine Woche kein Gemüse und Obst konsumiert wurde (run-in Phase), bekam Gruppe A 300 g und Gruppe B 750 g Gemüse und Obst/Tag für 2 Wochen. Darauf folgte eine 2-wöchige wash-out und eine 1-wöchige run-in Phase. Danach erhielt Gruppe A 750 g und Gruppe B 300 g Gemüse und Obst/Tag für 2 Wochen.

Durch die 2-wöchige, tägliche Intervention von Gemüse und Obst konnte ein Anstieg der α -Carotin-Konzentration im Plasma um 6,5% (Gruppe A) bzw. 27% (Gruppe B) mittels 300 g sowie Steigerungen um 23% (Gruppe B) bzw. 56% (Gruppe A) mittels 750 g erzielt werden [Brevik *et al.*, 2004].

Eine Zunahme von α -Carotin im Plasma konnte auch in einer Interventionsstudie von Polidori *et al.* mit 112 Studienteilnehmern (gesund bzw. geringe gesundheitliche Beschwerden) im Alter von $53 \pm 9,9$ Jahren durch den Verzehr von Obst und/oder Gemüse festgestellt werden, wobei eine Unterteilung in 3 Gruppen (A: ≥ 5 Portionen/Tag; B: 3-4 Portionen/Tag; C: < 2 Portionen/Tag) erfolgte und die Diät nicht standardisiert war. Es wurde eine Steigerung von $0,12 \pm 0,13 \mu\text{mol/l}$ (T0 = Ausgangswert) auf $0,19 \pm 0,18 \mu\text{mol/l}$ (T1 = 4 Wochen) auf $0,19 \pm 0,17 \mu\text{mol/l}$ (T2 = 8 Wochen) und dann auf $0,18 \pm 0,17 \mu\text{mol/l}$ (T3 = 12 Wochen) beobachtet, was einer Zunahme des α -Carotin-Spiegels um ca. 58% von T0 auf T2 entspricht. Von T1 auf T2 konnte kein weiterer Anstieg erzielt werden [Polidori *et al.*, 2009].

Die Auswertungen der DIAPLANT-Studie ergaben für die Interventionsgruppe eine Steigerung um 89% von T0 auf T2, wobei auch eine signifikante Konzentrationszunahme während des Beobachtungszeitraumes von T1 auf T2 beobachtet wurde. Darüber hinaus konnte bei den gesunden Teilnehmern sowie IFG, die im Vergleich mit der oben genannten Studie ebenfalls Plasmawerte von $0,12 \pm 0,05 \mu\text{mol/l}$ bzw. $0,12 \pm 0,03 \mu\text{mol/l}$ (T0) aufwiesen, eine Zunahme der α -Carotin-Konzentration um 133% sowie 108% gemessen (T0 auf T2) werden. Ebenso wurde in der Gruppe der NIDDM eine Steigerung um 100% erzielt. Der Anstieg der α -Carotin-Konzentration kann auf eine konstante Einnahme von 300 g Gemüse/Tag zurückgeführt werden, da α -Carotin ein Marker für die Menge an aufgenommenen Gemüse ist [Asgard *et al.*, 2007]. Des Weiteren enthalten Karotten, deren reichliches Vorkommen im Interventionsgemüse gewährleistet war, hohe Mengen an α -Carotin (siehe 2.2.2.2.1, Tabelle 1).

Laut den Ergebnissen dieser Studie verbessert die tägliche Zufuhr von 25 g Pflanzenöl sowie 300 g Gemüse mit hohen Anteilen an Karotten die α -Carotin-

Konzentration von gesunden Personen, Typ-II-Diabetikern (IDDM, NIDDM) und Personen mit abnormen Nüchtern-Glucosekonzentrationen (IFG).

4.1.3.2 β -Carotin

4.1.3.2.1 β -Carotin-Konzentration zu Studienbeginn

Die durchschnittliche β -Carotin-Konzentration der gesamten Teilnehmer betrug zu Studienbeginn $0,25 \pm 0,23 \mu\text{mol/l}$ Plasma, wobei eine hohe Schwankungsbreite von $0,002\text{--}1,45 \mu\text{mol/l}$ ermittelt wurde. Es konnten keine signifikanten Unterschiede durch die Aufteilung in Interventions- ($0,25 \pm 0,24 \mu\text{mol/l}$; Mdn = 48,12) und Kontrollgruppe ($0,25 \pm 0,2 \mu\text{mol/l}$; Mdn = 49,33) sowie zwischen Männern ($0,21 \pm 0,2 \mu\text{mol/l}$; Mdn = 42,68) und Frauen ($0,28 \pm 0,25 \mu\text{mol/l}$; Mdn = 52,66) festgestellt werden.

Jene Teilnehmer ($n = 16$) die Multivitaminpräparate einnahmen ($0,38 \pm 0,22 \mu\text{mol/l}$; Mdn. 67,53) hatten zu Studienbeginn eine signifikant höhere β -Carotin-Konzentration im Plasma als Probanden ($n = 83$) die nicht supplementierten ($0,23 \pm 0,23 \mu\text{mol/l}$; Mdn. 44,98) ($P = 0,004$).

Zu Beginn der Studie wurden bei 83,8% der gesamten Studienteilnehmer β -Carotin-Werte unter $0,4 \mu\text{mol/l}$ im Plasma festgestellt. Konzentrationen über diesem Bereich gelten als wirkungsvoll bezüglich der Prävention ernährungsabhängiger Erkrankungen [Biesalski *et al.*, 2004] und konnten von 11,1% der IDDM-Gruppe, 5% der NIDDM-Gruppe, 41,7% der IFG-Gruppe und 45,5% der gesunden Teilnehmer (Interventions- und Kontrollgruppe) erreicht werden (siehe Abbildung 14).

Zwischen den einzelnen Gesundheitsgruppen wurden hinsichtlich der Versorgung mit β -Carotin signifikante Unterschiede festgestellt ($P = 0,001$).

Die Messungen ergaben in der NIDDM-Gruppe signifikant niedrigere Plasmakonzentrationen als in der Gruppe der IFG ($P = 0,003$) bzw. bei gesunden Teilnehmern ($P = 0,016$).

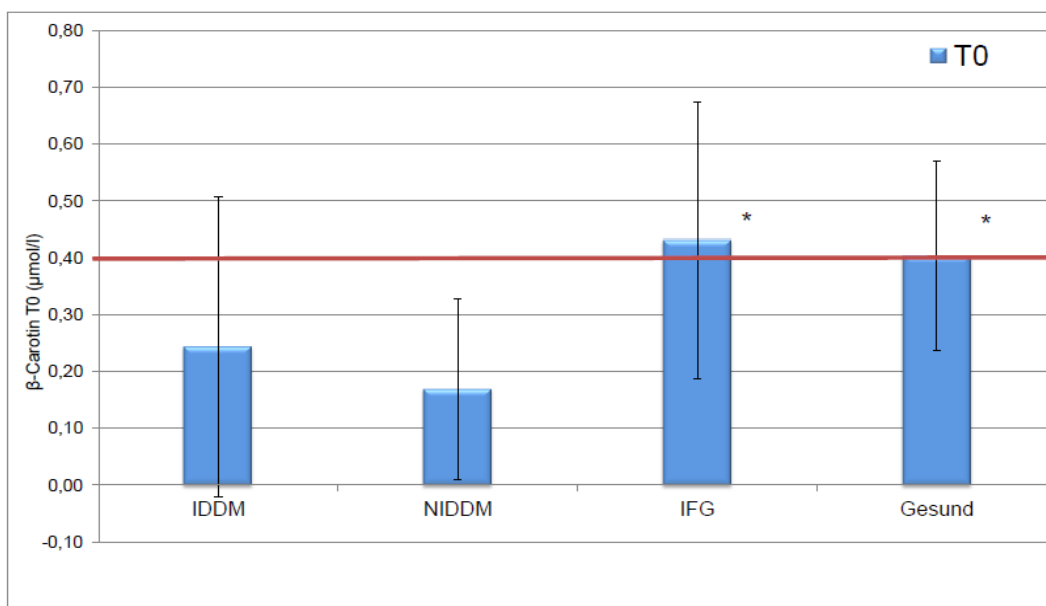


Abbildung 14: β-Carotin-Plasmakonzentration (μmol/l) der einzelnen Gesundheitsgruppen (IDDM, NIDDM, Gesund, IFG) zum Zeitpunkt T0 im Gesamtkollektiv. * $P < 0,05$, Unterschied zwischen IFG – NIDDM, Gesund – NIDDM

4.1.3.2.2 β-Carotin-Konzentration im Studienverlauf

Während des Beobachtungszeitraumes konnte in der Interventionsgruppe ein signifikanter Anstieg hinsichtlich der β-Carotin-Konzentration festgestellt werden ($P = 0,000$). Dies bezieht auf den Zeitraum T0 auf T1 ($P = 0,000$) sowie T0 auf T2 ($P = 0,000$). Betrachtet man dabei das gesamte Kollektiv, welches eine Öl- und Gemüseintervention bekam, so konnte eine durchschnittliche Steigerung von $0,25 \pm 0,24 \mu\text{mol/l}$ (T0) auf $0,38 \pm 0,25 \mu\text{mol/l}$ (T2) beobachtet werden, was einer Zunahme von 52% entspricht. In der Kontrollgruppe wurde zwischen T0 auf T2 ebenfalls ein signifikanter Unterschied festgestellt ($P = 0,001$).

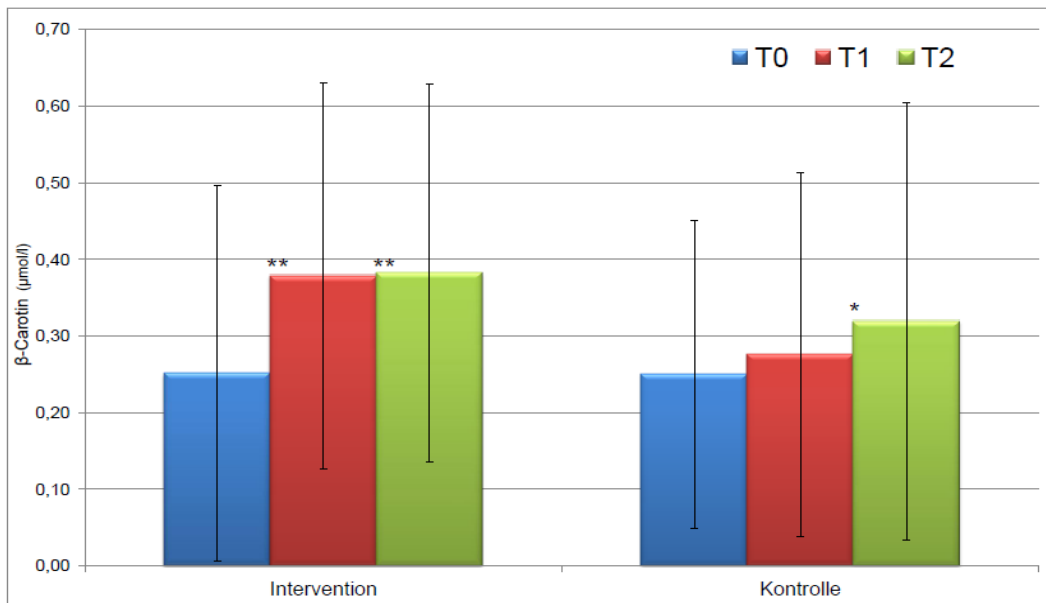


Abbildung 15: β -Carotin-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der Interventions- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T0, T1 und T2. ** $P < 0,001$, Unterschied (Interventionsgruppe) zwischen T0 - T1, T0 - T2; * $P < 0,05$, Unterschied (Kontrollgruppe) zwischen T0 - T2

Nach 8-wöchiger Intervention (T2) wurden von etwa 24% der IDDM- und NIDDM-Gruppe, 100% der IFG-Gruppe sowie 80% der gesunden Teilnehmer eine β -Carotin-Konzentration $\geq 0,4 \mu\text{mol/l}$ erreicht (siehe Abbildung 16).

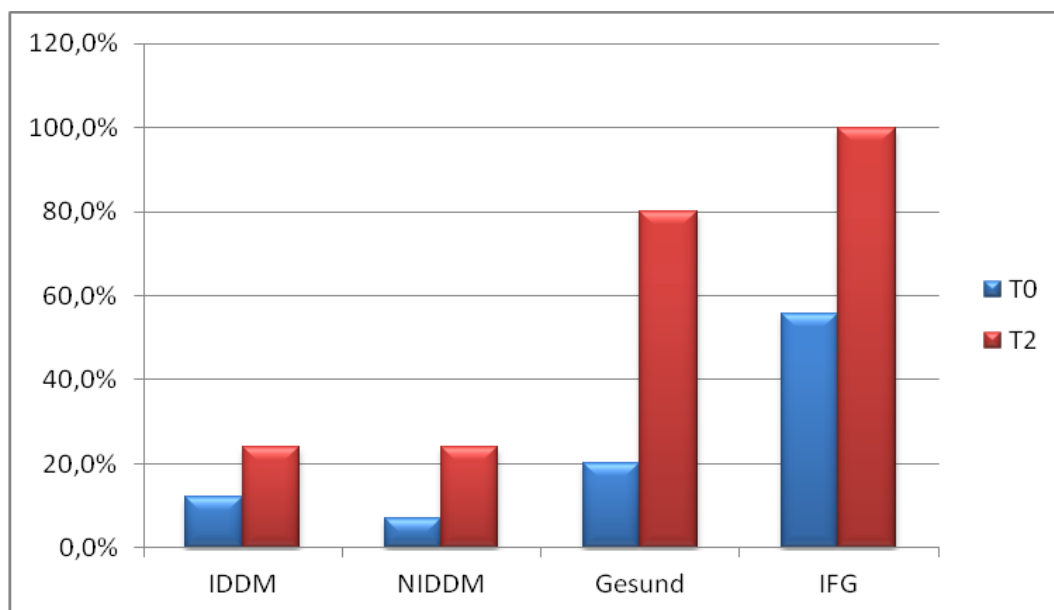


Abbildung 16: Teilnehmer der Interventionsgruppe (%) mit einer β -Carotin-Konzentration im Plasma $\geq 0,4 \mu\text{mol/l}$ zum Zeitpunkt T0 und T2

Vergleicht man die einzelnen Gesundheitsgruppen untereinander, so wurden signifikante Unterschiede ($P = 0,000$) hinsichtlich der β -Carotin-Konzentration während der Intervention zwischen NIDDM und Gesunden ($P = 0,03$), NIDDM und IFG ($P = 0,001$) sowie IDDM und IFG ($P = 0,015$) festgestellt. Folgende Konzentrationssteigerungen (T0 auf T2) konnten ermittelt werden: IDDM – Steigerung um 33%, NIDDM – Steigerung um 67%, IFG – Steigerung um 35%, Gesund – Steigerung um 126%. Daraus ist ersichtlich, dass die Teilnehmer der IDDM- und IFG-Gruppe die geringste und das gesunde Kollektiv die höchste Zunahme an β -Carotin vorweisen konnten. Zu allen Zeitpunkten waren die IFG-Gruppe und die gesunden Teilnehmer am besten mit β -Carotin versorgt.

	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
IDDM	$0,24 \pm 0,28$	$0,34 \pm 0,25$	$0,32 \pm 0,19$	$0,25 \pm 0,24$	$0,22 \pm 0,19$	$0,24 \pm 0,22$
NIDDM	$0,18 \pm 0,18$	$0,30 \pm 0,20$	$0,30 \pm 0,20$	$0,13 \pm 0,07$	$0,16 \pm 0,10$	$0,17 \pm 0,10$
Gesund	$0,31 \pm 0,14$	$0,61 \pm 0,25$	$0,70 \pm 0,23$	$0,50 \pm 0,15$	$0,64 \pm 0,27$	$0,73 \pm 0,31$
IFG	$0,49 \pm 0,26$	$0,63 \pm 0,22$	$0,66 \pm 0,21$	$0,28 \pm 0,08$	$0,32 \pm 0,15$	$0,48 \pm 0,25$

Tabelle 13: β -Carotin-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der einzelnen Gesundheitsgruppen (IDDM, NIDDM, Gesund, IFG) zum Zeitpunkt T0, T1 und T2 (MW $\pm$ sd). Daten nicht normalverteilt, daher wurden die Werte entlogarithmiert

Acht Wochen nach der aktiven Phase (T3) wurden sowohl in der Interventionsgruppe ($0,28 \pm 0,19 \mu\text{mol/l}$) ($P = 0,001$) als auch in der Kontrollgruppe ($0,38 \pm 0,31 \mu\text{mol/l}$) ($P = 0,006$) signifikant höhere Plasmakonzentrationen als zu Beginn der Studie gemessen.

4.1.3.2.3 Diskussion

Die β -Carotin-Plasmakonzentrationen des untersuchten Kollektivs sind mit anderen Studienergebnissen vergleichbar.

In einer Studie von Polidori et al. wurden bei 72 Typ-II-Diabetikern (NIDDM) durchschnittliche β -Carotin-Werte im Plasma von $0,18 \pm 0,09 \mu\text{mol/l}$ gemessen

[Polidori *et al.*, 2000]. Ähnliche Konzentrationen konnten in der NIDDM-Gruppe des untersuchten DIAPLANT-Kollektivs ermittelt werden ($0,17 \pm 0,16 \mu\text{mol/l}$).

Die von Abahusain *et al.* analysierten Serumkonzentrationen von Typ-II-Diabetikern ($0,28 \pm 0,22 \mu\text{mol/l}$) sowie der gesunden Kontrollgruppe ($0,39 \pm 0,28 \mu\text{mol/l}$) sind mit den mittleren Werten der IDDM-Gruppe ($0,24 \pm 0,26 \mu\text{mol/l}$) sowie der gesunden Teilnehmer ($0,4 \pm 0,17 \mu\text{mol/l}$) dieser Studie vergleichbar [Abahusain *et al.*, 1999].

Die im Rahmen der NHANES III beobachteten β -Carotin-Basiskonzentrationen im Plasma lagen bei Personen ohne metabolischem Syndrom bei $0,41 \pm 0,01 \mu\text{mol/l}$ [Ford *et al.*, 2003]. In einer Studie von Broekmans *et al.* mit diabetesfreien Teilnehmern betrug die durchschnittliche Plasmakonzentration beider Interventionsgruppen zu Studienbeginn $0,43 \pm 0,22 \mu\text{mol/l}$ bzw. $0,37 \pm 0,19 \mu\text{mol/l}$ [Broekmans *et al.*, 2000]. Die Ergebnisse der beiden Studien von Ford *et al.* und Broekmans *et al.* liegen im Bereich der ermittelten DIAPLANT-Ausgangskonzentration der gesunden Teilnehmer ($0,4 \pm 0,17 \mu\text{mol/l}$) wie auch der IFG-Gruppe ($0,43 \pm 0,24 \mu\text{mol/l}$).

Weitaus höhere Werte konnten in der Queensland-Study bei Typ-II-Diabetikern und Teilnehmern mit normaler Glucosetoleranz bzw. gestörten Glucosemetabolismus sowie in den Untersuchungen von Polidori *et al.* verzeichnet werden [Coyne *et al.*, 2005; Polidori *et al.*, 2009].

Des Weiteren stellten Ylönen *et al.* in ihren Untersuchungen an Personen mit hohem Diabetesrisiko Plasmakonzentrationen von $0,51 \pm 0,30$ für Männer und $0,73 \pm 0,42$ für Frauen ($P < 0,001$) fest [Ylönen *et al.*, 2003]. In der DIAPLANT-Studie wurden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede beobachtet.

Sowohl die 4-wöchige als auch die 8-wöchige, tägliche Einnahme von 300 g Gemüse und 25 g Pflanzenöl bewirkten in der Interventionsgruppe des untersuchten Kollektivs einen signifikanten Anstieg der β -Carotin-Konzentration im Plasma.

Eine Steigerung konnte auch in einer Interventionsstudie von Polidori *et al.*, bei der die Mehrheit der Probanden gesund war, festgestellt werden. Hierbei kam es durch die Aufnahme von Gemüse und Obst (12 Wochen) zu einer Zunahme der bereits hohen Ausgangskonzentration (T0) von $0,65 \pm 0,45 \mu\text{mol/l}$ auf $0,87$

$\pm 0,64 \mu\text{mol/l}$ (T1) nach 4 Wochen. Nach einer weiteren 4-wöchigen (T2: $0,86 \pm 0,65 \mu\text{mol/l}$) bzw. 8-wöchigen Interventionsphase (T3: $0,85 \pm 0,62$) konnte kein Konzentrationsanstieg beobachtet werden. Dies entspricht einer Steigerung des β -Carotin-Spiegels um ca. 32% von T0 auf T2 [Polidori *et al.*, 2009].

In einer bereits erwähnten Interventionsstudie (siehe 4.1.3.1.3) mit Cross-over-Design bekamen 40 gesunde Personen 300 g bzw. 750 g Gemüse und Obst/Tag. Durch die Aufnahme von 300 g stieg die Plasmakonzentration nach 2 Wochen von $0,34 \pm 0,15 \mu\text{mol/l}$ auf $0,45 \pm 0,24 \mu\text{mol/l}$ (Gruppe A) sowie von $0,51 \pm 0,29 \mu\text{mol/l}$ auf $0,66 \pm 0,25 \mu\text{mol/l}$ (Gruppe B) an, was einer Steigerung um etwa 32% (Gruppe A) bzw. 29% (Gruppe B) entspricht [Brevik *et al.*, 2004].

Die Auswertungen der DIAPLANT-Studie (T0-T2) ergaben für die gesamte Interventionsgruppe eine Erhöhung der Plasmakonzentration um etwa 52%, wobei die höchste Steigerung bei den gesunden Teilnehmern (ca. 126%) sowie in der Gruppe der NIDDM (ca. 67%) festgestellt wurde.

Daraus lässt sich schließen, dass die Teilnehmer der Interventionsgruppe die empfohlenen 300 g Gemüse/Tag verzehrt haben, da β -Carotin als Marker für die Menge an verzehrtem Gemüse gilt [Asgard *et al.*, 2007]. Des Weiteren wies das Tiefkühlgemüse einen hohen Anteil an Karotten und anderen Gemüsesorten mit hohem β -Carotin-Gehalt (Spinat, Erbsen, Broccoli) auf und wurde im gekochten Zustand konsumiert, wodurch eine bessere Absorption gewährleistet ist [Lee *et al.*, 2004; DACH-Referenzwerte, 2008].

Zu Studienbeginn war die Mehrheit der Typ-II-Diabetiker unzureichend mit β -Carotin versorgt. Betrachtet man das gesamte Studienkollektiv, so lagen etwa 84% der Teilnehmer unter $0,4 \mu\text{mol/l}$. Im Vergleich dazu waren die Probanden während der gesamten Studie ausreichend mit Retinol versorgt, was auf einen hohen Verzehr tierischer Produkte und einen geringen Anteil an pflanzlichen Lebensmitteln zu Studienbeginn hindeutet. Ein guter Vitamin A-Status führt dazu, dass die Spaltungsrate von β -Carotin zu Retinol gesenkt wird [DACH-Referenzwerte, 2008].

Laut den Ergebnissen dieser Studie kann die tägliche Zufuhr von 300 g Gemüse und 25 g Pflanzenöl die β -Carotin-Konzentration im Plasma bei Typ-II-

Diabetikern (NIDDM, IDDM), Personen mit abnormen Nüchtern-Glucosekonzentrationen (IFG) und gesunden Personen verbessern.

4.1.3.3 Lutein

4.1.3.3.1 Lutein-Konzentration zu Studienbeginn

Die durchschnittliche Lutein-Konzentration der gesamten Teilnehmer betrug zu Studienbeginn $0,21 \pm 0,15 \mu\text{mol/l}$ Plasma, wobei eine Schwankungsbreite von $0,03\text{-}1,29 \mu\text{mol/l}$ ermittelt wurde. Durch eine Aufteilung in die jeweiligen Behandlungsgruppen ergaben sich mittlere Werte von $0,21 \pm 0,17 \mu\text{mol/l}$ in der Interventionsgruppe bzw. $0,19 \pm 0,09 \mu\text{mol/l}$ in der Kontrollgruppe ($P = 0,396$).

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern ($0,22 \pm 0,19 \mu\text{mol/l}$; Mdn = 50,62) und Frauen ($0,2 \pm 0,1 \mu\text{mol/l}$; Mdn = 49,56) gefunden werden ($P = 0,856$).

Ebenso war die Einnahme von Multivitaminpräparaten nicht mit einem höheren Lutein-Status assoziiert ($P = 0,147$), da Lutein in diesen Präparaten kaum vorkommt.

Vergleicht man im Gesamtkollektiv die einzelnen Gesundheitsgruppen untereinander, so konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, wobei die Gruppe der NIDDM ($0,19 \pm 0,10 \mu\text{mol/l}$) am schlechtesten und die Gruppe der IFG ($0,26 \pm 0,12 \mu\text{mol/l}$) am besten mit Lutein versorgt waren.

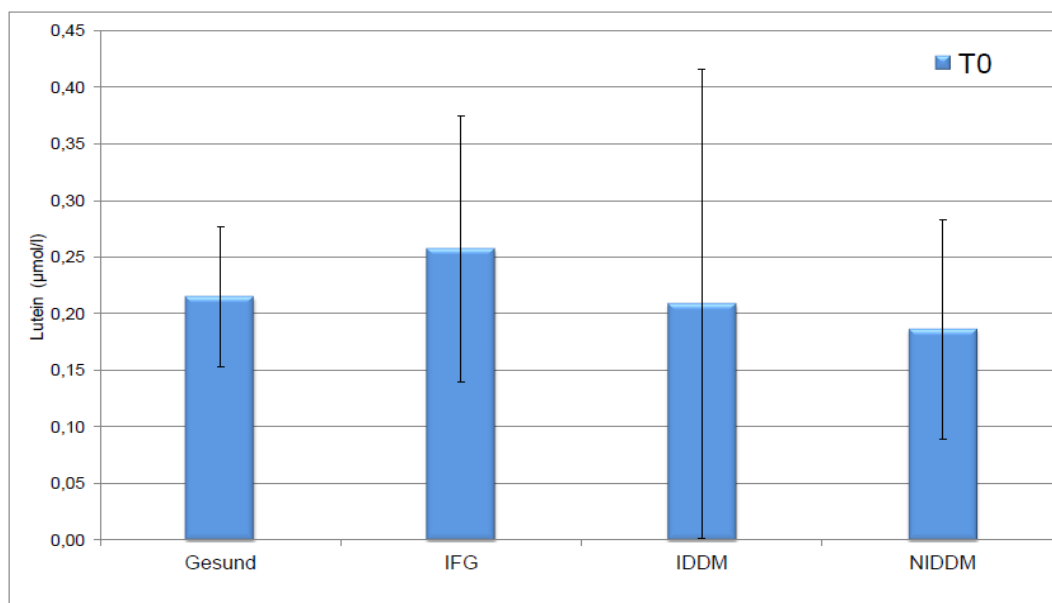


Abbildung 17: Lutein-Plasmakonzentration (µmol/l) der einzelnen Gesundheitsgruppen zum Zeitpunkt T0 im Gesamtkollektiv

4.1.3.3.2 Lutein-Konzentration im Studienverlauf

Während des Beobachtungszeitraumes konnte in der Interventionsgruppe ein signifikanter Anstieg der Lutein-Konzentration festgestellt werden ($P = 0,000$). Dies bezieht sich auf den Zeitraum T0 auf T1 ($P = 0,000$) sowie T0 auf T2 ($P = 0,000$). Betrachtet man dabei das gesamte Kollektiv, welches eine Öl- und Gemüseintervention bekam, so kann eine durchschnittliche Steigerung von $0,21 \pm 0,17 \mu\text{mol/l}$ (T0) auf $0,34 \pm 0,23 \mu\text{mol/l}$ (T2) beobachtet werden, was einer Zunahme von etwa 62% entspricht. Acht Wochen nach der aktiven Phase (T3) sank die Plasmakonzentration auf $0,23 \pm 0,18 \mu\text{mol/l}$. In der Kontrollgruppe wurde im zeitlichen Verlauf (T0 auf T2) keine signifikante Veränderung festgestellt ($P = 0,922$).

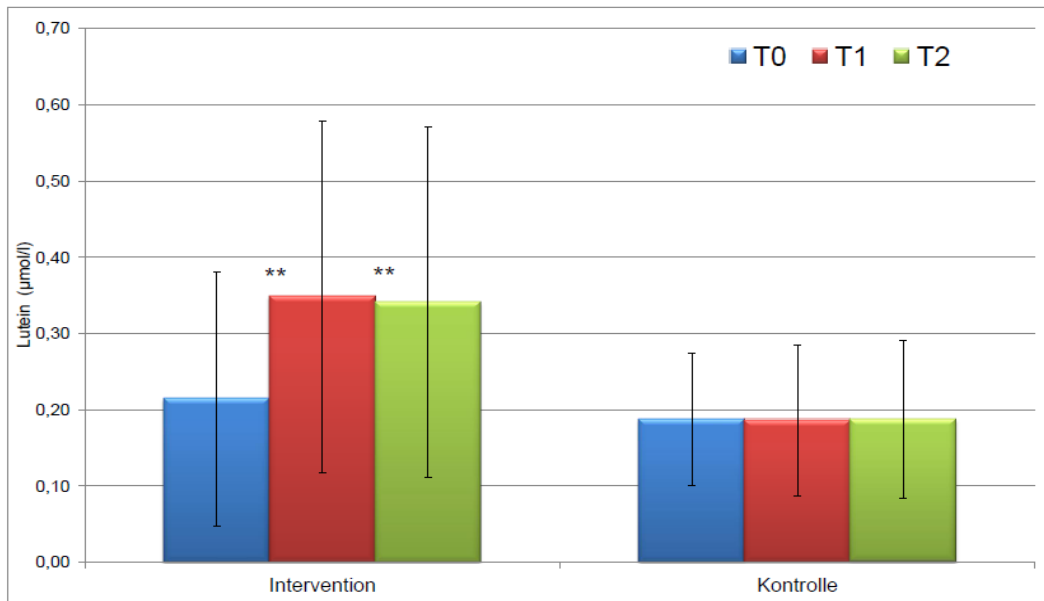


Abbildung 18: Lutein-Plasmakonzentration (µmol/l) in der Interventions- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T0, T1 und T2. ** P < 0,001, Unterschied (Interventionsgruppe) zwischen T0 – T1, T0 – T2

Vergleicht man die einzelnen Gesundheitsgruppen untereinander, so wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Lutein-Konzentration während der Intervention festgestellt. Folgende Konzentrationssteigerungen (T0 auf T2) konnten ermittelt werden: IDDM – Steigerung um 43%, NIDDM – Steigerung um 65%, IFG – Steigerung um 64%, Gesund – Steigerung um 80%. Daraus ist ersichtlich, dass die Teilnehmer der IDDM-Gruppe die geringste und die gesunden Teilnehmer die höchste Zunahme an Lutein vorweisen konnten. Zu allen Zeitpunkten war die IFG-Gruppe am besten mit Lutein versorgt.

	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
IDDM	0,21 ± 0,24	0,33 ± 0,32	0,30 ± 0,30	0,19 ± 0,12	0,18 ± 0,12	0,17 ± 0,11
NIDDM	0,20 ± 0,11	0,33 ± 0,16	0,33 ± 0,18	0,16 ± 0,07	0,17 ± 0,10	0,16 ± 0,08
Gesund	0,20 ± 0,08	0,36 ± 0,19	0,36 ± 0,15	0,23 ± 0,05	0,22 ± 0,07	0,25 ± 0,12
IFG	0,28 ± 0,12	0,45 ± 0,15	0,46 ± 0,18	0,18 ± 0,03	0,21 ± 0,06	0,24 ± 0,08

Tabelle 14: Lutein-Plasmakonzentration (µmol/l) der einzelnen Gesundheitsgruppen (IDDM, NIDDM, Gesund, IFG) zum Zeitpunkt T0, T1 und T2 (MW ± sd). Daten nicht normalverteilt, daher wurden die Werte entlogarithmiert

Acht Wochen nach der aktiven Phase (T3) konnten weder in der Interventionsgruppe ($0,23 \pm 0,18 \mu\text{mol/l}$) ($P = 0,159$) noch in der Kontrollgruppe ($0,17 \pm 0,08 \mu\text{mol/l}$) ($P = 0,515$) signifikante Unterschiede hinsichtlich der Plasmakonzentration im Vergleich zu T0 festgestellt werden.

4.1.3.3.3 Diskussion

Die Lutein-Plasmakonzentrationen des untersuchten Kollektivs sind mit anderen Studienergebnissen vergleichbar.

Van het Hof et al. konnten bei gesunden Studienteilnehmern im Alter von 18-45 Jahren, die in unterschiedliche Interventionsgruppen eingeteilt wurden durchschnittliche Ausgangswerte von $0,19 \pm 0,02 \mu\text{mol/l}$, $0,21 \pm 0,02 \mu\text{mol/l}$ sowie $0,18 \pm 0,02 \mu\text{mol/l}$ beobachten [van het Hof et al., 1999]. In einer Studie von Facchini et al. wurde der Zusammenhang zwischen einer Insulinresistenz und Carotinoid-Konzentrationen im Plasma bei 36 gesunden Teilnehmern untersucht. Hierbei betrug der mittlere Lutein-Wert $0,16 \pm 0,01 \mu\text{mol/l}$ [Facchini et al., 2000]. Etwas höhere Durchschnittskonzentrationen konnten in der Bruneck Study bei 60-64-jährigen Probanden gemessen werden (Männer: $0,35 \pm 0,19 \mu\text{mol/l}$; Frauen: $0,39 \pm 0,17 \mu\text{mol/l}$) [D'Odorico et al., 2000]. Typ-II-Diabetiker der Studie von Polidori et al. wiesen Plasmakonzentrationen von $0,11 \pm 0,01 \mu\text{mol/l}$ auf [Polidori et al., 2000]. In der NIDDM-Gruppe des DIAPLANT-Kollektivs konnten zu Studienbeginn Ausgangskonzentrationen von $0,2 \pm 0,11 \mu\text{mol/l}$ in der Interventionsgruppe sowie $0,16 \pm 0,07 \mu\text{mol/l}$ in der Kontrollgruppe gemessen werden.

Sowohl die 4-wöchige als auch die 8-wöchige Einnahme von 300 g Gemüse/Tag konnte in der Interventionsgruppe des untersuchten Kollektivs einen signifikanten Anstieg der Lutein-Konzentration im Plasma bewirken.

Eine leichte Steigerung um etwa 8% (T0 auf T2) konnte auch in der Interventionsstudie von Polidori et al., bei der die Mehrheit der Probanden gesund war, festgestellt werden. Hierbei kam es durch die Aufnahme von Gemüse und Obst (12 Wochen) zu einer Zunahme der Ausgangskonzentration

(T0) von $0,37 \pm 0,16$ auf $0,39 \pm 0,16$ $\mu\text{mol/l}$ (T1) nach 4 Wochen. Nach einer weiteren 4-wöchigen (T2: $0,40 \pm 0,15$ $\mu\text{mol/l}$) bzw. 8-wöchigen Interventionsphase (T3: $0,41 \pm 0,16$) konnte ein geringer Konzentrationsanstieg beobachtet werden [Polidori *et al.*, 2009].

In einer weiteren Interventionsstudie mit Cross-over-Design (siehe 4.1.3.1.3) blieb die Lutein-Konzentration im Plasma nach dem Verzehr von 300 g Gemüse und Obst für 2 Wochen in der Gruppe A konstant ($0,25 \pm 0,08$). Durch die gleiche Menge Gemüse und Obst konnte in der Gruppe B eine Zunahme von $0,23 \pm 0,11$ $\mu\text{mol/l}$ auf $0,26 \pm 0,12$ $\mu\text{mol/l}$ nach 2 Wochen erzielt werden, was einer Steigerung um etwa 13% entspricht. Die 2-wöchige Aufnahme von 750 g konnte eine Zunahme von 24% (Gruppe B) bzw. 12% (Gruppe A) bewirken. Die geringeren Anstiege in dieser Studie sind auf einen niedrigen Gehalt an grünem Interventionsgemüse zurückzuführen [Brevik *et al.*, 2004].

Die Auswertungen der DIAPLANT-Studie (T0-T2) ergaben für die gesamte Interventionsgruppe eine Erhöhung der Plasmakonzentration um etwa 62%, wobei die höchste Steigerung bei den gesunden Teilnehmern (ca. 80%) festgestellt wurde. Lutein-Zunahmen von 65% (NIDDM), 43% (IDDM) und 64% (IFG) wurden durch den Verzehr von 300 g Gemüse während eines Zeitraumes von 8 Wochen ermittelt, was auf eine gute Compliance schließen lässt. Ebenso wies das Interventionsgemüse nennenswerte Mengen an grünem Gemüse wie Spinat, Kohlsprossen, Broccoli und Erbsen auf. Ein weiterer Grund für die Steigerung der Lutein-Konzentration könnte die relativ hohe Bioverfügbarkeit von Lutein sein, die laut van het Hof *et al.* etwa 67% betragen kann [van het Hof *et al.*, 1999].

4.1.3.4 Lycopin

4.1.3.4.1 Lycopin-Konzentration zu Studienbeginn

Die durchschnittliche Lycopin-Konzentration der gesamten Teilnehmer betrug zu Studienbeginn $0,1 \pm 0,06 \mu\text{mol/l}$ Plasma, wobei eine Schwankungsbreite von $0,001\text{-}0,29 \mu\text{mol/l}$ ermittelt wurde. Durch eine Aufteilung in die jeweiligen Behandlungsgruppen ergaben sich sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe durchschnittliche Werte von $0,1 \pm 0,05$ bzw. $\pm 0,06 \mu\text{mol/l}$ ($P = 0,993$).

Ebenso konnte zwischen Männern ($0,09 \pm 0,04 \mu\text{mol/l}$) und Frauen ($0,1 \pm 0,06 \mu\text{mol/l}$) kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Versorgung mit Lycopin beobachtet werden ($P = 0,399$).

Die Einnahme von Multivitaminpräparaten war nicht mit einem höheren Lycopin-Status assoziiert ($P = 0,597$).

Am Beginn der Studie konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gesundheitsgruppen festgestellt werden ($P = 0,388$). Die geringste Lycopin-Konzentration wurde in der Gruppe der NIDDM ($0,08 \pm 0,04 \mu\text{mol/l}$) gemessen (siehe Abbildung 19).

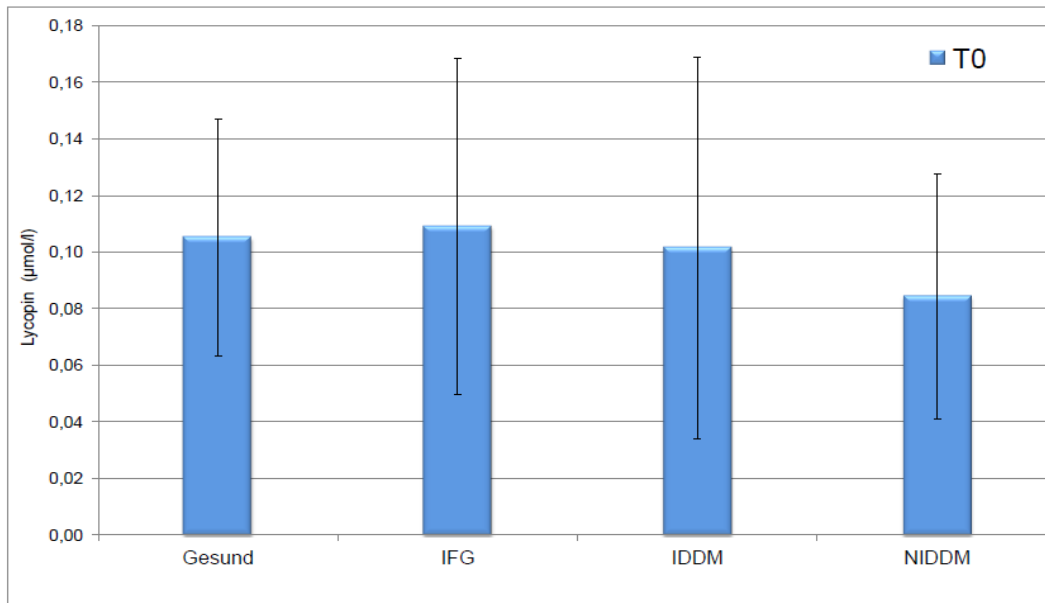


Abbildung 19: Lycopin-Plasmakonzentration (µmol/l) der einzelnen Gesundheitsgruppen zum Zeitpunkt T0 im Gesamtkollektiv

4.1.3.4.2 Lycopin-Konzentration im Studienverlauf

In der Interventionsgruppe konnte während der Gemüse- und Öleinnahme keine signifikante Veränderung festgestellt werden ($P = 0,48$). Die Lycopin-Plasmakonzentration blieb in allen Gesundheitsgruppen konstant ($P = 0,641$).

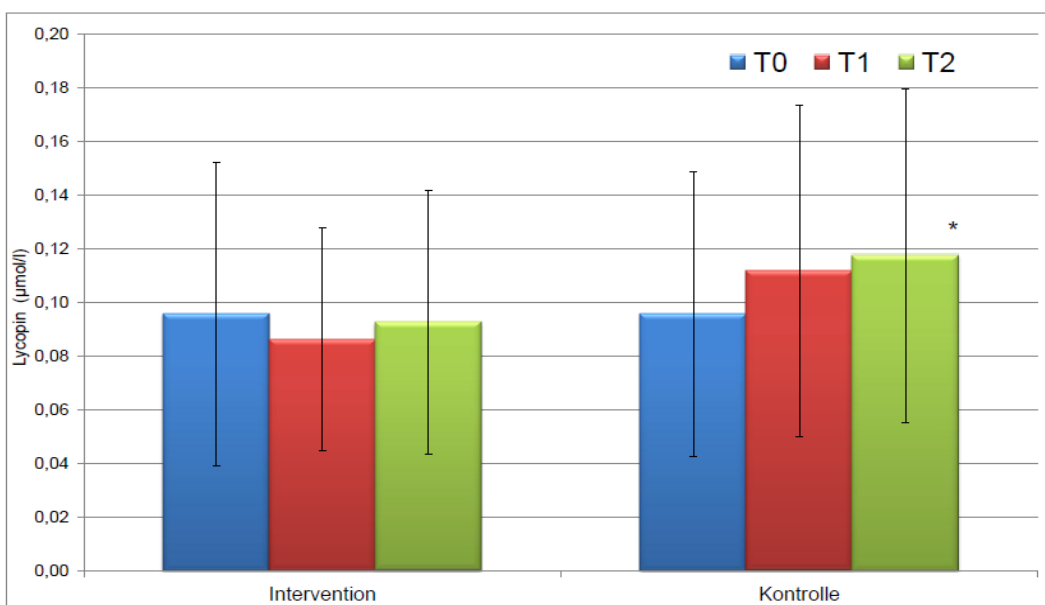


Abbildung 20: Lycopin-Konzentration (µmol/l) in der Interventions- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T0, T1 und T2. * $P < 0,05$, Unterschied (Kontrollgruppe) zwischen T0 – T2

Zwischen T0 und T2 wurde im zeitlichen Verlauf ein signifikanter Unterschied in der Kontrollgruppe beobachtet ($P = 0,026$). Dieser signifikante Anstieg ist auf die Gruppe der Gesunden zurückzuführen, bei denen die durchschnittliche Plasmakonzentration von anfänglich $0,11 \pm 0,04 \mu\text{mol/l}$ auf $0,18 \pm 0,07 \mu\text{mol/l}$ (T2) anstieg. Bei den Typ-II-Diabetikern blieben die Plasmaspiegel an Lycopin unverändert.

	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
IDDM	$0,11 \pm 0,07$	$0,09 \pm 0,04$	$0,10 \pm 0,05$	$0,09 \pm 0,06$	$0,09 \pm 0,05$	$0,09 \pm 0,04$
NIDDM	$0,08 \pm 0,04$	$0,08 \pm 0,05$	$0,08 \pm 0,05$	$0,10 \pm 0,06$	$0,12 \pm 0,07$	$0,11 \pm 0,06$
Gesund	$0,10 \pm 0,05$	$0,10 \pm 0,05$	$0,09 \pm 0,06$	$0,11 \pm 0,04$	$0,15 \pm 0,07$	$0,18 \pm 0,07$
IFG	$0,11 \pm 0,07$	$0,10 \pm 0,04$	$0,10 \pm 0,04$	$0,10 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,04$	$0,14 \pm 0,06$

Tabelle 15: Lycopin-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der einzelnen Gesundheitsgruppen (IDDM, NIDDM, Gesund, IFG) zum Zeitpunkt T0, T1 und T2 (MW $\pm$ sd)

Acht Wochen nach der aktiven Phase (T3) konnte sowohl in der Interventions- (IG) ($P = 0,033$) als auch Kontrollgruppe (KG) ($P = 0,032$) ein signifikanter Anstieg der Lycopin-Konzentration von T0 (IG: $0,09 \pm 0,06 \mu\text{mol/l}$; KG: $0,1 \pm 0,05 \mu\text{mol/l}$) auf T3 (IG: $0,11 \pm 0,06 \mu\text{mol/l}$; KG: $0,12 \pm 0,05 \mu\text{mol/l}$) beobachtet werden.

4.1.3.4.3 Diskussion

Die durchschnittlichen Lycopin-Konzentrationen des untersuchten Kollektivs liegen im Vergleich mit anderen Studien generell unterhalb der beobachteten Werte. Dies betrifft sowohl die Plasmakonzentrationen der Typ-II-Diabetiker als auch die der gesunden Teilnehmer und jene der IFG-Gruppe.

Die von Coyne et al. ermittelten durchschnittlichen Lycopin-Werte im Serum lagen bei $0,35 \mu\text{mol/l}$ für Typ-II-Diabetiker, $0,44 \mu\text{mol/l}$ für Teilnehmer mit normaler Glucosetoleranz bzw. $0,39 \mu\text{mol/l}$ für Teilnehmer mit gestörtem Glucosemetabolismus [Coyne et al., 2005]. Im Rahmen der Women's Health

Study konnten mittlere Plasmakonzentrationen von $0,39 \pm 0,19 \mu\text{mol/l}$ bzw. $0,41 \pm 0,2 \mu\text{mol/l}$ bei Frauen, die im Laufe des Beobachtungszeitraumes Typ-II-Diabetes entwickelten bzw. diabetesfrei blieben, beobachtet werden [Wang *et al.*, 2006]. Des Weiteren stellten Ylönén *et al.* in ihren Untersuchungen an Personen mit hohem Diabetesrisiko Plasmakonzentration von $0,31 \pm 0,24 \mu\text{mol/l}$ bei Männer und $0,30 \pm 0,18 \mu\text{mol/l}$ bei Frauen fest [Ylönén *et al.*, 2003]. Etwas niedrigere mittlere Lycopin-Werte konnten bei älteren Männern (unterschiedlicher Gesundheitsstatus) in der Physicians' Health Study ($0,18 \pm 0,09 \mu\text{mol/l}$) gemessen werden [Sesso *et al.*, 2005].

Ähnliche Lycopin-Konzentrationen wie bei den Probanden der DIAPLANT-Studie wurden von Polidori *et al.* publiziert, deren Messungen Plasmakonzentrationen von $0,11 \pm 0,05$ für Typ-II-Diabetiker (NIDDM) ergaben [Polidori *et al.*, 2000]. Im DIAPLANT-Kollektiv konnten durchschnittliche Ausgangskonzentrationen von $0,11 \pm 0,07 \mu\text{mol/l}$ (IDDM) bzw. $0,08 \pm 0,04 \mu\text{mol/l}$ (NIDDM) ermittelt werden.

Sowohl die 4-wöchige als auch die 8-wöchige, tägliche Einnahme von 300 g Gemüse und 25 g Pflanzenöl konnte in der Interventionsgruppe des untersuchten Kollektivs keinen signifikanten Anstieg der Lycopin-Konzentration im Plasma bewirken.

Zu dem gleichem Ergebnis kamen Brevik *et al.*, in deren Cross-over-Analyse (siehe 4.1.3.1.3) eine geringe Steigerung der Plasmakonzentration durch die 2-wöchige Intervention von 300 g Gemüse und Obst/Tag ($0,46 \pm 0,18 \mu\text{mol/l}$ auf $0,47 \pm 0,12 \mu\text{mol/l}$) in der Gruppe A beobachtet wurde. Es konnte zwischen den beiden Gruppen A und B (300 bzw. 750 g/Tag ($0,37$ bzw. $0,86 \text{ mg Lycopin/Tag}$)) kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Lycopin-Konzentration festgestellt werden ($P = 0,09$) [Brevik *et al.*, 2004].

Des Weiteren wurde durch eine 4-wöchigen Intervention mit 500 g bzw. 100 g Gemüse und Obst ($0,66$ bzw. $0,06 \text{ mg Lycopin/Tag}$) der Lycopin-Status von 40-60-jährigen Männern und Frauen nicht erhöht [Broekmans *et al.*, 2000]. Eine signifikante Steigerung erzielte Yeum *et al.* durch eine Diät mit hohem Carotinoid-Anteil und einem Lycopin-Gehalt von $3,3 \text{ mg/Tag}$ (zwei 15-Tage Perioden) bei gesunden Probanden [Yeum *et al.*, 1996].

Da das Interventionsgemüse der DIAPLANT-Studie keine Tomaten und sonstige Tomatenprodukte beinhaltete, konnte in der Interventionsgruppe keine Erhöhung der Lycopin-Konzentration im Plasma beobachtet werden. Der signifikante Anstieg in der Kontrollgruppe lässt auf einen höheren Verzehr in dieser Zeitspanne schließen. Generell wies das gesamte Kollektiv einen niedrigen Lycopin-Status auf.

4.1.3.5 Cryptoxanthin

4.1.3.5.1 Cryptoxanthin-Konzentration zu Studienbeginn

Die durchschnittliche Cryptoxanthin-Konzentration der gesamten Teilnehmer betrug zu Studienbeginn $0,11 \pm 0,11 \mu\text{mol/l}$ Plasma, wobei eine Schwankungsbreite von $0,01\text{-}0,55 \mu\text{mol/l}$ ermittelt wurde. Es konnten keine signifikanten Unterschiede durch die Aufteilung in Interventions- ($0,12 \pm 0,12 \mu\text{mol/l}$; Mdn = 50,15) und Kontrollgruppe ($0,1 \pm 0,09 \mu\text{mol/l}$; Mdn = 48,10) ($P = 0,74$) beobachtet werden. Im Vergleich zu den Männern ($0,08 \pm 0,06 \mu\text{mol/l}$; Mdn = 39,78) waren die Frauen ($0,14 \pm 0,13 \mu\text{mol/l}$; Mdn = 56,49) signifikant besser mit Cryptoxanthin versorgt ($P = 0,004$) (siehe Abbildung 21).

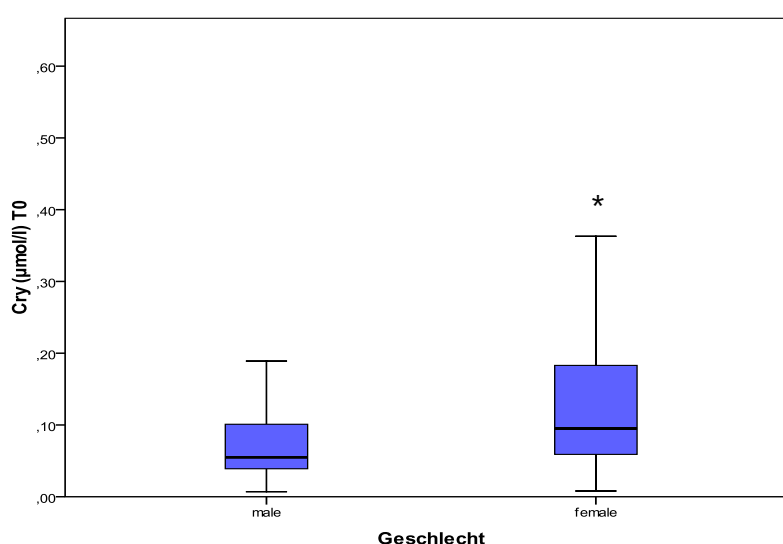


Abbildung 21: Cryptoxanthin-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der gesamten männlichen und weiblichen TeilnehmerInnen zum Zeitpunkt T0. * $P < 0,05$, Unterschied zwischen Männer - Frauen

Die Einnahme von Multivitaminpräparaten war nicht mit einem höheren Cryptoxanthin-Status assoziiert ($P = 0,784$).

Vergleicht man die einzelnen Gesundheitsgruppen untereinander, so wurden mittels Kruskal-Wallis H Test signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt ($P = 0,011$), dennoch zeigte der Post-hoc Test keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich genauerer Gesundheitsgruppenunterscheidungen. Ein tendenzieller Unterschied konnte zwischen der IDDM-Gruppe ($0,09 \pm 0,06 \mu\text{mol/l}$) und den gesunden Teilnehmer ($0,17 \pm 0,10$) festgestellt werden ($P = 0,116$).

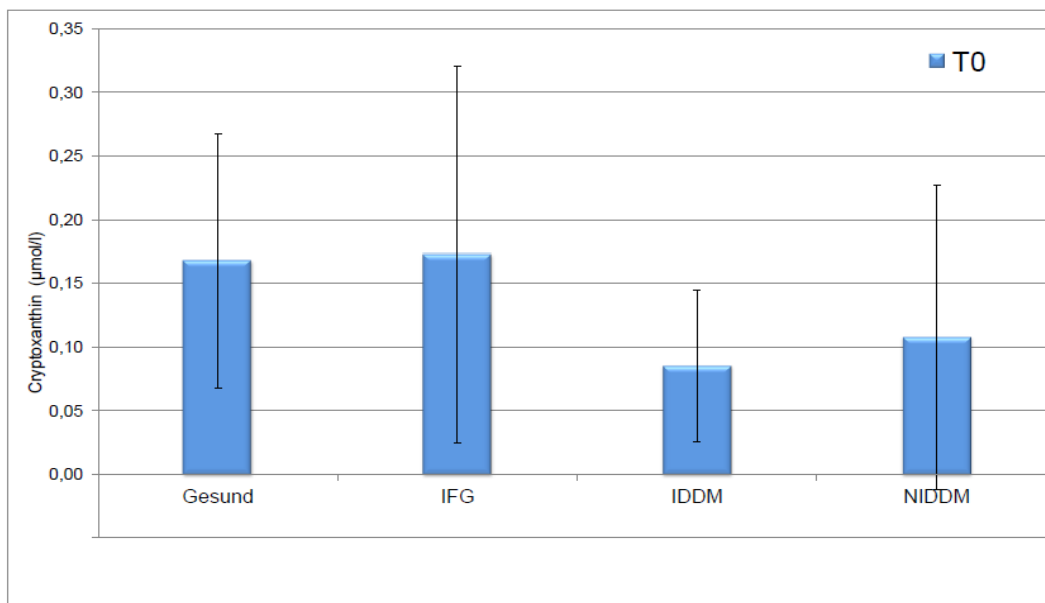


Abbildung 22: Cryptoxanthin-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der einzelnen Gesundheitsgruppen zum Zeitpunkt T0 im Gesamtkollektiv

4.1.3.5.2 Cryptoxanthin-Konzentration im Studienverlauf

Während des Beobachtungszeitraumes wurden sowohl in der gesamten Interventionsgruppe ($P = 0,111$) als auch Kontrollgruppe ($P = 0,157$) keine signifikanten Veränderungen gemessen, wobei in der Interventionsgruppe eine leichte Abnahme der Cryptoxanthin-Konzentration zu erkennen ist.

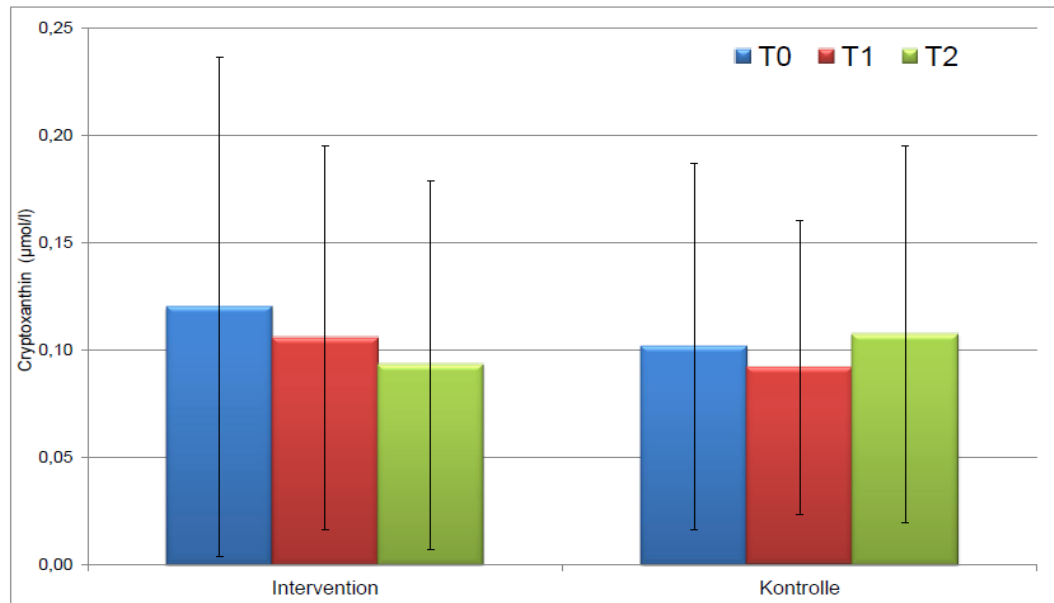


Abbildung 23: Cryptoxanthin-Plasmakonzentration (µmol/l) in der Interventions- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T0, T1 und T2

Vergleicht man die einzelnen Gesundheitsgruppen der Interventionsgruppe untereinander, so wurden signifikante Unterschiede festgestellt ($P = 0,043$), dennoch zeigte die genaue Unterscheidung der Gesundheitsgruppen keine signifikanten Ergebnisse. In der Gruppe der IDDM blieb die Plasmakonzentration von T0 ($0,09 \pm 0,06 \mu\text{mol/l}$) auf T1 ($0,09 \pm 0,05 \mu\text{mol/l}$) konstant und sank nach 8-wöchiger Intervention (T2) auf $0,07 \pm 0,05$, was einer Abnahme von 22% (T1 auf T2) entspricht. Weitere Abnahmen konnten in der NIDDM-Gruppe (27%) und IFG- Gruppe (25%) von T0 auf T2 beobachtet werden.

In der Kontrollgruppe wurde ein tendenzieller Unterschied von T1 auf T2 ($P = 0,055$) sowie zwischen der Gruppe der IDDM und den gesunden Teilnehmern ($P = 0,052$) festgestellt. Eine Zunahme (nicht signifikant) der Cryptoxanthin-Konzentration konnte sowohl in der Gruppe der IFG als auch bei den gesunden Teilnehmern verzeichnet werden.

	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
IDDM	0,09 ± 0,06	0,09 ± 0,05	0,07 ± 0,05	0,08 ± 0,06	0,06 ± 0,05	0,07 ± 0,06
NIDDM	0,11 ± 0,13	0,10 ± 0,09	0,08 ± 0,07	0,10 ± 0,11	0,09 ± 0,07	0,08 ± 0,06
Gesund	0,17 ± 0,13	0,18 ± 0,12	0,17 ± 0,14	0,16 ± 0,08	0,16 ± 0,08	0,21 ± 0,10
IFG	0,20 ± 0,16	0,15 ± 0,12	0,15 ± 0,13	0,08 ± 0,03	0,08 ± 0,04	0,14 ± 0,10

Tabelle 16: Cryptoxanthin-Plasmakonzentration (µmol/l) der einzelnen Gesundheitsgruppen (IDDM, NIDDM, Gesund, IFG) zum Zeitpunkt T0, T1 und T2 (MW ± sd). Daten nicht normalverteilt, daher wurden die Werte entlogarithmiert

Acht Wochen nach der aktiven Phase (T3) wurden weder in der Interventionsgruppe (0,09 ± 0,08 µmol/l) (P = 0,121) noch in der Kontrollgruppe (0,1 ± 0,09 µmol/l) (P = 0,852) signifikante Unterschiede hinsichtlich der Plasmakonzentrationen im Vergleich zu T0 gemessen.

4.1.3.5.3 Diskussion

Vergleicht man die Cryptoxanthin-Ausgangskonzentrationen des untersuchten Kollektivs mit anderen Studien, so konnten mehrheitlich etwas höhere Werte, insbesondere bei Typ-II-Diabetikern, festgestellt werden.

Die von Coyne et al. ermittelten durchschnittlichen Cryptoxanthin-Werte im Serum lagen bei 0,19 (0,16, 0,22; 95% CI (Konfidenzintervall)) µmol/l für Typ-II-Diabetiker, 0,22 (0,19, 0,25; 95% CI) µmol/l für Teilnehmer mit normaler Glucosetoleranz bzw. 0,20 (0,17, 0,23; 95% CI) µmol/l für Teilnehmer mit gestörtem Glucosemetabolismus. Wie auch in der DIAPLANT-Studie beobachtet werden konnte, waren die Frauen signifikant besser mit Cryptoxanthin versorgt als die männlichen Teilnehmer (P < 0,01) [Coyne et al., 2005]. Höhere mittlere Serumkonzentrationen konnten bei koreanischen Teilnehmern mit Diabetes und CVD festgestellt werden (0,97 ± 0,13 µmol/l) [Jang et al., 2001].

Im Rahmen der NHANES III beobachteten Ford et al. bei Teilnehmern mit metabolischem Syndrom bzw. ohne metabolischen Syndrom durchschnittliche Cryptoxanthin-Werte im Serum von 0,14 ± 0,00 µmol/l bzw. 0,17 ± 0,00 µmol/l

[Ford *et al.*, 2003]. Eine sehr geringe Plasmakonzentration ermittelten Polidori *et al.* bei Typ-II-Diabetikern (NIDDM) ($0,04 \pm 0,02 \mu\text{mol/l}$), wobei das Durchschnittsalter bei $75,7 \pm 0,8$ Jahren lag. Die diabetesfreien Teilnehmer der Kontrollgruppe konnten mittlere Werte von $0,32 \pm 0,01 \mu\text{mol/l}$ vorweisen [Polidori *et al.*, 2000].

Durch die 8-wöchige tägliche Einnahme von 300 g Gemüse und 25 g Pflanzenöl wurde in der gesamten Interventionsgruppe des untersuchten Kollektivs eine Abnahme der Cryptoxanthin-Konzentration im Plasma um 25% gemessen.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Polidori *et al.*, die bei gesunden Teilnehmern eine Reduktion von $0,35 \pm 0,36$ auf $0,31 \pm 0,25$ nach 8-wöchiger Gemüse- und Obstaufnahme feststellten, was einer Abnahme von etwa 11% entspricht [Polidori *et al.*, 2009].

Brevik *et al.* konnten in der ersten Diätphase durch die tägliche Zufuhr von 300 g Gemüse und Obst ($1551 \mu\text{g}$ Cryptoxanthin/Tag) innerhalb von 2 Wochen eine Zunahme der Cryptoxanthin-Konzentration von $0,13 \pm 0,03 \mu\text{mol/l}$ auf $0,21 \pm 0,07 \mu\text{mol/l}$ (Gruppe A) beobachten (Steigerung: ca. 62%). In der Gruppe B wurde durch die 2-wöchige Aufnahme von 750 g Gemüse und Obst/Tag ($4254 \mu\text{g}$ Cryptoxanthin/Tag) ein geringerer Anstieg (58%) gemessen (Studiendesign siehe 4.1.3.1.3) [Brevik *et al.*, 2004].

Da das Interventionsgemüse der DIAPLANT-Studie keine Gemüsesorten mit einem hohen Gehalt an Cryptoxanthin beinhaltete (Kürbis, roter Paprika) konnte in der Interventionsgruppe keine Erhöhung der Lycopin-Konzentration im Plasma beobachtet werden. Des Weiteren fanden keine Blutabnahmen zwischen den Wintermonaten November bis Anfang Februar statt, in denen vor allem Cryptoxanthin-reiche Mandarinen im Handel erhältlich sind. Dies könnte sowohl die geringen Ausgangskonzentrationen der Interventionsgruppe als auch die geringen Plasmakonzentrationen in der Kontrollgruppe erklären. Die Studienteilnehmer der IDDM- und NIDDM-Gruppe waren am schlechtesten mit Cryptoxanthin versorgt.

4.1.4 Vitamin E (Tocopherol)

Im Rahmen dieser Studie wurden α - und γ -Tocopherol analysiert sowie die Tocopheroläquivalente (TÄ) berechnet (siehe 3.4.7).

4.1.4.1 α -Tocopherol

4.1.4.1.1 α -Tocopherol-Konzentration zu Studienbeginn

Die mittlere α -Tocopherol-Konzentration betrug zu Studienbeginn im untersuchten Gesamtkollektiv $34,24 \pm 10,92 \mu\text{mol/l}$, wobei sich die Plasmakonzentrationen in einem Bereich von $8,46$ - $92,69 \mu\text{mol/l}$ bewegten.

Die Aufteilung in die jeweiligen Behandlungsgruppen ergab durchschnittliche Werte von $33,4 \pm 9,56 \mu\text{mol/l}$ in der Interventionsgruppe sowie $36,07 \pm 13,41 \mu\text{mol/l}$ in der Kontrollgruppe ($P = 0,26$). Im Vergleich zu den männlichen Teilnehmern ($31,05 \pm 8,7 \mu\text{mol/l}$) konnten die Frauen ($36,5 \pm 11,81 \mu\text{mol/l}$) einen signifikant höheren α -Tocopherol-Spiegel vorweisen ($P = 0,014$).

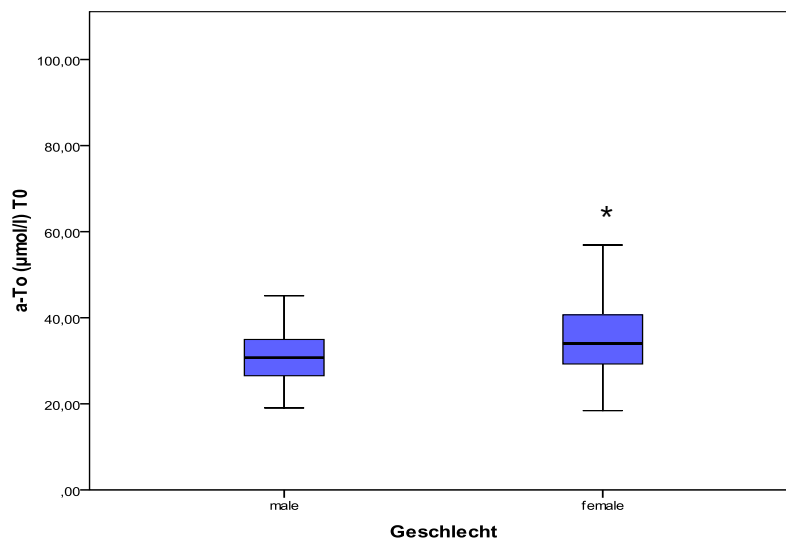


Abbildung 24: α -Tocopherol-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der gesamten männlichen und weiblichen TeilnehmerInnen zum Zeitpunkt T0. * $P < 0,05$, Unterschied zwischen Männer – Frauen

Jene Teilnehmer die Multivitaminpräparate einnahmen ($41,76 \pm 16,37 \mu\text{mol/l}$) hatten zu Studienbeginn eine signifikant höhere α -Tocopherol-Konzentration im

Plasma als Probanden die nicht supplementierten ($32,79 \pm 8,96 \mu\text{mol/l}$) ($P = 0,048$).

Vergleicht man die einzelnen Gesundheitsgruppen untereinander, so konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($P = 0,278$), wobei bei den gesunden Studienteilnehmern die höchste Plasmakonzentration ($40,21 \pm 18,53 \mu\text{mol/l}$) und in der Gruppe der IDDM ($33,23 \pm 10,27 \mu\text{mol/l}$) bzw. NIDDM ($33,36 \pm 9,78 \mu\text{mol/l}$) die geringsten α -Tocopherol-Werte gemessen wurden.

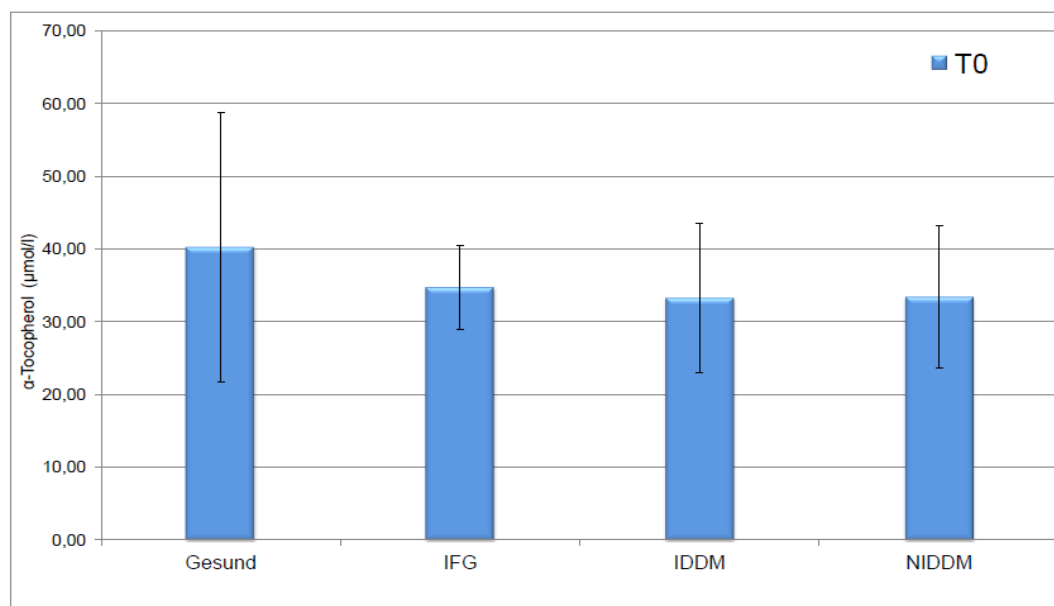


Abbildung 25: α -Tocopherol-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der einzelnen Gesundheitsgruppen zum Zeitpunkt T0 im Gesamtkollektiv

4.1.4.1.2 α -Tocopherol-Konzentration im Studienverlauf

Während des Beobachtungszeitraumes konnte in der Interventionsgruppe eine signifikante Reduktion hinsichtlich der α -Tocopherol-Konzentration festgestellt werden ($P = 0,000$). Dies bezieht sich sowohl auf den Zeitraum T0 auf T1 ($P = 0,012$) als auch T0 auf T2 ($P = 0,001$). Betrachtet man dabei das gesamte Kollektiv, welches eine Öl- und Gemüseintervention bekam, so kann eine durchschnittliche Abnahme von $33,4 \pm 9,56 \mu\text{mol/l}$ (T0) auf $31,94 \pm 8,86 \mu\text{mol/l}$ (T1) und nach weiteren 4 Wochen (T2) auf $30,54 \pm 8,35 \mu\text{mol/l}$ beobachtet werden, was einer Reduktion der Plasmakonzentration um etwa 9% von T0 auf

T2 entspricht. Eine leicht signifikante Abnahme (T1 auf T2) wurde auch in der Kontrollgruppe gemessen ($P = 0,039$).

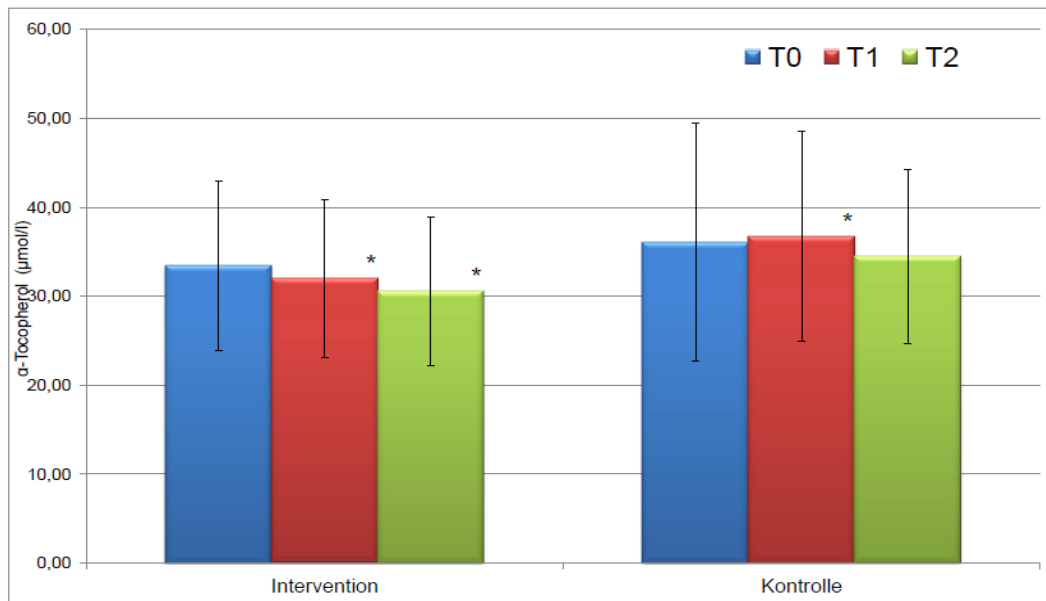


Abbildung 26: α-Tocopherol-Plasmakonzentration (µmol/l) in der Interventions- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T0, T1 und T2. * $P < 0,05$, Unterschied zwischen T0 – T1, T0 – T2 (Interventionsgruppe) sowie T1 – T2 (Kontrollgruppe)

Vergleicht man die einzelnen Gesundheitszustände untereinander, so wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der α-Tocopherol-Konzentration während der Intervention festgestellt ($P = 0,870$). In den Gesundheitsgruppen konnten folgende durchschnittliche Abnahmen von T0 auf T2 während der Intervention verzeichnet werden: 8% (IDDM), 9% (NIDDM), 10% (Gesund), 9% (IFG).

	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
IDDM	32,51 ± 10,51	30,99 ± 9,35	29,95 ± 9,22	34,87 ± 9,99	33,99 ± 8,82	33,95 ± 7,30
NIDDM	33,24 ± 9,98	32,24 ± 9,68	30,31 ± 8,51	33,70 ± 9,70	36,30 ± 10,73	32,20 ± 7,99
Gesund	36,66 ± 8,27	33,67 ± 6,66	32,86 ± 7,42	43,16 ± 24,67	42,54 ± 19,00	39,08 ± 16,54
IFG	34,56 ± 6,44	32,62 ± 6,28	31,59 ± 6,44	35,02 ± 4,00	36,61 ± 8,58	35,57 ± 9,17

Tabelle 17: α-Tocopherol-Plasmakonzentration (µmol/l) der einzelnen Gesundheitsgruppen (IDDM, NIDDM, Gesund, IFG) zum Zeitpunkt T0, T1 und T2 (MW ± sd)

Acht Wochen nach der aktiven Phase (T3) wurden weder in der Interventionsgruppe ($32,73 \pm 8,8 \mu\text{mol/l}$) ($P = 0,497$) noch in der Kontrollgruppe ($35,43 \pm 8,91 \mu\text{mol/l}$) ($P = 0,384$) signifikante Unterschiede hinsichtlich der Plasmakonzentration im Vergleich zu T0 gemessen.

4.1.4.2 γ -Tocopherol

4.1.4.2.1 γ -Tocopherol-Konzentration zu Studienbeginn

Die mittlere γ -Tocopherol-Konzentration betrug zu Studienbeginn im untersuchten Gesamtkollektiv $1,75 \pm 0,86 \mu\text{mol/l}$, wobei sich die Plasmakonzentrationen in einem Bereich von $0,45$ - $5,48 \mu\text{mol/l}$ bewegten.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede durch die Aufteilung in Interventions- ($1,62 \pm 0,69 \mu\text{mol/l}$; Mdn = 46,38) und Kontrollgruppe ($2,04 \pm 1,09 \mu\text{mol/l}$; Mdn = 57,94) ($P = 0,063$) sowie zwischen Männern ($1,63 \pm 0,81 \mu\text{mol/l}$) und Frauen ($1,83 \pm 0,88 \mu\text{mol/l}$) ($P = 0,248$) festgestellt werden.

Jene Teilnehmer die Multivitaminpräparate einnahmen ($1,32 \pm 0,67 \mu\text{mol/l}$) hatten zu Studienbeginn eine signifikant geringere γ -Tocopherol-Konzentration im Plasma als Probanden die nicht supplementierten ($1,83 \pm 0,87 \mu\text{mol/l}$) ($P = 0,028$). Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass Multivitaminpräparate mehrheitlich α -Tocopherol enthalten und dadurch γ -Tocopherol verdrängt wird.

Vergleicht man die einzelnen Gesundheitsgruppen untereinander, so konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($P = 0,506$), wobei bei den Teilnehmern der IFG-Gruppe ($2,01 \pm 0,87 \mu\text{mol/l}$) bzw. bei den gesunden Studienteilnehmern ($1,95 \pm 1,4 \mu\text{mol/l}$) die höchsten Plasmakonzentrationen und in der Gruppe der IDDM ($1,71 \pm 0,8 \mu\text{mol/l}$) bzw. NIDDM ($1,65 \pm 0,71 \mu\text{mol/l}$) die geringsten γ -Tocopherol-Werte gemessen wurden.

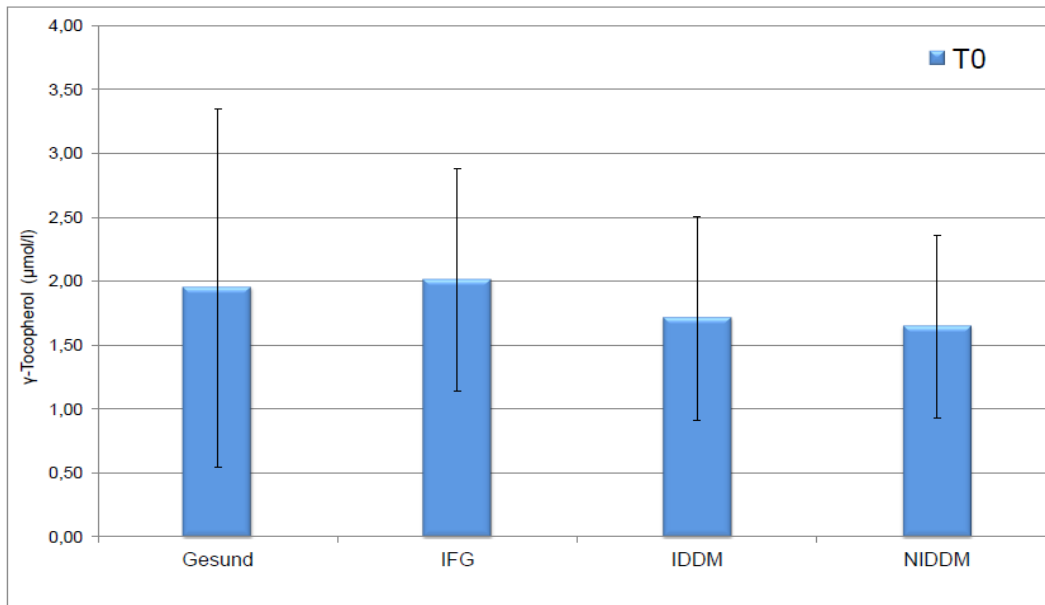


Abbildung 27: γ-Tocopherol-Plasmakonzentration (μmol/l) der einzelnen Gesundheitsgruppen zum Zeitpunkt T0 im Gesamtkollektiv

4.1.4.2.2 γ-Tocopherol-Konzentration im Studienverlauf

Während des Beobachtungszeitraumes konnte in der Interventionsgruppe ein signifikanter Anstieg hinsichtlich der γ-Tocopherol-Konzentration festgestellt werden ($P = 0,000$). Dies bezieht sich sowohl auf den Zeitraum T0 auf T1 ($P = 0,000$) als auch T0 auf T2 ($P = 0,000$). Betrachtet man dabei das gesamte Kollektiv, welches eine Öl- und Gemüseintervention bekam, so kann ein durchschnittlicher Anstieg von $1,62 \pm 0,69 \mu\text{mol/l}$ (T0) auf $2,3 \pm 0,88 \mu\text{mol/l}$ (T1) sowie eine Reduktion nach weiteren 4 Wochen (T2) auf $2,2 \pm 0,9 \mu\text{mol/l}$ beobachtet werden. Dies entspricht einer Steigerung um 42% von T0 auf T1 und einer Reduktion von T1 auf T2 um 4%. Acht Wochen nach der aktiven Phase (T3) sank die Plasmakonzentration auf $1,64 \pm 0,7 \mu\text{mol/l}$. In der Kontrollgruppe konnten diesbezüglich keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden.

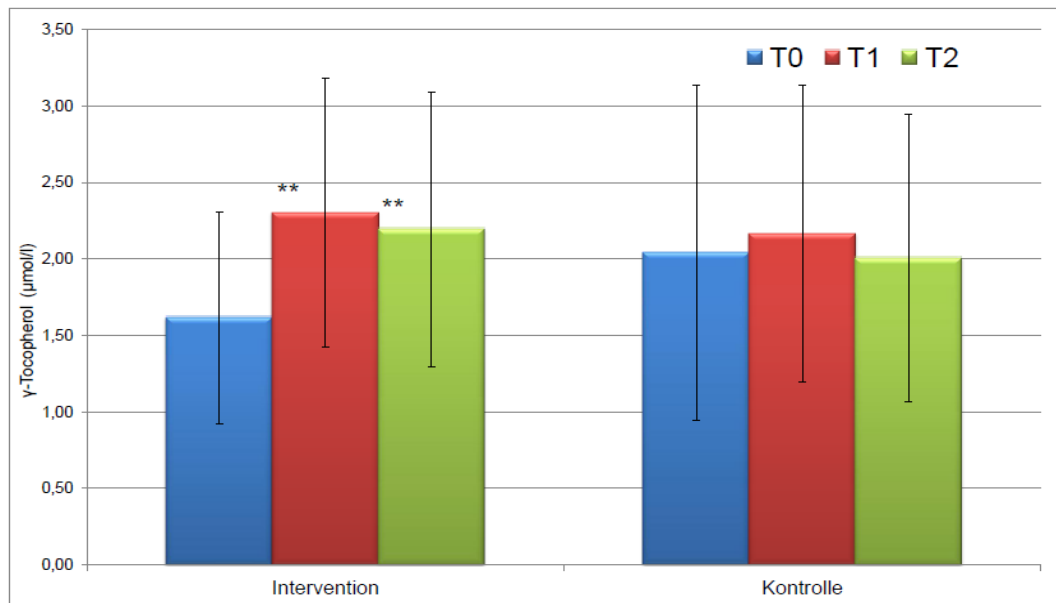


Abbildung 28: γ-Tocopherol-Plasmakonzentration (μmol/l) in der Interventions- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T0, T1 und T2. ** $P < 0,001$, Unterschied zwischen T0 – T1, T0 – T2 (Interventionsgruppe)

Vergleicht man die einzelnen Gesundheitszustände untereinander, so wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der γ-Tocopherol-Konzentration während der Intervention gemessen ($P = 0,478$).

In der Gruppe der NIDDM, IDDM und IFG konnte ein Anstieg der Ausgangskonzentration um 42% (IDDM), 46% (NIDDM) und 49% (IFG) von T0 auf T1 sowie eine Reduktion nach weiterer 4-wöchiger Interventionsphase (T1 auf T2) um ca. 5,5% (IDDM) und 9% (NIDDM, IFG) beobachtet werden. Bei den gesunden Teilnehmern wurde sowohl nach 4-wöchiger als auch nach der 8-wöchiger Gemüse- und Öleinnahme ein Anstieg des Plasmaspiegels gemessen, der von T0 auf T2 etwa 51% ausmachte.

In der Kontrollgruppe wurden keine signifikanten Ergebnisse bezüglich des zeitlichen Verlaufs verzeichnet ($P = 0,389$).

	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
IDDM	1,54 ± 0,68	2,19 ± 0,90	2,07 ± 0,92	2,12 ± 0,92	2,12 ± 0,94	2,49 ± 1,08
NIDDM	1,59 ± 0,68	2,32 ± 0,79	2,11 ± 0,71	1,81 ± 0,80	2,30 ± 1,00	1,67 ± 0,69
Gesund	2,04 ± 0,71	2,33 ± 1,03	3,08 ± 1,30	1,87 ± 1,87	1,98 ± 1,23	1,71 ± 1,04
IFG	1,70 ± 0,76	2,54 ± 1,09	2,33 ± 1,02	2,95 ± 0,35	2,16 ± 0,75	2,05 ± 0,50

Tabelle 18: γ -Tocopherol-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/l}$) der einzelnen Gesundheitsgruppen (IDDM, NIDDM, Gesund, IFG) zum Zeitpunkt T0, T1 und T2 (MW $\pm$ sd)

Acht Wochen nach der aktiven Phase wurden weder in der Interventionsgruppe ($1,64 \pm 0,7 \mu\text{mol/l}$) ($P = 1,000$) noch in der Kontrollgruppe ($1,97 \pm 0,91 \mu\text{mol/l}$) ($P = 0,274$) signifikante Unterschiede hinsichtlich der Plasmakonzentration im Vergleich zu T0 gemessen.

4.1.4.3 Tocopheroläquivalente (TÄ)

Betrachtet man das gesamte Kollektiv zu Studienbeginn (mittlere Gesamt-Tocopherol-Konzentration: $34,67 \pm 10,95 \mu\text{mol/l}$), so wurde von 99% der Probanden eine Tocopherol-Konzentration $\geq 11,6 \mu\text{mol/l}$ erreicht. Werte unterhalb dieser Konzentration sind mit einem schlechten Status assoziiert [Saubert, 1999]. Eine Plasmakonzentration $\geq 30 \mu\text{mol/l}$, die etwa 66% der Teilnehmer vorweisen konnten, gilt als wirkungsvoll hinsichtlich der Prävention ernährungsabhängiger Erkrankungen [Biesalski et al., 2004]. In der Interventionsgruppe erreichten zum Zeitpunkt T0 etwa 64% der IDDM-Gruppe, 62% der NIDDM-Gruppe, 80% der gesunden Teilnehmer sowie 67% der IFG-Gruppe Plasmakonzentrationen $\geq 30 \mu\text{mol/l}$.

Nach der 8-wöchigen Intervention (T2) wurde wie zu T0 von 98,5% der Teilnehmer der Interventionsgruppe eine Tocopherol-Konzentration $\geq 11,6 \mu\text{mol/l}$ erreicht. Dennoch konnten zum Zeitpunkt T2 weniger Studienteilnehmer Plasmawerten $\geq 30 \mu\text{mol/l}$ vorweisen, als zu Beginn der Studie (IDDM: 44%, NIDDM: 55%, Gesunde: 80%, IFG: 56%) (siehe Abbildung 29). Da im Vergleich zu γ -Tocopherol, die α -Tocopherol-Konzentration im Plasma in einem höheren

Konzentrationsbereich vorliegt und für die Berechnung der TÄ γ -Tocopherol nur zu einem Viertel zählt, kann die Abnahme der TÄ dadurch erklärt werden.

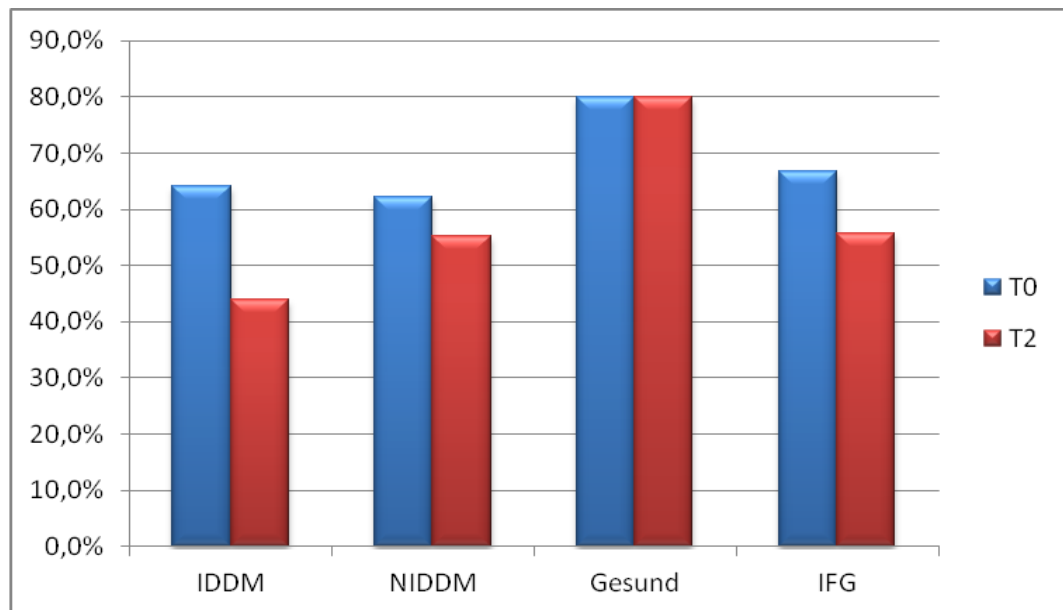


Abbildung 29: Teilnehmer der Interventionsgruppe (%) mit einer Gesamt-Tocopherol-Konzentration im Plasma $\geq 30 \mu\text{mol/l}$ zum Zeitpunkt T0 und T2

Während des Beobachtungszeitraumes konnte in der Interventionsgruppe eine signifikante Abnahme der TÄ ($\mu\text{mol/l}$) von T0 auf T1 ($P = 0,025$) bzw. T2 ($P = 0,001$) beobachtet werden (-8%), was auf die Reduktion der α -Tocopherol-Konzentration zurückzuführen ist. Acht Wochen nach der aktiven Phase (T3) wurde ein Anstieg der TÄ gemessen, dessen Konzentration mit dem Ausgangswert (T0: $33,8 \pm 9,62 \mu\text{mol/l}$) vergleichbar ist. In der Kontrollgruppe kam es zu einer signifikanten Abnahme von T1 auf T2 ($P = 0,033$).

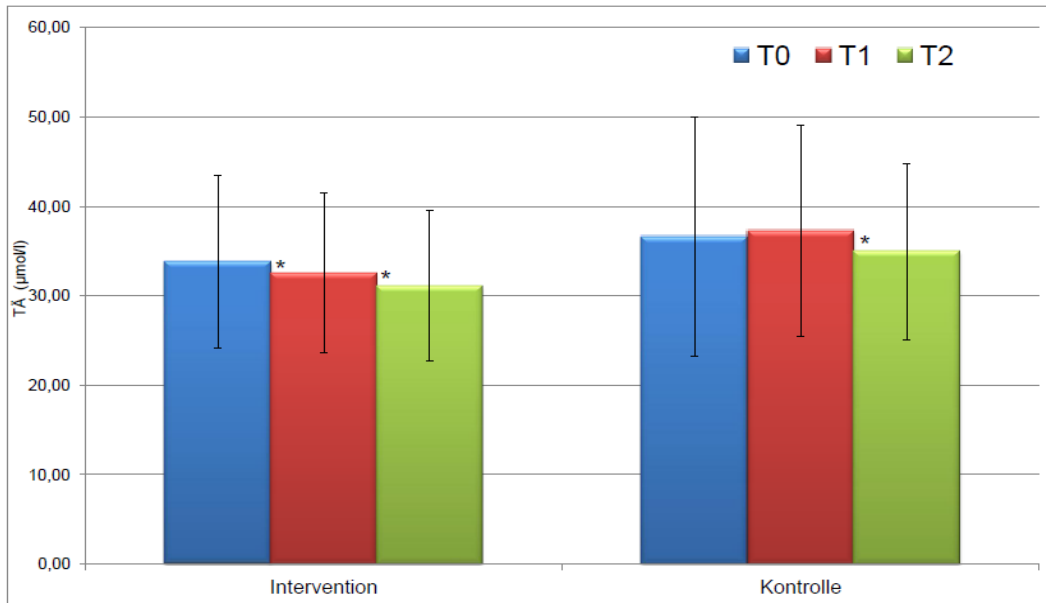


Abbildung 30: TÄ (µmol/l) in der Interventions- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T0, T1 und T2. * P < 0,05, Unterschied zwischen T0 – T1, T0 – T2 (Interventionsgruppe) und T1 – T2 (Kontrollgruppe)

In den einzelnen Gesundheitsgruppen gab es keine Unterschiede bezüglich der Veränderung während der Intervention (P = 0,858).

	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
IDDM	32,90 ± 10,63	31,54 ± 9,49	30,47 ± 9,34	35,40 ± 10,07	34,52 ± 8,93	34,57 ± 7,38
NIDDM	33,63 ± 9,99	32,82 ± 0,71	30,84 ± 8,53	34,15 ± 9,66	36,87 ± 10,69	32,61 ± 7,97
Gesund	37,17 ± 8,28	34,25 ± 6,76	33,64 ± 7,42	43,63 ± 24,61	43,04 ± 18,94	39,50 ± 16,54
IFG	34,99 ± 6,43	33,25 ± 6,37	32,17 ± 6,59	35,76 ± 3,95	37,15 ± 8,76	36,08 ± 9,27

Tabelle 19: Gesamt-Tocopherol-Konzentration (µmol/l) der einzelnen Gesundheitsgruppen (IDDM, NIDDM, Gesund, IFG) zum Zeitpunkt T0, T1 und T2 (MW ± sd)

Acht Wochen nach der aktiven Phase (T3) wurden weder in der Interventionsgruppe ($33,17 \pm 8,86$ µmol/l) (P = 0,537) noch in der Kontrollgruppe ($37,47 \pm 12,17$ µmol/l) (P = 0,754) signifikante Unterschiede hinsichtlich der TÄ im Vergleich zu T0 gemessen.

4.1.4.4 Diskussion

Die Gesamt- und α -Tocopherol-Ausgangskonzentrationen sind mit anderen Studienergebnissen vergleichbar, wobei im Literaturvergleich die der γ -Tocopherole etwas unterhalb der Beobachtungen lagen.

In einer erst kürzlich publizierten Studie von Fabian et al. konnten 100% der Probanden im Alter von 70-90 Jahren eine Gesamt-Tocopherol-Plasmakonzentration $\geq 11,6 \mu\text{mol/l}$ vorweisen. Die durchschnittliche Konzentration lag bei $31 \pm 8 \mu\text{mol/l}$ [Fabian et al., 2011]. Ebenso wurden von 99% der DIAPLANT-Teilnehmer Werte $\geq 11,6 \mu\text{mol/l}$ sowie mittlere Gesamt-Tocopherol-Konzentrationen von $34,67 \pm 10,95 \mu\text{mol/l}$ erreicht.

In einer Fall-Kontrollstudie von Abahusain et al. betrug die α -Tocopherol-Serumkonzentration der Diabetiker $32 \pm 11,4 \mu\text{mol/l}$ sowie $29,2 \pm 9,7 \mu\text{mol/l}$ bei gesunden Teilnehmern [Abahusain et al., 1999]. Bei männlichen, koreanischen Diabetikern mit CVD konnten folgende Serumkonzentrationen beobachtet werden: $29,9 \pm 3,14 \mu\text{mol/l}$ (α -Tocopherol), $2,84 \pm 0,47 \mu\text{mol/l}$ (γ -Tocopherol) [Jang et al., 2001]. Hinsichtlich der γ -Tocopherole wurden auch von Ylönen et al. $2,7 \pm 1,03 \mu\text{mol/l}$ (Männer) sowie $2,71 \pm 0,97 \mu\text{mol/l}$ Plasma (Frauen) in einem Kollektiv mit hohem Diabetesrisiko gemessen [Ylönen et al., 2003].

Ähnliche α -Tocopherol-Werte im Plasma ($30 \pm 2 \mu\text{mol/l}$) konnten Facchini et al. bei gesunden Teilnehmern im Alter von 47 ± 2 Jahren feststellen. Die γ -Tocopherol-Konzentrationen ($4,4 \pm 0,2 \mu\text{mol/l}$) waren jedoch höher als bei den Teilnehmern der DIAPLANT-Studie ($1,75 \pm 0,86 \mu\text{mol/l}$) [Facchini et al., 2000].

Polidori et al. sowie Broekmans et al. konnten bei ihren Untersuchungen an einem gesunden Kollektiv mittlere α -Tocopherol-Werte im Plasma von $28,9 \pm 10,3$ bzw. $33,2 \pm 7,2 / \pm 7,7 \mu\text{mol/l}$ verzeichnen [Broekmans et al., 2000; Polidori et al., 2009]. Einen höheren α -Tocopherol-Status hatten sowohl die Typ-II-Diabetiker ($45,44 \pm 15,79 \mu\text{mol/l}$ Plasma) als auch die gesunden Teilnehmer ($46,62 \pm 17,16 \mu\text{mol/l}$ Plasma) in einer Studie von Firoozrai et al. vorzuweisen [Firoozrai et al., 2006].

Im Vergleich zu den NIDDM-Gruppen der DIAPLANT-Studie ($33,24 \pm 9,98 \mu\text{mol/l}$ (Intervention), $33,7 \pm 9,7 \mu\text{mol/l}$ (Kontrolle)) wurden von Polidori et al.

geringere α -Tocopherol-Konzentrationen bei Typ-II-Diabetikern (NIDDM) im Plasma gemessen ($18,6 \pm 1,2 \mu\text{mol/l}$) [Polidori *et al.*, 2000].

Durch eine 8-wöchige Einnahme von 25 g Pflanzenöl/Tag kam es in der gesamten Interventionsgruppe des untersuchten Kollektivs zu einer Abnahme der α -Tocopherol-Konzentration um etwa 9% sowie eine Zunahme der γ -Tocopherol-Konzentration um etwa 36%.

In einer 4-wöchigen Interventionsstudie mit 40 gesunden Teilnehmerinnen im Alter von durchschnittlich 26 Jahren wurde durch die tägliche Zufuhr von 22,5 g Maiskeim- und Sesamöl eine signifikante Zunahme der γ -Tocopherol-Konzentration im Serum beobachtet. Hinsichtlich der α -Tocopherol-Konzentration konnten keine signifikanten Veränderungen gemessen werden, wobei es zu einer leichten Abnahme in der Sesamöl-Gruppe kam. Beide Öle beinhalten hohe Mengen an γ -Tocopherol. Des Weiteren deuten die Ergebnisse darauf hin, dass α - und γ -Tocopherol während der Absorption nicht miteinander konkurrieren [Lemcke-Norojarvi *et al.*, 2001].

Spaccarotella *et al.* untersuchten in einer Interventionsstudie mit cross-over Design ($n = 21$ Männer) während eines 8-wöchigen Beobachtungszeitraumes den Einfluss von 75 g Walnüssen/Tag (α -Tocopherol: $14,1 \pm 8,01 \text{ mg/Tag}$; γ -Tocopherol: $28,6 \pm 7,81 \text{ mg/Tag}$), wodurch eine Zunahme der γ -Tocopherol-Konzentration um $0,83 \pm 0,52 \mu\text{mol/l}$ (etwa 20%) sowie eine Abnahme der α -Tocopherol-Konzentration um $2,65 \pm 1,30 \mu\text{mol/l}$ (etwa 9%) im Serum gemessen wurde. Des Weiteren wurde eine signifikante Abnahme des Verhältnisses von α -Tocopherol : γ -Tocopherol beobachtet [Spaccarotella *et al.*, 2008].

In einer doppelblinden Interventionsstudie (Cross-over-Design) von Wagner *et al.* bekamen 28 männliche, gesunde Studienteilnehmer (19-31 Jahre) in einem jeweils 2-wöchigen Zeitraum täglich 80 g PUFA-reiches Maiskeimöl bzw. eine MUFA-reiche Ölmischung (Oliven- und Sonnenblumenöl). Durch die Einnahme des Maiskeimöls (20 mg α -Tocopherol/Tag, 100 mg γ -Tocopherol/Tag) konnte im Vergleich zur Ölmischung (24 mg α -Tocopherol, 2,4 mg γ -Tocopherol) ein signifikanter Anstieg der γ -Tocopherol-Konzentration von $1,28 \pm 0,35 \mu\text{mol/l}$ auf

4,01 ± 0,92 µmol/l im Plasma festgestellt werden, was einer Steigerung um etwa 213% entspricht. Hinsichtlich der α-Tocopherol-Konzentration wurde in der Maiskeimöl-Gruppe ein leichter Rückgang um 7,3% festgestellt. Ebenso wurden durch die Einnahme von Maiskeimöl signifikant niedrigere α-Tocopherol-Konzentrationen im Plasma sowie LDL-Cholesterin-Werte als in der Mischöl-Gruppe gemessen. Da beide Interventionsöle etwa die gleichen Mengen an α-Tocopherol aufwiesen, führten die Autoren die signifikant niedrigere α-Tocopherol-Plasmakonzentration in der Maiskeimöl-Gruppe auf den höheren PUFA-Gehalt im Öl zurück [Wagner *et al.*, 2001]. Die höhere PUFA-Aufnahme stellt eine höhere Gefahr der Lipidperoxidation dar [Tomasch *et al.*, 2001], die von der Menge ungesättigter Fettsäuren sowie vom Schutz durch Antioxidantien abhängig ist [Södergren *et al.*, 2001].

Da das Interventionsöl der DIAPLANT-Studie hohe Mengen an mehrfach ungesättigten Fettsäuren beinhaltete (C18:2 = 61,76 ± 1%; C18:3 = 11,49 ± 0,43%), kann die Abnahme der α-Tocopherol-Konzentration im Plasma durch einen möglichen Verbrauch aufgrund der Lipidperoxidation erklärt werden. Eine weitere Möglichkeit wäre, dass die Studienteilnehmer durch den Konsum des Interventionsöls ihr herkömmliches zu Hause verwendetes Pflanzenöl, welches unter Umständen einen höheren α-Tocopherol-Gehalt aufweist, weniger häufig verzehrten. Des Weiteren könnte der höhere Gehalt an γ-Tocopherol im Interventionsöl (α-Tocopherol: 2,67 ± 0,14 mg/100 g; γ-Tocopherol: 32,98 ± 1,82 mg/100 g) mit der sinkenden α-Tocopherol-Konzentration im Plasma zusammenhängen.

Durch eine 8-wöchige Einnahme von 25 g Pflanzenöl/Tag kann die γ-Tocopherol-Konzentration im Plasma bei Typ-II-Diabetikern, Personen mit IFG und gesunden Personen erhöht werden.

4.1.5 Vitamin K1 (Phyllochinon)

4.1.5.1 Phyllochinon zu Studienbeginn

Die mittlere Phyllochinon-Konzentration betrug zu Studienbeginn im untersuchten Gesamtkollektiv $0,85 \pm 0,72$ nmol/l, wobei sich die Plasmakonzentrationen in einem Bereich von 0,11-3,47 nmol/l bewegten.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede durch die Aufteilung in Interventions- ($0,76 \pm 0,61$ nmol/l) und Kontrollgruppe ($1,05 \pm 0,88$ nmol/l) ($P = 0,102$) sowie zwischen Männern ($0,84 \pm 0,65$ nmol/l; Mdn = 50,24) und Frauen ($0,86 \pm 0,77$ nmol/l; Mdn = 48,96) ($P = 0,826$) gefunden werden.

Jene Teilnehmer die Multivitaminpräparate einnahmen ($1,2 \pm 0,92$ nmol/l; Mdn = 62,97) hatten zu Studienbeginn eine signifikant höhere Vitamin K₁-Plasmakonzentration als jene die nicht supplementierten ($0,78 \pm 0,65$ nmol/l; Mdn = 46,87) ($P = 0,038$).

Vergleicht man die einzelnen Gesundheitsgruppen untereinander, so wurden tendenzielle, aber keine signifikanten Unterschiede festgestellt ($P = 0,069$).

Zu Beginn der Studie wurden bei etwa 71% der gesamten Studienteilnehmer Phyllochinon-Werte $\geq 0,38$ nmol/l im Plasma gemessen. Konzentrationen $\geq 0,38$ nmol/l werden bei älteren Personen als normal eingestuft [Elmadfa *et al.*, 2004; Fabian *et al.*, 2011] und konnten von ca. 72% der IDDM-Gruppe, 60% der NIDDM-Gruppe, 83% der IFG-Gruppe und 91% der gesunden Teilnehmer (Interventions- und Kontrollgruppe) erreicht werden.

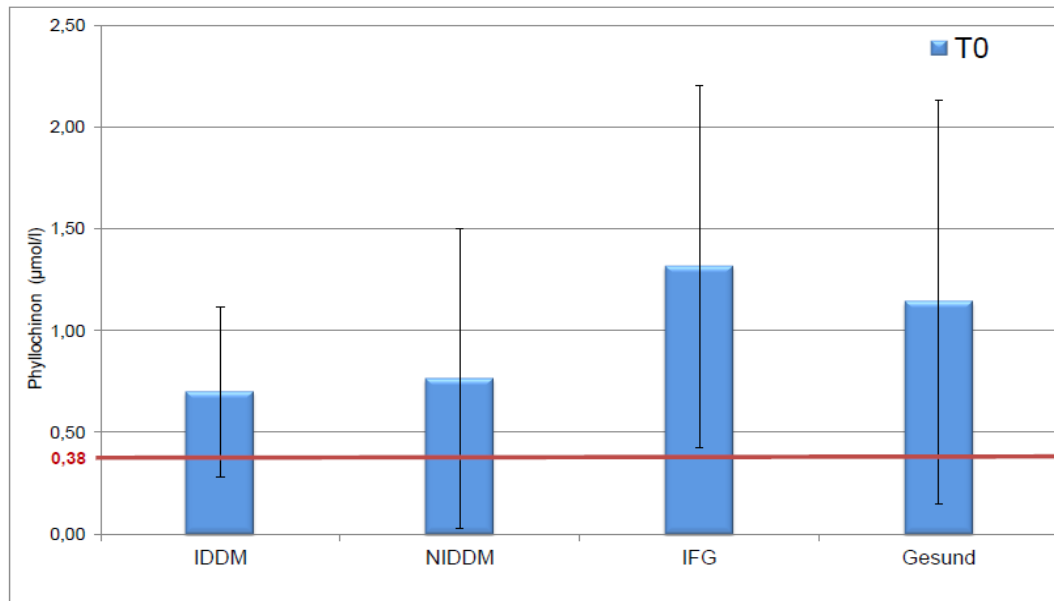


Abbildung 31: Phyllochinon-Plasmakonzentration (nmol/l) der einzelnen Gesundheitsgruppen (IDDM, NIDDM, Gesund, IFG) zum Zeitpunkt T0 im Gesamtkollektiv

4.1.5.2 Phyllochinon im Studienverlauf

Während des Beobachtungszeitraumes konnte in der Interventionsgruppe ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Phyllochinon-Konzentration festgestellt werden ($P = 0,000$). Dies bezieht sich sowohl auf den Zeitraum T0 auf T1 ($P = 0,000$) als auch T0 auf T2 ($P = 0,000$). Betrachtet man dabei das gesamte Kollektiv, welches eine Öl- und Gemüseintervention bekam, so konnte ein durchschnittlicher Anstieg von $0,76 \pm 0,62$ nmol/l (T0) auf $1,84 \pm 1,48$ nmol/l (T1) sowie eine Erhöhung nach weiteren 4 Wochen (T2) auf $1,95 \pm 1,57$ nmol/l (T2) beobachtet werden. Dies entspricht einer Steigerung von T0 auf T2 um 157%. In der Kontrollgruppe konnten diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ($P = 0,211$).

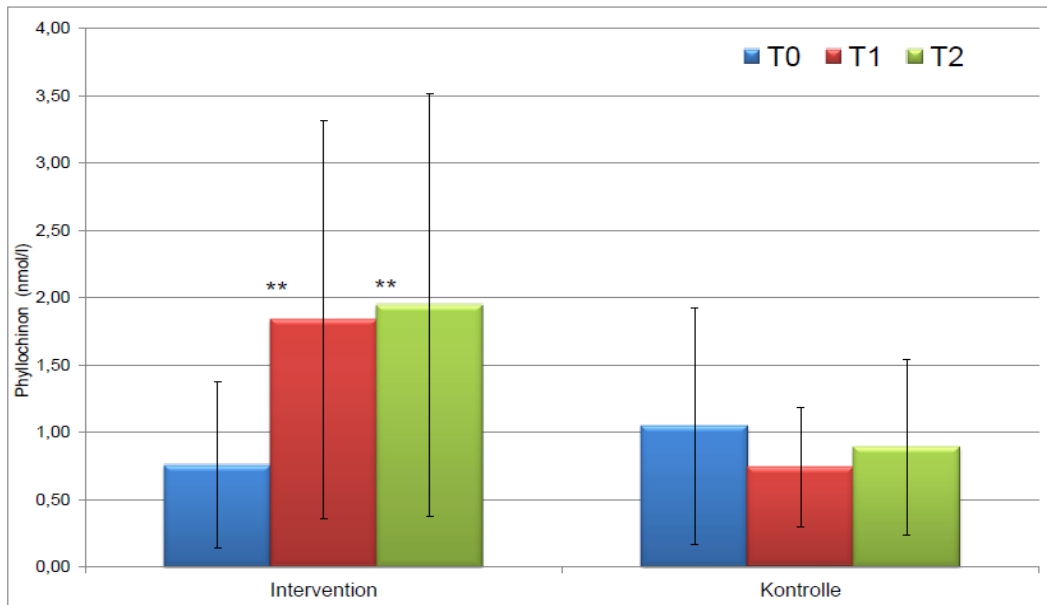


Abbildung 32: Phyllochinon-Plasmakonzentration (nmol/l) in der Interventions- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T0, T1 und T2. ** $P < 0,001$, Unterschied zwischen T0 – T1, T0 – T2 (Interventionsgruppe)

Nach 8-wöchiger Intervention (T2) wurde von etwa 96% der IDDM-Gruppe, 97% der NIDDM-Gruppe sowie von 100% der IFG-Gruppe bzw. der gesunden Teilnehmer eine Vitamin K_1 -Konzentration $\geq 0,38$ nmol/l erreicht (siehe Abbildung 33).

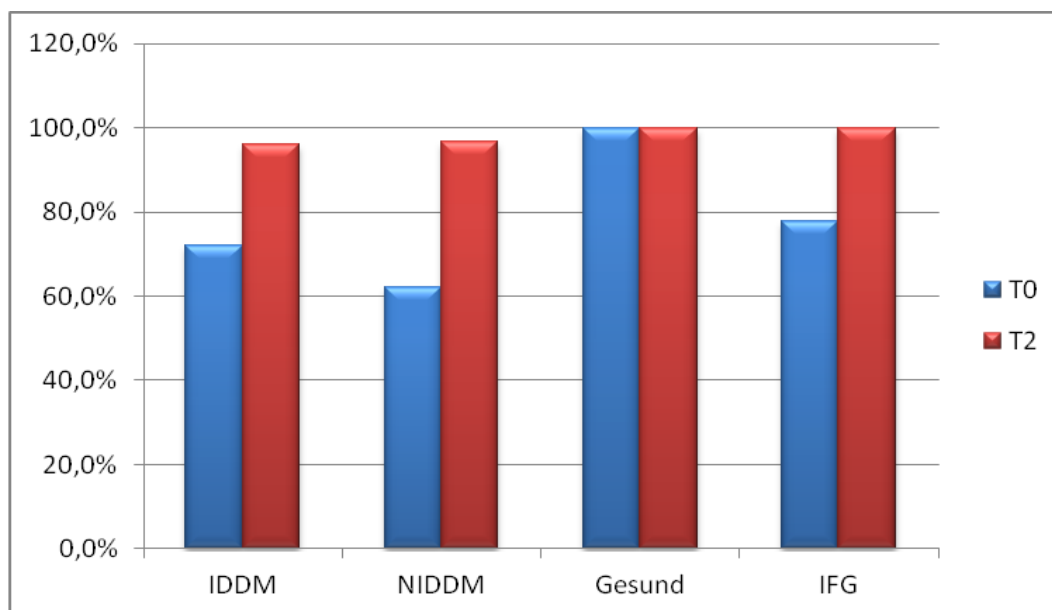


Abbildung 33: Teilnehmer der Interventionsgruppe (%) mit einer Phyllochinon-Konzentration im Plasma $\geq 0,38$ nmol/l zum Zeitpunkt T0 und T2

Während der Intervention konnten keine signifikant unterschiedlichen Veränderungen zwischen den Gesundheitsgruppen festgestellt werden ($P = 0,5$). Folgende Konzentrationssteigerungen (T0 auf T2) wurden gemessen: IDDM – Steigerung um 185%, NIDDM – Steigerung um 172%, IFG – Steigerung um 95%, Gesund – Steigerung um 129%. Daraus ist ersichtlich, dass die Teilnehmer der IFG-Gruppe die geringste und Typ-II-Diabetiker (IDDM, NIDDM) die höchste Zunahme an Vitamin K₁ vorweisen konnten.

	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
IDDM	0,66 ± 0,36	1,84 ± 1,68	1,88 ± 1,88	0,79 ± 0,53	0,60 ± 0,27	0,72 ± 0,47
NIDDM	0,72 ± 0,70	1,84 ± 1,49	1,96 ± 1,49	0,86 ± 0,85	0,67 ± 0,51	0,51 ± 0,43
Gesund	0,77 ± 0,36	1,45 ± 1,01	1,84 ± 0,76	1,45 ± 1,28	0,91 ± 0,55	1,40 ± 0,70
IFG	1,11 ± 0,91	1,97 ± 1,16	2,16 ± 1,30	1,91 ± 0,56	1,13 ± 0,33	1,84 ± 0,34

Tabelle 20: Phyllochinon-Plasmakonzentration (nmol/l) der einzelnen Gesundheitsgruppen (IDDM, NIDDM, Gesund, IFG) zum Zeitpunkt T0, T1 und T2 (MW ± sd). Daten nicht normalverteilt, daher wurden die Werte entlogarithmiert

Acht Wochen nach der aktiven Phase wurden weder in der Interventionsgruppe ($0,77 \pm 0,49 \mu\text{mol/l}$) ($P = 0,422$) noch in der Kontrollgruppe ($1,03 \pm 0,67 \mu\text{mol/l}$) ($P = 0,905$) signifikante Unterschiede hinsichtlich der Plasmakonzentration im Vergleich zu T0 gemessen.

4.1.5.3 Diskussion

Die Phyllochinon-Konzentrationen im Plasma des untersuchten Kollektivs sind zu Studienbeginn mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar.

Bei burgenländischen Senioren im Alter von 70-90 Jahren wurden mittlere Vitamin K₁-Werte von $0,6 \pm 0,51 \text{ nmol/l}$ im Plasma gemessen. Von 58% der Probanden konnte eine Konzentration $> 0,38 \text{ nmol/l}$ erreicht werden, wobei die restlichen Teilnehmer inadäquat mit Vitamin K versorgt waren [Fabian *et al.*, 2011]. Im DIAPLANT-Gesamtkollektiv wurden durchschnittliche Phyllochinon-

Ausgangskonzentrationen von $0,85 \pm 0,72$ nmol/l sowie eine adäquate Versorgung bei 71% der Studienteilnehmer festgestellt.

Ähnlich hohe Vitamin K₁-Konzentrationen im Plasma beobachteten Shea et al. in einer placebo-kontrollierten Interventionsstudie bei älteren Personen ($0,8 \pm 1,2$ bzw. $\pm 1,1$ nmol/l) [Shea et al., 2009b].

Booth et al. konnten bei den 60-80-jährigen, gesunden Männern und Frauen durchschnittliche Plasmakonzentrationen von $1,43 \pm 0,23$ nmol/l bzw. $1,47 \pm 0,2$ nmol/l messen [Booth et al., 1997]. In einem größeren, aber gleichaltrigen Studienkollektiv betrug die Phyllochinon-Konzentration im Plasma bei den TeilnehmerInnen der Kontroll- bzw. Interventionsgruppe zu Studienbeginn $1,2 \pm 1,1$ bzw. $1,1 \pm 1,4$ nmol/l (Frauen) sowie $1,1 \pm 2$ bzw. $1,3 \pm 1,6$ nmol/l (Männer) [Yoshida et al., 2008b].

Bei 85 älteren Typ-II-Diabetikerinnen ohne bzw. mit Osteoporose konnten folgende Vitamin K₁-Konzentrationen im Serum gemessen werden: $2,44 \pm 1,1$ nmol/l (Diabetes, keine Osteoporose), $1,1 \pm 1,11$ nmol/l (Diabetes, Osteoporose) [Horiuchi et al., 2004].

Im Vergleich zu den Serumkonzentrationen von Horiuchi et al. wurden in der IDDM-Gruppe ($0,7 \pm 0,42$ nmol/l) und NIDDM-Gruppe ($0,76 \pm 0,74$ nmol/l) des DIAPLANT-Kollektivs geringere durchschnittliche Ausgangskonzentrationen beobachtet.

Während der 4-wöchigen sowie 8-wöchigen, täglichen Einnahme von 300 g Gemüse und 25 g Pflanzenöl konnte ein sehr hoher Anstieg bezüglich der Phyllochinon-Konzentration in allen Gesundheitsgruppen gemessen werden (95-185%), der bei den Diabetikern von T0 auf T2 (IDDM: 185%; NIDDM: 172%) am höchsten war und dazu führte, dass nach 8-wöchiger Intervention 96% der IDDM-Gruppe und 97% der NIDDM-Gruppe adäquat mit Phyllochinon versorgt waren. Dies ist sowohl auf die hohen Mengen an grünem Gemüse wie Spinat und Broccoli als auch auf das Interventionsöl zurückzuführen.

In einer Studie von Gijsbers et al. konnte dreimal mehr Vitamin K₁ absorbiert werden, wenn der Spinat mit Butter konsumiert wurde [Gijsbers et al., 1996].

Im Vergleich zu einer Broccoli-Diät wurde durch die Aufnahme von Maiskeimöl (angereichert mit Vitamin K₁) eine signifikant bessere Phyllochinon-Absorption beobachtet. Die beiden Diäten enthielten etwa die gleichen Vitamin K₁-Mengen (Differenz: 40 µg/Tag zu Gunsten der Öl-Gruppe) [Booth *et al.*, 2002]. Schergers *et al.* stellten in ihren Untersuchungen fest, dass die Aufnahme von PUFA-reichem Öl im Vergleich zum MUFA-reichem Öl mit einer signifikanten Abnahme der Phyllochinon-Konzentration im Plasma assoziiert war. Dies lässt eine Wechselwirkungen von Vitamin K mit PUFA und/oder γ-Tocopherol vermuten [Schurgers *et al.*, 2002; Elmadfa & Wagner, 2003].

In der Interventionsgruppe des untersuchten DIAPLANT-Kollektivs konnten trotz erheblicher PUFA-Mengen im Interventionsöl (etwa 73% der Gesamtfettsäuren) hohe Steigerungen der Phylloquinon-Konzentrationen sowie Zunahmen der γ-Tocopherol-Konzentrationen gemessen werden.

Laut den Ergebnissen der vorliegenden Studie verbessert eine 8-wöchige, tägliche Aufnahme von 300 g Gemüse mit hohen Anteilen an grünem Gemüse sowie 25 g Pflanzenöl die Phyllochinon-Konzentration von Typ-II-Diabetikern, Personen mit abnormen Nüchtern-Glucosekonzentrationen sowie gesunden Personen.

4.2 Zusammenfassung

Das gesamte DIAPLANT-Kollektiv war zu Studienbeginn gut mit fettlöslichen Vitaminen versorgt. 99% der Teilnehmer wiesen eine ausreichende Versorgung mit Vitamin A und Vitamin E auf. Ein adäquater Vitamin K₁-Status konnte von 71% der Probanden erreicht werden.

Generell wurden geringe Carotinoid-Ausgangskonzentrationen beobachtet. Dies bezieht sich vor allem auf β -Carotin, Lycopin und Cryptoxanthin. Aus präventiver Sicht ist eine β -Carotin-Konzentration von mehr als 0,4 $\mu\text{mol/l}$ wirkungsvoll. Dies konnte lediglich von 16,2% der Probanden erreicht werden. Die Plasmawerte von α -Carotin und Lutein sind mit den Ergebnissen anderen Studien vergleichbar.

Auffällig war, dass bei den Typ-II-Diabetikern, im Vergleich zu den gesunden Probanden und den Teilnehmern der IFG-Gruppe, generell die geringsten Plasmakonzentrationen gemessen wurden, wobei Vitamin A diesbezüglich eine Ausnahme darstellte, da hier die Gruppe der NIDDM am besten und die gesunden Teilnehmer am schlechtesten versorgt waren.

In der Interventionsgruppe konnten durch den 8-wöchigen, täglichen Konsum von 300 g Gemüse und 25 g Pflanzenöl signifikante Konzentrationssteigerungen bei einigen Parametern (α -Carotin, β -Carotin, Lutein, γ -Tocopherol und Phyllochinon) gemessen werden. Dies lässt auf eine gute Compliance schließen.

Durch die Intervention wurden bei den gesunden Teilnehmern generell die höchsten Anstiege und bei den Teilnehmern der IDDM-Gruppe die geringsten Steigerungen der Plasmawerte beobachtet. Eine Ausnahme war hierbei Vitamin K₁, da die höchsten Anstiege der Plasmakonzentrationen in der Gruppe der IDDM und NIDDM verzeichnet wurden. Das Interventionsgemüse beinhaltete keine nennenswerten Mengen an Lycopin und Cryptoxanthin, wodurch sich die gleichbleibenden Konzentrationen dieser Carotinoide während der Studie erklären lassen. Der Effekt der Intervention auf die Plasmakonzentrationen der einzelnen Parameter wird in Tabelle 21 zusammenfassend gezeigt.

Parameter	Effekt der Intervention (T0 auf T2)
Retinol	↔
α-Carotin	↑ 89% signifikant
β-Carotin	↑ 52% signifikant
Lutein	↑ 62% signifikant
Lycopin	↔
Cryptoxanthin	↔
α-Tocopherol	↓ 9% signifikant
γ-Tocopherol	↑ 36% signifikant
TÄ	↓ 8% signifikant
Phyllochinon	↑ 157% signifikant

Tabelle 21: Effekt der 8-wöchigen (T0 auf T2) Einnahme von 300 g Gemüse und 25 g Pflanzenöl auf die Plasmakonzentrationen der einzelnen Parameter in der Interventionsgruppe. ↔ (konstante Plasmakonzentration), ↑ (Steigerung der Plasmakonzentration), ↓ (Abnahme der Plasmakonzentration)

5 SCHLUSSBETRACHTUNG

Weltweit kann ein stetiger Anstieg der Prävalenz von Typ-II-Diabetes beobachtet werden. Der International Diabetes Federation zufolge waren im Jahr 2009 etwa 708.000 Personen im Alter von 20-75 Jahren in Österreich von Diabetes mellitus betroffen, wobei 90-95% der Erkrankten Typ-II-Diabetiker sind. Aufgrund der beträchtlichen Anzahl an Betroffenen und des hohen Risikos für koronare Herzkrankheiten sowie andere diabetische Spätschäden nehmen Ernährungsprogramme einen hohen Stellenwert ein und sind in der Sekundärprävention noch bedeutender als in der Primärprävention.

Aus diesem Grund wurde am Institut für Ernährungswissenschaften der Universität Wien die EU-geförderte DIAPLANT-Studie, eine epidemiologische, randomisierte, prospektive, kontrollierte Interventionsstudie, in Kooperation mit der Universität Bratislava, durchgeführt, mit dem Ziel, den Einfluss pflanzlicher Lebensmittel auf Sekundärerkrankungen bei Typ-II-Diabetikern (NIDDM und IDDM) zu untersuchen. Das DIAPLANT-Kollektiv umfasste insgesamt 99 TeilnehmerInnen im Alter von 43 bis 80 Jahren.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde der Einfluss einer 8-wöchigen Gemüse- und Pflanzenölintervention auf den Status fettlöslicher Vitamine (Vitamin A, Vitamin E, Vitamin K) sowie der Carotinoide anhand der Plasmakonzentrationen mittels HPLC analysiert und diskutiert, wodurch primär die Compliance überprüft wurde. Des Weiteren konnten durch diese Studienergebnisse die Ausgangskonzentrationen der genannten Parameter von Typ-II-Diabetikern, gesunden Personen und jenen mit abnormen Nüchtern-Glucosekonzentrationen erfasst und die Veränderungen aufgrund der Intervention sowie die unterschiedlichen Auswirkungen auf die einzelnen Gesundheitsgruppen untersucht werden.

Zu Beginn der Studie war das gesamte DIAPLANT-Kollektiv gut mit Vitamin A, Vitamin E sowie Vitamin K₁ versorgt. 99% der Probanden erreichten die empfohlene Retinol-Plasmakonzentration von 0,7 µmol/l. Der durchschnittliche

Wert lag im Gesamtkollektiv bei $3,45 \pm 0,98 \mu\text{mol/l}$, was auf einen hohen Verzehr tierischer Lebensmittel schließen lässt.

Ebenso konnte von 99% der Teilnehmer die empfohlene Gesamt-Tocopherol-Konzentration von $\geq 11,6 \mu\text{mol/l}$ erreicht werden. Die mittlere Gesamt-Tocopherol-Konzentration lag im Gesamtkollektiv bei $34,67 \pm 10,95 \mu\text{mol/l}$. Im Literaturvergleich bewegten sich die γ -Tocopherol-Plasmakonzentrationen im untersuchten Kollektiv etwas unterhalb der in anderen Studien beobachteten Ergebnisse, die α -Tocopherol-Werte waren jedoch in einem ähnlichen Bereich.

Die empfohlene Vitamin K-Plasmawerte von $\geq 0,38 \text{ nmol/l}$ konnten von 71% der Studienteilnehmer erreicht werden. Im Durchschnitt lagen die Plasmakonzentrationen im untersuchten Gesamtkollektiv bei $0,85 \pm 0,72 \text{ nmol/l}$. Generell wurden geringe Carotinoid-Ausgangskonzentrationen beobachtet. Dies bezieht sich vor allem auf β -Carotin, Lycopin und Cryptoxanthin. Aus präventiver Sicht ist eine β -Carotin-Konzentration von mehr als $0,4 \mu\text{mol/l}$ wirkungsvoll. Dies konnte lediglich von 16,2% der Probanden erreicht werden. Die Plasmawerte von α -Carotin und Lutein sind mit den Ergebnissen anderen Studien vergleichbar.

Auffällig war, dass zu Studienbeginn bei den Typ-II-Diabetikern, im Vergleich zu den gesunden Probanden und den Teilnehmern der IFG-Gruppe, die geringsten Plasmakonzentrationen (Carotinoide, Vitamin E, Vitamin K₁) gemessen wurden, wobei Vitamin A diesbezüglich eine Ausnahme darstellte, da hier die Gruppe der NIDDM am besten und die gesunden Teilnehmer am schlechtesten versorgt waren. Dies dürfte auf den höheren Verzehr tierischer Lebensmittel zurückzuführen sein.

Während der 8-wöchigen Intervention konnten durch den täglichen Konsum von 300 g Tiefkühlgemüse und 25 g Pflanzenöl signifikante Konzentrationssteigerungen bei folgenden untersuchten Parametern in der Interventionsgruppe beobachtet werden: α -Carotin, β -Carotin, Lutein, γ -Tocopherol und Phyllochinon. Dadurch wurde eine gute Compliance bestätigt, da Carotinoide, insbesondere α - und β -Carotin Marker für die Menge an

aufgenommenem Gemüse sind. Des Weiteren ist Vitamin E ein guter Indikator für die Aufnahme des Interventionsöls.

Während des 8-wöchigen Beobachtungszeitraumes konnte eine signifikante Abnahme der α -Tocopherol-Konzentration um durchschnittlich 9% (T0 auf T2) beobachtet werden. Da das in dieser Studie verwendete Pflanzenöl hohe Mengen an mehrfach ungesättigten Fettsäuren enthielt, kann die Abnahme der α -Tocopherol-Konzentration im Plasma durch einen möglichen Verbrauch aufgrund erhöhter Lipidperoxidation erklärt werden. Eine weitere Möglichkeit wäre, dass die Studienteilnehmer durch den Konsum des Interventionsöls ihr herkömmliches zu Hause verwendetes Pflanzenöl, welches unter Umständen einen höheren α -Tocopherol-Gehalt aufweist, weniger häufig verzehrten. Des Weiteren wurde ein signifikanter Anstieg der γ -Tocopherol-Konzentration um 42% von T0 auf T1 sowie eine anschließende Reduktion um 4% von T1 auf T2 in der gesamten Interventionsgruppe gemessen. Betrachtet man die einzelnen Gesundheitszustände untereinander, so konnten γ -Tocopherol-Konzentrationssteigerungen von 42% (IDDM), 46% (NIDDM) und 49% (IFG) während der 4-wöchigen Interventionsphase verzeichnet werden. Bei den gesunden Probanden wurde eine durchgehende Steigerung von T0 auf T2 um 51% beobachtet.

Hinsichtlich der Vitamin K₁-Plasmawerte wurden während der 8-wöchigen Intervention signifikante Zunahmen festgestellt. Die höchsten Anstiege konnten in der NIDDM- (185%) sowie IDDM-Gruppe (172%) gemessen werden. In der Gruppe der Gesunden und IFG stieg die Plasmakonzentration um 129% bzw. 95%. Zum Zeitpunkt T2 erreichten etwa 97% der gesamten Interventionsgruppe die empfohlenen Phyllochinon-Plasmawerte $\geq 0,38$ nmol/l.

Sowohl die 4-wöchige als auch 8-wöchige Intervention bewirkte eine signifikante Zunahme der α - und β -Carotin- sowie Lutein-Konzentration im Plasma. Es wurde eine Steigerung der α -Carotin-Konzentration um 89% von T0 auf T2 in der gesamten Interventionsgruppe beobachtet. Die höchsten Anstiege konnten bei den gesunden Teilnehmern (133%) sowie in der Gruppe der IFG (108%) gemessen werden. Bei den Typ-II-Diabetikern wurde eine Erhöhung um

100% (NIDDM) bzw. 56% (IDDM) festgestellt. Die Auswertungen der DIAPLANT-Studie ergaben für die gesamte Interventionsgruppe einen Anstieg der β -Carotin-Plasmawerte um 52% von T0 auf T2, wobei die höchste Steigerung bei den gesunden Teilnehmern (etwa 126%) sowie in der Gruppe der NIDDM (etwa 67%) festgestellt wurde. Nach 8-wöchiger Intervention erreichten durchschnittlich 24% der Typ-II-Diabetiker (NIDDM, IDDM), 80% der Gesunden sowie 100% der IFG-Gruppe die empfohlene Plasmakonzentration von $0,4 \mu\text{mol/l}$. Hinsichtlich der Lutein-Konzentration konnte durch die 8-wöchige Intervention eine durchschnittliche Steigerung von $0,21 \pm 0,17 \mu\text{mol/l}$ (T0) auf $0,34 \pm 0,23 \mu\text{mol/l}$ (T2) in der gesamten Behandlungsgruppe beobachtet werden, was einer Zunahme von etwa 62% entspricht. Mittlere Lutein-Zunahmen um 80% (gesunde Probanden), 65% (NIDDM), 43% (IDDM) und 64% (IFG) wurden während eines Zeitraumes von 8 Wochen ermittelt. Das Interventionsgemüse beinhaltete keine nennenswerten Mengen an Lycopin und Cryptoxanthin, wodurch sich die gleichbleibenden Konzentrationen dieser Carotinoide während der Studie erklären lassen.

Ebenso blieb die Retinol-Konzentration während der gesamten Intervention konstant, was auf eine gute Versorgung zu Beginn der Studie zurückzuführen ist.

Diese Studienergebnisse zeigen, dass eine 8-wöchige, tägliche Intervention mit 300 g Gemüse und 25 g Pflanzenöl die Plasmakonzentrationen fettlöslicher Vitamine (Vitamin E, Vitamin K) sowie der Carotinoide (α - und β -Carotin, Lutein) bei Typ-II-Diabetikern, Personen mit abnormen Nüchtern-Glucosekonzentrationen und gesunden Personen signifikant erhöht. Dadurch konnte eine gute Compliance der Probanden bestätigt werden.

Im Gesamtkollektiv war die Versorgung mit Vitamin A, Vitamin E und Vitamin K zu Studienbeginn zufriedenstellend, dennoch wurden zu geringe β -Carotin-, Lycopin- und Cryptoxanthin-Ausgangskonzentrationen beobachtet.

Generell wiesen die Typ-II-Diabetiker, im Vergleich zu den gesunden Probanden und den Teilnehmern der IFG-Gruppe, die geringsten Plasmawerte (Carotinoide, Vitamin E, Vitamin K) auf.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Aufgrund der steigenden Zahl an Typ-II-Diabetikern und des damit assoziierten hohen Risikos für koronare Herzkrankheiten sowie andere Spätschäden nehmen Ernährungsprogramme einen hohen Stellenwert ein und sind in der Sekundärprävention von besonderer Bedeutung. Aus diesem Grund wurde am Institut für Ernährungswissenschaften der Universität Wien die EU-geförderte DIAPLANT-Studie, eine epidemiologische, randomisierte, prospektive, kontrollierte Interventionsstudie durchgeführt, um den Einfluss pflanzlicher Lebensmittel auf Sekundärerkrankungen bei Typ-II-Diabetikern (NIDDM und IDDM) zu untersuchen. Das DIAPLANT-Kollektiv umfasste insgesamt 99 TeilnehmerInnen vier verschiedener Gesundheitsgruppen (NIDDM, IDDM, IFG, Gesund) im Alter von $64,47 \pm 7,32$ Jahren.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit, die ein Teil der DIAPLANT-Studie ist, wurde der Einfluss einer 8-wöchigen, täglichen Einnahme von 300 g Tiefkühlgemüse und 25 g Pflanzenöl auf den Status fettlöslicher Vitamine anhand der Plasmakonzentrationen mittels HPLC analysiert, um dadurch die Compliance zu überprüfen. Des Weiteren konnten durch diese Studienergebnisse die Versorgung der genannten Parameter von Typ-II-Diabetikern, gesunden Personen und jenen mit abnormen Nüchtern-Glucosekonzentrationen erfasst und die aufgrund der Intervention entstandenen Veränderungen sowie die unterschiedlichen Auswirkungen auf die einzelnen Gesundheitsgruppen untersucht werden.

Zu Studienbeginn war die Versorgung mit Vitamin A und Vitamin E im Gesamtkollektiv zufriedenstellend. Die empfohlenen Vitamin K-Plasmawerte von $\geq 0,38$ nmol/l konnten von 71% der Studienteilnehmer erreicht werden. Generell wurden geringe Carotinoid-Ausgangskonzentrationen beobachtet. Dies bezieht sich vor allem auf β -Carotin, Lycopin und Cryptoxanthin. Die aus präventiver Sicht wirkungsvolle β -Carotin-Konzentration von $0,4 \mu\text{mol/l}$ konnte lediglich bei 16,2% der Probanden gemessen werden. Auffällig war, dass die Typ-II-Diabetiker, im Vergleich zu den gesunden Probanden und den

Teilnehmern der IFG-Gruppe, die geringsten Plasmawerte (Carotinoide, Vitamin E, Vitamin K₁) aufwiesen.

Durch die 8-wöchige Intervention konnten signifikante Konzentrationsanstiege hinsichtlich der Parameter α -Carotin, β -Carotin, Lutein, γ -Tocopherol und Phyllochinon gemessen werden, wodurch eine gute Compliance bestätigt wurde. Grundsätzlich wurden bei den gesunden Teilnehmern die höchsten Anstiege und bei den Teilnehmern der IDDM-Gruppe die geringsten Steigerungen der Plasmawerte beobachtet. Eine Ausnahme war hierbei Vitamin K₁, da die höchsten Anstiege der Plasmakonzentrationen in der Gruppe der IDDM und NIDDM verzeichnet werden konnten. Das Interventionsgemüse beinhaltete keine nennenswerten Mengen an Lycopin und Cryptoxanthin, wodurch sich die gleichbleibenden Konzentrationen dieser Carotinoide während der Studie erklären lassen. Ebenso blieb die Retinol-Konzentration im Laufe der gesamten Intervention konstant, was auf die gute Versorgung zu Beginn der Studie zurückzuführen ist. Die Abnahme der α -Tocopherol-Konzentration im Plasma kann durch einen möglichen Verbrauch aufgrund der Lipidperoxidation erklärt werden, da das verabreichte Pflanzenöl hohe Mengen an mehrfach ungesättigten Fettsäuren enthielt. Eine weitere Möglichkeit wäre, dass die Studienteilnehmer durch den Konsum des Interventionsöls ihr herkömmliches zu Hause verwendetes Pflanzenöl, welches unter Umständen einen höheren α -Tocopherol-Gehalt aufweist, weniger häufig verzehrten.

Diese Studienergebnisse zeigen, dass eine 8-wöchige, tägliche Intervention mit 300 g Gemüse und 25 ml Pflanzenöl die Plasmakonzentrationen fettlöslicher Vitamine (Vitamin E, Vitamin K) sowie der Carotinoide (α - und β -Carotin, Lutein) bei Typ-II-Diabetikern, Personen mit abnormen Nüchtern-Glucosekonzentrationen und gesunden Personen signifikant erhöht. Dadurch konnte eine gute Compliance der Probanden bestätigt werden.

7 SUMMARY

Due to the increasing number of type-II-diabetics and the increased risk for coronary heart disease and other late complications, nutrition programs are of great value and of particular importance in the secondary prevention. For this reason the EU-funded DIAPLANT-Study, an epidemiological, randomized, prospective, controlled intervention study was conducted at the Department of Nutrition Sciences of the University of Vienna, in order to investigate the influence of plant foods on risk factors for secondary diseases in type-II-diabetics (NIDDM and IDDM). In total 99 participants (subjects with NIDDM, IDDM, IFG and healthy subjects) aged 64.47 ± 7.32 years took part in the study. Within this thesis, which is one part of the DIAPLANT-Study, the influence of an intervention with 300 g of frozen vegetables and 25 g of vegetable oil per day for 8 weeks on the status of fat-soluble vitamins was analyzed by HPLC, to verify compliance of subjects. Furthermore, the results of the above mentioned parameters of type-II-diabetics as well as of healthy people and those with abnormal impaired fasting glucose levels were compared and possible improvements due to the intervention were assessed.

At baseline, the status of vitamin A and vitamin E in the total study population was satisfactory. The recommended vitamin K plasma levels of ≥ 0.38 nmol/l were achieved by 71% of the study participants. Generally, low carotenoid plasma concentrations were observed at baseline (β -carotene, lycopene and cryptoxanthin). A preventive β -carotene plasma concentration of $0.4 \mu\text{mol/l}$ was only reached by 16.2% of the subjects. It was striking that the type-II-diabetes subjects, compared to healthy volunteers and participants of the IFG group, had the lowest plasma values (carotenoids, vitamin E and vitamin K_1).

The intervention led to significant increases in levels of α -carotene, β -carotene, lutein, γ -tocopherol and phylloquinone, which confirms good compliance. Basically, the highest increases in plasma levels were found in healthy subjects and the lowest increases among the participants of the IDDM group. An exception was vitamin K_1 , as the highest increases in plasma concentrations were measured in the group of IDDM and NIDDM subjects. The vegetables

used during the intervention contained no significant amounts of lycopene and cryptoxanthin, which explains the constant concentrations of these carotenoids during intervention. Similarly, the retinol concentration remained constant over the entire intervention period, which is due to the good status at the beginning of the study. The decrease of α -tocopherol concentration in plasma can be explained by a possible consumption due to lipid peroxidation, because the administered vegetable oil contained high amounts of polyunsaturated fatty acids and a replacement of α -Tocopherol-rich oils by the intervention oil.

The results show that an 8-week intervention with 300 g of vegetables and 25 g of vegetable oil, significantly increases the plasma concentrations of fat-soluble vitamins (vitamin E, vitamin K) and carotenoids (α - and β -carotene, lutein) in type-II-diabetics, people with impaired fasting glucose concentrations and healthy subjects, thus confirming good compliance within the study.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- Abahusain MA, Wright J, Dickerson JW & de Vol EB (1999) Retinol, alpha-tocopherol and carotenoids in diabetes. *Eur J Clin Nutr* **53**, 630-635.
- ADA (2008) Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. *Diabetes Care* **31**, 61-78.
- ADA (2009) International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* **32**, 1327-1334.
- ADA (2010) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **33 Suppl 1**, 62-69.
- Ahmed LA, Joakimsen RM, Berntsen GK, Fonnebo V & Schirmer H (2006) Diabetes mellitus and the risk of non-vertebral fractures: the Tromso study. *Osteoporos Int* **17**, 495-500.
- Akbaraly TN, Fontbonne A, Favier A & Berr C (2008) Plasma carotenoids and onset of dysglycemia in an elderly population: Results of the Epidemiology of Vascular Ageing Study. *Diabetes Care* **31**, 1355-1359.
- Al-Delaimy WK, Ferrari P, Slimani N, Pala V, Johansson I, Nilsson S, Mattisson I, Wirfalt E, Galasso R, Palli D, Vineis P, Tumino R, Dorronsoro M, Pera G, Ocke MC, Bueno-de-Mesquita HB, Overvad K, Chirlaque M, Trichopoulou A, Naska A, Tjonneland A, Olsen A, Lund E, Alsaker EH, Barricarte A, Kesse E, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Key TJ, Spencer E, Bingham S, Welch AA, Sanchez-Perez MJ, Nagel G, Linseisen J, Quiros JR, Peeters PH, van Gils CH, Boeing H, van Kappel AL, Steghens JP & Riboli E (2005) Plasma carotenoids as biomarkers of intake of fruits and vegetables: individual-level correlations in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Eur J Clin Nutr* **59**, 1387-1396.
- Ärnlöv J, Zethelius B, Riserus U, Basu S, Berne C, Vessby B, Alfthan G & Helmersson J (2009) Serum and dietary beta-carotene and alpha-tocopherol and incidence of type 2 diabetes mellitus in a community-

based study of Swedish men: report from the Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM) study. *Diabetologia* **52**, 97-105.

Asgard R, Rytter E, Basu S, Abramsson-Zetterberg L, Moller L & Vessby B (2007) High intake of fruit and vegetables is related to low oxidative stress and inflammation in a group of patients with type 2 diabetes. *Scand J Food Nutr* **51**, 149-158.

Bazzano LA, Li TY, Joshipura KJ & Hu FB (2008) Intake of fruit, vegetables, and fruit juices and risk of diabetes in women. *Diabetes Care* **31**, 1311-1317.

Bechthold A (2007) Bedeutung von Obst und Gemüse für die Ernährung des Menschen. In: Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V. - Obst und Gemüse in der Prävention chronischer Krankheiten (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Hrsg.). 8.

Beulens JW, van der AD, Grobbee DE, Sluijs I, Spijkerman AM & van der Schouw YT (2010) Dietary phylloquinone and menaquinones intakes and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* **33**, 1699-1705.

Biesalski HK (2004) Stoffwechsel und Wirkung der Nahrungsbestandteile - Fette. In: *Ernährungsmedizin*. 3. Auflage, (HK Biesalski, P Fürst, H Kasper, R Kluthe, W Pöler, C Puchstein and B Stähelin, Hrsg.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag 80-81.

Biesalski HK, Fürst P, Kasper H, Kluthe R, Puchstein C & Stähelin B (2004) Leitzätze zur Prävention ernährungsabhängiger Erkrankungen. In: *Ernährungsmedizin*. 3. Auflage, (HK Biesalski, P Fürst, H Kasper, R Kluthe, W Pöler, C Puchstein and B Stähelin, Hrsg.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 5.

Bonetti PO, Lerman LO & Lerman A (2003) Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **23**, 168-175.

Booth SL (2009) Roles for vitamin K beyond coagulation. *Annu Rev Nutr* **29**, 89-110.

Booth SL, Lichtenstein AH & Dallal GE (2002) Phylloquinone absorption from phylloquinone-fortified oil is greater than from a vegetable in younger and older men and women. *J Nutr* **132**, 2609-2612.

- Booth SL, Tucker KL, McKeown NM, Davidson KW, Dallal GE & Sadowski JA (1997) Relationships between dietary intakes and fasting plasma concentrations of fat-soluble vitamins in humans. *J Nutr* **127**, 587-592.
- Boshtam M, Rafiei M, Golshadi ID, Ani M, Shirani Z & Rostamshirazi M (2005) Long term effects of oral vitamin E supplement in type II diabetic patients. *Int J Vitam Nutr Res* **75**, 341-346.
- Brevik A, Andersen LF, Karlsen A, Trygg KU, Blomhoff R & Drevon CA (2004) Six carotenoids in plasma used to assess recommended intake of fruits and vegetables in a controlled feeding study. *Eur J Clin Nutr* **58**, 1166-1173.
- Broekmans WM, Klopping-Ketelaars IA, Schuurman CR, Verhagen H, van den Berg H, Kok FJ & van Poppel G (2000) Fruits and vegetables increase plasma carotenoids and vitamins and decrease homocysteine in humans. *J Nutr* **130**, 1578-1583.
- Carter P, Gray LJ, Troughton J, Khunti K & Davies MJ (2010) Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **341**, c4229.
- Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, Petrelli J & Thun MJ (2004) Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* **159**, 1160-1167.
- Coyne T, Ibiebele TI, Baade PD, Dobson A, McClintock C, Dunn S, Leonard D & Shaw J (2005) Diabetes mellitus and serum carotenoids: findings of a population-based study in Queensland, Australia. *Am J Clin Nutr* **82**, 685-693.
- D'Odorico A, Martines D, Kiechl S, Egger G, Oberhollenzer F, Bonvicini P, Sturniolo GC, Naccarato R & Willeit J (2000) High plasma levels of alpha- and beta-carotene are associated with a lower risk of atherosclerosis: results from the Bruneck study. *Atherosclerosis* **153**, 231-239.
- DACH-Referenzwerte (2008) *Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr*. 1. Auflage. Neustadt an der Weinstraße: Neuer Umschau Buchverlag, 74-76, 91, 98-99, 211-212.

- Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA & Ezzati M (2011) National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* **378**, 31-40.
- De Caterina R, Madonna R, Bertolotto A & Schmidt EB (2007) n-3 fatty acids in the treatment of diabetic patients: Biological rationale and clinical data. *Diabetes Care* **30**, 1012-1026.
- DGE (2006) Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. Evidenzbasierte Leitlinie: Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten. Bonn, November 2006. 1-3, 75-91.
- Ebermann R & Elmadfa I (2008) *Lehrbuch Lebensmittelchemie und Ernährung*. 1. Auflage. Wien: Springer-Verlag, 84, 95, 96, 146, 217, 525-544.
- Economides PA, Khaodhilar L, Caselli A, Caballero AE, Keenan H, Bursell SE, King GL, Johnstone MT, Horton ES & Veves A (2005) The effect of vitamin E on endothelial function of micro- and macrocirculation and left ventricular function in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes* **54**, 204-211.
- Elmadfa I, Blachfelner J, Freisling H, Haas K, Rust P & Weichselbaum E (2004) 2. *Wiener Ernährungsbericht 2004*. Wien, 119.
- Elmadfa I & Leitzmann C (2004) *Ernährung des Menschen*. 4. Auflage. Stuttgart: Eugen Ulmer 115-133, 305-306, 312, 327, 338-344, 432.
- Elmadfa I & Wagner KH (2003) Non-nutritive bioactive food constituents of plants: tocopherols (vitamin E). *Int J Vitam Nutr Res* **73**, 89-94.
- Esmailzadeh A & Azadbakht L (2008) Consumption of hydrogenated versus nonhydrogenated vegetable oils and risk of insulin resistance and the metabolic syndrome among Iranian adult women. *Diabetes Care* **31**, 223-226.
- Esmailzadeh A & Azadbakht L (2011) Different kinds of vegetable oils in relation to individual cardiovascular risk factors among Iranian women. *Br J Nutr* **105**, 919-927.

- Fabian E, Bogner M, Kicking A, Wagner KH & Elmadfa I (2011) Intake of medication and vitamin status in the elderly. *Ann Nutr Metab* **58**, 118-125.
- Facchini FS, Humphreys MH, DoNascimento CA, Abbasi F & Reaven GM (2000) Relation between insulin resistance and plasma concentrations of lipid hydroperoxides, carotenoids, and tocopherols. *Am J Clin Nutr* **72**, 776-779.
- Firoozrai M, Nourmohammadi I & Khanaki K (2006) Assessment of Antioxidant Vitamins Retinol and α -Tocopherol in Plasma and Ascorbic Acid in Plasma and Mononuclear Leukocytes in Type 2 Diabetics. *Int J Endocrinol Metab* **4**, 202-205.
- Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, 3rd & Klein R (2003) Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* **26 Suppl 1**, S99-S102.
- Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, 3rd & Klein R (2004) Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* **27**, 2540-2553.
- Ford ES & Mokdad AH (2001) Fruit and vegetable consumption and diabetes mellitus incidence among U.S. adults. *Prev Med* **32**, 33-39.
- Ford ES, Mokdad AH, Giles WH & Brown DW (2003) The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes* **52**, 2346-2352.
- Foster R, Williamson CS & Lunn J (2009) Culinary oils and their health effects. *British Nutrition Foundation Nutrition Bulletin* **34**, 4-47.
- Gambert SR & Pinkstaff S (2006) Emerging Epidemic: Diabetes in Older Adults: Demography, Economic Impact, and Pathophysiology. *Diabetes Spectrum* **19**, 221-228.
- Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, Schurgers LJ, Knapen MH, van der Meer IM, Hofman A & Witteman JC (2004) Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr* **134**, 3100-3105.
- Giacco F & Brownlee M (2010) Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* **107**, 1058-1070.

- Gijssbers BL, Jie KS & Vermeer C (1996) Effect of food composition on vitamin K absorption in human volunteers. *Br J Nutr* **76**, 223-229.
- Grune T, Lietz G, Palou A, Ross AC, Stahl W, Tang G, Thurnham D, Yin SA & Biesalski HK (2010) Beta-carotene is an important vitamin A source for humans. *J Nutr* **140**, 2268S-2285S.
- Harding AH, Day NE, Khaw KT, Bingham S, Luben R, Welsh A & Wareham NJ (2004) Dietary fat and the risk of clinical type 2 diabetes: the European prospective investigation of Cancer-Norfolk study. *Am J Epidemiol* **159**, 73-82.
- Heinonen OP, Huttunen JK, Haapakoski J, Palmgren J, Pietinen P, J. P, Rautalahti M & Virtamo J (1994) The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* **330**, 1029-1035.
- Hodge AM, English DR, O'Dea K, Sinclair AJ, Makrides M, Gibson RA & Giles GG (2007) Plasma phospholipid and dietary fatty acids as predictors of type 2 diabetes: interpreting the role of linoleic acid. *Am J Clin Nutr* **86**, 189-197.
- Horiuchi T, Kazama H, Araki A, Inoue J, Hosoi T, Onouchi T, Mizuno S, Ito H & Orimo H (2004) Impaired gamma carboxylation of osteocalcin in elderly women with type II diabetes mellitus: relationship between increase in undercarboxylated osteocalcin levels and low bone mineral density. *J Bone Miner Metab* **22**, 236-240.
- Huxley R, Barzi F & Woodward M (2006) Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* **332**, 73-78.
- IDF (2006) International Diabetes Federation -Diabetes Atlas - Third Edition. 22-29, 111-112.
- IDF (2009a) Diabetes Atlas - World Diabetes Congress 2009. Internet: <http://www.diabetesatlas.org/content/powerpoint-presentation> (Stand: 06.05.2011).

- IDF (2009b) Prevalence estimates of diabetes mellitus (DM), 2010 - Europa.
Internet: <http://www.diabetesatlas.org/content/summary-table> (Stand: 06.05.2011).
- Jakob E & Elmadfa I (1995) Rapid HPLC assay for the assessment of vitamin K1, A, E and beta-carotene status in children (7-19 years). *Int J Vitam Nutr Res* **65**, 31-35.
- Jang Y, Lee JH, Cho EY, Chung NS, Topham D & Balderston B (2001) Differences in body fat distribution and antioxidant status in Korean men with cardiovascular disease with or without diabetes. *Am J Clin Nutr* **73**, 68-74.
- Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ & Ergul A (2005) Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovasc Diabetol* **4**, 2-11.
- Kataja-Tuomola M, Sundell JR, Mannisto S, Virtanen MJ, Kontto J, Albanes D & Virtamo J (2008) Effect of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on the incidence of type 2 diabetes. *Diabetologia* **51**, 47-53.
- Kellerer M & Häring H-U (2003) Epidemiologie, Klinik, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 5. Auflage, (H Mehnert, E Standl, K-H Usadel and H-U Häring, Hrsg.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 68-72.
- Kienreich N (2011) Nährstoffaufnahme und Nahrungsmittelverzehr von Typ-II-Diabetikern vor, während und nach einer Gemüse- und Pflanzenölintervention.
- King H, Aubert RE & Herman WH (1998) Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* **21**, 1414-1431.
- Laaksonen DE, Lakka TA, Lakka HM, Nyyssonen K, Rissanen T, Niskanen LK & Salonen JT (2002) Serum fatty acid composition predicts development of impaired fasting glycaemia and diabetes in middle-aged men. *Diabet Med* **19**, 456-464.

- Landgraf R & Haslbeck M (2003) Diagnose und Differenzialdiagnose. In: *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 5. Auflage, (H Mehnert, E Standl, K-H Usadel and H-U Häring, Hrsg.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 81-82.
- Lee J, Koo N & Min DB (2004) Reactive Oxygen Species, Aging, and Antioxidative Nutraceuticals. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* **3**, 21-33.
- Leitzmann C, Müller C, Michel P, Brehme U, Triebel T, Hahn A & Laube H (2009) *Ernährung in Prävention und Therapie*. 3. Auflage. Stuttgart: Hippokrates Verlag, 312-322.
- Lemcke-Norojarvi M, Kamal-Eldin A, Appelqvist LA, Dimberg LH, Ohrvall M & Vessby B (2001) Corn and sesame oils increase serum gamma-tocopherol concentrations in healthy Swedish women. *J Nutr* **131**, 1195-1201.
- Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, Louheranta A, Fogelholm M, Uusitupa M & Tuomilehto J (2006) High-fibre, low-fat diet predicts long-term weight loss and decreased type 2 diabetes risk: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* **49**, 912-920.
- Lipscombe LL, Jamal SA, Booth GL & Hawker GA (2007) The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* **30**, 835-841.
- Liu S, Lee IM, Song Y, Van Denburgh M, Cook NR, Manson JE & Buring JE (2006) Vitamin E and risk of type 2 diabetes in the women's health study randomized controlled trial. *Diabetes* **55**, 2856-2862.
- Liu S, Serdula M, Janket SJ, Cook NR, Sesso HD, Willett WC, Manson JE & Buring JE (2004) A prospective study of fruit and vegetable intake and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* **27**, 2993-2996.
- Löffler G & Brigelius-Flohe´ R (2007) Stoffwechsel des Organismus: Bedeutung von Nahrungskomponenten - Vitamine. In: *Biochemie & Pathobiochemie*. 8. Auflage, (G Löffler, PE Petrides and PC Heinrich, Hrsg.). Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 683-688, .
- Lonn E, Yusuf S, Hoogwerf B, Pogue J, Yi Q, Zinman B, Bosch J, Dagenais G, Mann JFE & Gerstein HC (2002) Effects of vitamin E on cardiovascular

and microvascular outcomes in high-risk patients with diabetes: Results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Substudy. *Diabetes Care* **25**, 1919-1927.

Lunn J & Theobald HE (2006) The health effects of dietary unsaturated fatty acids. *Nutrition Bulletin* **31**, 178-224.

Ma Y, Njike VY, Millet J, Dutta S, Doughty K, Treu JA & Katz DL (2010) Effects of walnut consumption on endothelial function in type 2 diabetic subjects: A randomized controlled crossover trial. *Diabetes Care* **33**, 227-232.

Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlstrom B, Katsilambros N, Riccardi G, Rivellese AA, Rizkalla S, Slama G, Toeller M, Uusitupa M & Vessby B (2004) Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **14**, 373-394.

Mayer-Davis EJ, Costacou T, King I, Zaccaro DJ & Bell RA (2002) Plasma and dietary vitamin E in relation to incidence of type 2 diabetes: The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes Care* **25**, 2172-2177.

Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DRJ & Folsom AR (2001) Dietary fat and incidence of type 2 diabetes in older Iowa women. *Diabetes Care* **24**, 1528-1535.

Montonen J, Jarvinen R, Heliovaara M, Reunanen A, Aromaa A & Knekt P (2005) Food consumption and the incidence of type II diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* **59**, 441-448.

Montonen J, Knekt P, Jarvinen R & Reunanen A (2004) Dietary antioxidant intake and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* **27**, 362-366.

Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH & Keen H (2001) Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* **44 Suppl 2**, S14-21.

Nicodemus KK & Folsom AR (2001) Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* **24**, 1192-1197.

Norris LE, Collene AL, Asp ML, Hsu JC, Liu LF, Richardson JR, Li D, Bell D, Osei K, Jackson RD & Belury MA (2009) Comparison of dietary

conjugated linoleic acid with safflower oil on body composition in obese postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* **90**, 468-476.

Nöthlings U, Schulze MB, Weikert C, Boeing H, van der Schouw YT, Bamia C, Benetou V, Lagiou P, Krogh V, Beulens JW, Peeters PH, Halkjaer J, Tjønneland A, Tumino R, Panico S, Masala G, Clavel-Chapelon F, de Lauzon B, Boutron-Ruault MC, Vercambre MN, Kaaks R, Linseisen J, Overvad K, Arriola L, Ardanaz E, Gonzalez CA, Tormo MJ, Bingham S, Khaw KT, Key TJ, Vineis P, Riboli E, Ferrari P, Boffetta P, Bueno-de-Mesquita HB, van der AD, Berglund G, Wirfalt E, Hallmans G, Johansson I, Lund E & Trichopoulos A (2008) Intake of vegetables, legumes, and fruit, and risk for all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in a European diabetic population. *J Nutr* **138**, 775-781.

Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S & Hammar S (1996) Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* **334**, 1150-1155.

Pereira RF & Franz MJ (2008) Prevention and treatment of cardiovascular disease in people with diabetes through lifestyle modification: current evidence-based recommendations. *Diabetes Spectrum* **21**, 189-193.

Perona JS, Montero E, Sanchez-Dominguez JM, Canizares J, Garcia M & Ruiz-Gutierrez V (2009) Evaluation of the effect of dietary virgin olive oil on blood pressure and lipid composition of serum and low-density lipoprotein in elderly type 2 diabetic subjects. *J Agric Food Chem* **57**, 11427-11433.

Polidori MC, Carrillo JC, Verde PE, Sies H, Siegrist J & Stahl W (2009) Plasma micronutrient status is improved after a 3-month dietary intervention with 5 daily portions of fruits and vegetables: implications for optimal antioxidant levels. *Nutr J* **8**, 10.

Polidori MC, Mecocci P, Stahl W, Parente B, Cecchetti R, Cherubini A, Cao P, Sies H & Senin U (2000) Plasma levels of lipophilic antioxidants in very old patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* **16**, 15-19.

- Riccardi G, Giacco R & Rivellese AA (2004) Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr* **23**, 447-456.
- Rieder A, Rathmanner T, Kiefer I, Dorner T, Kunze M & Schwarz R (2004) Österreichischer Diabetesbericht 2004 - Daten, Fakten, Strategien. 1-58, 112, 151-157, 233-235.
- Rise'rus U, Willett WC & Hu FB (2009) Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Prog Lipid Res* **48**, 44-51.
- Roden M (2009) Diabetes mellitus - Definition, Klassifikation und Diagnose. In: *Diabetes mellitus - Leitlinien für die Praxis (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2009)*, (Österreichische Diabetes Gesellschaft, Hrsg.). *Wien Klin Wochenschr* **121**, S 5-S 7.
- Russo GL (2009) Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: from biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. *Biochem Pharmacol* **77**, 937-946.
- Sakamoto N, Wakabayashi I & Sakamoto K (1999) Low vitamin K intake effects on glucose tolerance in rats. *Int J Vitam Nutr Res* **69**, 27-31.
- Salmeron J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB & Willett WC (2001) Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* **73**, 1019-1026.
- Sauberlich HE (1999) *Laboratory Tests for the Assessment of Nutritional Status*. second Edition. Boca Raton, London, New York, Washington D.C.: CRC Press LLC, 213, 259.
- Schindler K & Ludvik B (2009) Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus. In: *Diabetes mellitus - Leitlinien für die Praxis (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2009)*, (Österreichische Diabetes Gesellschaft, Hrsg.). *Wien Klin Wochenschr* **121**, 63-64.
- Schulze M (2007) Typ 2 Diabetes mellitus. In: *Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V. - Obst und Gemüse in der Prävention chronischer Krankheiten* (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Hrsg.). 12-15.
- Schurgers LJ, Shearer MJ, Soute BA, Elmadfa I, Harvey J, Wagner KH, Tomasch R & Vermeer C (2002) Novel effects of diets enriched with corn

- oil or with an olive oil/sunflower oil mixture on vitamin K metabolism and vitamin K-dependent proteins in young men. *J Lipid Res* **43**, 878-884.
- Sesso HD, Buring JE, Norkus EP & Gaziano JM (2004) Plasma lycopene, other carotenoids, and retinol and the risk of cardiovascular disease in women. *Am J Clin Nutr* **79**, 47-53.
- Sesso HD, Buring JE, Norkus EP & Gaziano JM (2005) Plasma lycopene, other carotenoids, and retinol and the risk of cardiovascular disease in men. *Am J Clin Nutr* **81**, 990-997.
- Shaw JE, Sicree RA & Zimmet PZ (2010) Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* **87**, 4-14.
- Shea MK, Booth SL, Massaro JM, Jacques PF, D'Agostino RB, Sr., Dawson-Hughes B, Ordovas JM, O'Donnell CJ, Kathiresan S, Keaney JF, Jr., Vasan RS & Benjamin EJ (2008) Vitamin K and vitamin D status: associations with inflammatory markers in the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol* **167**, 313-320.
- Shea MK, Gundberg CM, Meigs JB, Dallal GE, Saltzman E, Yoshida M, Jacques PF & Booth SL (2009a) Gamma-carboxylation of osteocalcin and insulin resistance in older men and women. *Am J Clin Nutr* **90**, 1230-1235.
- Shea MK, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Dallal GE, Dawson-Hughes B, Ordovas JM, Price PA, Williamson MK & Booth SL (2009b) Vitamin K supplementation and progression of coronary artery calcium in older men and women. *Am J Clin Nutr* **89**, 1799-1807.
- Södergren E, Gustafsson IB, Basu S, Nourooz-Zadeh J, Nalsen C, Turpeinen A, Berglund L & Vessby B (2001) A diet containing rapeseed oil-based fats does not increase lipid peroxidation in humans when compared to a diet rich in saturated fatty acids. *Eur J Clin Nutr* **55**, 922-931.
- Soinio M, Laakso M, Lehto S, Hakala P & Ronnema T (2003) Dietary fat predicts coronary heart disease events in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **26**, 619-624.
- Song Y, Cook NR, Albert CM, Van Denburgh M & Manson JE (2009) Effects of vitamins C and E and beta-carotene on the risk of type 2 diabetes in

women at high risk of cardiovascular disease: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* **90**, 429-437.

Souci SW, Fachmann W & Kraut H (2004) *Der kleine Souci, Fachmann, Kraut - Lebensmitteltabelle für die Praxis* (D Lebensmittelchemie, Hrsg.). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 98-100.

Spaccarotella KJ, Kris-Etherton PM, Stone WL, Bagshaw DM, Fishell VK, West SG, Lawrence FR & Hartman TJ (2008) The effect of walnut intake on factors related to prostate and vascular health in older men. *Nutr J* **7**, 13.

Stadler M & Prager R (2009) Typ 2 Diabetes Mellitus-Screening und Prävention. In: *Diabetes mellitus - Leitlinien für die Praxis (Überarbeitete und erweiterte Fassung 2009)*, (Österreichische Diabetes Gesellschaft, Hrsg.). *Wien Klin Wochenschr* **121**, 8.

Staiger H, Stefan N, Kellerer M & Häring H-U (2007) Die schnelle Stoffwechselregulation. In: *Biochemie & Pathobiochemie*. 8. Auflage, (G Löffler, PE Petrides and PC Heinrich, Hrsg.). Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 811-814.

Summers LK, Fielding BA, Bradshaw HA, Ilic V, Beysen C, Clark ML, Moore NR & Frayn KN (2002) Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia* **45**, 369-377.

Tanasescu M, Cho E, Manson JE & Hu FB (2004) Dietary fat and cholesterol and the risk of cardiovascular disease among women with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* **79**, 999-1005.

Tentolouris N, Arapostathi C, Perrea D, Kyriaki D, Revenas C & Katsilambros N (2008) Differential effects of two isoenergetic meals rich in saturated or monounsaturated fat on endothelial function in subjects with type 2 diabetes *Diabetes Care* **31**, 2276-2278.

Thews G, Mutschler E & Vaupel P (1999) *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 514.

- Toeller M & Gries FA (2004) Diabetes mellitus. In: *Ernährungsmedizin*. 3. Auflage, (HK Biesalski, P Fürst, H Kasper, R Kluthe, W Pöler, C Puchstein and B Stähelin, Hrsg.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 419.
- Tomasch R, Wagner KH & Elmadfa I (2001) Antioxidative power of plant oils in humans: the influence of alpha- and gamma-tocopherol. *Ann Nutr Metab* **45**, 110-115.
- Van Dam RM, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ & Hu FB (2002) Dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* **25**, 417-424.
- van het Hof KH, Brouwer IA, West CE, Haddeman E, Steegers-Theunissen RP, van Dusseldorp M, Weststrate JA, Eskes TK & Hautvast JG (1999) Bioavailability of lutein from vegetables is 5 times higher than that of beta-carotene. *Am J Clin Nutr* **70**, 261-268.
- Villegas R, Shu XO, Gao YT, Yang G, Elasy T, Li H & Zheng W (2008) Vegetable but not fruit consumption reduces the risk of type 2 diabetes in Chinese women. *J Nutr* **138**, 574-580.
- Wagner KH, Tomasch R & Elmadfa I (2001) Impact of diets containing corn oil or olive/sunflower oil mixture on the human plasma and lipoprotein lipid metabolism. *Eur J Nutr* **40**, 161-167.
- Wang L, Folsom AR, Zheng ZJ, PANKOW JS & Eckfeldt JH (2003) Plasma fatty acid composition and incidence of diabetes in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr* **78**, 91-98.
- Wang L, Liu S, Pradhan AD, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM & Sesso HD (2006) Plasma lycopene, other carotenoids, and the risk of type 2 diabetes in women. *Am J Epidemiol* **164**, 576-585.
- Wang Q, Sun Y, Ma A, Li Y, Han X & Liang H (2010) Effects of vitamin E on plasma lipid status and oxidative stress in Chinese women with metabolic syndrome. *Int J Vitam Nutr Res* **80**, 178-187.
- Weitgasser R, Brath H & Niebauer J (2009) Lebensstil: Diagnostik und Therapie. In: *Diabetes mellitus - Leitlinien für die Praxis (Überarbeitete*

und erweiterte Fassung 2009), (Österreichische Diabetes Gesellschaft, Hrsg.). *Wien Klin Wochenschr* **121**, 10.

West SG, Hecker KD, Mustad VA, Nicholson S, Schoemer SL, Wagner P, Hinderliter AL, Ulbrecht J, Ruey P & Kris-Etherton PM (2005) Acute effects of monounsaturated fatty acids with and without omega-3 fatty acids on vascular reactivity in individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia* **48**, 113-122.

WHO (2003) Fruit and Vegetable Promotion Initiative - report of the meeting, Geneva, 25-27 August 2003. Internet: http://www.who.int/hpr/NPH/fruit_and_vegetables/fruit_and_vegetable_report.pdf (Stand: 26.05.2011). 1-29.

Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R & King H (2004) Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* **27**, 1047-1053.

Yeum KJ, Booth SL, Sadowski JA, Liu C, Tang G, Krinsky NI & Russell RM (1996) Human plasma carotenoid response to the ingestion of controlled diets high in fruits and vegetables. *Am J Clin Nutr* **64**, 594-602.

Yeum KJ & Russell RM (2002) Carotenoid bioavailability and bioconversion. *Annu Rev Nutr* **22**, 483-504.

Ylönen K, Alfthan G, Groop L, Saloranta C, Aro A & Virtanen SM (2003) Dietary intakes and plasma concentrations of carotenoids and tocopherols in relation to glucose metabolism in subjects at high risk of type 2 diabetes: the Botnia Dietary Study. *Am J Clin Nutr* **77**, 1434-1441.

Yoshida M, Booth SL, Meigs JB, Saltzman E & Jacques PF (2008a) Phylloquinone intake, insulin sensitivity, and glycemic status in men and women. *Am J Clin Nutr* **88**, 210-215.

Yoshida M, Jacques PF, Meigs JB, Saltzman E, Shea MK, Gundberg C, Dawson-Hughes B, Dallal G & Booth SL (2008b) Effect of vitamin K supplementation on insulin resistance in older men and women. *Diabetes Care* **31**, 2092-2096.

Zethelius B, Lithell H, Hales CN & Berne C (2005) Insulin sensitivity, proinsulin and insulin as predictors of coronary heart disease. A population-based

10-year, follow-up study in 70-year old men using the euglycaemic insulin clamp. *Diabetologia* **48**, 862-867.

CURRICULUM VITAE:

Persönliche Daten:

Name: Yvonne Millner
Geburtsdatum: 25.04.1983
Staatsbürgerschaft: Österreich

Schulbildung und universitäre Ausbildung

seit 10/2004: Studium der Ernährungswissenschaften an der
Universität Wien
06/2004: Matura (HBLW: Höhere Bundeslehranstalt für
wirtschaftliche Berufe), Landwiedstraße, Linz
2001-2004: HBLW Landwiedstraße, Aufbaulehrgang
06/2001: Abschlussprüfung der 3-jährigen Fachschule
1998-2001: HBLW Landwiedstraße, Fachschule

Berufsbezogene Praktika:

09/2010 (drei Tage): Ernährungsaufklärung am Pädiaterkongress in Linz
Bereich: Fette in der Kinderernährung (Unilever)
08/2009-09/2009: Praktikum Donauspital – Sozialmedizinisches Zentrum
Ost, Wien; Institut für Labormedizin
Labortätigkeit: Probenvorbereitung, PCR-Analysen,
Detektionsverfahren
07/2009: Praktikum am Department für Ernährungswissenschaften
Labortätigkeiten: Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl,
Brennwert- und Aschebestimmung von Fertiggerichten
(Projekt Double Fresh)

Wien, November 2011