

Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften  
Ernährungsphysiologie

---

**Placebo-kontrollierte Interventionsstudie zum Einfluss von  
Quercetin auf Blutdruck und Endothelfunktion bei  
übergewichtigen Hypertonikern**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Grades

Doktor der Ernährungs- und Haushaltswissenschaft  
(Dr. oec. troph.)

der  
Landwirtschaftlichen Fakultät  
der  
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

von  
**Verena Brüll**

aus  
Eitorf

Referentin: PD Dr. Sarah Egert

Korreferentin: Prof. Dr. Dr. Helga Sauerwein

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Mai 2015

Erscheinungsjahr: 2015

Das dieser Dissertation zugrunde liegende Forschungsprojekt wurde finanziell mit dankenswerter Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (EG292/3-1) gefördert.



## INHALTSVERZEICHNIS

Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	X
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Chemische Struktur .....	2
1.2 Quercetingehalte in Lebensmitteln und tägliche Zufuhr .....	4
1.3 Absorption und Stoffwechsel von Quercetin .....	7
1.4 Physiologische Wirkungen von Quercetin .....	10
1.4.1 Antioxidative Effekte .....	11
1.4.2 Antiinflammatorische Effekte.....	13
1.4.3 Antithrombotische Effekte .....	15
1.4.4 Effekte auf den Blutdruck und die Endothelfunktion .....	16
1.4.4.1 Quercetin und oxidativer Stress .....	19
1.4.4.2 Quercetin und vaskuläre Funktion .....	21
1.4.4.3 Quercetin und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.....	23
1.4.5 Effekte von Quercetin auf den Lipid- und Glucosestoffwechsel.....	25
1.5 Postprandialer Stress .....	27
<b>2 Zielsetzung der Arbeit</b> .....	<b>32</b>
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>34</b>
3.1 Probanden .....	35
3.1.1 Rekrutierung .....	35
3.1.2 Fallzahlberechnung .....	40
3.2 Studiendesign .....	41

3.2.1	Interventionsstudie.....	42
3.2.2	Postprandiale Studie.....	45
3.3	Herstellung und Zusammensetzung der eingesetzten Studienkapseln.....	48
3.4	Messung von anthropometrischen Parametern .....	51
3.5	Ermittlung der Energie-, Nährstoff- und nutritiven Flavonolzufuhr.....	52
3.6	Messung des Praxis-Blutdrucks, der Herzfrequenz und des Langzeitblutdrucks ....	53
3.6.1	Praxis-Blutdruck und Herzfrequenz.....	53
3.6.2	Langzeitblutdruck und Herzfrequenz.....	55
3.7	Messung der Endothelfunktion mittels EndoPAT.....	57
3.8	Laboranalytische Methoden .....	61
3.8.1	Präanalytik.....	61
3.8.2	Plasma-Flavonolkonzentration.....	63
3.8.3	Parameter der Inflammation und indirekte Parameter der endothelialen Funktion .....	64
3.8.4	Parameter der Oxidation und der antioxidativen Kapazität.....	65
3.8.5	Parameter des Lipidstoffwechsels .....	66
3.8.6	Parameter des Glucose- und Insulinstoffwechsels.....	67
3.8.7	Hämatologische Parameter und Sicherheitsparameter .....	68
3.9	Statistische Auswertung .....	69
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>70</b>
4.1	Interventionsstudie .....	70
4.1.1	Probanden-Charakteristika und Compliance der Kapseleinnahme .....	70
4.1.2	Einfluss der Supplementation auf die Plasma-Flavonolkonzentration .....	72
4.1.3	Energie-, Nährstoff- und nutritive Flavonolzufuhr .....	75
4.1.4	Anthropometrische Parameter .....	78
4.1.5	Hämatologische Parameter und Sicherheitsparameter .....	81

4.1.6	Einfluss der Supplementation auf den Praxis-Blutdruck, die Herzfrequenz und den Langzeitblutdruck.....	83
4.1.6.1	Praxis-Blutdruck .....	83
4.1.6.2	Langzeitblutdruck.....	85
4.1.7	Einfluss der Supplementation auf die EndoPAT-Parameter .....	93
4.1.8	Einfluss der Supplementation auf die Parameter der Inflammation, indirekten Parameter der endothelialen Funktion und Parameter der Oxidation .....	96
4.1.9	Einfluss der Supplementation auf die Parameter des Lipidstoffwechsels .....	101
4.1.10	Einfluss der Supplementation auf die Parameter des Glucose- und Insulinstoffwechsels .....	102
4.2	Postprandiale Studie .....	103
4.2.1	Probanden-Charakteristika und Compliance .....	103
4.2.2	Einfluss der Supplementation auf die Plasma-Flavonolkonzentration .....	105
4.2.3	Einfluss der Supplementation auf den Praxis-Blutdruck und die Herzfrequenz .....	106
4.2.4	Einfluss der Supplementation auf die EndoPAT-Parameter .....	107
4.2.5	Einfluss der Supplementation auf die Parameter der Inflammation und indirekten Parameter der endothelialen Funktion .....	108
4.2.6	Einfluss der Supplementation auf die Parameter der antioxidativen Kapazität .....	110
4.2.7	Einfluss der Supplementation auf die Parameter des Lipid- und Glucosestoffwechsels .....	111
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>113</b>
5.1	Einfluss der Supplementation auf den Blutdruck .....	114
5.2	Einfluss der Supplementation auf die EndoPAT-Parameter und die indirekten Parameter der endothelialen Funktion.....	119
5.3	Einfluss der Supplementation auf die Parameter der Inflammation und Oxidation .....	123
5.4	Einfluss der Supplementation auf die Parameter des Lipid- und Glucosestoffwechsels.....	126
5.5	Einfluss der Supplementation auf die Parameter des postprandialen Stresses ....	129
5.6	Stärken und Schwächen .....	134
5.7	Fazit .....	135

## Inhaltsverzeichnis

---

<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	136
6.1	Deutsch.....	136
6.2	Englisch .....	139
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	142

### **Danksagung**

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1.1: Durchschnittliche Quercetingehalte ausgewählter Lebensmittel und Getränke .. 4

Tabelle 1.2: Geschätzte Zufuhr und Hauptlieferanten von Quercetin bzw. Flavonoiden in verschiedenen Ländern ..... 6

Tabelle 3.1: Klassifikation der Blutdruckwerte .....36

Tabelle 3.2: Energie- und Nährstoffgehalt der energiereichen Testmahlzeit .....46

Tabelle 3.3: Polyphenolspektrum im Zwiebelschalenextrakt .....50

Tabelle 3.4: Klassifikation der Langzeitblutdruckmesswerte .....56

Tabelle 4.1: Probanden-Charakteristika und Blutparameter zum Zeitpunkt des Screenings .71

Tabelle 4.2: Energie- und Nährstoffzufuhr während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo.....76

Tabelle 4.3: Nutritive Flavonolzufuhr während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo.....77

Tabelle 4.4: Anthropometrische Parameter während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo im gesamten Probandenkollektiv.....79

Tabelle 4.5: Anthropometrische Parameter während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo bei Frauen und Männern .....80

Tabelle 4.6: Sicherheitsparameter während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo .....82

Tabelle 4.7: Messungen des Praxis-Blutdrucks im gesamten Probandenkollektiv während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo .....83

Tabelle 4.8: Messungen des Praxis-Blutdrucks in der Untergruppe der Hypertoniker während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo .....84

Tabelle 4.9: Messungen des Langzeitblutdrucks im gesamten Probandenkollektiv während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo .....86

Tabelle 4.10: Messungen des Langzeitblutdrucks in der Untergruppe der Hypertoniker während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo .....	88
Tabelle 4.11: EndoPAT-Parameter während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo .....	93
Tabelle 4.12: EndoPAT-Parameter in der Untergruppe der Personen mit endothelialer Dysfunktion während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo .....	94
Tabelle 4.13: Korrelationen zwischen Endo-PAT-Parametern und dem systolischen und diastolischen 24-h-Blutdruck zu Beginn der Interventionsphasen .....	94
Tabelle 4.14: Korrelationen zwischen Endo-PAT-Parametern (zu Beginn bzw. $\Delta$ ) und dem systolischen 24-h-Blutdruck ( $\Delta$ ) .....	95
Tabelle 4.15: Parameter der Inflammation, indirekte Parameter der endothelialen Funktion sowie Parameter der Oxidation während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo .....	97
Tabelle 4.16: Korrelationen zwischen Parametern der Inflammation, indirekten Parametern der endothelialen Funktion sowie Parametern der Oxidation und dem systolischen und diastolischen 24-h-Blutdruck zu Beginn der Interventionsphasen .....	98
Tabelle 4.17: Korrelationen zwischen Parametern der Inflammation, indirekten Parametern der endothelialen Funktion sowie Parametern der Oxidation (zu Beginn bzw. $\Delta$ ) und dem systolischen 24-h-Blutdruck ( $\Delta$ ) .....	99
Tabelle 4.18: Parameter des Lipidstoffwechsels während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo .....	101
Tabelle 4.19: Parameter des Glucosestoffwechsels während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo .....	102
Tabelle 4.20: Probanden-Charakteristika und Blutparameter der Probanden, die an der postprandialen Studie teilgenommen haben, zum Zeitpunkt des Screenings .....	104
Tabelle 4.21: Nüchtern und postprandiale Messungen von Plasma-Flavonolen in der postprandialen Studie .....	105
Tabelle 4.22: Nüchtern und postprandiale Messungen von Blutdruck und Herzfrequenz in der postprandialen Studie .....	106

Tabelle 4.23: Nüchtern und postprandiale Messungen der Endothelfunktion mittels EndoPAT in der postprandialen Studie ..... 107

Tabelle 4.24: Nüchtern und postprandiale Messungen von Parametern der Inflammation und indirekten Parametern der endothelialen Funktion in der postprandialen Studie..... 109

Tabelle 4.25: Nüchtern und postprandiale Messungen von TEAC,  $\beta$ -Carotin, Retinol und  $\alpha$ -Tocopherol im Plasma in der postprandialen Studie ..... 110

Tabelle 4.26: Nüchtern und postprandiale Messungen der Parameter des Lipid- und Glucosestoffwechsels in der postprandialen Studie ..... 112

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1.1: Chemische Struktur von Quercetin ..... 2

Abbildung 1.2: Absorption und Stoffwechsel von Quercetin..... 7

Abbildung 1.3: Strukturelemente, die die antioxidative Eigenschaft von Quercetin ermöglichen.....11

Abbildung 1.4: Wirkung von Quercetin am Endothel.....20

Abbildung 1.5: Quercetin und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.....24

Abbildung 1.6: Entstehung des postprandialen Stresses .....28

Abbildung 1.7: Entstehung des oxidativen und inflammatorischen Stresses durch Makronährstoffe .....29

Abbildung 3.1: Probandenfluss vom Screening bis zur Analytik.....39

Abbildung 3.2: Design der Interventionsstudie.....44

Abbildung 3.3: Design der postprandialen Studie .....47

Abbildung 3.4: Beschriftung der Kapselbox .....49

Abbildung 3.5: Beschriftung der Blisterpackung.....49

Abbildung 3.6: Vorbereitung des Probanden zur EndoPAT-Messung.....58

Abbildung 3.7: Aufzeichnung arterieller pulsatile Volumenveränderungen an der Fingerbeere .....58

Abbildung 3.8: Aufzeichnung der PAT-Signale über die Messperiode .....60

Abbildung 4.1: Plasmakonzentrationen von Quercetin während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo .....72

Abbildung 4.2: Plasmakonzentrationen von Isorhamnetin während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo .....73

Abbildung 4.3: Plasmakonzentrationen von Tamarixetin während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo .....73

Abbildung 4.4: Plasmakonzentrationen von Kaempferol während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo .....	74
Abbildung 4.5: Plasmakonzentrationen der Gesamtflavonole während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo .....	74
Abbildung 4.6: Einfluss der Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo auf den systolischen 24-h-Blutdruck im Gesamtkollektiv .....	89
Abbildung 4.7: Einfluss der Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo auf den systolischen 24-h-Blutdruck in der Untergruppe der Hypertoniker .....	89
Abbildung 4.8: Zusammenhang zwischen Ausgangswert und Veränderung des systolischen 24-h-Blutdrucks .....	91

**Abkürzungsverzeichnis**

ACE	Angiotensin converting enzyme
ADMA	Asymmetrisches Dimethylarginin
AI	Augmentationsindex
AI@75bpm	Augmentationsindex, adjustiert auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute
ALT	Alanintransaminase
AST	Aspartattransaminase
AT1-Rezeptor	Angiotensin II-Rezeptor Subtyp 1
AUC	Area under the curve
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body Mass Index
CRP	C-reactive protein
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
eNOS	Endothelial nitric oxide synthase
ET-1	Endothelin-1
FFM	Fettfreie Masse
FM	Fettmasse
FMD	Fluss-medierte Dilatation
FRAP	Ferric reducing antioxidant power
GGT	Gamma-Glutamyl-Transpeptidase
GRAS	Generally recognized as safe
h	hour(s)
HOMA-IR	Homeostasis model assessment of insulin resistance
HPLC	High performance liquid chromatography
hs-CRP	High-sensitivity C-reactive protein
IEL	Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften
IL-6	Interleukin-6
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MS	Massenspektrometrie
MUFA	Monounsaturated fatty acids
n	Stichprobenumfang
n-3	Omega-3
n-6	Omega-6
NF-κB	Nuklear Faktor-κB
NO	Nitric oxide

## Abkürzungsverzeichnis

---

NOS	Nitric oxide synthase
ORAC	Oxygen radical absorbance capacity
oxLDL	Oxidiertes LDL
PAT	Periphere arterielle Tonometrie
PUFA	Polyunsaturated fatty acids
r	Korrelationskoeffizient
R	Resistenz
RHI	Reaktiver Hyperämie Index
ROS	Reactive oxygen species
sE-Selektin	Soluble endothelial Selektin
SFA	Saturated fatty acids
sICAM-1	Soluble intercellular cell adhesion molecule-1
SSA	Sulfosalicylic acid
sVCAM-1	Soluble vascular cell adhesion molecule-1
TEAC	Trolox equivalent antioxidant capacity
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
UHPLC	Ultra high performance liquid chromatography
vs.	versus
WHR	Waist-to-hip-ratio
Xc	Reaktanz



### 1 Einleitung

Quercetin ist eines der vorherrschenden Flavonoide und kommt allgegenwärtig im Pflanzenreich und somit auch in unserer Nahrung vor (Crozier *et al.* 2009). In den meisten epidemiologischen Beobachtungsstudien zeigt sich eine inverse Assoziation zwischen der alimentären Zufuhr an Flavonoiden bzw. Quercetin und der Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen (Erdman, Jr. *et al.* 2007; Hertog *et al.* 1993; 1995; Huxley & Neil 2003; Knekt *et al.* 2002; Wang *et al.* 2014). *In vitro* wurde eine Vielzahl an biologischen Wirkungen für Quercetin nachgewiesen, unter anderem antioxidative, antiinflammatorische, antithrombotische und vasodilatatorische Effekte (Boots *et al.* 2008a; Middleton E Jr *et al.* 2000; Nair *et al.* 2006; Perez-Vizcaino *et al.* 2002).

Quercetin ist eines der stärksten Antioxidantien pflanzlichen Ursprungs (Crozier *et al.* 2009) und wird daher mit der Prävention von Krankheiten in Verbindung gebracht, deren Entstehung mit oxidativem Stress assoziiert werden, wie z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen (Erdman, Jr. *et al.* 2007; Hollman & Katan 1999; Larson *et al.* 2012b; Skibola & Smith 2000). Hypertonie ist ein zentraler pathophysiologischer Faktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Dharmashankar & Widlansky 2010). Es zeigt sich eine positive Korrelation zwischen Hypertonie und dem Risiko für andere kardiovaskuläre Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit und Herzinfarkt (Lloyd-Jones *et al.* 2010). In der Pathogenese der Hypertonie spielen ein Anstieg der vaskulären Inflammation und des systemischen oxidativen Stresses durch exzessive Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (reactive oxygen species, ROS) eine wichtige Rolle. Dies sind auch zentrale Charakteristika des Phänotyps der endothelialen Dysfunktion (Dharmashankar & Widlansky 2010; Kojda & Harrison 1999; Munzel *et al.* 2008; Perez-Vizcaino *et al.* 2009). Daten der Framingham-Studie weisen darauf hin, dass die Schwere der Hypertonie positiv mit dem Ausmaß der Verschlechterung der Endothelfunktion assoziiert ist (Benjamin *et al.* 2004).

Der postprandiale Zustand ist ein weiterer wichtiger Einflussfaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Burton-Freeman 2010; Sies *et al.* 2005). Dieser wird charakterisiert durch eine postprandiale Lipämie, Glykämie bzw. Insulinämie und damit assoziierten Bedingungen wie oxidativem Stress, Inflammation und verschlechterter Endothelfunktion (Burton-Freeman 2010). Aktuelle Daten deuten darauf hin, dass die Zufuhr von Flavonoiden mit den Mahlzeiten den postprandialen Zustand verbessern kann, insbesondere aufgrund ihrer antioxidativen Eigenschaften (Burton-Freeman 2010).

## 1.1 Chemische Struktur

Quercetin ist ein Flavonol und gehört damit zu den Flavonoiden (Kelly 2011). Es ist das am häufigsten vorkommende Flavonoid im Pflanzenreich und somit auch in der menschlichen Ernährung weit verbreitet (Crozier *et al.* 2009). Quercetin kommt konjugiert in Form von Glykosiden oder als Aglykon vor. Die Varietät der Quercetinkonjugate in pflanzlichen Lebensmitteln kommt durch verschiedene Verknüpfungen der Hydroxylgruppen mit Zuckermolekülen zustande. Alle Konjugate haben ein 3-Hydroxyflavon-Grundgerüst gemeinsam. Die Nomenklatur der International Union of Pure and Applied Chemistry für Quercetin ist 3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavanon und verdeutlicht die Positionen der Hydroxylgruppen an den Kohlenstoffatomen 3, 3', 4', 5 und 7 (Kelly 2011) (siehe Abbildung 1.1).

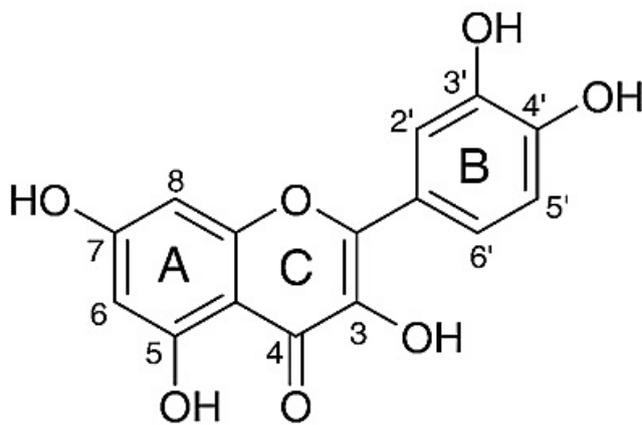


Abbildung 1.1: Chemische Struktur von Quercetin

Der größte Anteil des Quercetins wird in Form von O-Glykosiden aufgenommen, wobei Mono-, Di- oder Oligosaccharide meist  $\beta$ -glykosidisch an das Aglykon geknüpft sind (Crozier *et al.* 2009). Die Konjugation findet dabei meist an Position 3 statt. Daneben können Konjugationen aber auch an den Positionen 5, 7, 4', 3' und 5' stattfinden, so dass eine Vielzahl an Quercetinkonjugaten gebildet werden kann. Zwiebeln enthalten ein breites Spektrum an Flavonolen. Hauptsächlich sind darin Quercetin-4'-O-Glucosid und Quercetin-3,4'-O-Glucosid enthalten. In geringeren Mengen finden sich darin auch Isorhamnetin-4'-O-Glucosid und andere Quercetinkonjugate (Crozier *et al.* 2009). Die Aglykonform kommt weitaus seltener vor. Schalotten und Zwiebeln enthalten viel Quercetin. Der Quercetiningehalt von Schalottenfleisch teilt sich zu circa 99,2% in Quercetinglykoside und zu 0,8% in

Quercetinaglykon auf. In getrockneter Schalottenschale sieht die Zusammensetzung gegenteilig aus, mit 83,3% in Form von Quercetinaglykon und 16,7% als Quercetinglykoside. Die Verteilung sieht bei Zwiebeln (*Allium cepa* L.) ähnlich aus (Kelly 2011; Nemeth & Piskula 2007; Walle *et al.* 2000). Generell erhöht die Glykosylierung die Wasserlöslichkeit und damit die Löslichkeit im Pflanzenzellsaft sowie die Stabilität gegenüber enzymatischen Abbauvorgängen und Licht (Aherne & O'Brien 2002; Crozier *et al.* 2009).

## 1.2 Quercetingehalte in Lebensmitteln und tägliche Zufuhr

Quercetin kommt in einer Vielzahl von pflanzlichen Lebensmitteln und Getränken vor, wie z.B. in Äpfeln, Beeren, Trauben, Kohlgemüse, Tomaten, Kapern, Zwiebeln, Schalotten, Tee und Rotwein (siehe Tabelle 1.1). Die Quercetingehalte variieren beträchtlich in Abhängigkeit von der Sorte, dem Reifegrad, dem Standort und der damit verbundenen Intensität des Lichts, dem die Pflanze ausgesetzt ist. Des Weiteren werden die Quercetingehalte durch Verarbeitungsschritte und Lagerbedingungen beeinflusst (Duthie *et al.* 2000). Die höchsten Konzentrationen finden sich in der Schale von Früchten und der Epidermis der Blattoberseiten, da die Quercetinsynthese lichtabhängig ist (Williamson & Manach 2005).

**Tabelle 1.1: Durchschnittliche Quercetingehalte ausgewählter Lebensmittel und Getränke**

Lebensmittel/Getränk	Quercetingehalt (in mg/100 g essbarer Anteil bzw. mg/100 mL)	
	Mittelwert	Minimum - Maximum
Apfel (ungeschält)	4,0	0 - 11,5
Apfel (geschält)	1,1	0 - 2,0
Apfelschale	19,4	14,8 - 23,5
Apfelsaft	0,6	0 - 3,0
Heidelbeeren	4,4	2,3 - 7,7
Trauben (rot)	2,1	0,2 - 3,7
Zwiebel (roh)	20,3	1,5 - 90,8
Frühlingszwiebel (roh)	10,7	0 - 18,0
Tee (grün, zubereitet)	2,5	0,1 - 4,1
Tee (schwarz, zubereitet)	2,2	0,9 - 4,8
Buchweizen	15,4	5,1 - 36,3
Kopfsalat (roh)	4,2	0 - 20,6
Kirschtomaten (roh)	2,8	0,2 - 20,3
Brokkoli (roh)	3,3	0 - 13,7
Tomaten (roh)	0,6	0 - 3,8
Kapern (Konserve)	172,6	45,1 - 519,9
Tafelwein (rot)	1,0	0 - 3,4

Quelle: USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods (Release 3.1) (Bhagwat 2014)

Informationen zum Quercetingehalt bestimmter Lebensmittel finden sich in der Flavonoiddatenbank des United States Department of Agriculture (Bhagwat 2014), in der Flavonoiddatenbank „Phenol-Explorer“ (Neveu *et al.* 2010) und in der Nährwert-Tabelle von Souci, Fachmann und Kraut (Souci *et al.* 2008).

Daten zur Quercetinzufuhr variieren aufgrund von Unsicherheiten über die Quercetingehalte in Lebensmitteln. Zusätzlich sind die Daten zum Teil ungenau erhoben worden, z.B. durch semiquantitative Erhebungsmethoden wie dem Food Frequency Questionnaire oder weil die Verarbeitung und die Sorte der verzehrten Lebensmittel nicht erfragt wurden. Außerdem sind die vorhandenen Datenbanken teilweise lückenhaft und berücksichtigen oftmals die Verarbeitungsschritte und -verluste nicht. Zudem ergeben sich insbesondere aufgrund von variierenden Verzehrsgewohnheiten und der Jahreszeit deutliche intra- und interindividuelle Schwankungen. In westlichen Bevölkerungen liegt die geschätzte Zufuhr von Flavonolen im Bereich von 20 - 50 mg pro Tag (Cao *et al.* 2010). Einige Studien zeigten eine durchschnittliche Quercetinzufuhr im Bereich von 10 - 20 mg pro Tag in westlichen Ländern (Chun *et al.* 2007; Geleijnse *et al.* 2002; 1993; Hertog *et al.* 1997; Zamora-Ros *et al.* 2014). Die geschätzte Zufuhr an Quercetin bzw. Flavonoiden in verschiedenen Ländern sowie die Hauptlieferanten sind in Tabelle 1.2 abgebildet. In der Nationalen Verzehrsstudie I (Erhebungszeitraum 1985 - 1988) wurde in einem bayerischen Teilkollektiv (n = 119) eine mediane tägliche Quercetinzufuhr von 10,3 mg gefunden. Die Schwankungsbreite lag dabei bei 0,3 - 26,5 mg pro Tag (Linseisen *et al.* 1997). Mehr als die Hälfte des Quercetins wurde über die Lebensmittelgruppe „Gemüse/Gemüsesäfte“ zugeführt (56%, insbesondere Zwiebeln), ein Drittel über „Obst/-produkte/-säfte“ und 11% über schwarzen Tee (Linseisen *et al.* 1997).

Seit einigen Jahren kann Quercetin als Nahrungsergänzungsmittel gekauft werden (Okamoto 2005). Die von den Herstellern empfohlene Tagesdosis an Quercetin liegt bei 200 - 1200 mg (Harwood *et al.* 2007), wobei die auf dem deutschen Markt erhältlichen Produkte durchschnittlich 200 - 500 mg Quercetin pro Kapsel enthalten. Oftmals enthalten diese Nahrungsergänzungsmittel neben Quercetin noch weitere Inhaltsstoffe. Quercetin besitzt GRAS-Status (generally recognized as safe, GRAS) und ist als Nutraceutical für die gezielte Anreicherung von Functional Food zugelassen, mit Konzentrationen im Bereich zwischen 0,008 - 0,5% oder 10 - 125 mg pro Portion (Harwood *et al.* 2007).

**Tabelle 1.2: Geschätzte Zufuhr und Hauptlieferanten von Quercetin bzw. Flavonoiden in verschiedenen Ländern**

Land	Erhebung	Tägliche Zufuhr (mg/d)	Hauptlieferanten
8 europäische Länder: Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, England (Zamora-Ros <i>et al.</i> 2014)	Kohortenstudie	Quercetin 17,4	Gemüse, Obst, Tee, Wein
China (Cao <i>et al.</i> 2010)	Querschnittsstudie	Quercetin 13,6	Äpfel, Kartoffeln, Sellerie
USA (Chun <i>et al.</i> 2007)	NHANES (1999 - 2002)	Flavonole 12,9	Tee
Niederlande (Geleijnse <i>et al.</i> 2002)	Kohortenstudie	Flavonoide: 28,6 (= Quercetin + Kaempferol + Myricetin)	Tee
Japan (Arai <i>et al.</i> 2000)	Querschnittsstudie	Quercetin 9,3	Zwiebeln, Molokheka, Äpfel, grüner Tee, Gemüse
Deutschland (West) (Linseisen <i>et al.</i> 1997)	NVS I (1985 - 1988)	Quercetin 10,3	Gemüse/-säfte (v. a. Zwiebeln), Obst/-produkte/-säfte (v. a. Äpfel, Zitrusfrüchte), schwarzer Tee
England (Hertog <i>et al.</i> 1997)	Longitudinalstudie	Quercetin 14,2	Tee
Niederlande (Hertog <i>et al.</i> 1993)	Nationale Verzehrerhebung (1987 - 1988)	Quercetin 16,0	Tee, Zwiebeln, Äpfel
Australien (Johannot & Somerset 2006)	National Nutrition Survey, Querschnittsstudie	Quercetin 10,8 (25-44 Jährige) 15,3 (45-64 Jährige)	Tee

NHANES, National Health and Examination Survey; NVS, Nationale Verzehrsstudie.

### 1.3 Absorption und Stoffwechsel von Quercetin

Die Bioverfügbarkeit und Absorption von Quercetin kann von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden, z.B. der Art der zugeführten Glykoside, der Zusammensetzung der aufgenommenen Mahlzeit, der Matrix, in welcher Quercetin vorliegt, und der Zusammensetzung der Dickdarmflora (Larson *et al.* 2012b; Lesser *et al.* 2004; Wiczowski *et al.* 2008). Abbildung 1.2 verdeutlicht die Absorption und den Stoffwechsel von Quercetin.

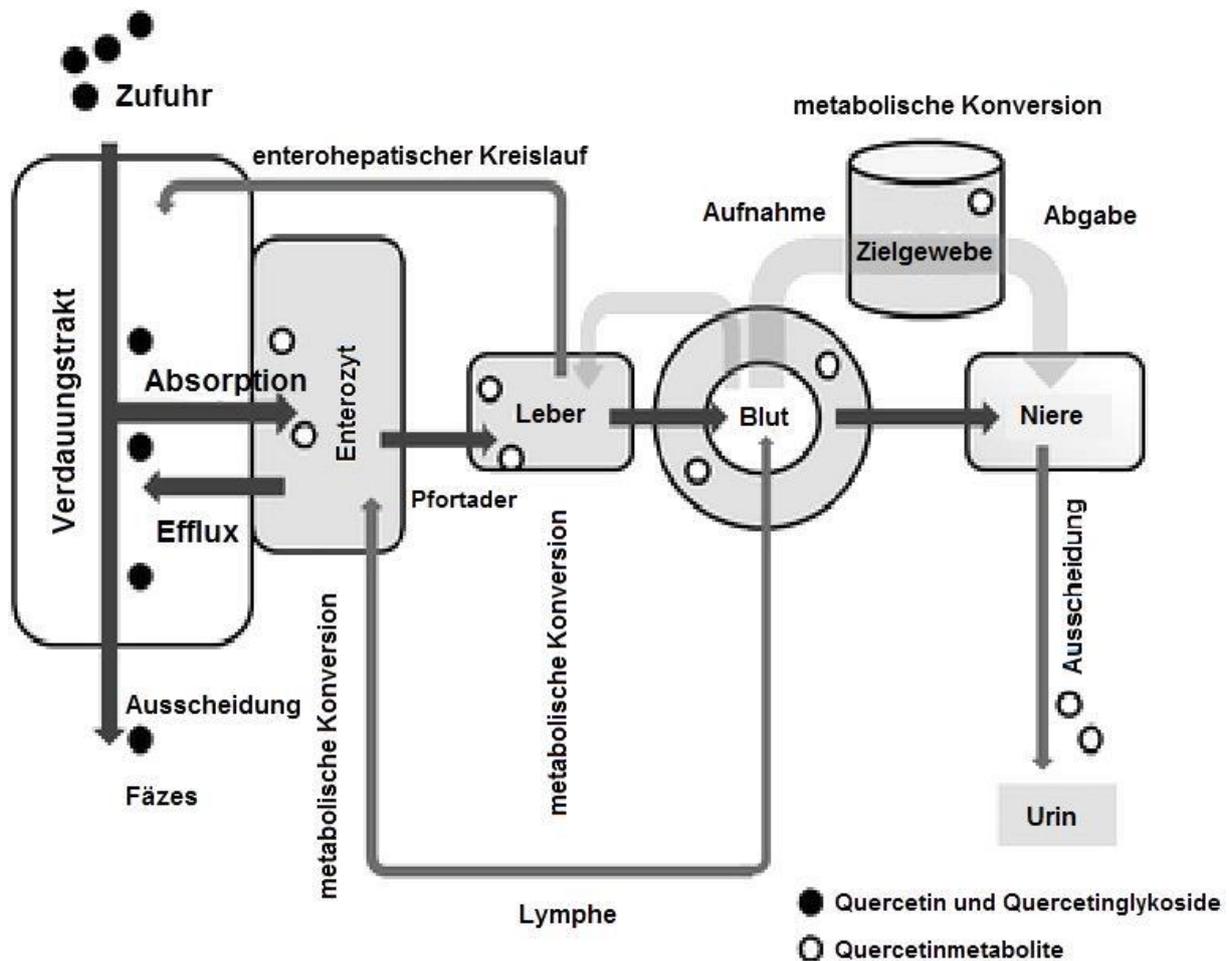


Abbildung 1.2: Absorption und Stoffwechsel von Quercetin (modifiziert nach Terao *et al.* (2011))

Das relativ lipophile Aglykon kann nach oraler Zufuhr durch Diffusion in die Enterozyten (intestinalen Epithelzellen) aufgenommen werden. Da das zugeführte Quercetin zum größten Teil aber in Form von Glykosiden mit der Nahrung aufgenommen wird, müssen diese zunächst hydrolysiert werden (Crozier *et al.* 2009). Dafür gibt es zwei verschiedene Wege. Der erste Weg ist die Hydrolyse mittels der Lactase-Phloridzin-Hydrolase in der Bürstensaummembran des Dünndarms (Crozier *et al.* 2009; Day *et al.* 2003). Das dabei frei werdende Aglykon wird im Anschluss mittels passiver Diffusion in die Enterozyten aufgenommen. Der zweite Weg ist die Hydrolyse durch die zytosolische  $\beta$ -Glucosidase im Inneren der Enterozyten. Dafür werden die polaren Glykoside möglicherweise mit Hilfe des Natrium-abhängigen-Glucosetransporters SGLT-1 zunächst in die Enterozyten aufgenommen (Crozier *et al.* 2009; Day *et al.* 2003; Gee *et al.* 2000). Nach der Hydrolyse liegt das Aglykon im Enterozyten frei vor.

Quercetinkonjugate wie rhamnosehaltige Glykoside (z.B. Rutin), die nicht im Dünndarm absorbiert werden können, gelangen in den Dickdarm. Dort werden sie von der Mikroflora des Kolons hydrolysiert und metabolisiert (Crozier *et al.* 2009; Graefe *et al.* 2001; Hollman *et al.* 1997; Manach *et al.* 2004). Dabei werden die Konjugate aufgespalten, so dass das Aglykon freigesetzt wird, welches dann im Kolon absorbiert werden kann (Crozier *et al.* 2009; Manach *et al.* 2004). Die Ringstrukturen des frei gewordenen Aglykons können aber auch im Kolon gespalten werden, so dass aromatische Säuren wie Phenolsäuren und Hydroxymethylsäuren entstehen. Diese können dann in einem weiteren Schritt absorbiert werden (Crozier *et al.* 2009; Manach *et al.* 2004).

Vor der Passage in die Blutbahn wird das Aglykon in den Enterozyten durch Enzyme des Fremdstoffmetabolismus weiter umgesetzt. In den Enterozyten finden vorwiegend Konjugationen mit Glucuron- bzw. Schwefelsäuren durch Phase-II-Enzyme statt. Einige der Metabolite gelangen über den Xenobioticatransporter MRP2 von den Enterozyten direkt wieder zurück in das Dünndarmlumen, von wo aus sie dann in das Kolon gelangen (Crozier *et al.* 2009; Walgren *et al.* 2000; Walle 2004). Der Hauptteil der in den Enterozyten entstandenen Konjugate gelangt aber über die Pfortader zur Leber und wird dort weiter umgesetzt (Mullen *et al.* 2004; 2006). In der Leber können an verschiedenen Positionen Methylierungen der Hydroxylgruppen und weitere Konjugationen mit Glucuron- oder Schwefelsäureresten stattfinden (Manach *et al.* 2004). So entsteht das große Spektrum an Quercetinmetaboliten. Ein Teil der Quercetinmetabolite unterliegt dem enterohepatischen Kreislauf und gelangt über die Galle zurück in den Dünndarm (Crozier *et al.* 2009; Manach *et al.* 2004). Im Plasma sind nach oraler Quercetinzufuhr fast ausschließlich

Quercetinmetabolite und kein Aglykon zu finden (Mullen *et al.* 2004; 2006). Das Quercetin und seine Metabolite liegen im Plasma zu circa 99% an Albumin gebunden vor (Manach *et al.* 2004). Die Plasma-Quercetinkonzentration liegt im Menschen im nanomolaren Bereich und kann unter Supplementation in den unteren mikromolaren Bereich ansteigen (Egert *et al.* 2008). Bislang ungeklärt ist der Wirkort von Quercetin und über welchen Mechanismus die im Plasma befindlichen Quercetinmetabolite in die Zielzellen gelangen (Kelly 2011; Manach *et al.* 2004). Die Halbwertszeit von Quercetin im Plasma liegt bei 11 - 28 Stunden (hours, h) (Graefe *et al.* 2001; Hollman *et al.* 1997). Quercetinmetabolite werden über die Nieren und die Galle ausgeschieden (Manach *et al.* 2004).

Als Maß für die Bioverfügbarkeit wird im Allgemeinen die Plasmakonzentration von Quercetin bzw. seiner Metabolite als Fläche unter der Konzentrationszeitkurve (area under the curve, AUC) bestimmt. Zur Bestimmung der Plasmakonzentration wurde das Quercetin aus analytischen Gründen in der Regel erst nach Hydrolyse der Konjugate erfasst und als Gesamtquercetinkonzentration berechnet (Egert *et al.* 2008; Hollman *et al.* 1997; Manach *et al.* 2005). In einzelnen Studien wurden auch einzelne Metabolite erfasst (Mullen *et al.* 2004; 2006).

Eine Studie an Patienten mit einem Ileostoma zeigte, dass pures Quercetinaglykon zu 24% absorbiert wurde. Berechnet wurde dies über die Differenz zwischen der über das Supplement aufgenommenen Quercetinmenge und der Quercetinmenge in der Ileostomieflüssigkeit, die nach oraler Einnahme des Supplements über eine Zeitdauer von 13 h gesammelt wurde (Hollman *et al.* 1995).

Wiczowski *et al.* (2008) fanden heraus, dass die Bioverfügbarkeit von Quercetinaglykon, wenn es über natürliche Quellen verabreicht wird (z.B. über eine Zwiebelzubereitung), höher war als die der Quercetinglykoside. Auch andere Humanstudien zeigten eine höhere Bioverfügbarkeit von Quercetinaglykon im Vergleich zu den Quercetinglykosiden (Erlund *et al.* 2000; Meng *et al.* 2004). Egert *et al.* (2012) konnten zudem zeigen, dass Quercetinaglykon in Form einer natürlichen Quelle (Zwiebelschalenextrakt angereichert in einem Müsliriegel) zu höheren Plasmakonzentrationen von Quercetin führt als isoliertes Quercetinaglykon. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass das Aglykon in der Zwiebelschale dispers in der Schalenmatrix verteilt vorliegt und nicht kristallin wie bei isoliertem Aglykon in Supplementen (Wiczowski *et al.* 2008).

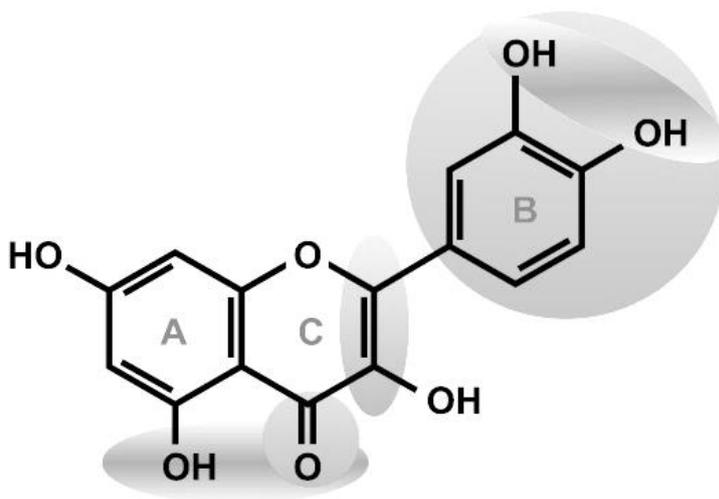
#### 1.4 Physiologische Wirkungen von Quercetin

In den meisten epidemiologischen Beobachtungsstudien zeigte sich eine inverse Assoziation zwischen der alimentären Zufuhr an Flavonolen bzw. Quercetin und der Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen (Erdman, Jr. *et al.* 2007; Hertog *et al.* 1993; 1995; Huxley & Neil 2003; Knekt *et al.* 2002; Wang *et al.* 2014). *In vitro* wurden eine Vielzahl an biologischen Wirkungen für Quercetin nachgewiesen, unter anderem antioxidative, antiinflammatorische, antithrombotische und vasodilatatorische (Boots *et al.* 2008a; Middleton E Jr *et al.* 2000; Nair *et al.* 2006; Perez-Vizcaino *et al.* 2002). In der Regel wurde dabei die Wirkung des Quercetinaglykons und nicht die der Metabolite untersucht. *In vivo* kommen aber hauptsächlich Quercetinmetabolite vor. Die Wirkungen des Quercetinaglykons lassen sich nicht ohne Weiteres auf die *in vivo* Wirkung der Metabolite übertragen (Manach *et al.* 2004). Zudem wurde gezeigt, dass sich die Aktivität der Metabolite von der des Aglykons unterscheidet und die Bindung an Albumin im Plasma die Aktivität zusätzlich beeinflusst (Bravo 1998; Day *et al.* 2000; Perez-Vizcaino & Duarte 2010). Auch wenn sich daher die *in vitro* gezeigten Effekte nicht direkt auf *in vivo* Bedingungen übertragen lassen, liefern sie dennoch Hinweise und Erklärungsansätze über die physiologischen Wirkungen von Quercetin.

### 1.4.1 Antioxidative Effekte

Quercetin ist ein starkes Antioxidans (Crozier *et al.* 2009) und zeigt *in vitro* in Form des Aglykons eine hohe antioxidative Kapazität (Boots *et al.* 2008a). Daher wird es mit der Prävention von Krankheiten in Verbindung gebracht, deren Entstehung mit oxidativem Stress, ROS (z.B. Superoxid) und reaktiven Stickstoffverbindungen (v.a. Peroxynitrit) assoziiert werden, wie z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen (Erdman, Jr. *et al.* 2007; Hollman & Katan 1999; Larson *et al.* 2012b; Skibola & Smith 2000). Die antioxidative Wirkung weist Quercetin aufgrund seiner Struktur auf. Die Strukturelemente, die die antioxidative Eigenschaft des Quercetins ermöglichen (siehe Abbildung 1.3), sind:

1. Eine 3',4'-Dihydroxyfunktion an Ring B. Dadurch wird die Bildung eines Aryloxy-Radikals durch Abgabe eines Protons erleichtert. Außerdem können Eisen- oder auch Kupferionen komplexiert werden.
2. Eine Doppelbindung in Position 2-3 in Konjugation mit der 4-Oxofunktion an Ring C. Dadurch wird eine Delokalisation der Elektronen des B-Ringes ermöglicht, ohne dass die Ringstruktur an Stabilität verliert.
3. Eine Hydroxygruppe an Position 5 an Ring A (Boots *et al.* 2008a; Bravo 1998; Williams *et al.* 2004).



**Abbildung 1.3: Strukturelemente, die die antioxidative Eigenschaft von Quercetin ermöglichen (Williams *et al.* 2004)**

Die Stärke der antioxidativen Eigenschaft von Quercetin ist abhängig davon, ob es als Metabolit oder Aglykon vorliegt und bei Metaboliten zudem von der Art und der Position der Konjugate (Bravo 1998; Day *et al.* 2000; Loke *et al.* 2008a; Moon *et al.* 2001; Perez-Vizcaino & Duarte 2010; Yamamoto *et al.* 1999). Außerdem kann die Bindung der Quercetinmetabolite an Albumin im Plasma die antioxidative Wirksamkeit möglicherweise beeinflussen (Rohn *et al.* 2004).

Die Ergebnisse aus Humanstudien zu antioxidativen Effekten von Quercetin sind widersprüchlich. Die Supplementation von 150 mg bis 1 g pro Tag über einen Zeitraum von 2 bis 12 Wochen führte bei stoffwechselgesunden Probanden zu keiner Veränderung der antioxidativen Kapazität des Plasmas (gemessen über die ferric reducing antioxidant power, (FRAP) und die oxygen radical absorbance capacity (ORAC)) und von Biomarkern des oxidativen Stresses (z.B. oxidiertes LDL (oxLDL), Plasma-F2-Isoprostane, Glutathion), obwohl ein signifikanter Anstieg der Plasmakonzentration von Quercetin sichtbar war (Conquer *et al.* 1998; Egert *et al.* 2008; Shanely *et al.* 2010). In einer Studie von McAnlis *et al.* (1999) führte der Verzehr einer Testmahlzeit bestehend aus frittierten Zwiebeln ebenfalls zu einer signifikanten Erhöhung des Plasma-Quercetinspiegels. Diese Erhöhung wurde begleitet von einem leichten Anstieg der antioxidativen Kapazität des Plasmas, jedoch zeigten sich keine signifikanten Veränderungen in der Oxidationsanfälligkeit isolierter LDL-Partikel über einen Zeitraum von 48 h. Auch in einem Probandenkollektiv aus Prä- und Stadium 1-Hypertonikern zeigte eine 4-wöchige Supplementation mit 730 mg Quercetin pro Tag keinen Effekt auf Plasma- und Urinmarker des oxidativen Stresses (FRAP, Urinausscheidung von F2-Isoprostanen) (Edwards *et al.* 2007). Im Gegensatz dazu konnte in einer Studie an Probanden mit Charakteristika eines Metabolischen Syndroms und erhöhtem oxidativen Stress gezeigt werden, dass eine tägliche Dosis von 150 mg Quercetin über 6 Wochen die Plasmakonzentration von atherogenen oxLDL-Partikeln senken konnte (Egert *et al.* 2009). Bei gesunden Probanden konnte zudem durch 2-wöchige Supplementation mit 30 mg Quercetin pro Tag die Oxidationsempfindlichkeit isolierter LDL-Partikel *ex vivo* herabgesetzt werden (Chopra *et al.* 2000). Eine Bewertung der antioxidativen Wirkung von Quercetin bzw. seiner Metabolite *in vivo* ist zum heutigen Zeitpunkt noch nicht möglich und erfordert weitere Untersuchungen.

### 1.4.2 Antiinflammatorische Effekte

Ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist ein proinflammatorischer Grundzustand, gekennzeichnet durch chronisch erhöhte Inflammationsmarker, wie z.B. erhöhte Serumkonzentrationen des C-reaktiven Proteins (C-reactive protein, CRP) (Libby *et al.* 2002; Ridker *et al.* 2000). Viele *in vitro* Studien konnten zeigen, dass hohe Quercetinkonzentrationen ( $> 1 \mu\text{mol/L}$ ) in der Lage sind in Entzündungskaskaden einzugreifen und so antiinflammatorische Effekte zu erzielen (Boots *et al.* 2008b; Nair *et al.* 2006).

Der antiinflammatorische Effekt steht im engen Zusammenhang mit der Fähigkeit ROS abzufangen. ROS können neben der oxidativen Schädigung verschiedener Moleküle auch bestimmte Signalkaskaden aktivieren. Dadurch können ROS redoxsensitive Transkriptionsfaktoren aktivieren, die dann an die Promotorregion von Zielgenen binden und deren Transkription beeinflussen. Auch die Bindung an das Zielgen kann direkt durch ROS beeinflusst werden (Gloire *et al.* 2006; Pourova *et al.* 2010). Ein solcher redoxsensitiver Transkriptionsfaktor ist Nuklear Faktor- $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ), der nicht nur die vermehrte Bildung von ROS induziert, sondern auch der Hauptmediator der inflammatorischen Antwort ist. Denn NF- $\kappa\text{B}$  reguliert die Transkription von inflammatorischen Cytokinen wie dem CRP, Adhäsionsmolekülen, Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-6 (IL-6) (MacNee 2001; Rahman 2002). Das dabei entstandene TNF- $\alpha$  kann dann mittels eines Feedforward-Mechanismus wiederum NF- $\kappa\text{B}$  aktivieren. Dies resultiert dann in einer stark erhöhten Produktion von inflammatorischen Cytokinen und ROS (Rahman 2002; Rahman & MacNee 1998).

In experimentellen Studien wurde gezeigt, dass Quercetin zum einen ROS abfangen und zum anderen die Aktivität des NF- $\kappa\text{B}$  inhibieren kann (Ishikawa *et al.* 1999; Karlsen *et al.* 2010; Kleemann *et al.* 2011; Mahmoud *et al.* 2013; Moskaug *et al.* 2004). Dadurch kann Quercetin die Produktion proinflammatorischer Cytokine reduzieren (Jung & Sung 2004; Nair *et al.* 2006). In Tierstudien konnte zudem sogar ein dosisabhängiger antiinflammatorischer Effekt von Quercetin gefunden werden (Rivera *et al.* 2008).

Des Weiteren kann Quercetin in den Arachidonsäurestoffwechsel eingreifen, der für Inflammationsprozesse zentral ist. So konnte Quercetin die Phospholipase A2 hemmen, die zur Freisetzung von Arachidonsäure aus den Phospholipiden führt (Lattig *et al.* 2007). Zudem wurden die Cyclooxygenase und die Lipoxygenase, wichtige Enzyme des Eicosanoidstoffwechsels, gehemmt. Diese Enzyme katalysieren die Bildung von

proinflammatorischen Mediatoren aus Arachidonsäure, wie z.B. bestimmten Prostaglandinen, Thromboxanen und Leukotrienen (Formica & Regelson 1995; Middleton E Jr *et al.* 2000). Trotz der vielversprechenden Ergebnisse aus experimentellen Studien ist unklar, ob sich diese Effekte auf *in vivo* Bedingungen übertragen lassen. Bislang konnte noch keine Humanstudie mit mehrwöchiger Quercetinsupplementation eine Senkung von Inflammationsmarkern zeigen, weder bei Gesunden noch bei Personen mit proinflammatorischem Grundzustand (Bae *et al.* 2009; Boots *et al.* 2008b; Egert *et al.* 2008; 2009; 2010).

### 1.4.3 Antithrombotische Effekte

Quercetin konnte in einigen experimentellen Studien einen antithrombotischen Effekt zeigen (Formica & Regelson 1995; Middleton E Jr *et al.* 2000; Moroney *et al.* 1988; Perez-Vizcaino *et al.* 2006; Vita 2005). So konnte über die Inhibierung der Cyclo- und Lipoxigenase die Bildung von vasokonstriktorisch wirkenden Prostaglandinen und Thromboxanen aus Arachidonsäure gehemmt werden (Formica & Regelson 1995; Middleton E Jr *et al.* 2000; Moroney *et al.* 1988).

Zusätzlich kann Quercetin über seine antioxidative Eigenschaft die Bildung von Lipidperoxiden hemmen, welche die Produktion von Thromboxanen fördern (Formica & Regelson 1995; Perez-Vizcaino *et al.* 2006; Vita 2005). Die inhibierende Wirkung von Quercetin auf die Plättchenaggregation und Thrombenbildung konnte auch in zwei Humanstudien bestätigt werden: In der einen Studie wurde nach Bolusgabe eines Quercetinglykosids (150 mg und 300 mg Quercetin-4'-O-Glucosid) nach 30 Minuten bzw. 2 h eine kollageninduzierte Inhibierung der Thrombozytenaggregation gezeigt (Hubbard *et al.* 2004). In der anderen Studie wurde die Thrombozytenaggregation nach Verzehr einer Portion Zwiebelsuppe mit 69 mg Quercetin gehemmt (Hubbard *et al.* 2006). Der antithrombotische Effekt konnte aber nicht in allen Humanstudien gezeigt werden (Conquer *et al.* 1998; Janssen *et al.* 1998), so dass keine einheitliche Aussage über den antithrombotischen Effekt von Quercetin getroffen werden kann.

### 1.4.4 Effekte auf den Blutdruck und die Endothelfunktion

Hypertonie ist ein zentraler pathophysiologischer Faktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Dharmashankar & Widlansky 2010). Es zeigt sich eine positive Korrelation zwischen Hypertonie und dem Risiko für andere kardiovaskuläre Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit und Herzinfarkt (Lloyd-Jones *et al.* 2010). In der Pathogenese der Hypertonie spielen ein Anstieg der vaskulären Inflammation und des systemischen oxidativen Stresses durch exzessive Produktion von ROS eine wichtige Rolle. Dies sind auch zentrale Charakteristika des Phänotyps der endothelialen Dysfunktion (Dharmashankar & Widlansky 2010; Kojda & Harrison 1999; Munzel *et al.* 2008; Perez-Vizcaino *et al.* 2009). Daten der Framingham-Studie weisen darauf hin, dass die Schwere der Hypertonie positiv assoziiert ist mit dem Ausmaß der Verschlechterung der Endothelfunktion (Benjamin *et al.* 2004). Ob nun die endotheliale Dysfunktion eine Ursache oder eine Folge der Hypertonie ist, wird kontrovers diskutiert (Dharmashankar & Widlansky 2010). Die Endothelfunktion dient als Indikator für kardiovaskuläre Gesundheit (Ganz & Vita 2003). Das Endothel hält die vaskuläre Homöostase aufrecht und reguliert den vaskulären Tonus durch eine adäquate Produktion von Vasodilatoren (insbesondere Stickstoffmonoxid (nitric oxide, NO)) (Rassaf *et al.* 2002) und Vasokonstriktoren (wie Endothelin-1 (ET-1)) (Rassaf *et al.* 2002; Strachan *et al.* 2002). Zudem spielt das Endothel eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung der kardiovaskulären sowie mikrovaskulären Gesundheit (Larson *et al.* 2012b). In Anwesenheit von kardiovaskulären Risikofaktoren verliert das Endothel aber seine physiologische Regulationsfähigkeit (Widlansky *et al.* 2003). Die Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, z.B. ein erhöhtes viszerales Fettgewebe, können einen chronischen Inflamationsprozess initiieren, der von einem Verlust an vasodilatatorischen und antithrombotischen Faktoren begleitet wird und zu einem Anstieg von vasokonstriktorischen und prothrombotischen Produkten führt und damit die Endothelfunktion verschlechtern kann (Dharmashankar & Widlansky 2010; Widlansky *et al.* 2003).

*In vitro* konnte ein vasodilatatorischer Effekt von Quercetin an isolierten Rattenarterien gezeigt werden. Dieser vasodilatatorische Effekt konnte auch mit Metaboliten des Quercetins (Isorhamnetin, Tamarixetin und Kaempferol) reproduziert werden und trat endothelunabhängig auf (Chen & Pace-Asciak 1996; Perez-Vizcaino *et al.* 2002; Rendig *et al.* 2001). Aufgrund dieser Daten ist es nicht überraschend, dass Quercetin in verschiedenen Tiermodellen der Hypertonie (z.B. spontan hypertensiven Ratten, Salz-sensitiven Dahl-Ratten und Ratten, die eine Diät reich an Fett und Saccharose bekamen), nicht aber in normotonen Tieren blutdrucksenkend wirken konnte (Duarte *et al.* 2001b; Mackraj *et al.* 2008; Romero *et al.* 2010; Sanchez *et al.* 2007; Yamamoto & Oue 2006).

Bislang untersuchten zudem fünf Humanstudien den Effekt einer chronischen Quercetinsupplementation auf den Blutdruck. Die Ergebnisse dieser Studien sind zum Teil widersprüchlich, deuten aber darauf hin, dass eine Quercetinsupplementation den Blutdruck von Hypertonikern senken kann (Larson *et al.* 2012b). In einer Studie, in der Gesunde über 28 Tage 1000 mg Quercetin zusammen mit 200 mg Rutin pro Tag supplementierten, zeigte sich kein Effekt auf den Blutdruck und die Herzfrequenz, trotz Anstieg des Quercetinspiegels im Plasma. Über die in dieser Studie erreichte Plasma-Quercetinkonzentration wurde keine Angabe gemacht (Conquer *et al.* 1998). Auch eine weitere Studie an gesunden Männern konnte durch 8-wöchige Supplementation mit 150 mg Quercetin pro Tag (bei einer Plasma-Quercetinkonzentration von  $194 \pm 20$  nmol/L) keinen Effekt auf den systolischen und diastolischen Blutdruck zeigen (Pfeuffer *et al.* 2013). In einer Studie mit Prä- und Stadium 1-Hypertonikern senkte eine tägliche Dosis von 730 mg Quercetin (bei einer Plasma-Quercetinkonzentration von  $1419 \pm 189$  nmol/L) über einen Zeitraum von 28 Tagen den systolischen und diastolischen Blutdruck um durchschnittlich  $-7 \pm 2$  mmHg bzw. um  $-5 \pm 2$  mmHg sowie den mittleren arteriellen Druck (MAD) um  $-5 \pm 2$  mmHg in der Untergruppe der Stadium 1-Hypertoniker im Gegensatz zu Placebo. In der Untergruppe der Prähypertoniker zeigte sich jedoch keine Veränderung des Blutdrucks (Edwards *et al.* 2007). In einer weiteren Studie mit übergewichtigen und adipösen Probanden, die Charakteristika des Metabolischen Syndroms aufwiesen, senkte eine 6-wöchige Supplementation mit 150 mg Quercetin pro Tag (bei einer Plasma-Quercetinkonzentration von 269 nmol/L) den systolischen Blutdruck um  $-2,6 \pm 9,1$  mmHg im gesamten Probandenkollektiv, um  $-2,9 \pm 9,5$  mmHg in der Untergruppe der (Prä-)Hypertoniker und um  $-3,7 \pm 7,4$  mmHg in der Untergruppe der jüngeren Erwachsenen im Alter von 25 - 50 Jahren im Vergleich zum Beginn der Intervention und im Gegensatz zu Placebo (Egert *et al.* 2009). In einer Reanalyse dieser Daten fanden Egert *et al.* (2010) zudem heraus, dass der blutdrucksenkende Effekt vom ApoE-Genotyp der Probanden abhängig war. Quercetin konnte nur in der Untergruppe der Probanden mit einem ApoE3-Genotyp, nicht aber ApoE4-Genotyp den systolischen Blutdruck senken und zwar um  $-3,4 \pm 9,8$  mmHg. Zahedi *et al.* (2013) konnten in einem Probandenkollektiv bestehend aus Frauen mit Typ 2 Diabetes zeigen, dass eine Supplementation mit 500 mg Quercetin pro Tag über 10 Wochen den systolischen Blutdruck um  $-8,8 \pm 9,3$  mmHg senken konnte. Im Vergleich dazu war der Effekt unter Placebo nicht signifikant. Über die in dieser Studie erreichte Plasma-Quercetinkonzentration wurde keine Angabe gemacht

Eine bedeutende Limitation in der Interpretation des blutdrucksenkenden Effektes einer langfristigen Quercetinsupplementation ist, dass alle bisher publizierten Humanstudien nur den Praxis-Blutdruck im Ruhezustand (i.d.R. morgens nüchtern) gemessen haben und keine

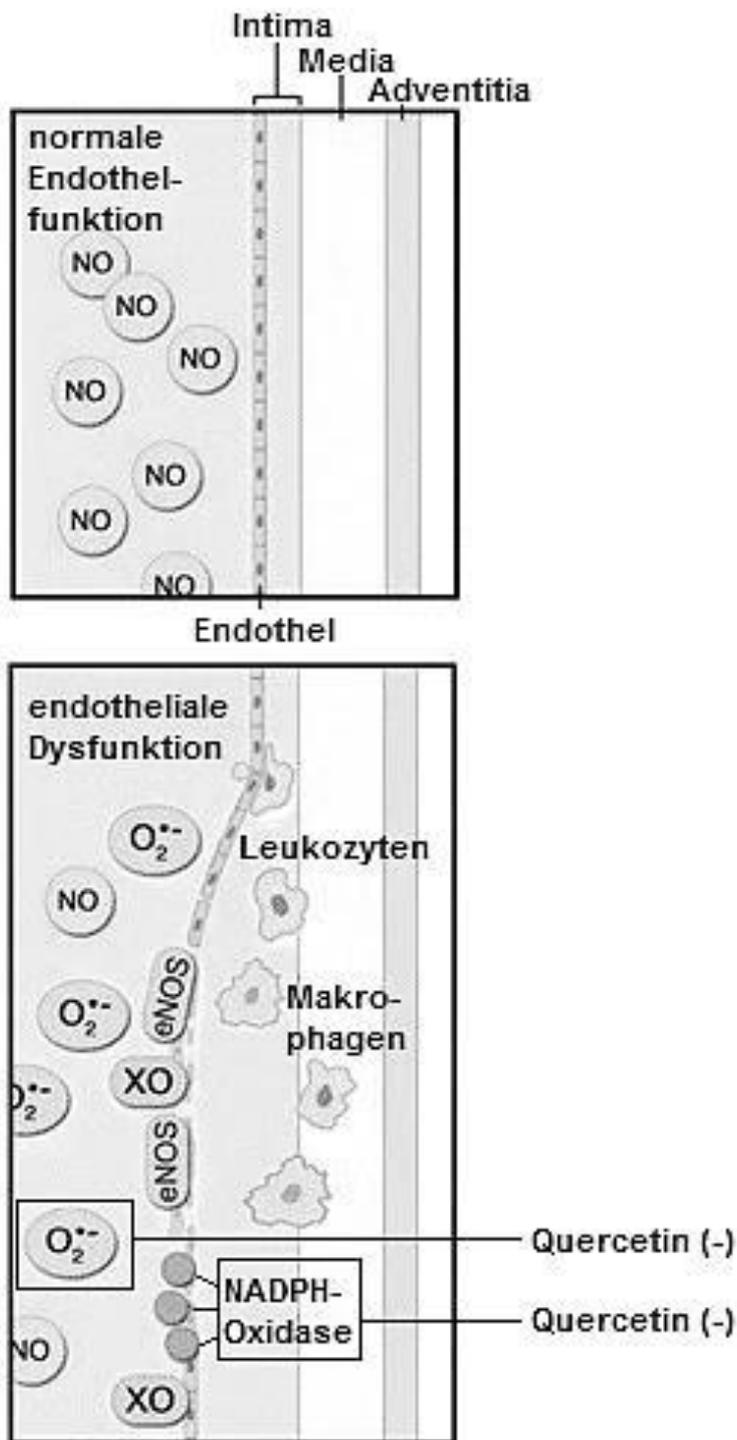
Langzeitblutdruckmessung durchgeführt haben. Der Blutdruck zeigt jedoch im Tagesverlauf eine hohe spontane und physiologische Variabilität. Die Langzeitblutdruckmessung gilt daher als Goldstandard der Blutdruckforschung, da sich damit die Blutdruckvariabilität im Tagesverlauf, der morgendliche Blutdruckanstieg, der Belastungsblutdruck und Blutdruckspitzen abbilden lassen (Pickering *et al.* 2005). Die Langzeitblutdruckmessung ist der Messung des Praxis-Blutdrucks hinsichtlich Reliabilität und Validität überlegen (Myers & Godwin 2007; Zawadzki *et al.* 2012). Die überlegene Aussagekraft der Langzeitblutdruckmessung kommt nicht nur aufgrund der höheren Anzahl an Messungen, die die Reliabilität der Messungen erhöht, zustande. Zusätzlich ist durch die Langzeitblutdruckmessung die Erfassung des Einflusses von Stressoren und anderen Umweltfaktoren, die im alltäglichen Leben auftreten und den Blutdruck beeinflussen können, möglich (Zawadzki *et al.* 2012).

Es liegen keine Humanstudien vor, die den Einfluss einer Quercetinsupplementation auf die Endothelfunktion systematisch untersuchten. Die Endothelfunktion kann gemessen werden, indem die Vasodilatation peripherer Gefäße als Antwort auf eine induzierte Ischämie gemessen wird. Dabei besteht eine hohe Korrelation zwischen der Endothelfunktion von peripheren und koronaren Gefäßen (Munzel *et al.* 2008). Zusätzlich kann die Endothelfunktion über verschiedene indirekte biochemische Marker wie die endothelialen Adhäsionsmoleküle (z.B. das lösliche interzelluläre Zelladhäsionsmolekül-1 (soluble intercellular cell adhesion molecule-1, sICAM-1), das lösliche vaskuläre Zelladhäsionsmolekül-1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1) und das lösliche E-Selektin (soluble endothelial selektin, sE-Selektin)), ET-1 und das asymmetrische Dimethylarginin (ADMA), einem endogenen Inhibitor der Stickstoffmonoxidsynthase (nitric oxide synthase, NOS), gemessen werden (Munzel *et al.* 2008). Obwohl verschiedene Mechanismen diskutiert werden, sind die Mechanismen, über die Quercetin den Blutdruck und die Endothelfunktion möglicherweise beeinflussen kann, noch nicht verstanden. Diese Mechanismen betreffen eine Senkung des oxidativen Stresses, eine Verbesserung der vaskulären Funktion auf eine endothelabhängige oder endothelunabhängige Weise und/oder eine Einwirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (Larson *et al.* 2012b). Unterschiede in den gezeigten Effekten aus experimentellen Tierstudien und Humanstudien bestehen möglicherweise aufgrund unterschiedlich hoher Plasma-Quercetinkonzentrationen sowie aufgrund spezieabhängiger Unterschiede im Stoffwechsel von Quercetin. Dies kann zur Bildung verschiedener Metabolite führen, die wiederum unterschiedliche Effekte auf Regulationsmechanismen des Blutdrucks ausüben (Conquer *et al.* 1998).

### 1.4.4.1 Quercetin und oxidativer Stress

In Tierstudien wurde sichtbar, dass eine Blutdrucksenkung oftmals mit einer Verbesserung der Parameter des oxidativen Stresses (wie z.B. Urinausscheidung von F<sub>2</sub>-Isoprostanen, Plasma-Malondialdehyd, Plasma-Lipidperoxide) einherging, so dass die positiven Effekte auf den Blutdruck und die Endothelfunktion auf die antioxidativen Effekte von Quercetin zurückgeführt wurden (Duarte *et al.* 2001a; 2001b; 2002; Yamamoto & Oue 2006). Jedoch zeigten nicht alle Tierstudien die antioxidativen Effekte von Quercetin (Carlstrom *et al.* 2007). Auch Humanstudien zeigten widersprüchliche Ergebnisse. Egert *et al.* (2008) konnten nach Supplementation mit 150 mg Quercetin pro Tag über einen Zeitraum von 2 Wochen in einem Kollektiv aus normotonen Gesunden keine Veränderungen der Konzentration von oxLDL-Partikeln im Plasma sowie von FRAP, ORAC und der Inflammationsmarker zeigen. In einer anderen Studie von Egert *et al.* (2009) mit Probanden mit Charakteristika des Metabolischen Syndroms konnte eine 6-wöchige Supplementation mit Quercetin zu einer Senkung der oxLDL-Konzentration und des systolischen Blutdrucks führen. Edwards *et al.* (2007) konnten im Gegensatz dazu in einer Studie mit Hypertonikern zeigen, dass durch Quercetinsupplementation der systolische Blutdruck zwar gesenkt werden konnte, die Parameter der Oxidation, wie die antioxidative Kapazität des Plasmas und die Urinausscheidung von F<sub>2</sub>-Isoprostanen aber unverändert blieben.

Als Mechanismen der Senkung des oxidativen Stresses durch Quercetin werden zwei Wege diskutiert (siehe Abbildung 1.4): Erstens eine Inhibition oder Downregulation der NADPH-Oxidase (Sanchez *et al.* 2006) und zweitens ein direkter Superoxidanion-Scavenger Effekt. Beide Wege führen zu einer geringeren superoxidbedingten NO-Inaktivierung (Perez-Vizcaino *et al.* 2006; 2009). Superoxid ist in der Lage mit NO zu Peroxynitrit zu reagieren und somit die Wirkung des NO zu verhindern. Peroxynitrit ist in höheren Konzentrationen zytotoxisch und verursacht oxidative Schäden an Proteinen, Lipiden und der DNA. Es hat aber auch schädliche Effekte auf die Aktivität und Funktion der endothelialen Stickstoffmonoxidsynthase (endothelial nitric oxide synthase, eNOS). In Anwesenheit von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie werden große Mengen Superoxid durch die vaskulären superoxidproduzierenden Enzyme (vaskuläre NADPH-Oxidase, Xanthin-Oxidase, entkoppelte eNOS) produziert, welches dann wiederum mit NO reagieren kann (Munzel *et al.* 2008).



**Abbildung 1.4: Wirkung von Quercetin am Endothel (modifiziert nach Munzel *et al.* (2008))**  
 eNOS, endothelial nitric oxide synthase; NO, nitric oxide;  $O_2^{\bullet-}$ , Superoxid; XO, Xanthin-Oxidase; (-) Reduktion bzw. Hemmung durch Quercetin.

### 1.4.4.2 Quercetin und vaskuläre Funktion

Die endotheliale Dysfunktion ist ein zentrales Ereignis in der Pathogenese von kardiovaskulären Erkrankungen und ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Zudem ist die endotheliale Dysfunktion ein gemeinsames Merkmal aller Formen von kardiovaskulären Erkrankungen, inklusive der Hypertonie (Perticone *et al.* 2001). Endothelzellen synthetisieren und setzen eine Vielzahl von Substanzen frei, die vasodilatatorisch (z.B. NO) oder vasokonstriktorisch (z.B. ET-1) wirken und darüber den Blutdruck und den Blutfluss regulieren (Bohm & Pernow 2007; Endemann & Schiffrin 2004). Ein Merkmal der endothelialen Dysfunktion ist die herabgesetzte Verfügbarkeit von NO, wodurch das vasokonstriktorische ET-1 verstärkt wirken kann (Appel *et al.* 1997). NO und ET-1 scheinen reziprok reguliert zu sein: Wenn die Verfügbarkeit von NO sinkt, wird vermehrt ET-1 synthetisiert (Bohm & Pernow 2007).

Es wird vermutet, dass eine Verbesserung der endothelabhängigen Vasodilatation eine wichtige Rolle in der antihypertensiven Wirkung von Quercetin einnimmt (Egert *et al.* 2010). So konnte in Tierstudien gezeigt werden, dass der blutdrucksenkende Effekt von Quercetin in Nagern von einer Verbesserung der Endothelfunktion begleitet wurde und zwar mit verbesserter endothelabhängiger Vasorelaxation in isolierten Aorten und einer erhöhten NOS-Aktivität (Duarte *et al.* 2001b; 2002; Yamamoto & Oue 2006). Somit gilt als potenzieller Mechanismus für die Blutdrucksenkung durch Quercetin eine verbesserte Endothelfunktion, hervorgerufen durch eine erhöhte Bioverfügbarkeit von NO und/oder eine erhöhte NO-Produktion durch erhöhte eNOS-Aktivität (Sanchez *et al.* 2006).

Ein weiterer Ansatzpunkt, über den Quercetin die vaskuläre Funktion verbessern und den Blutdruck senken kann, ist das Gleichgewicht zwischen Vasokonstriktion und Vasodilatation (Larson *et al.* 2012b). Loke *et al.* (2008a) konnten in einer Humanstudie eine Senkung der ET-1-Konzentration zum Zeitpunkt 2 h und eine höhere Konzentration an NO-Metaboliten im Urin zum Zeitpunkt 5 h nach Bolusgabe von 200 mg Quercetin im Vergleich zu Placebo zeigen. In *in vitro* Studien konnte zudem eine Senkung der ET-1-Expression durch Quercetin gezeigt werden (Nicholson *et al.* 2008; Zhao & Gu 1996).

Zudem könnte Quercetin auch durch endothelunabhängige Mechanismen, wie direkte Wirkungen auf die vaskulären glatten Muskelzellen, blutdrucksenkend wirken (Larson *et al.* 2012b). In Nagerstudien konnte gezeigt werden, dass Quercetin zu einer Vasorelaxation der Aorta und kleinerer Arterien führen kann. Dies geschah unabhängig davon, ob die Endothelschicht der Gefäße intakt war oder zuvor abgetragen wurde (Perez-Vizcaino *et al.*

2002; Rendig *et al.* 2001). In einer Humanstudie konnte zudem die Fluss-medierte Dilatation (FMD) nach Zufuhr quercetinreicher Lebensmittel verbessert werden, ohne dass sich Veränderungen von endothelabhängigen Funktionen zeigten (Duffy *et al.* 2001). Es bleibt aber unklar über welche Mechanismen Quercetin eine endothelunabhängige Relaxation hervorrufen kann (Larson *et al.* 2012b). Diskutiert wird eine Inhibition von Proteinkinasen, die in  $\text{Ca}^{2+}$ -sensiblen Mechanismen involviert sind und damit für die Kontraktion der glatten Muskelzellen verantwortlich sind (Perez-Vizcaino *et al.* 2002).

### 1.4.4.3 Quercetin und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System spielt eine wichtige Rolle in der Blutdruckregulation (Larson *et al.* 2012b) (siehe Abbildung 1.5). Bei Abfall des Blutdrucks sezerniert die Niere das Enzym Renin. Renin spaltet Angiotensinogen zu Angiotensin I, welches durch das Angiotensin konvertierende Enzym (angiotensin converting enzyme, ACE) zu Angiotensin II umgewandelt wird. Angiotensin II kann nun direkt auf die glatten Muskelzellen der Arterien wirken und eine Vasokonstriktion bewirken. Gleichzeitig bewirkt Angiotensin II, dass das antidiuretische Hormon Vasopressin aus der Hypophyse sezerniert wird, welches die Wasserausscheidung hemmt und damit zu einem gesteigerten Plasmavolumen führt. Zudem führt Angiotensin II über den Hypothalamus zu einem Durstgefühl und einer damit verbundenen Flüssigkeitszufuhr, was auch in einem gesteigerten Plasmavolumen resultiert. Angiotensin II kann zudem über den Angiotensin II-Rezeptor Subtyp 1 (AT1-Rezeptor) die Ausschüttung von Aldosteron aus der Nebenniere bewirken. Aldosteron bewirkt eine verringerte Natriumausscheidung über die Nieren und dadurch eine erhöhte Wasserretention (Larson *et al.* 2012b). Über die Mechanismen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wird ein erhöhtes Plasmavolumen bei verengten Blutgefäßen erreicht, was in einem Anstieg des Blutdrucks resultiert.

*In vitro* konnte gezeigt werden, dass Quercetin die Aktivität des ACE inhibieren kann (Loizzo *et al.* 2007). Diese Fähigkeit hat Quercetin vermutlich aufgrund der gleichen Wirkung wie ein ACE-Hemmer, indem durch Bindung eines Zinkatoms an der aktiven Stelle des ACE die Konversion von Angiotensin I zu Angiotensin II inhibiert wird (Carretero 2005; Chen & Pace-Asciak 1996). In Wistar Ratten konnte zudem gezeigt werden, dass eine orale und intravenöse Gabe von Quercetin die Aktivität des ACE um 31% im Vergleich zum Ausgangswert absenken konnte (Hackl *et al.* 2002). Auch Mackraj *et al.* (2008) konnten im Rattenmodell zeigen, dass eine unter Quercetin aufgetretene Blutdrucksenkung parallel zur Downregulation des AT1-Rezeptors in der Niere auftrat. Die Studien weisen darauf hin, dass Quercetin in einigen Punkten in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System eingreifen kann.

In einer Humanstudie von Larson *et al.* (2012a) konnte nach Bolusgabe von Quercetin zwar eine Blutdrucksenkung von Stadium 1-Hypertonikern, nicht aber eine Veränderung der ACE-Aktivität gemessen werden.

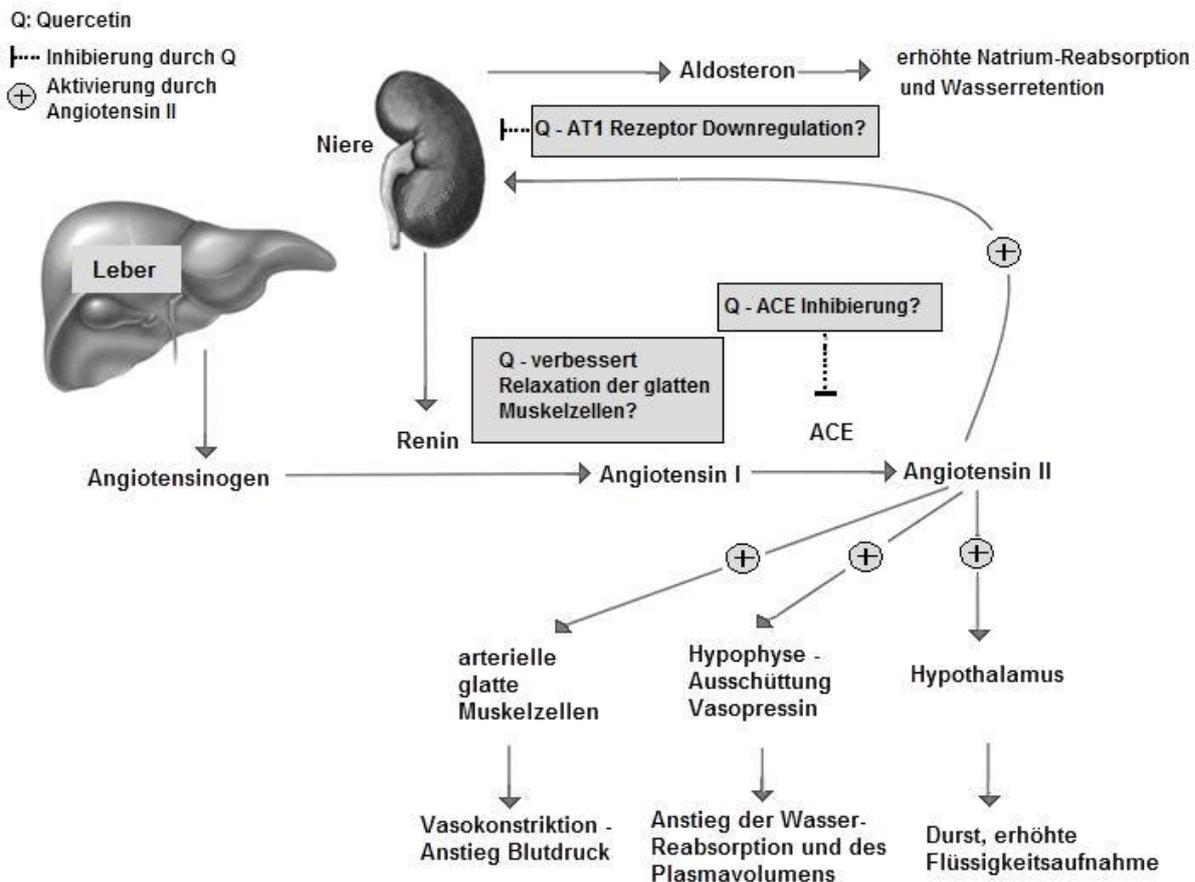


Abbildung 1.5: Quercetin und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (modifiziert nach Larson *et al.* (2012b))

ACE, angiotensin converting enzyme; AT1-Rezeptor, Angiotensin II-Rezeptor Subtyp 1.

### 1.4.5 Effekte von Quercetin auf den Lipid- und Glucosestoffwechsel

Eine Dyslipidämie, gekennzeichnet durch erhöhte LDL-Cholesterol- und Triglyceridspiegel bei gleichzeitig erniedrigten HDL-Cholesterolspiegeln, ist ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Grundy *et al.* 2004; Yusuf *et al.* 2001). In einer Querschnittsstudie konnte gezeigt werden, dass die alimentäre Quercetinzufuhr invers assoziiert ist mit der LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma (Arai *et al.* 2000). Ergebnisse aus klinischen Humaninterventionsstudien und experimentellen Tierstudien zum Einfluss von Quercetin auf das Lipidprofil bleiben dagegen widersprüchlich. In einem Übersichtsartikel von Zern und Fernandez (2005) wurde deutlich, dass in Studien, die die Wirkung von flavonoidreichen Extrakten untersucht haben, gezeigt werden konnte, dass Flavonole sowohl die Cholesterolresorption reduzieren als auch die Aktivität verschiedener Enzyme des Lipoproteinstoffwechsels hemmen können. Dadurch kam es in der Folge zu reduzierten Plasmakonzentrationen des Gesamt- und LDL-Cholesterols sowie der Triglyceride. Mögliche Stoffwechselwege zur Wirkung von Quercetin auf den Lipidstoffwechsel werden von Erkenntnissen aus Tierstudien abgeleitet.

In Tierstudien an Nagermodellen konnten durch Quercetin die Plasmakonzentrationen des Gesamt- und LDL-Cholesterols sowie der Triglyceride signifikant gesenkt werden (Igarashi & Ohmuma 1995; Odbayar *et al.* 2006). Ein Effekt von Quercetin auf den Lipidstoffwechsel war in Tierstudien nur unter sehr hohen Dosierungen sichtbar (Juzwiak *et al.* 2005). In einer Tierstudie an Ratten erhöhte Quercetin die fäkale Ausscheidung von Cholesterol und Gallensäuren, so dass die Serum-Gesamtcholesterolspiegel und die Gesamtcholesterolkonzentration in der Leber sanken (Igarashi & Ohmuma 1995). Quercetinglucoside konnten zudem die Konzentrationen des Gesamtcholesterols, der Triglyceride und der Gesamtfettsäuren im Plasma und den Aorten von Ratten, die eine cholesterolreiche Diät gefüttert bekamen, reduzieren (Kamada *et al.* 2005).

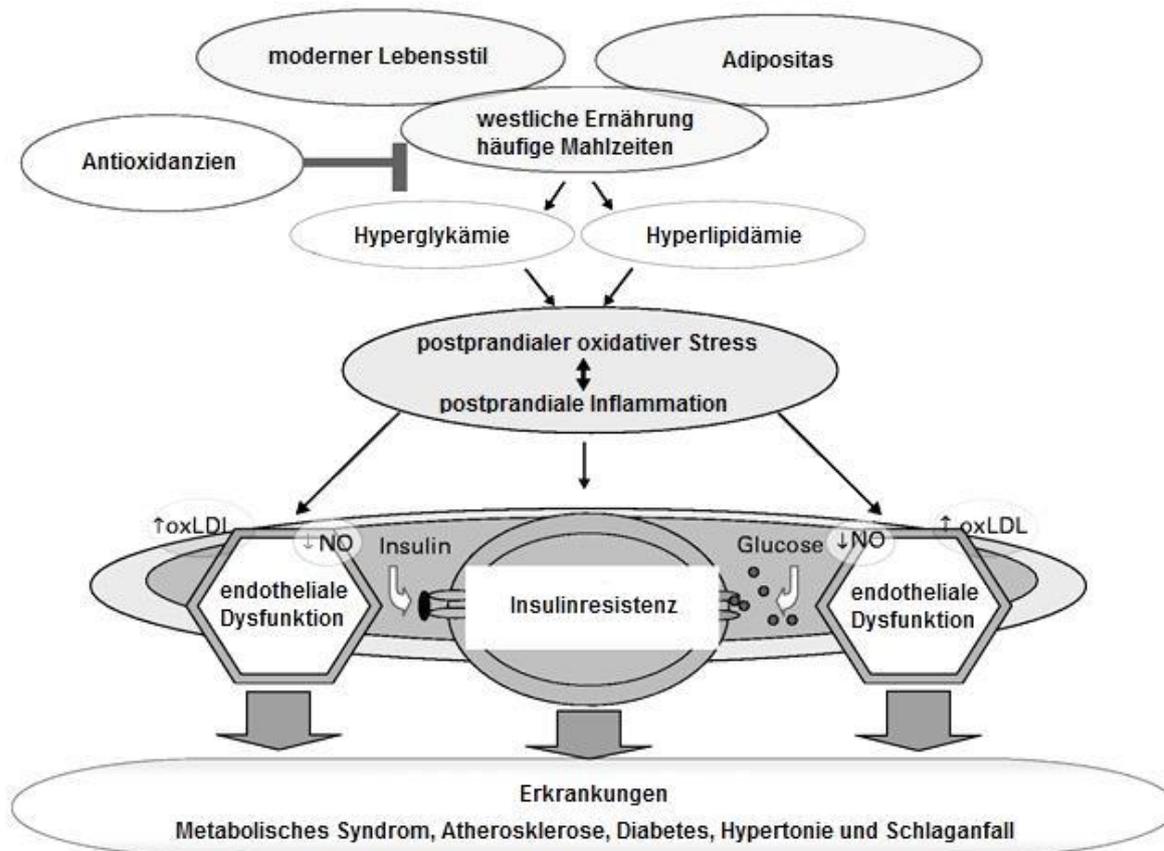
Experimentelle Studien an Rattenleberzellen zeigten, dass Quercetin in hohen Konzentrationen (z.B. 25  $\mu\text{mol/L}$ ) am Lipidstoffwechsel beteiligt sein kann und zwar durch eine Reduktion der Synthese von Fettsäuren, Triglyceriden und Cholesterol in der Leber (Glasser *et al.* 2002; Gnoni *et al.* 2009). Diese Ergebnisse weisen auf einen Einfluss von Quercetin auf den Lipidstoffwechsel, zumindest in Nagermodellen, hin. Mögliche Wirkmechanismen sind die Reduktion der Fettsäuresynthese und eine Inhibierung der Cholesterolbiosynthese (Glasser *et al.* 2002; Odbayar *et al.* 2006).

Ein Einfluss von Quercetin auf den Glucosestoffwechsel beim Menschen konnte bislang noch nicht bestätigt werden. Jedoch konnte im Tiermodell ein antidiabetischer Effekt von hohen Quercetindosierungen ( $\geq 10$  mg/kg Körpergewicht) gezeigt werden (z.B. in adipösen Zucker-Ratten) (Jeong *et al.* 2012; Kobori *et al.* 2011; Rivera *et al.* 2008). Quercetin konnte zudem vor dem Verlust von  $\beta$ -Zellen schützen und die Symptome eines Streptozotocin-induzierten Diabetes mellitus durch Senkung des oxidativen Stresses verbessern (Coskun *et al.* 2005; Oberley 1988). Auch in adipösen Zucker-Ratten, einem Tiermodell für das Metabolische Syndrom, konnte ein glucosesenkender Effekt von Quercetin gezeigt werden (Rivera *et al.* 2008). Die Mechanismen, über die Quercetin möglicherweise einen antidiabetischen Effekt ausüben kann, sind noch nicht verstanden. Diskutiert wird aber, dass die antioxidativen Eigenschaften von Quercetin dabei involviert sind (Lee *et al.* 2011).

### 1.5 Postprandialer Stress

Es gibt zunehmende Evidenz dafür, dass der postprandiale Zustand ein wichtiger Einflussfaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist (Burton-Freeman 2010; Sies *et al.* 2005). Der postprandiale Zustand ist ein prooxidativer Zustand (Burton-Freeman 2010). Eine postprandiale Hyperlipidämie und Hyperglykämie, ausgelöst durch Mahlzeiten reich an Fett und Kohlenhydraten, induzieren einen oxidativen Stress, der bei Übergewichtigen und Typ 2 Diabetikern verstärkt und verlängert auftritt (Ceriello *et al.* 2001; Chung *et al.* 1998; Nappo *et al.* 2002; Rizzo *et al.* 2009).

Abbildung 1.6 zeigt, dass die typische westliche Ernährung in Industrieländern, die ständige Verfügbarkeit von Nahrung, der moderne Lebensstil und eine daraus resultierende Adipositas eine durch übermäßige Zufuhr an Energie ausgelöste Hyperlipidämie und Hyperglykämie verstärken (Burton-Freeman 2010). In diesem postprandialen Zustand besteht aber die Möglichkeit zur schützenden Einwirkung, z.B. durch Antioxidantien (Burton-Freeman 2010). Hyperlipidämie und Hyperglykämie führen zu postprandialem oxidativen Stress, der begleitet wird von postprandialer Inflammation, verschlechterter Endothelfunktion und Insulinresistenz. Dies wird dann als postprandialer Stress bezeichnet und stellt ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen dar (siehe Abbildung 1.6) (Burton-Freeman 2010; Ceriello *et al.* 2002).

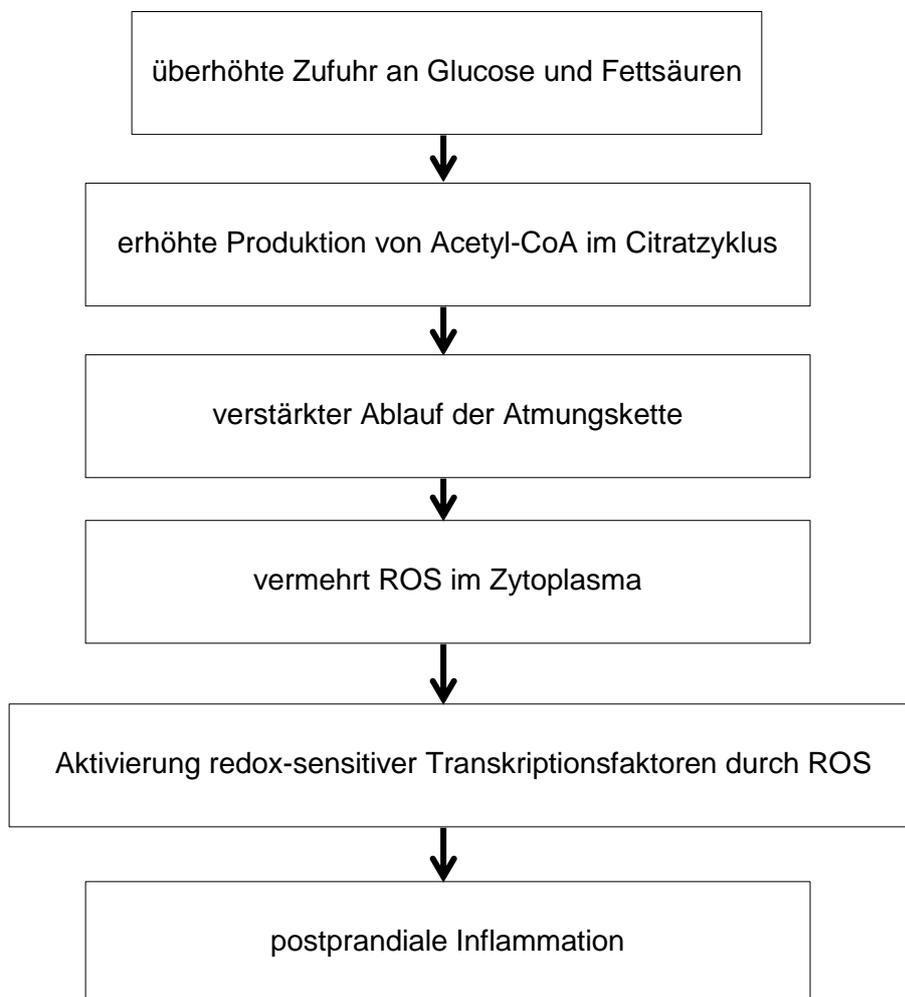


**Abbildung 1.6: Entstehung des postprandialen Stresses (modifiziert nach Burton-Freeman (2010))**

NO, nitric oxide; oxLDL, oxidiertes LDL.

Der postprandiale oxidative und inflammatorische Stress wird durch überhöhte Zufuhr an Makronährstoffen, insbesondere an Glucose und Fettsäuren ausgelöst (siehe Abbildung 1.7). Beim Abbau der Makronährstoffe zur Energiegewinnung resultiert eine erhöhte Acetyl-CoA-Produktion im Citratzyklus. Die erhöhte Acetyl-CoA-Konzentration führt in der Folge dazu, dass vermehrt Superoxidanionen in den Mitochondrien während der Atmungskette produziert werden (Burton-Freeman 2010; Ceriello & Motz 2004). Da Superoxid ein instabiles Zwischenprodukt ist, kann es weiter reagieren, so dass Wasserstoffperoxid oder andere ROS wie das hochreaktive Hydroxylradikal entstehen können, welche mitochondriale Proteine, DNA und Lipide oxidieren und den oxidativen Stress verstärken können (Ott *et al.* 2007; Yin *et al.* 2012). Dies führt zu Veränderungen des Redoxstatus in den Zellen, was wiederum redoxsensitive Transkriptionsfaktoren wie NF-κB aktivieren kann. NF-κB ist der Hauptmediator der inflammatorischen Antwort und kann zur vermehrten Freisetzung von

inflammatorischen Cytokinen (wie TNF- $\alpha$  und IL-6), Adhäsionsmolekülen (wie sE-Selektin, sVCAM-1, sICAM-1) und CRP führen (Esposito *et al.* 2002; Munoz & Costa 2013; O'Keefe *et al.* 2008; Sies *et al.* 2005; Van Gaal *et al.* 2006). Die Superoxidanionen können aber auch mit NO reagieren und dabei Peroxynitrit bilden (Irani 2000; Wallace *et al.* 2010) oder die eNOS inhibieren und so die Verfügbarkeit von NO reduzieren. Zudem kann der erhöhte oxidative Stress zu einem Anstieg der oxLDL-Konzentration führen (siehe Abbildung 1.6) (Burton-Freeman 2010; Sun *et al.* 2010).



**Abbildung 1.7: Entstehung des oxidativen und inflammatorischen Stresses durch Makronährstoffe (modifiziert nach Munoz & Costa (2013))**  
ROS, reactive oxygen species.

Das Ausmaß und die Dauer der postprandialen Antwort wird beeinflusst durch die Quantität und Qualität der zugeführten Makronährstoffe über die Mahlzeit (Jackson *et al.* 2012). Somit ist der bedeutendste Trigger des postprandialen Stresses eine hohe Zufuhr an Energie, insbesondere an Fett und niedermolekularen Kohlenhydraten mit der Nahrung (Lacroix *et al.* 2012). Neben der Fett- und Kohlenhydratmenge spielen aber auch das Fettsäureprofil und der glykämische Index eine entscheidende Rolle (Lacroix *et al.* 2012).

Eine Mahlzeit reich an gesättigten Fettsäuren (saturated fatty acids, SFA) führt in den meisten Fällen zu erhöhtem postprandialen oxidativen Stress und einer verschlechterten Endothelfunktion (Lacroix *et al.* 2012). Mahlzeiten reich an SFA sind definiert als Mahlzeiten, die mehr als 10% der täglichen Energiezufuhr in Form von SFA liefern. Dies entspricht etwa  $\geq 7$  g SFA in der Mahlzeit bei 3 Mahlzeiten und einem Energiebedarf von 2000 kcal pro Tag (Food and Agriculture Organization & World Health Organization 2008; Lacroix *et al.* 2012). Eine Ausnahme bildet da möglicherweise die Stearinsäure, die verglichen mit der einfach ungesättigten Ölsäure eine geringere postprandiale Hyperlipidämie hervorruft (Berry *et al.* 2007; 2008).

Die Effekte von einfach (monounsaturated fatty acids, MUFA) und mehrfach ungesättigten Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids, PUFA) sind dagegen widersprüchlich. Mahlzeiten reich an MUFA sind definiert als Mahlzeiten, die mehr als 20% der täglichen Energiezufuhr in Form von MUFA liefern. Dies entspricht etwa  $\geq 15$  g MUFA in der Mahlzeit bei 3 Mahlzeiten und einem Energiebedarf von 2000 kcal pro Tag (Food and Agriculture Organization & World Health Organization 2008; Lacroix *et al.* 2012). So zeigten Vogel *et al.* (2000) einen negativen Effekt einer Mahlzeit reich an MUFA auf die Endothelfunktion, wogegen andere Studien keinen Effekt zeigten (Raitakari *et al.* 2000; Tentolouris *et al.* 2008; Williams *et al.* 2001). In Typ 2 Diabetikern konnte eine Mahlzeit reich an Ölsäure dagegen sogar die Endothelfunktion verbessern (West *et al.* 2005).

Auch Studien zum Einfluss von Mahlzeiten mit n-3 (Omega-3) PUFA oder reich an n-6 (Omega-6) PUFA (mehr als 9% der täglichen Energiezufuhr in Form von n-6 PUFA, dies entspricht etwa  $\geq 7$  g n-6 PUFA in der Mahlzeit bei 3 Mahlzeiten und einem Energiebedarf von 2000 kcal pro Tag) (Food and Agriculture Organization & World Health Organization 2008; Lacroix *et al.* 2012) führen zu widersprüchlichen Ergebnissen. So hatte zum Beispiel die Zufuhr einer Mahlzeit reich an n-3 PUFA (6 g n-3 PUFA aus Lachs) keinen Einfluss auf die postprandiale Endothelfunktion (Vogel *et al.* 2000). Im Gegensatz dazu konnte der Zusatz einer großen Menge Eicosapentaensäure (8,3 g) zu einer fettreichen Mahlzeit den

postprandialen oxidativen Stress senken (Hall *et al.* 2008). Die Effekte von Mahlzeiten reich an n-6 PUFA unterschieden sich in Abhängigkeit des dabei verwendeten Öls. So zeigten Mahlzeiten mit n-6 PUFA aus Distelöl keinen Effekt auf die postprandiale Endothelfunktion (Williams *et al.* 2001). Mahlzeiten mit n-6 PUFA aus Sojaöl verschlechterten die endothelabhängige Vasodilatation in einer Studie (Rueda-Clausen *et al.* 2007) und verbesserten den Blutfluss im Unterarm während reaktiver Hyperämie in einer anderen Studie (Tousoulis *et al.* 2010). Mahlzeiten mit Maisöl verschlechterten dagegen den Blutfluss im Unterarm (Tousoulis *et al.* 2010).

In der Übersichtsarbeit von Burton-Freeman (2010) wird deutlich, dass der Konsum von Flavonoiden innerhalb der Nahrung, aufgrund der antioxidativen Eigenschaften und der Fähigkeit das Redoxgleichgewicht zu modulieren, die postprandiale Stoffwechsellage möglicherweise verbessern kann. In einer Studie von Burton-Freeman *et al.* (2010) konnte der Konsum von einem Getränk mit flavonoidreichen Erdbeeren zusammen mit einer fett- und kohlenhydratreichen Mahlzeit im Vergleich zu Placebo zu einer abgeschwächten postprandialen Insulin- und Triglyceridantwort führen und zudem den postprandialen Anstieg der oxLDL-Konzentration verhindern.

### 2 Zielsetzung der Arbeit

Die meisten epidemiologischen Beobachtungsstudien zeigen eine inverse Assoziation zwischen der alimentären Zufuhr an Flavonolen bzw. Quercetin und der Inzidenz für kardiovaskuläre Erkrankungen (siehe Kapitel 1.4). Hypertonie ist ein zentraler pathophysiologischer Faktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. In der Pathogenese der Hypertonie spielen ein Anstieg des systemischen oxidativen Stresses und der vaskulären Inflammation eine Rolle. Diese beiden Punkte sind auch zentrale Charakteristika der endothelialen Dysfunktion (siehe Kapitel 1.4.4).

Bislang untersuchten nur wenige Humanstudien die Effekte einer Quercetinsupplementation auf den Blutdruck. Die Ergebnisse dieser Studien sind widersprüchlich. Die Studien liefern Anhaltspunkte dafür, dass der potenziell blutdrucksenkende Effekt von Quercetin vorwiegend bei Übergewichtigen und Personen mit erhöhten Blutdruckwerten zu beobachten ist. Evidenz aus Humanstudien deutet darauf hin, dass der antihypertensive Effekt von Quercetin eine verbesserte Endothelfunktion einschließt. So wird vermutet, dass eine Senkung des oxidativen Stresses und eine Verbesserung der endothelabhängigen Vasodilatation mögliche Mechanismen für die antihypertensive Wirkung von Quercetin sind (siehe Kapitel 1.4.4).

Da bislang noch keine Humanstudie vorliegt, die den Einfluss einer Quercetinsupplementation auf direkte und indirekte Parameter der Endothelfunktion zusammen mit Markern des oxidativen Stresses und Blutdruckeffekten systematisch untersucht hat, soll die dieser Dissertation zugrunde liegende Humanstudie dies untersuchen. Zudem soll darin erstmalig der Einfluss einer mehrwöchigen Quercetinsupplementation auf den Langzeitblutdruck untersucht werden. Dies ist bedeutsam, da eine Limitation in der Interpretation des blutdrucksenkenden Effektes einer langfristigen Quercetinsupplementation ist, dass alle bisher publizierten Humanstudien nur den Praxis-Blutdruck und nicht den Langzeitblutdruck gemessen haben. Die Langzeitblutdruckmessung gilt als Goldstandard der Blutdruckforschung, da sich damit die Blutdruckvariabilität im Tagesverlauf, der morgendliche Blutdruckanstieg, der Belastungsblutdruck und Blutdruckspitzen abbilden lassen (siehe Kapitel 1.4.4).

Nach aktuellem Kenntnisstand gilt der postprandiale Zustand als wichtiger Einflussfaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Einige Studien liefern Hinweise darauf, dass der Konsum von Flavonoiden mit der Nahrung den postprandialen Zustand verbessern kann (siehe Kapitel 1.5). Bislang wurde aber noch keine Studie publiziert, die den Effekt einer

Quercetinsupplementation auf den postprandialen Zustand untersucht hat. Dies soll mit der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie erstmalig untersucht werden.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde daher eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Interventionsstudie an einem Probandenkollektiv aus übergewichtigen Hypertonikern durchgeführt, um folgende Fragestellungen gezielt zu untersuchen:

1. Führt eine 6-wöchige Quercetinsupplementation im Vergleich zu Placebo zu einer Senkung des arteriellen Blutdrucks, erfasst über Messungen des Praxis- und Langzeitblutdrucks?
2. Sind die Quercetinsupplementation und die möglicherweise auftretende Blutdrucksenkung verbunden mit einer Verbesserung der direkten und indirekten Marker der Endothelfunktion?
3. Sind die Quercetinsupplementation und die möglicherweise auftretende Blutdrucksenkung verbunden mit einer Verbesserung der Marker des oxidativen Stresses?
4. Sind die Quercetinsupplementation und die möglicherweise auftretende Blutdrucksenkung verbunden mit einer Verbesserung der Marker der Inflammation?
5. Sind die Quercetinsupplementation und die möglicherweise auftretende Blutdrucksenkung verbunden mit einer herabgesetzten Aktivität des ACE?
6. Hat eine 6-wöchige Quercetinsupplementation einen Effekt auf den Lipid- und Glucosestoffwechsel?
7. Wirkt ein erhöhter Quercetinversorgungsstatus am Ende der Interventionsphase zusammen mit einer Quercetinbolusgabe protektiv im Sinne einer abgeschwächten postprandialen Stressreaktion als Antwort auf ein energiereiches Frühstück im Vergleich zu Placebo?

Die den Fragestellungen zugrunde liegenden Arbeitshypothesen lauten:

- Die 6-wöchige Supplementation mit Quercetin führt im Vergleich zu Placebo zu einer Senkung des Praxis- und Langzeitblutdrucks.
- Die Verbesserung des Blutdruckprofils geht einher mit Verbesserungen der Endothelfunktion.
- Die postprandiale Stressantwort auf ein energiereiches Frühstück fällt unter erhöhtem Quercetinversorgungsstatus und zusätzlicher Quercetinbolusgabe abgeschwächt aus.

### **3 Material und Methoden**

Die vorliegende Interventionsstudie wurde im Fachbereich Ernährungsphysiologie des Instituts für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften (IEL) der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn von Oktober 2011 bis März 2012 durchgeführt und ist im Deutschen Register Klinischer Studien unter der Nummer DRKS00000555 ([www.germanctr.de/](http://www.germanctr.de/)) und unter <http://apps.who.int/trialsearch/> registriert. Finanziell wurde das Projekt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert (Sachbeihilfe-Nr.: EG292/3-1) und soweit möglich gemäß der EU-Richtlinien der „Good Clinical Practice“ und den Empfehlungen der Deklaration von Helsinki von 1975 sowie den überarbeiteten Formen von 2004 und 2008 (Bundesärztekammer: Deklaration von Helsinki 2008) durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde am 03.09.2010 von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn genehmigt (Vorlage-Nr.: 167/10).

### 3.1 Probanden

#### 3.1.1 Rekrutierung

In die Humanstudie wurden übergewichtige Hypertoniker eingeschlossen. Die Studienteilnehmer wurden in der Stadt Bonn und Umgebung im Zeitraum von Mai 2011 bis September 2011 rekrutiert. Die Rekrutierung erfolgte über eine Anzeige in der regionalen Tageszeitung „General-Anzeiger“ sowie über Plakate und Flyer in Apotheken, im Bürgeramt, in Mensen, der Volkshochschule, in Kliniken, in universitären Instituten, in Fitnessstudios und in Physiotherapiepraxen. Zusätzlich wurde eine Rundmail innerhalb der landwirtschaftlichen Fakultät der Universität Bonn versandt und Kontakt zu den örtlichen ErnährungsberaterInnen (zertifiziert von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung und vom Berufsverband Oecotrophologie) aufgenommen.

Auf die Rekrutierungsmaßnahmen meldeten sich insgesamt 500 interessierte Personen. Nach einem ersten Telefongespräch zur Abklärung einiger Ein- und Ausschlusskriterien (Raucher/Nichtraucher, bestehende oder geplante Schwangerschaft, Körpergewicht, Hypo- und Hypertonie, Erkrankungen) wurden 154 Personen zu einem Screeningtermin in das IEL der Universität Bonn, Fachbereich Ernährungsphysiologie eingeladen, um die Eignung für eine Studienteilnahme abzuklären (siehe Abbildung 3.1). Vor Beginn des Screenings mussten alle teilnehmenden Interessenten eine Einwilligungserklärung zur Teilnahme am Screening unterschreiben. Das Screening umfasste die Messung von Praxis-Blutdruck und Herzfrequenz, die Erfassung anthropometrischer Parameter (Taillen- und Hüftumfang, Körpergröße und -gewicht) sowie eine venöse Blutentnahme zur Analytik laborchemischer Parameter (Leber- und Nierenfunktion, Serum-Lipide und Lipoproteine, Glucose und Harnsäure, kleines Blutbild und hochsensitives C-reaktives Protein (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)). Außerdem wurde mit jedem Interessenten ein ausführliches Anamnesegespräch geführt. Dabei wurden z.B. die zeitliche Verfügbarkeit, bestehende Erkrankungen, die Einnahme von Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln, aber auch Ernährungsgewohnheiten und der Grad der körperlichen Aktivität abgefragt. Den Probanden wurde zudem ein Überblick über den geplanten Studienablauf gegeben.

Das Screening diente zur Überprüfung der vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme. Die Einschlusskriterien waren:

- Alter zwischen 25 und 65 Jahren
- Übergewicht oder Adipositas bis Grad I (Body Mass Index (BMI) 25 - 35 kg/m<sup>2</sup>)
- viszerale Fettverteilung, gemessen über den Taillenumfang ( $\geq 80$  cm für Frauen und  $\geq 94$  cm für Männer)
- Prähypertonie ( $\geq 120 - 139$  mmHg systolisch und/oder  $\geq 80 - 89$  mmHg diastolisch) oder Hypertonie Stadium 1 ( $\geq 140 - 159$  mmHg systolisch und/oder  $\geq 90 - 99$  mmHg diastolisch)
- Dyslipidämie mit erhöhten Nüchtern-Triglyceridkonzentrationen ( $\geq 1,7$  mmol/L) und/oder erniedrigten HDL-Cholesterolkonzentrationen im Serum ( $< 1,3$  mmol/L für Frauen und  $< 1,0$  mmol/L für Männer) und/oder
- ein proinflammatorischer Grundzustand (hs-CRP  $\geq 2$  mg/L).

Zur Einteilung der Blutdruckwerte in die Kategorien Prähypertonie und Stadium 1-Hypertonie wurde die amerikanische Klassifizierung des Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure zugrunde gelegt (Chobanian *et al.* 2003) (siehe Tabelle 3.1).

**Tabelle 3.1: Klassifikation der Blutdruckwerte (nach Chobanian *et al.* (2003))**

Kategorie	Blutdruck systolisch (mmHg)		Blutdruck diastolisch (mmHg)
Normal	$< 120$	und	$< 80$
Prähypertonie	120 - 139	oder	80 - 89
Hypertonie Stadium 1	140 - 159	oder	90 - 99
Hypertonie Stadium 2	$\geq 160$	oder	$\geq 100$

Den Grenzwerten für den Taillenumfang, die Triglycerid- und die HDL-Cholesterolkonzentrationen wurde die Definition des Metabolischen Syndroms der International Diabetes Federation zugrunde gelegt (Alberti *et al.* 2009).

Die Ausschlusskriterien für eine Studienteilnahme waren:

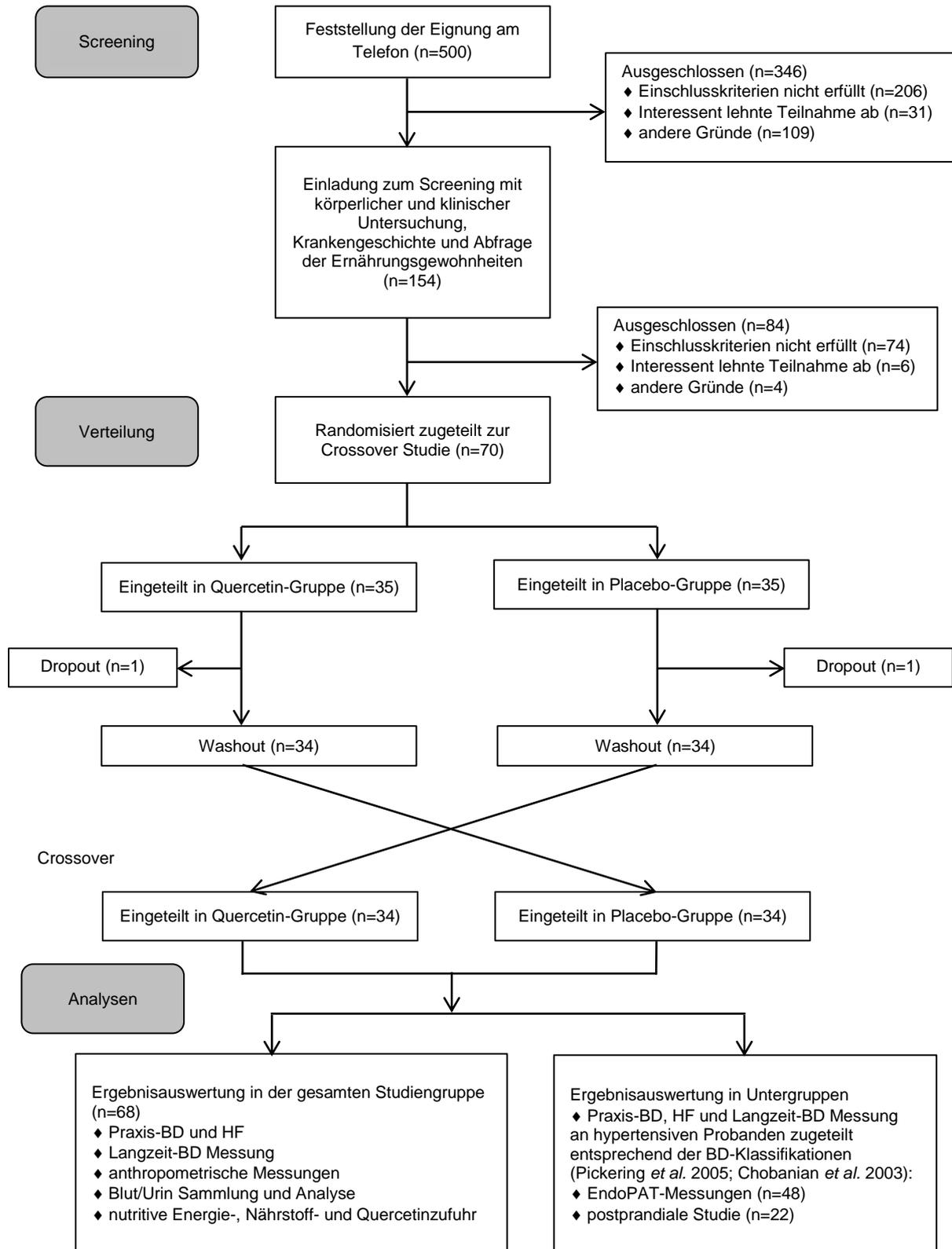
- Rauchen
- bekannte Gravidität oder Laktation
- Malabsorptionssyndrome; nicht medikamentös eingestellte Schilddrüsenerkrankungen, gestörte Nierenfunktion (Serum-Kreatinin > 1,4 mg/dL für Frauen und > 1,5 mg/dL für Männer), sekundäre Hypertonie, chronisches Leberleiden (Transaminasen größer als Zweifaches des Normwertes), Herzinsuffizienz, stattgehabter Myokardinfarkt, medikamentös behandelter Diabetes mellitus, Diabetes insipidus, chronisch-entzündliche Erkrankungen (hs-CRP > 30 mg/L), Raynaud-Syndrom, Krebserkrankungen, größere Operationen in den vorangegangenen Monaten, Epilepsie, weitere akute Erkrankungen
- angestrebte Gewichtsreduktion
- unregelmäßige Einnahme von Medikamenten (insbesondere Kontrazeptiva und Medikamenten, die einen Einfluss auf den Blutdruck haben)
- unregelmäßige Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln
- Alkohol-, Medikamenten- und/oder Drogenmissbrauch (Betäubungsmittelgesetzpflichtige oder andere psychotrope Substanzen)
- psychiatrische Erkrankungen, Suizidgefahr
- bekannte Hepatitis B-, Hepatitis C-, HIV-Infektion
- Teilnahme an einer anderen Studie gleichzeitig oder innerhalb der letzten 30 Tage
- andere Ausschlusskriterien nach Ermessen des Arztes/Untersuchers

Von den 154 Interessenten, die am Screening teilgenommen haben, wurden 70 (35 Frauen und 35 Männer) in die Studie eingeschlossen (siehe Abbildung 3.1). Die Probanden wurden telefonisch und schriftlich über den Studieneinschluss informiert und bekamen ein Aufklärungsformular per Post zugesandt. Alle Studienteilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

Vor Studienbeginn wurde zudem bei allen Frauen ein Schwangerschaftstest auf humanes Choriongonadotropin im Urin durchgeführt, über den alle Frauen im Vorhinein aufgeklärt wurden. Voraussetzung für eine Studienteilnahme waren das Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstests und die Durchführung einer effektiven Kontrazeption während der Intervention.

Innerhalb der ersten Interventionsphase sind zwei Probanden ausgeschieden, so dass die Studie mit insgesamt 68 Probanden (34 Frauen und 34 Männern) abgeschlossen wurde (siehe Abbildung 3.1). Von den zwei ausgeschiedenen Studienteilnehmern hat ein Proband die Untersuchungstermine aufgrund mangelnden Interesses an der Studie versäumt. Der andere Studienteilnehmer konnte aufgrund einer Augenverletzung die vereinbarten Untersuchungstermine nicht wahrnehmen. Nur die Daten der verbleibenden 68 Probanden, die die gesamte Studienphase beendet haben, wurden für die Analysen und in den nachfolgend dargestellten Ergebnissen berücksichtigt und ausgewertet.

## Material und Methoden



**Abbildung 3.1: Probandenfluss vom Screening bis zur Analytik**  
BD, Blutdruck; HF, Herzfrequenz.

### 3.1.2 Fallzahlberechnung

Die Kalkulation der benötigten Stichprobenzahl ergab sich nach Einbeziehung der Streuung der Blutdruckmesswerte sowie der zu erwartenden Differenz bei Quercetin- bzw. Placebogabe unter Annahme einer Effektstärke von 3 mmHg und einer Streuung von 3,8 mmHg unter zweiseitiger Testung. Dafür wurden die Effekte einer Quercetinsupplementation auf den systolischen Blutdruck aus zwei früheren Studien herangezogen (Edwards *et al.* 2007; Egert *et al.* 2009). Um diese Effekte mit einer Power von 90% auf einem Signifikanzniveau  $\alpha$  von 0,01 reproduzieren zu können, war der Einschluss von 49 Probanden notwendig. Unter Berücksichtigung eines Sicherheitszuschlages von 30% für eine durchschnittliche Dropout-Rate sollte die Studie mit mindestens 64 Probanden gestartet werden. Mit dem Einschluss von 70 Probanden und dem Abschluss der Studie mit 68 Probanden wurde diese Vorgabe erfüllt.

### **3.2 Studiendesign**

Es handelte sich um eine doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte Human-Interventionsstudie im Crossover-Design. Die Studie beinhaltete sowohl eine Interventionsstudie, an der alle Studienteilnehmer teilgenommen haben (n = 68), als auch eine postprandiale Studie, an der aufgrund der aufwendigen Untersuchungen, eine Untergruppe der Studienteilnehmer (n = 22) teilgenommen hat.

Die Zuordnung der Probanden zu der Reihenfolge der Einnahme der Präparate (Quercetin bzw. Placebo) erfolgte über eine Blockrandomisierung. Dafür wurden nach Stratifizierung hinsichtlich des Geschlechtes computergenerierte Randomisierungslisten getrennt für Frauen und Männer erstellt. Die Randomisierung nach Stratifizierung hinsichtlich des Geschlechtes wurde durchgeführt, um eine Verteilung von Frauen und Männer von 50:50 in jeder Präparatgruppe zu erreichen. Die Randomisierung wurde durch einen Mitarbeiter des IEL, Abteilung Ernährungsphysiologie, der nicht an der weiteren Datenerhebung, Analytik und Auswertung beteiligt war, durchgeführt.

### 3.2.1 Interventionsstudie

Die Interventionsstudie bestand aus zwei jeweils 6-wöchigen Interventionsphasen, getrennt von einer 6-wöchigen Washout-Phase. Insgesamt umfasste sie 6 Visiten jeweils an den Tagen 0 (Visite 1 bzw. 4), 21 (Visite 2 bzw. 5) und 42 (Visite 3 bzw. 6) einer jeden Interventionsphase. An den Visiten 1, 3, 4 und 6 wurden der Langzeitblutdruck, der Praxis-Blutdruck und die Herzfrequenz und bei einer Untergruppe (n = 48) die Gefäßfunktion mittels EndoPAT gemessen. Des Weiteren wurden venöse Blutentnahmen und anthropometrische Messungen durchgeführt sowie Urinproben gesammelt (siehe Abbildung 3.2).

Alle Untersuchungen wurden morgens zwischen 6:45 Uhr und 8:45 Uhr am nüchternen Probanden nach 8 bis 12 h Fasten durchgeführt. Bei der Terminvergabe wurde darauf geachtet, dass ein Proband an allen Visiten immer zur gleichen Uhrzeit kam, um einen möglichen Effekt des Faktors Zeit bzw. zirkadiane Effekte bei den Messungen zu standardisieren. Zudem sollte die letzte Studienkapsel vor den Untersuchungen an den Visiten 3 und 6 am Vorabend eingenommen werden und nicht am Morgen des Untersuchungstages, mit Ausnahme für die Langzeitblutdruckmessung. Während der Langzeitblutdruckmessung sollte an den Visiten 3 und 6 die Kapseleinnahme fortgesetzt werden. Die Visiten 2 und 5, jeweils in der Mitte der Interventionsphasen liegend, dienten zur Erhebung von Kontrollparametern, um etwaige Abweichungen vom Studienprotokoll ausschließen zu können. Zu den Kontrollvariablen zählten der Praxis-Blutdruck und die Herzfrequenz sowie anthropometrische Daten. Die zu den Visiten 2 und 5 erhobenen Daten sind nicht mit in die Ergebnisauswertung eingeflossen, sondern dienten ausschließlich zur Überprüfung der Vorgaben des Studienprotokolls (z.B. konstantes Körpergewicht).

Vor Beginn der Untersuchungen wurde mit den Probanden ein Fragebogen ausgefüllt, in dem z.B. akute Erkrankungen und die Einhaltung von Studienprotokollvorgaben abgefragt wurden (z.B. nüchtern sein, mit dem Auto oder Bus anzureisen statt mit dem Fahrrad oder zu Fuß zu kommen). Außerdem wurde abgefragt ob und welche Medikamente am Morgen und in den letzten Tagen eingenommen wurden. Bei allen folgenden Visiten wurde regelmäßig abgefragt, ob sich an der gewohnten Einnahme der Medikamente etwas geändert hat.

An jedem Untersuchungstag (Visite 1 bis 6) fand nach den Untersuchungen ein ausführliches Gespräch mit jedem Probanden statt, in dem unter anderem ein zu Beginn ausgeteilter Protokollhefter besprochen wurde. In dem Protokollhefter befand sich ein auf jeden Probanden zugeschnittener Kalender, in welchem alle für den Probanden studienrelevanten Termine vermerkt waren. Außerdem beinhaltete der Kalender an jedem

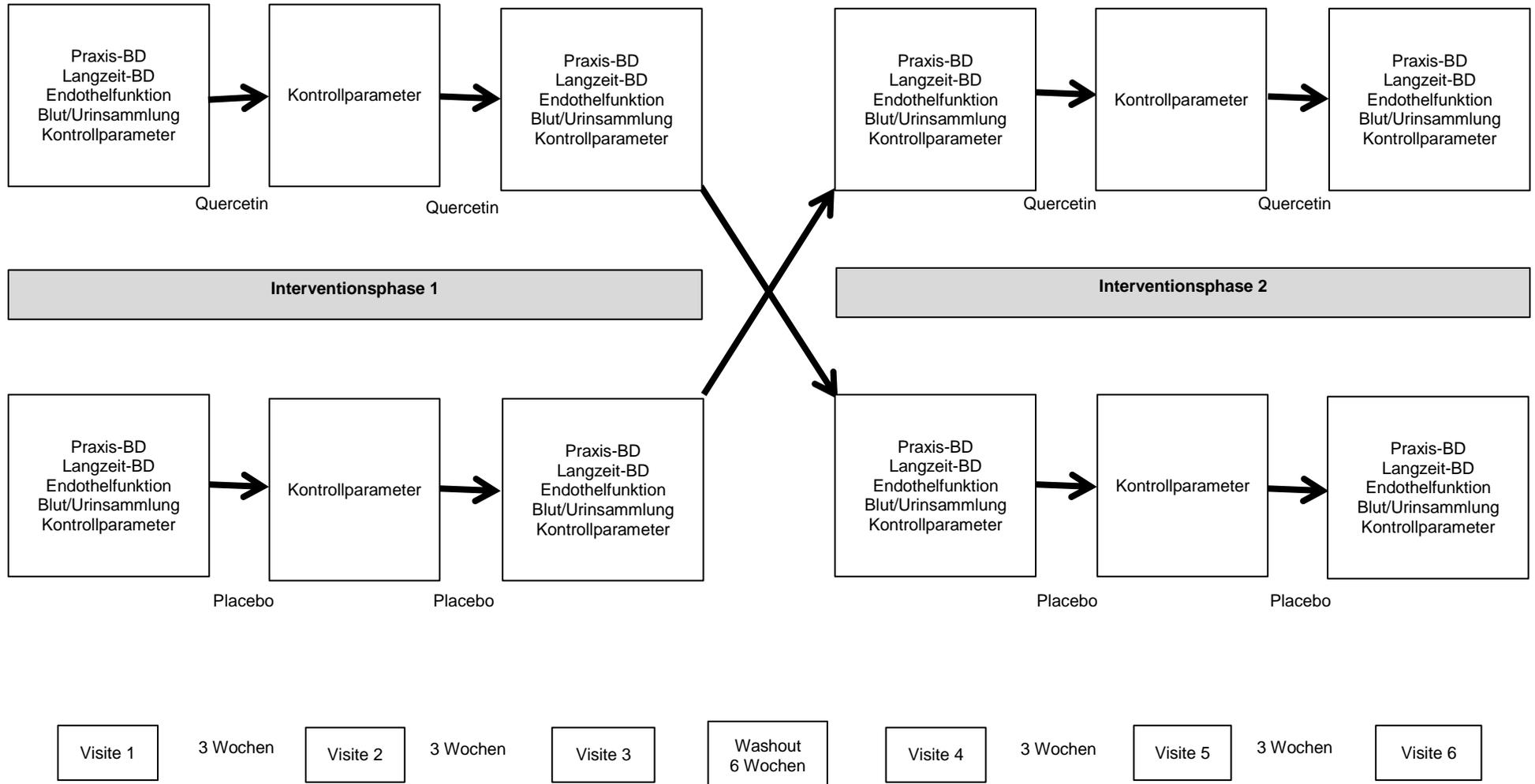
Tag Platz zur Dokumentation von jeder eingenommenen Studienkapsel, der Medikamenteneinnahme, von Abweichungen von der normalen körperlichen Aktivität, der persönlichen Befindlichkeit und von weiteren für die Studie relevanten Auffälligkeiten. Im Protokollhefter waren zudem die Ernährungsprotokolle, die Protokolle zur Dokumentation der körperlichen Aktivität an den Tagen der Langzeitblutdruckmessung und ein Protokoll zur Urinsammlung enthalten.

Die Probanden sollten jeweils zu Beginn und am Ende der beiden Interventionsphasen ein 3-Tages-Ernährungsprotokoll führen. Jedes Protokoll beinhaltete die Lebensmittel- und Getränkezufuhr von zwei Wochen- und einem Wochenendtag (Donnerstag bis Samstag oder Sonntag bis Dienstag). Mittels dieser Ernährungsprotokolle wurde die gewöhnliche tägliche Zufuhr an Energie, Nährstoffen und Quercetin berechnet.

Die Studienkapseln wurden zu Beginn (Visite 1 bzw. 4) und in der Mitte (Visite 2 bzw. 5) jeder Interventionsphase mit einem Überschuss von 20% ausgeteilt. Die Probanden sollten während jeder Interventionsphase dreimal täglich eine Studienkapsel zu jeder Hauptmahlzeit einnehmen. Die Kapseln waren als Verum mit quercetinreichem Zwiebelschalenextrakt und als Placebo mit Mannitol gefüllt (siehe Kapitel 3.3). Die nicht eingenommenen Kapseln und auch die leeren Blisterpackungen wurden vom Studienpersonal in der Mitte (Visite 2 bzw. 5) und am Ende der Studie (Visite 3 bzw. 6) wieder entgegen genommen.

Die Compliance der Kapseleinnahme wurde über den Anstieg der Plasma-Quercetinkonzentration, das Auszählen der zurückgegebenen und eingenommenen Kapseln am Ende der Interventionsphasen und die Dokumentation der Einnahme jeder einzelnen Kapsel im Protokollhefter kontrolliert. Die Probanden wurden angewiesen ihren gewohnten Ernährungsstil, den Grad ihrer körperlichen Aktivität sowie allgemein ihren Lebensstil und ihr Körpergewicht während der gesamten Studienphase beizubehalten. Falls die Probanden Medikamente einnahmen, sollten sie die Art (Wirkstoff) und Dosierung der Medikation beibehalten.

## Material und Methoden



**Abbildung 3.2: Design der Interventionsstudie**  
BD, Blutdruck.

### 3.2.2 Postprandiale Studie

Zusätzlich zur mehrwöchigen Interventionsstudie wurde an den Visiten 3 und 6 eine postprandiale Studie bei einer Untergruppe von 22 Probanden (11 Frauen und 11 Männer) durchgeführt. Alle Probanden der Interventionsstudie, denen es zeitlich möglich war an der postprandialen Studie teilzunehmen, wurden in die Untergruppe eingeschlossen. Dafür bekamen die Probanden im Anschluss an die Messungen im nüchternen Zustand im Rahmen der Interventionsstudie eine energiereiche Testmahlzeit verabreicht, die eine postprandiale Reaktion auslösen sollte.

Die Testmahlzeit bestand aus einem Croissant (80 g), einem Brötchen (40 g), 2 Portionen Butter (20 g), 2 Scheiben Gouda (60 g), einer Portion Marmelade (25 g) und 2 Gläsern Limonade (400 mL) und wurde vor Verzehr auf das Gramm genau abgewogen. Die Croissants und Brötchen wurden von der Bäckerei Gruhn (Bonn) gebacken. Die Zutaten des Croissants waren Hefe, Weizenmehl, Wasser, Zucker, Salz, Vanille und Butter und sie lieferten 31% Fett. Die Brötchen wurden gebacken aus Weizenmehl, Wasser, Salz und Hefe. Bei den anderen Lebensmitteln handelte es sich um Butter (Deutsche Markenbutter, Edeka), jungen Gouda (Junger Gouda, Vollfettstufe 48% Fett in Trockenmasse, Edeka), zuckerhaltige Aprikosen-Marmelade (Konfitüre-Extra Aprikose, Edeka) und zuckerhaltige Limonade (Capri Sonne Orange, Deutsche SiSi-Werke GmbH).

In Tabelle 3.2 sind die mittels des computerbasierten Nährstoffberechnungsprogramms EBISpro (Ernährungsanamnese, Beratungs- und Informationssystem, Version 8.0, Universität Hohenheim, Stuttgart, Deutschland) kalkulierte Energiemenge und Nährstoffzusammensetzung der Testmahlzeit dargestellt. EBISpro basiert auf der Deutschen Nährstoffdatenbank Bundeslebensmittelschlüssel Version II.3 (Max Rubner-Institut, Deutschland). Die Mahlzeit ist reich an Energie, Fett, insbesondere SFA und niedermolekularen Kohlenhydraten und dabei gleichzeitig arm an PUFA.

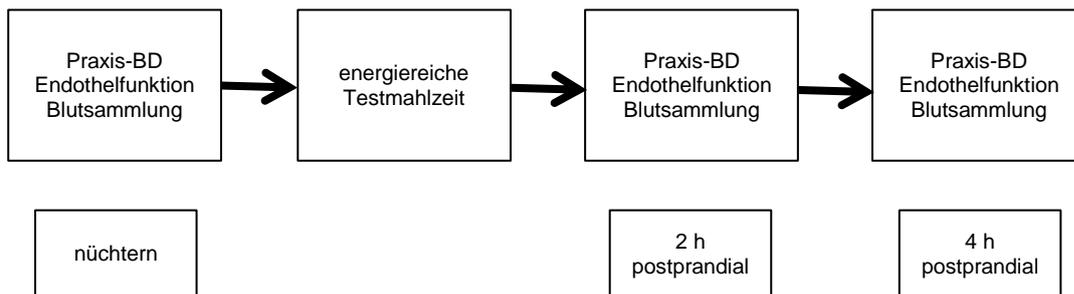
Direkt vor dem Verzehr der energiereichen Testmahlzeit nahmen die Probanden eine Studienkapsel (54 mg Quercetin oder Placebo) mit Wasser ein. Die Testmahlzeit sollte anschließend innerhalb von 15 Minuten verzehrt werden.

**Tabelle 3.2: Energie- und Nährstoffgehalt der energiereichen Testmahlzeit**

Energie (kcal)	1136
Energie (kJ)	4754
KH (g)	113,3
KH (en%)	40,9
Mono- und Disaccharide (g)	61,4
Mono- und Disaccharide (% der Gesamt-KH)	54,2
Polysaccharide (g)	51,6
Polysaccharide (% der Gesamt-KH)	45,5
Verhältnis Polysaccharide zu Mono- und Disacchariden	0,84
Protein (g)	24,1
Protein (en%)	8,7
Gesamtfett (g)	61,6
Gesamtfett (en%)	50,4
SFA (g)	32,9
SFA (% des Gesamtfettes)	53,4
MUFA (g)	19,4
MUFA (% des Gesamtfettes)	31,5
n-6 PUFA (g)	4,0
n-6 PUFA (% des Gesamtfettes)	6,5
n-3 PUFA (g)	2,0
n-3 PUFA (% des Gesamtfettes)	3,2
Cholesterol (mg)	104,2
Nahrungsfasern (g)	3,5
β-Carotin (mg)	0,4
Vitamin E (Tocopherol-Äquivalente) (mg)	5,4
Vitamin C (mg)	49,3

KH, Kohlenhydrate; MUFA, monounsaturated fatty acids; n-3, omega-3; n-6, omega-6; PUFA, polyunsaturated fatty acids; SFA, saturated fatty acids.

Je 2 h und 4 h nach der Testmahlzeit wurden die Messung der Endothelfunktion (EndoPAT), des Praxis-Blutdrucks und der Herzfrequenz sowie die venösen Blutentnahmen wiederholt (siehe Abbildung 3.3). Ziel der postprandialen Studie war es herauszufinden, ob ein erhöhter Quercetinversorgungsstatus am Ende einer 6-wöchigen Supplementation mit 150 mg Quercetin pro Tag zusammen mit einer Quercetinbolusgabe (54 mg Quercetin, entspricht 1/3 der Tagesdosis der mehrwöchigen Interventionsstudie) zu einer abgeschwächten postprandialen Stressreaktion führen kann.



**Abbildung 3.3: Design der postprandialen Studie**  
BD, Blutdruck; h, Stunden.

### 3.3 Herstellung und Zusammensetzung der eingesetzten Studienkapseln

Die in der Studie ausgegebenen Kapseln waren Hartgelatine-Kapseln (Coni-Snap®, Größe 0, Capsugel Belgium NV, Belgien) und enthielten als Verum Zwiebelschalenextraktpulver (Rudolf Wild GmbH & Company KG, Heidelberg/Eppelheim, Deutschland; Quercetingehalt 41,25%) und als Placebo Mannitol (Fagron, Barsbüttel, Deutschland).

Das Zwiebelschalenextraktpulver wurde von der Rudolf Wild GmbH & Company KG aus *Allium cepa L.* hergestellt. Dafür wurden Zwiebelschalen gewaschen und mit Ethanol extrahiert. Das Ethanol wurde durch Abdampfen entfernt, so dass das extrahierte Quercetin ausgefallen ist. Um das Zwiebelschalenextraktpulver zu erhalten, wurde die entstandene Suspension zunächst dekantiert und anschließend vakuumgetrocknet. Verum- und Placebokapseln waren im Aussehen identisch. Die Kapseln wurden mittels einer halbautomatischen Kapselfüllmaschine der Firma Dott. Bonapace & C. (Dott. Bonapace & C., Limbiate, Italien) gefüllt und am Institut für Pharmazie und Biochemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durch Prof. Dr. Peter Langguth produziert. Die Qualität wurde über die Bestimmung der Homogenität der Gewichtsverteilung in einer Stichprobe aus 20 randomisiert entnommenen Kapseln aus jeder Charge kontrolliert. Zudem wurden die Kapseln hinsichtlich ihrer mikrobiologischen Reinheit nach der Herstellung und vor der Abgabe überprüft.

Die Kapseln wurden nach dem Befüllen in Blister mit je 15 Kapseln verpackt und an das IEL, Abteilung Ernährungsphysiologie verschickt. Am IEL wurden je fünf Blister in neutrale Stülpedeckelkartons verpackt und so für die Ausgabe an die Studienteilnehmer an den Visiten 1, 2, 4 und 5 vorbereitet. Dabei wurden die Kapseln jeweils mit einem Überschuss von 20% ausgeteilt, damit die Studienteilnehmer auch bei eventuellem Verlust einiger Kapseln weiterhin ausreichend Kapseln zu Verfügung hatten.

Die Beschriftungen der Kapselbox (beispielhaft für Chargen-Nr. 4) und der Blisterpackungen sind in Abbildung 3.4 und 3.5 dargestellt. Neben den Kennzeichnungen war zudem auf jeder Kapselbox der Name des Probanden zusammen mit der Probandennummer und dem Zeitpunkt der Austeilung angegeben.

Quercetin-Studie Protokoll-Nr. 167/10 DRKS00000555	Präparat: Quercetin/Placebo Chargen-Nr. 4
Inhalt: Dosierungs- anleitung:	5 Blister mit je 15 Kapseln <b>Dreimal täglich 1 Kapsel</b> ; Die Kapseln sollten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden. Die Kapseln können mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen werden. Bitte notieren Sie die Einnahme im Protokollheft. Bitte geben Sie alle fünf Blisterpackungen zusammen mit dem Karton an uns zurück
Lagerung:	Trocken, unter 25°C, vor direkter Sonneneinstrahlung schützen
Hersteller:	Nur für die klinische Ernährungsstudie bestimmt Biopharmazie und pharmazeutische Technologie Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Sponsor: Studienort:	Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) IEL Ernährungsphysiologie, Universität Bonn Endenicher Allee 11-13, 53115 Bonn

### Abbildung 3.4: Beschriftung der Kapselbox

Am Beispiel der Chargen-Nr. 4.

Präparat: Quercetin/Placebo Hersteller: Biopharmazie und pharmazeutische Technologie Johannes Gutenberg-Universität Mainz
--

### Abbildung 3.5: Beschriftung der Blisterpackung

Pro Verum-Kapsel wurden 132 mg Zwiebelschalenextraktpulver verkapselt. Bei einem Quercetiningehalt von 41,25% im Zwiebelschalenextrakt entspricht das einer Quercetinmenge von 54,45 mg pro Kapsel. Bei der Tagesdosis von 3 Kapseln, die die Probanden über die Interventionsphase einnehmen sollten, entspricht das einer Dosis von 163,35 mg Quercetin pro Tag und damit in etwa dem 10- bis 15-fachen der abgeschätzten durchschnittlichen täglichen nutritiven Quercetinaufnahme in Deutschland (Linseisen *et al.* 1997) und anderen europäischen Ländern (Zamora-Ros *et al.* 2014) (siehe Kapitel 1.2). Mit einer ausgewählten Kombination quercetinreicher Lebensmittel wäre es jedoch möglich die eingesetzte Quercetinmenge auch über die Nahrung aufzunehmen. Daher handelt es sich bei der verabreichten Dosis um eine „supranutritive“ und keine pharmakologische Dosis.

Das Zwiebelschalenextraktpulver wurde mittels Hochdruckflüssigkeitschromatografie (high performance liquid chromatography, HPLC) gekoppelt mit Massenspektrometrie (HPLC-MS)

und UV-Detektion in Kooperation mit Dr. Benno Zimmermann von der Abteilung Lebensmitteltechnologie des IEL der Universität Bonn analysiert. Die Analyse ergab, dass das Quercetin darin hauptsächlich als Aglykon und nur in Spuren in Form von Quercetinderivaten vorlag (siehe Tabelle 3.3). Die Daten der Tabelle 3.3 spiegeln das gesamte Polyphenolspektrum im Zwiebelschalenextrakt wider. Bislang ist noch unbekannt, welche Substanzen die verbleibenden Gewichtsprozent ausmachen.

**Tabelle 3.3: Polyphenolspektrum im Zwiebelschalenextrakt**

<b>Substanz</b>	<b>Menge der Substanz im Zwiebelschalenextrakt (in Gewichtsprozent)<sup>1</sup></b>
Quercetin-Aglykon	44,2 ± 0,15
Quercetin-dihexosid	0,04523 ± 0,00027
Quercetin-hexosid1	0,1557 ± 0,0072
Quercetin-hexosid2	1,79 ± 0,017
(Iso-)Rhamnetin-hexosid	0,0481 ± 0,00030
Kaempferol	0,122 ± 0,0017
(Iso-)Rhamnetin	0,0740 ± 0,00033

<sup>1</sup>Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

Eine doppelte Verblindung wurde durch identische Verpackung und Beschriftung sowie einheitliches Aussehen der Studienkapseln ermöglicht. Die Zuteilung der Kapseln wurde zur Umsetzung der Vorgabe der doppelten Verblindung durch einen Mitarbeiter des IEL, der nicht an der weiteren Datenerhebung, Analytik und Auswertung beteiligt war, durchgeführt.

### 3.4 Messung von anthropometrischen Parametern

Die Körpergröße wurde am Tag des Screenings auf einem Stadiometer (seca 764, seca GmbH & Co.KG, Hamburg, Deutschland) auf 0,1 cm genau bestimmt. Alle weiteren Parameter, die im Folgenden aufgeführt sind, wurden an allen Visiten (Screening und Visiten 1 bis 6) der Studie bestimmt.

Die Messungen des Körpergewichts sowie des Taillen- und Hüftumfangs wurden am stehenden und nur mit Unterwäsche bekleideten Probanden durchgeführt. Das Körpergewicht wurde auf einer Waage (seca 764, seca GmbH & Co.KG, Hamburg, Deutschland) auf 100 g genau bestimmt. Der Taillenumfang wurde auf der Hälfte zwischen dem untersten Rippenbogen und dem Beckenkamm mit einem Maßband gemessen, während der Proband ausatmete. Der Hüftumfang wurde an der breitesten Stelle an der Hüfte, aber noch oberhalb des Schambeins auf Höhe des Trochanter major bestimmt. Bei den Messungen wurde darauf geachtet, dass die Probanden die Arme vor der Brust verschränkt hatten. Die Messungen des Taillen- und Hüftumfangs wurden zweifach und auf 0,1 cm genau durchgeführt. Für die Auswertungen wurde jeweils der Mittelwert der beiden Messwerte berechnet.

Die Körperzusammensetzung und damit der Anteil der Fettmasse (FM) und fettfreien Masse (FFM) wurde mittels bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA) erhoben. Dafür wurde ein Bioimpedanzgerät (Nutrigard-M, Multi Frequency Phase-Sensitive Bioelectrical Impedance Analyzer, Data Input GmbH, Darmstadt, Deutschland) und dafür geeignete BIA-Elektroden (Bianostic AT, Data Input GmbH, Darmstadt, Deutschland) benutzt. Die BIA-Elektroden wurden auf die mit Alkohol entfettete Haut auf die dafür vorgesehenen Stellen an der rechten Hand und am rechten Fuß des liegenden Probanden aufgeklebt. Für die Messung wurde ein Wechselstrom mit einer Stärke von 800  $\mu$ A und eine Frequenz von 50 kHz verwendet. Dabei wurden die Teilwiderstände Resistanz (R) und Reaktanz (Xc) gemessen. Daraus wurde anschließend mit Hilfe folgender Formeln nach Sun *et al.* (2003) die FFM berechnet:

$$\text{FFM (Frauen) in kg} = -9,53 + 0,69 \times (\text{Größe}^2/\text{R}) + 0,17 \times \text{Gewicht} + 0,02 \times \text{R}$$

$$\text{FFM (Männer) in kg} = -10,68 + 0,65 \times (\text{Größe}^2/\text{R}) + 0,26 \times \text{Gewicht} + 0,02 \times \text{R}$$

(mit Größe in cm, R in  $\Omega$ , Gewicht in kg)

Die FM wurde anschließend als Differenz von Körpergewicht und FFM berechnet.

### 3.5 Ermittlung der Energie-, Nährstoff- und nutritiven Flavonolzufuhr

Für die Ermittlung der Energie-, Nährstoff- und nutritiven Flavonolzufuhr haben die Probanden jeweils zu Beginn und zum Ende einer jeden Interventionsphase ein 3-Tages-Ernährungsprotokoll (an zwei Wochen- und einem Wochenendtag) geführt. Vor Ausfüllen wurden die Probanden genau angeleitet, wie das Ernährungsprotokoll geführt werden sollte. Die Probanden wurden unter anderem angewiesen alle Lebensmittel und Getränke, die sie in den 3 Tagen verzehrt haben, so genau wie möglich (z.B. Art/Sorte, Fettgehalt, Zubereitungsart, Verarbeitungsgrad) in üblichen Haushaltsmaßen (z.B. Teelöffel, Esslöffel, Glas, Scheibe) direkt nach dem Verzehr aufzuschreiben. Das ausgefüllte Ernährungsprotokoll wurde bei der darauf folgenden Visite auf Plausibilität geprüft und bei etwaigen Unklarheiten nach Rücksprache mit dem Probanden ergänzt. Insbesondere bei flavonoidreichen Lebensmitteln wurde die genaue Charakterisierung des Lebensmittels, wie z.B. die verwendete Teesorte bei Teekonsum, erfragt und im Protokoll vermerkt.

Die Zufuhr an Energie, Makronährstoffen, Ballaststoffen und antioxidativen (Pro-) Vitaminen wurde mittels EBISpro (Ernährungsanamnese, Beratungs- und Informationssystem, Version 8.0, Universität Hohenheim, Stuttgart, Deutschland; Bundeslebensmittelschlüssel Version II.3, Max Rubner-Institut, Deutschland) berechnet.

Die nutritive Quercetinzufuhr wurde mit Hilfe von Daten der USDA Flavonoid Datenbank (Release 3.1, U.S. Department of Agriculture, 2013) von Bhagwat *et al.* (2013), berechnet. Dafür wurden zuvor zunächst die für die in Deutschland üblichen Verzehrsgewohnheiten relevanten Lebensmittel aus den zahlreichen in der USDA Datenbank enthaltenen Lebensmitteln ausgewählt. Anschließend wurden die Quercetin-, Isorhamnetin- und Kaempferolgehalte der aus der USDA Datenbank ausgewählten Lebensmittel in die Struktur des Bundeslebensmittelschlüssels in EBISpro integriert, so dass die Zufuhrmengen von Quercetin, Isorhamnetin und Kaempferol zusammen mit den Nährstoffen über die Ernährungsprotokolle ausgelesen werden konnten.

### 3.6 Messung des Praxis-Blutdrucks, der Herzfrequenz und des Langzeitblutdrucks

#### 3.6.1 Praxis-Blutdruck und Herzfrequenz

Die Messung des Praxis-Blutdrucks und der Herzfrequenz wurde mit einem automatischen und klinisch validierten Blutdruckmessgerät (boso carat professional, Bosch + Sohn GmbH u. Co. KG, Jungingen, Deutschland) durchgeführt und unter standardisierten Bedingungen entsprechend der Empfehlungen des American Heart Association Council on High Blood Pressure Research erhoben (Pickering *et al.* 2005; Walgren *et al.* 2000). Jeder Proband musste vor der Messung eine 5 - 10-minütige Ruhephase im Sitzen einhalten. Die Blutdruckmanschette wurde am rechten Oberarm des sitzenden Probanden auf Herzhöhe und ca. 2,5 cm über der Ellenbeuge angelegt und der Arm des Probanden entspannt auf einer festen Unterlage auf Herzhöhe abgelegt. Der Oberarm sollte dabei frei von beengender Kleidung sein und mit dem Unterarm einen Winkel von 90° bilden. Zuvor wurde der Oberarmumfang eines jeden Probanden auf 1 mm genau ausgemessen, um die adäquate Manschettengröße für die Messung zu verwenden. Dabei gab es die Manschetten in der Größe „normal“ für einen Oberarmumfang von 22 - 32 cm und in der Größe „groß“ für einen Oberarmumfang von 32 - 48 cm.

Der systolische und diastolische Blutdruck sowie die Herzfrequenz wurden über eine automatische Messung mittels oszillometrischen Messprinzips erfasst. Die Messgenauigkeit des Blutdruckmessgerätes betrug 1 mmHg. Während der Messung wurde der Proband gebeten sich nicht zu bewegen und nicht zu sprechen. Die Messungen wurden in Doppelbestimmung, d.h. zweimal in einem Abstand von 3 Minuten durchgeführt. Bei Abweichungen von > 10 mmHg zwischen den beiden Messungen wurde eine dritte Messung nach 3-minütiger Wartezeit durchgeführt. Zur Auswertung der Daten wurde der Mittelwert der einzelnen Messwerte eines Parameters aus den 2 oder 3 Messungen berechnet.

Der MAD wurde aus den erhobenen Messwerten folgendermaßen berechnet:

$$\text{MAD} = \text{diastolischer Blutdruck} + \frac{1}{3} (\text{systolischer Blutdruck} - \text{diastolischer Blutdruck})$$

Der Pulsdruck wurde wie folgt berechnet:

$$\text{Pulsdruck} = \text{systolischer Blutdruck} - \text{diastolischer Blutdruck}$$

Für einige Auswertungen der Blutdruckdaten wurden die erfassten Daten in verschiedene Hypertonieklassen eingeteilt. Zur Einteilung der Praxis-Blutdruckdaten in die Klassen Prähypertonie und Hypertonie wurde die amerikanische Klassifizierung des Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (siehe Tabelle 3.1 in Kapitel 3.1.1) zugrunde gelegt.

### 3.6.2 Langzeitblutdruck und Herzfrequenz

Die Messungen des Langzeitblutdrucks und der Herzfrequenz erfolgten tagsüber zwischen 6 und 22 Uhr alle 15 Minuten und nachts zwischen 22 und 6 Uhr alle 30 Minuten. Für die Messungen wurden klinisch validierte Langzeitblutdruckmessgeräte (Spacelabs ABP Monitor Typ 90207; Spacelabs Healthcare, Snoqualmie, USA und bosco TM-2430, Bosch + Sohn GmbH u. Co. KG, Jungingen, Deutschland) eingesetzt. Der systolische und diastolische Blutdruck sowie die Herzfrequenz wurden bei beiden Geräten mittels oszillometrischen Messprinzips erfasst. Die Messgenauigkeit der Langzeitblutdruckmessgeräte betrug 1 mmHg.

Die Probanden bekamen zwecks Standardisierung zu allen Visiten die gleichen Messgeräte und Blutdruckmanschetten ausgeteilt. Für die Zuteilung wurde jedes Messgerät und jede Manschette vor Studienbeginn eindeutig gekennzeichnet. Vor Ausgabe der Langzeitblutdruckmessgeräte wurden diese für den jeweiligen Probanden mit Hilfe einer speziellen Software eingelesen und die entsprechenden Messintervalle eingespeichert. Für die Messungen wurde eine für den Oberarmumfang adäquate Blutdruckmanschette am Oberarm des nicht dominanten Arms angelegt, die über einen Schlauch mit dem Blutdruckmonitor verbunden war. Die Blutdruckmanschetten gab es in „standard“ bzw. „large“ für einen Oberarmumfang von 24 - 32 cm bzw. 32 - 42 cm von der Firma Spacelabs und in „normal“ bzw. „groß“ für einen Oberarmumfang von 22 - 32 cm bzw. 32 - 45 cm der Firma bosco.

Der Blutdruckmonitor wurde gestartet und die erste Startmessung der eingespeicherten Messintervalle wurde durch das Studienpersonal am Institut überwacht. Nach erfolgreicher Messung konnten die Probanden das Institut verlassen. Der Monitor wurde so programmiert, dass die Probanden die gemessenen Werte nicht angezeigt bekamen, um die Messergebnisse nicht zu beeinflussen. Die Probanden wurden gebeten sich bei eventuell auftretenden Störungen im Messablauf beim Studienteam zu melden, damit diese behoben werden konnten.

An den Tagen der Langzeitblutdruckmessung wurden die Probanden angewiesen ihre normale körperliche Aktivität beizubehalten, aber auf starke körperliche Anstrengung zu verzichten. Außerdem sollten die Probanden an diesem Tag ein Aktivitätsprotokoll führen, in dem sie alle körperlichen Aktivitäten am Tag der Messung vermerken sollten.

Bei der Langzeitblutdruckmessung wurde jeweils der systolische und diastolische Blutdruck, der MAD, der Pulsdruck und die Herzfrequenz des 24-h-, Tages- (zwischen 6 und 22 Uhr) und Nachtprofils (zwischen 22 und 6 Uhr) erfasst. Außerdem wurde die Tag-Nacht-

Absenkung der Systole und Diastole ausgewertet. Für die Auswertung der Tag-Nacht-Absenkung der Systole und Diastole wurde die relative Absenkung der Systole und Diastole von der Tag- zur Nachtperiode bestimmt.

Für einige Auswertungen der Blutdruckdaten wurden die erfassten Daten in verschiedene Hypertonieklassen eingeteilt. Zur Einteilung der Daten aus den Langzeitblutdruckmessungen wurde die Einteilung des Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research von Pickering *et al.* (2005) angewendet (siehe Tabelle 3.4).

**Tabelle 3.4: Klassifikation der Langzeitblutdruckmesswerte (nach Pickering *et al.* (2005))**

Messperiode	keine Hypertonie			Hypertonie		
	Systole		Diastole	Systole		Diastole
	(mmHg)			(mmHg)		
24-Stunden	≤ 135	und	≤ 85	> 135	und/oder	> 85
Tag (06:00 - 22:00 Uhr)	≤ 140	und	≤ 90	> 140	und/oder	> 90
Nacht (22:00 - 06:00 Uhr)	≤ 125	und	≤ 75	> 125	und/oder	> 75

### 3.7 Messung der Endothelfunktion mittels EndoPAT

Zur Messung der Gefäßfunktion wurde die Methode der nicht invasiven peripheren arteriellen Tonometrie (PAT-Technologie) genutzt, um den reaktiven Hyperämie Index (RHI) und den Augmentationsindex (AI) zu bestimmen. Für die Messungen wurde das EndoPAT-Messgerät (EndoPAT2000, Itamar Medical Ltd, Caesarea, Israel) verwendet. Das PAT-Signal zeigt Veränderungen des peripheren arteriellen Tonus in peripheren Gefäßbetten an, indem arterielle pulsatile Volumenveränderungen an der Fingerbeere aufgezeichnet werden.

Vor Beginn der Endo-PAT-Messung wurde eine Blutdruckmessung am rechten Arm durchgeführt um den Okklusionsdruck, der im Verlauf der Messung über die Oberarmmanschette angelegt wird, berechnen zu können. Außerdem sollten folgende Bedingungen für die Messung gegeben sein (Axtell *et al.* 2010):

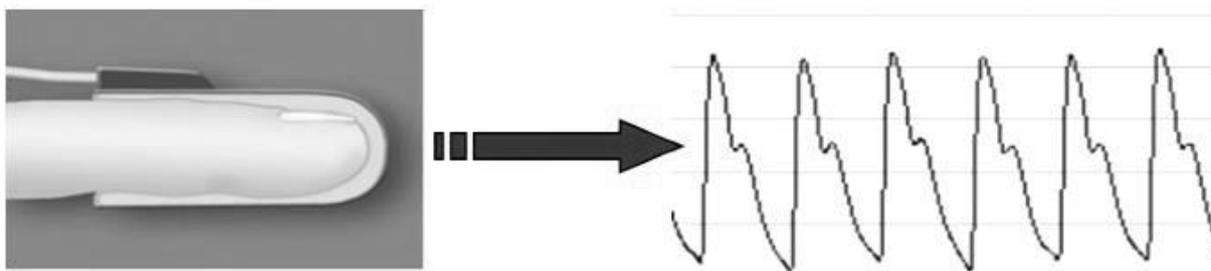
- Der Proband sollte mindestens 15 Minuten vor der Messung bequem in Rückenlage liegen, um einen kardiovaskulären steady-state-Zustand zu erreichen.
- Die Messung sollte in einem ruhigen, schwach beleuchteten und angenehm temperierten (Temperaturvorgabe 21 - 24°C) Raum durchgeführt werden.
- Der Proband sollte Uhr, Schmuck und beengende Kleidung, die den Blutfluss am Arm und an der Hand beeinträchtigen könnten, ablegen.
- Die Finger der Probanden sollten nicht deformiert sein und die Fingernägel kurz geschnitten (kürzer als 5 mm), um eine Beschädigung der inneren Membran der plethysmographischen Biosensoren zu vermeiden.

Für die Messung wurden die Unterarme des Probanden auf Armstützen abgelegt, so dass die Finger beider Hände frei in der Luft hingen. Dann wurde eine Blutdruckmanschette am linken Oberarm und ein Paar plethysmographischer Biosensoren an den Zeigefingern der linken und rechten Hand platziert (siehe Abbildung 3.6).



**Abbildung 3.6: Vorbereitung des Probanden zur EndoPAT-Messung**

Die Biosensoren sind im Inneren mit einer Membran ausgekleidet, die sich ganz dicht an die Fingerbeere anlegt, um arterielle pulsatile Volumenveränderungen aufzeichnen zu können (siehe Abbildung 3.7).



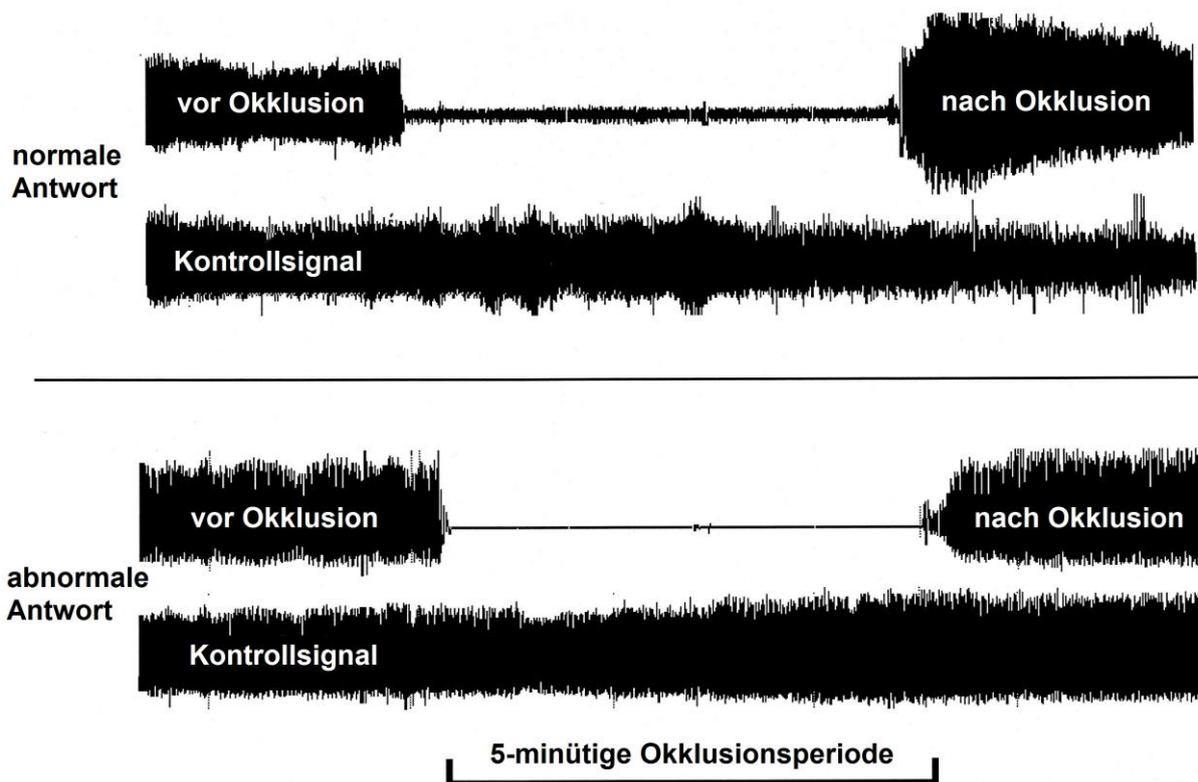
**Abbildung 3.7: Aufzeichnung arterieller pulsatiler Volumenveränderungen an der Fingerbeere (Quelle: [http://www.itamar-medical.com/EndoPAT%E2%84%A2/PAT\\_Technology](http://www.itamar-medical.com/EndoPAT%E2%84%A2/PAT_Technology), letzter Zugriff 03.12.2014)**

Der rechte Arm diente als Kontrollarm (ohne Blutdruckmanschette). Außerdem wurden an beiden Händen Schaumringe an Daumen und Mittelfinger platziert, so dass die Finger abgespreizt wurden und die Biosensoren keinerlei unerwünschten Kontakt mit den benachbarten Fingern hatten. Die Kabel, über die die Biosensoren mit dem EndoPAT-Messgerät verbunden sind, wurden mit einem Klebeband an der Hand fixiert, so dass auch

diese keinen Kontakt mit den Biosensoren hatten. Jeglicher Kontakt mit den Biosensoren könnte Störsignale produzieren und damit die Messung beeinträchtigen.

Nachdem der Proband für die Messung vollständig vorbereitet wurde und bequem lag, konnte die Aufzeichnung des PAT-Signals gestartet werden. Der Proband wurde gebeten während der gesamten Messung nicht zu sprechen und sich nicht zu bewegen. Vor dem Start der 15-minütigen Messperiode wurde das PAT-Signal im Standby-Modus auf mögliche Störsignale überprüft und eventuell auftretende Störungen beseitigt. Traten über einen Zeitraum von einer Minute keinerlei Störsignale im Standby-Modus auf, konnte die Messung gestartet werden.

Dafür wurde zunächst über einen Zeitraum von 5 Minuten die Basislinie der Pulswellenamplitude aufgezeichnet. Nach den ersten 5 Minuten wurde die Oberarmmanschette am linken Arm (= Testarm) schnell auf einen suprasystolischen Wert, d.h. 60 mmHg über dem zu Beginn gemessenen systolischen Blutdruck oder mindestens 200 mmHg (je nachdem welcher Wert höher war), aufgepumpt, um den Blutfluss im Testarm zu unterbinden und eine Ischämie auszulösen. Die so erzeugte Okklusion wurde für eine Zeitdauer von 5 Minuten aufrechterhalten. Nach Ablauf der 5 Minuten wurde die Blutdruckmanschette schnell entlüftet. Durch den daraus resultierenden verstärkten Blutfluss in den Gefäßen des Armes und der Hand, auch reaktive Hyperämie genannt, kommt es zu einer Schubspannung am Endothel. Ausgelöst durch die Schubspannung produziert das Endothel vermehrt NO, was zu einer Dilatation der Gefäße führt. Diese Dilatation wird in der Messung sichtbar gemacht über eine Veränderung der aufgezeichneten Pulswellenamplitude an der Fingerbeere. Nach Lösen der Okklusion wurde das PAT-Signal dann für weitere 5 Minuten aufgezeichnet. Während der gesamten Messperiode wurde die Pulswellenamplitude beider Fingerbeeren kontinuierlich aufgezeichnet (siehe Abbildung 3.8). Nach Ende der insgesamt 15 Minuten dauernden Messperiode wurde die Messung gestoppt, die Biosensoren abgenommen und die Blutdruckmanschette entfernt.



**Abbildung 3.8:** Aufzeichnung der PAT-Signale über die Messperiode (modifiziert nach Bonetti *et al.* (2004))

Die aufgezeichneten PAT-Signale wurden mittels einer zum Messgerät mitgelieferten Software (EndoPAT2000 Software, Itamar Medical Ltd, Caesarea, Israel) analysiert und der RHI, der AI und der AI@75bpm damit automatisch berechnet. Der RHI wurde bestimmt als das Verhältnis der durchschnittlichen PAT-Signal-Amplitude über einen 1-minütigen Zeitraum, beginnend 1 Minute nach Entlüftung der Manschette, geteilt durch die durchschnittliche PAT-Signal Amplitude über eine 3,5-minütige Periode während der Aufzeichnung der Basislinie. Dieses Verhältnis, berechnet über die Messungen am Testarm, wurde zudem um die Werte des Kontrollarms korrigiert. Der RHI korreliert mit der FMD, gemessen an der Brachialarterie am Oberarm (Kuvin *et al.* 2003) und wird signifikant durch NO beeinflusst (Nohria *et al.* 2006). Eine endotheliale Dysfunktion liegt vor bei einem RHI  $< 1,67$ . Ein RHI  $\geq 1,67$  weist dagegen auf eine normale Endothelfunktion hin (Bonetti *et al.* 2004). Außerdem wurde ein niedriger RHI auch bei Personen gefunden, die Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen aufwiesen (Hamburg *et al.* 2008). Beim AI@75bpm handelt es sich um den auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute adjustierten AI.

### 3.8 Laboranalytische Methoden

#### 3.8.1 Präanalytik

Die Entnahmen der venösen Blutproben wurden jeweils zur ersten und letzten Visite (Visiten 1, 3, 4 und 6) einer jeden Interventionsphase morgens im nüchternen Zustand unter standardisierten Bedingungen im Anschluss an die Messung des Praxis-Blutdrucks durchgeführt. Dafür wurde darauf geachtet, dass die Blutentnahmen nach einer 5 bis 10-minütigen Ruhephase im Sitzen und nach nur kurzer Stauung des Arms durchgeführt wurden. Die Probanden wurden instruiert 24 h zuvor keinen Alkohol zu trinken und anstrengende körperliche Aktivitäten zu vermeiden. Bei Probanden, die an der EndoPAT-Messung teilgenommen haben, wurde die Blutentnahme erst nach der EndoPAT-Messung am nicht okkludierten Arm durchgeführt. Die Blutentnahmen wurden in Kooperation mit Prof. Dr. med. Georg Nickenig und PD Dr. med. Cornelius Müller vom Universitätsklinikum Bonn durchgeführt.

Das Blut wurde in Monovetten entnommen, die Kalium-EDTA (1,6 mg Ethylendiamintetraacetat (EDTA)/mL Blut, für Plasma oder Vollblut), Lithium-Heparin (16 I.E./mL Blut, für Plasma), Fluorid (1,0 mg/mL Blut als Glykolyse-Inhibitor sowie 1,2 mg EDTA/mL Blut als Antikoagulanzen, für Plasma) oder einen Gerinnungsaktivator (Silikat, für Serum) enthielten (S-Monovette®, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland). Die Venenpunktion wurde mit Hilfe eines Butterfliegs (Safety-Multifly®-Kanüle 20 G oder 21 G, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) am gestauten Arm in der Ellenbeuge durchgeführt. Die Monovetten wurden in der Reihenfolge Serum, Lithium-Heparin, Kalium-EDTA und Fluorid befüllt. Dabei sollten die Monovetten immer bis zum Markierungsstrich gefüllt und anschließend mit Ausnahme der Serum-Monovette über Kopf (180°) geschwenkt werden. Pro Proband und Visite wurden ca. 67 mL Blut entnommen.

Plasma und Serum wurden anschließend durch Zentrifugation bei 3000 g für 15 Minuten in einer Kühlzentrifuge bei 8°C (Megafuge 1.0 R, Heraeus, Hanau, Deutschland) gewonnen, wobei die Plasma-Monovetten direkt nach Blutabnahme und die Serum-Monovetten erst nach einer 45-minütigen Wartezeit zentrifugiert wurden, um die gewünschte Blutgerinnung zu ermöglichen. Das gewonnene Plasma und Serum wurde anschließend in Cryoröhrchen (CryoPure 2,0 mL, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) aliquotiert und direkt bei -80°C, verteilt auf 2 Tiefkühlschränke, anonymisiert mit Hilfe einer Codierung eingefroren. Die Proben wurden erst nach Abschluss der Studie einzeln für die jeweilige Analytik wieder aufgetaut. Alle Analysen wurden verblindet durchgeführt.

Für die Vorbereitung der Analytik der Plasmakonzentration von L-Arginin wurde Lithium-Heparin Plasma schon bei der Probenaufbereitung mit Sulfosalicylsäure (sulfosalicylic acid, SSA, 30% mit 1 mmol/L Norvalin als internen Standard) zur Proteinfällung versetzt. Dafür wurde 100 µL SSA in einem Eppendorf-Reaktionsgefäß vorgelegt und 1 mL Plasma dazugegeben, für 1 Minute auf dem Vortexmischer gemischt und bei 4°C für 1 h stehen gelassen. Anschließend wurde das ausgefällte Protein bei 3000 g für 15 min und 8°C abzentrifugiert (Eppendorf Centrifuge 5415R, Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland) und der proteinfreie Überstand in das dafür vorgesehene Cryoröhrchen aliquotiert und anschließend bei -80°C für die Analytik von L-Arginin eingefroren.

Das kleine Blutbild, die Routine- (Parameter des Lipid- und Glucosestoffwechsels) und die klinischen Sicherheitsparameter wurden aus frischen Proben innerhalb von 4 h nach Probengewinnung im Zentrallabor des Instituts für klinische Chemie und klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Bonn unter Leitung von Frau Prof. Dr. Stoffel-Wagner gemessen.

Der erste Morgenurin wurde an den Visiten 1, 3, 4 und 6 als Mittelstrahlurin gesammelt. Anschließend wurde von jeder Urinprobe eine 8,5 mL Urinmonovette (Urin-Monovette®, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) mit Urin befüllt. Diese wurde im Kühlschrank bei 8°C gelagert und zur Kreatinin-Analytik in das Zentrallabor des Universitätsklinikums Bonn gebracht. Außerdem wurden 2 Zentrifugenröhrchen (Zentrifugenröhren 15 mL, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) mit 9 - 10 mL Urin befüllt. Diese wurden bei 3000 g für 15 Minuten in einer Kühlzentrifuge bei 8°C zentrifugiert. Der zellfreie Überstand wurde in Cryoröhrchen (CryoPure 5,0 mL, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) aliquotiert und jeweils mit 20 µL Butylhydroxytoluol (0,05% Butylhydroxytoluollösung in Ethanol) versetzt und auf dem Vortexmischer gemischt. Anschließend wurden die Proben bis nach Abschluss der Studie und bis zur Analytik der F2-Isoprostane bei -80°C tief gefroren.

### 3.8.2 Plasma-Flavonolkonzentration

Die Plasmakonzentrationen von Quercetin, Isorhamnetin (3'-O-Methyl-Quercetin), Tamarixetin (4'-O-Methyl-Quercetin) und Kaempferol wurden mittels HPLC mit Fluoreszenzdetektion nach der Methode beschrieben von Bieger *et al.* (2008) in Kooperation mit Prof. Dr. Siegfried Wolfram vom Institut für Tierernährung und Stoffwechselphysiologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel bestimmt.

Dafür wurden die Plasmaproben mit  $\beta$ -Glucuronidase/Sulfatase Typ H-2 (Enzymextrakt aus *Helix pomatia*; Sigma-Aldrich AG, Taufkirchen, Deutschland) enzymatisch behandelt. Die Enzymmischung diente dazu, Quercetin und seine Metabolite aus den Konjugaten frei zu setzen, da die Konjugate mit dieser Methode nicht nachweisbar sind. Zunächst wurden die Plasmaproben mittels Essigsäure auf das pH-Optimum der Enzymmischung (pH 4,5 bis 6) eingestellt und im Anschluss mit der Enzymmischung über eine Dauer von 60 Minuten inkubiert. Dann wurden die Plasmaproben zwecks Proteinfällung mit Aceton versetzt. Im Anschluss daran konnte der flavonoidhaltige Extrakt durch Zentrifugation abgetrennt und der Überstand abgenommen und eingedampft werden. Die Rückstände wurden dann im Ultraschallbad in Methanol gelöst und für die Vorbereitung für die HPLC mit aqua bidest und Salzsäure gemischt und erneut zentrifugiert. Der Überstand wurde dann für die HPLC-Analytik verwendet. Die Detektion erfolgte über einen Fluoreszenzdetektor. Authentische Flavonole (Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Deutschland) wurden als externer Standard eingesetzt.

Die Detektionsgrenze lag bei 5 - 7 nmol/L. Die Interassay-Variationskoeffizienten lagen bei unter 5%. Die Gesamtflavonolkonzentration wurde berechnet über die Summe der Quercetin-, Isorhamnetin-, Kaempferol- und Tamarixetinkonzentrationen im Plasma.

### 3.8.3 Parameter der Inflammation und indirekte Parameter der endothelialen Funktion

Die Serumkonzentration des hs-CRP wurde mittels Nephelometrie auf einem Dimension Vista 1500 Analysengerät (hsCRP Flex Reagenzkassette, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) durchgeführt.

Plasma-ADMA (ADMA Xpress ELISA Kit, Immundiagnostik AG, Bensheim, Deutschland), Plasma-oxLDL (oxLDL/MDA Addukt ELISA Kit, Immundiagnostik AG), Serum-ET-1 und die löslichen Adhäsionsmoleküle sE-Selektin, sICAM-1 und sVCAM-1 im Serum (Quantikine ELISA: Endothelin-1 Immunoassay, Human sE-Selectin/CD62E Immunoassay, Human sICAM-1/CD54 Immunoassay, Human sVCAM-1 Immunoassay, R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA) wurden in Doppelbestimmung mittels kommerziell erhältlicher ELISA-Kits nach Einhaltung der Herstellervorgaben unter Einsatz von Qualitätskontrollen bestimmt.

Die Intraassay-Variationskoeffizienten lagen für ADMA bei 4,8%, für oxLDL bei 7,1%, für ET-1 bei 3,1%, für sE-Selektin bei 3,5%, für sICAM-1 bei 4,0% und für sVCAM-1 bei 5,4%. Die Interassay-Variationskoeffizienten lagen für ADMA bei 21,7%, für oxLDL bei 13,1%, für ET-1 bei 11,0%, für sE-Selektin bei 9,5%, für sICAM-1 bei 17,3% und für sVCAM-1 bei 8,8%.

Die Plasmakonzentration von L-Arginin wurde mittels reversed phase HPLC, nach der Methode beschrieben von Fürst *et al.* (1990), bestimmt. Der Intraassay-Variationskoeffizient lag bei 0,8%.

Die Bestimmung der ACE-Aktivität im Serum wurde mittels photometrischer Methode (Buehlmann Laboratories AG, Schoenenbuch/Basel, Schweiz) auf einem Dimension Vista 1500 Analysengerät (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) bestimmt. Die Detektionsgrenze lag bei 12 U/L.

### 3.8.4 Parameter der Oxidation und der antioxidativen Kapazität

Die Konzentrationen von 8-iso-PGF<sub>2</sub> $\alpha$  und 2,3-dinor-15-F<sub>2</sub>t-Isoprostan im Urin wurden mittels Ultra-HPLC (UHPLC) in Kooperation mit Dr. Benno Zimmermann von der Abteilung Lebensmitteltechnologie des IEL der Universität Bonn gemessen. Für die Messung wurden die Urinproben aufgetaut und mit D<sub>4</sub>-PGF<sub>2</sub> $\alpha$  als internen Standard versetzt. Die Proben wurden dann mit Butanol/Ethylacetat (5/95, v/v) extrahiert und der Extrakt abgedampft bis er trocken war. Der verbleibende Rest wurde wieder hergestellt mit Methanol/Wasser (50/50, v/v) mit 0,05% Ameisensäure und anschließend mittels UHPLC gekoppelt mit Tandemmassenspektrometrie analysiert. Die Intraassay-Variationskoeffizienten lagen für 8-iso-PGF<sub>2</sub> $\alpha$  bei 7,7% und für 2,3-dinor-15-F<sub>2</sub>t-Isoprostan bei 7,8%. Die analysierten Konzentrationen an 8-iso-PGF<sub>2</sub> $\alpha$  und 2,3-dinor-15-F<sub>2</sub>t-Isoprostan im Urin wurden für die weitere Auswertung als Verhältnis zur gemessenen Kreatinin-Konzentration im Urin berechnet.

Die antioxidative Kapazität des Plasmas wurde über die Trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC) entsprechend der Methode von Miller *et al.* (1993) gemessen.

Für die Bestimmung von  $\beta$ -Carotin, Retinol und  $\alpha$ -Tocopherol wurden Plasmaproben zunächst durch Zugabe von Ethanol deproteinisiert. Apocarotinal diente dabei als interner Standard. Anschließend wurden die fettlöslichen Vitamine mit n-Hexan extrahiert und mittels Normalphasen-HPLC (Säule, Nucleosil 100-5 CN, 250 x 4.0 nm, Machery-Nagel, Düren, Deutschland) analysiert und mittels UV-Detektor (292 nm) quantifiziert. Die Variationskoeffizienten lagen unter 5%.

### 3.8.5 Parameter des Lipidstoffwechsels

Die Serumkonzentration des Gesamtcholesterols wurde mittels polychromatischer Endpunktmessung, die des LDL-Cholesterols, HDL-Cholesterols und der Triglyceride mittels bichromatischer Endpunktmessung und die der Apolipoproteine A1 und B mittels Nephelometrie mit einem Dimension Vista 1500 Analysengerät (CHOL, LDLC, HDLC, TRIG, APOA1 und APOB Flex Reagenzkassette, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) gemessen.

### 3.8.6 Parameter des Glucose- und Insulinstoffwechsels

Die Glucosekonzentration im Plasma wurde mittels bichromatischer Endpunktmessung mit einem Dimension Vista 1500 Analysengerät (GLU Flex Reagenzkassette Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) bestimmt.

Die Insulinkonzentration im Serum wurde mittels eines Chemilumineszenz-Immunometrischen Assay (Sandwich-Assay) auf einem Immulite 2000 Analysengerät (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) gemessen. Die Detektionsgrenze lag bei 14,4 pmol/L (2,0 mU/L).

Die Insulinresistenz wurde über die Berechnung des homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) abgeschätzt. Der HOMA-IR wurde berechnet nach Matthews *et al.* als Produkt der Nüchtern-Insulinkonzentration (in  $\mu\text{U/mL}$ ) und der Nüchtern-Glucosekonzentration im Plasma (in mmol/L), dividiert durch 22,5 (Matthews *et al.* 1985).

HbA1c wurde mittels HPLC-Methode (Ionenaustauscherkartusche) auf einem Variant II Analysengerät (Bio-Rad Laboratories, München, Deutschland) gemessen.

### 3.8.7 Hämatologische Parameter und Sicherheitsparameter

Das kleine Blutbild inklusive der Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, MCH und MCHC wurde mittels Fluoreszenz-Durchflusszytometrie, SLS Hämoglobin Detektionsmethode mittels zyanidfreiem Natrium-Lauryl-Sulfat und DC-Mantelstrom-Detektionsmethode auf einem Sysmex XE-5000 Analysengerät (Sysmex, Norderstedt, Deutschland) bestimmt.

Serum-Alanintransaminase (ALT), -Aspartattransaminase (AST) und -gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT) wurden mittels bichromatischer Kinetikmethode bestimmt. Diese Methode ist eine Anpassung der empfohlenen Methode der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) und wurde mittels eines Dimension Vista 1500 Analysengerät (ALT, AST und GGT Flex Reagenzkassette, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) durchgeführt.

Die Konzentrationen von Gesamtbilirubin und Harnsäure im Serum wurden mittels bichromatischer Endpunktmessung mit einem Dimension Vista 1500 Analysengerät (TBIL und URCA Flex Reagenzkassette, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) bestimmt.

Serumkonzentrationen von Natrium und Kalium wurden mittels indirekter potentiometrischer V-LYTE Multisensor Technologie Methode mit einem Dimension Vista 1500 Analysengerät (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) bestimmt.

Die Konzentrationen des Kreatinins im Serum und Urin sowie des Harnstoffs im Serum wurden mittels bichromatischer Kinetik (Kreatinin: Jaffé Methode, Harnstoff: Urease) mit einem Dimension Vista 1500 Analysengerät (CREA und BUN Flex Reagenzkassette, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) bestimmt.

### 3.9 Statistische Auswertung

Alle statistischen Auswertungen wurden mittels IBM SPSS Statistics (Version 20, IBM Corporation, Somers, USA) durchgeführt. Eine Normalverteilung der Werte wurde mittels Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest und die Varianzhomogenität durch den Levene-Test überprüft. Die Baseline-Charakteristika zwischen den Geschlechtern wurden für normal verteilte Daten mit dem ungepaarten Student's t-Test bzw. für nicht normal verteilte Daten mit dem Mann-Whitney U-Test ausgewertet. Intragruppen- (Beginn vs. Ende) und Intergruppen-Vergleiche (Veränderung während der Quercetin- vs. Veränderungen während der Placebo-Phase) wurden bei normal verteilten Daten mit dem gepaarten Student's t-Test und für nicht normal verteilte Daten mit dem Wilcoxon-Test ausgewertet.

Die Daten der postprandialen Studie wurden mit einer zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung ausgewertet. Falls die Daten dafür nicht normal verteilt waren, wurden diese zuvor logarithmiert. Als Innersubjektvariablen wurden die Variablen Zeit (3-stufig) und Präparat (2-stufig) gewählt. Zur Überprüfung der Vorgabe der Sphärizität wurde der Mauchly-Test auf Sphärizität angewendet. War die Voraussetzung der Sphärizität nicht gegeben (signifikanter Mauchly Test auf Sphärizität), wurde der Greenhouse-Geisser Korrekturfaktor angewendet. Post hoc Analysen wurden mittels Bonferroni-Test durchgeführt.

Interaktionseffekte zwischen dem Stadium der Hypertonie und der Zuweisung der Präparate wurden mittels univariater ANOVA mit den entsprechenden Variablen als feste Faktoren getestet. Zusammenhänge zwischen Variablen wurden mittels Korrelationsanalyse (Pearson-Korrelationskoeffizient) getestet.

In allen Fällen wurde das Signifikanzniveau bei  $p \leq 0,05$  festgesetzt, um signifikante Effekte anzuzeigen. Alle Tests waren zweiseitig. Die Daten werden im Ergebnisteil als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Alle Analysen wurden per-Protokoll durchgeführt. Für alle 68 Probanden sind vollständige Datensammlungen verfügbar gewesen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Interventionsstudie

#### 4.1.1 Probanden-Charakteristika und Compliance der Kapseleinnahme

Die Charakteristika aller Probanden, die die Studie abgeschlossen haben ( $n = 68$ ), zum Zeitpunkt des Screenings sind in Tabelle 4.1 dargestellt. Gemäß der Einschlusskriterien waren alle Probanden übergewichtig (BMI 25 - 29,9 kg/m<sup>2</sup>) oder adipös (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), hatten eine viszerale Fettverteilung und waren Prähypertoniker oder Hypertoniker. Zudem wiesen alle Probanden erhöhte Konzentrationen der Triglyceride und/oder des hs-CRP im Serum auf.

Im Vergleich zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede der Werte am Screening für die Parameter Körpergröße, Körpergewicht, Taillen- und Hüftumfang, Waist-to-hip-ratio (WHR), Serumkonzentrationen der Triglyceride, des Gesamt- und HDL-Cholesterols und der Plasma-Glucosekonzentration. Die Männer waren signifikant größer und schwerer als die Frauen, hatten einen höheren Taillenumfang, dafür aber einen niedrigeren Hüftumfang. Folglich ergab sich daraus ein höherer Wert des WHR für die Männer. Außerdem wiesen die Männer signifikant höhere Triglyceridkonzentrationen und geringere Gesamt- und HDL-Cholesterolkonzentrationen im Serum auf als die Frauen. Die Glucosekonzentration im Plasma lag bei den Frauen signifikant niedriger als bei den Männern.

Das Auszählen der zurückgegebenen Kapseln zeigte eine Compliance von  $98,2 \pm 2,6\%$  und  $98,0 \pm 4,1\%$  während Quercetin- und Placebointervention. Die Compliance der Quercetineinnahme wurde zudem durch einen sichtbaren Anstieg der Plasmakonzentrationen von Quercetin und den Gesamtflavonolen bestätigt (siehe Kapitel 4.1.2). Es zeigten sich keinerlei Nebenwirkungen durch die Quercetin- und Placebosupplementation.

**Tabelle 4.1: Probanden-Charakteristika und Blutparameter zum Zeitpunkt des Screenings<sup>1</sup>**

	<b>Gesamt (n = 68)</b>	<b>Frauen (n = 34)</b>	<b>Männer (n = 34)</b>
Alter (Jahre)	47,4 ± 10,5	48,2 ± 10,4	46,6 ± 10,6
Körpergröße (cm)	173,8 ± 9,6	168,2 ± 9,0	179,3 ± 6,6***
Körpergewicht (kg)	94,4 ± 16,1	88,8 ± 15,5	99,9 ± 14,9*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31,1 ± 3,4	31,3 ± 3,6	31,0 ± 3,2
Übergewichtig (%)	43	50	35
Adipös (%)	57	50	65
Taillenumfang (cm)	103,9 ± 10,4	99,0 ± 8,5	108,7 ± 10,0**
Hüftumfang (cm)	111,5 ± 8,7	115,3 ± 8,8	107,7 ± 6,7***
Waist-to-hip-ratio	0,93 ± 0,09	0,86 ± 0,05	1,01 ± 0,05***
Systolischer BD (mmHg)	144,4 ± 12,6	141,7 ± 13,4	147,2 ± 11,3
Diastolischer BD (mmHg)	94,2 ± 8,4	94,2 ± 8,1	94,3 ± 8,8
Herzfrequenz (Schläge/min)	73,0 ± 9,6	74,1 ± 9,1	71,8 ± 10,2
Serum-Triglyceride (mmol/L)	1,98 ± 1,04	1,71 ± 0,82	2,25 ± 1,17*
Serum-Gesamtcholesterol (mmol/L)	5,69 ± 1,15	5,97 ± 1,21	5,41 ± 1,03*
Serum-HDL-Cholesterol (mmol/L)	1,46 ± 0,34	1,64 ± 0,33	1,27 ± 0,23***
Serum-LDL-Cholesterol (mmol/L)	3,59 ± 0,93	3,72 ± 0,95	3,45 ± 0,89
Plasma-Glucose (mmol/L)	5,19 ± 0,55	5,00 ± 0,42	5,38 ± 0,60*
Serum-Insulin (pmol/L)	67,9 ± 43,4	57,9 ± 24,5	77,2 ± 54,4
Serum-hs-CRP (mg/L)	3,19 ± 6,04	2,93 ± 3,22	3,45 ± 7,98

<sup>1</sup> Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

\* p ≤ 0,05; \*\* p ≤ 0,01; \*\*\* p ≤ 0,001 Vergleich: Frauen vs. Männer.

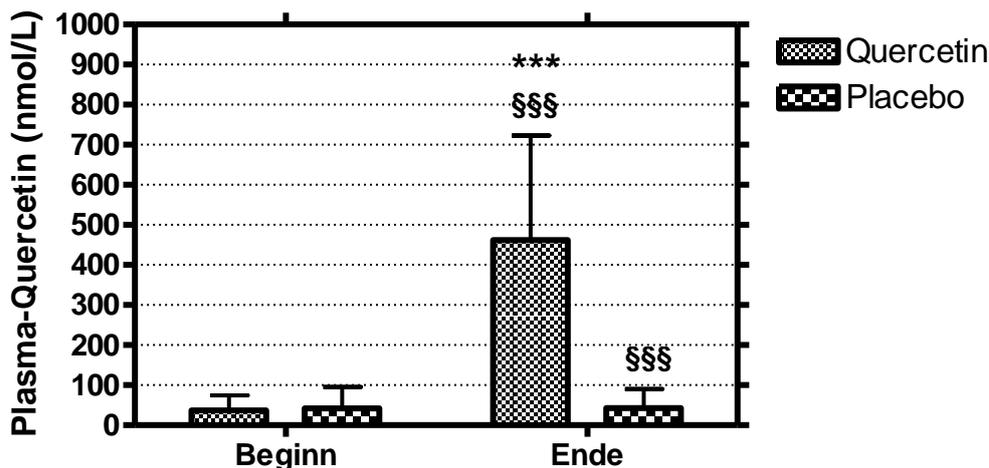
BD, Blutdruck; BMI, Body Mass Index; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein.

## 4.1.2 Einfluss der Supplementation auf die Plasma-Flavonolkonzentration

Nach Supplementation mit Quercetin, nicht aber nach Placebo, zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Plasmakonzentration von Quercetin um 1150% ( $\Delta +425,4 \pm 237,7$  nmol/L,  $p \leq 0,0001$ ; siehe Abbildung 4.1) auf  $462,4 \pm 260,5$  nmol/L, von Isorhamnetin um 333% ( $\Delta +26,6 \pm 19,9$  nmol/L,  $p \leq 0,0001$ ; siehe Abbildung 4.2) auf  $34,6 \pm 22,8$  nmol/L, von Tamarixetin um 468% ( $\Delta +17,8 \pm 17,3$  nmol/L,  $p \leq 0,0001$ ; siehe Abbildung 4.3) auf  $21,6 \pm 18,3$  nmol/L, von Kaempferol um 11% ( $\Delta +0,9 \pm 10,8$  nmol/L,  $p \leq 0,0001$ ; siehe Abbildung 4.4) auf  $8,9 \pm 5,1$  nmol/L und der Gesamtflavonole um 829% ( $\Delta +470,7 \pm 263,1$  nmol/L,  $p \leq 0,0001$ ; siehe Abbildung 4.5) auf  $527,5 \pm 290,6$  nmol/L. Es zeigten sich zudem bei allen fünf Parametern signifikante Effekte im Intergruppenvergleich (alle  $p \leq 0,001$ ).

Der Anstieg der Flavonolkonzentrationen im Plasma war bei allen Probanden unter Quercetinsupplementation messbar und diente dadurch auch zur Überprüfung der Compliance der Kapseleinnahme.

Allerdings zeigte sich eine hohe interindividuelle Variation der Plasma-Quercetinkonzentration. Der Bereich der Plasmakonzentration lag zu Beginn der Interventionsphasen für alle Studienteilnehmer zwischen 0,2 und 330,5 nmol/L und am Ende der Quercetin-Interventionsphase bei 99,1 bis 1313,1 nmol/L.

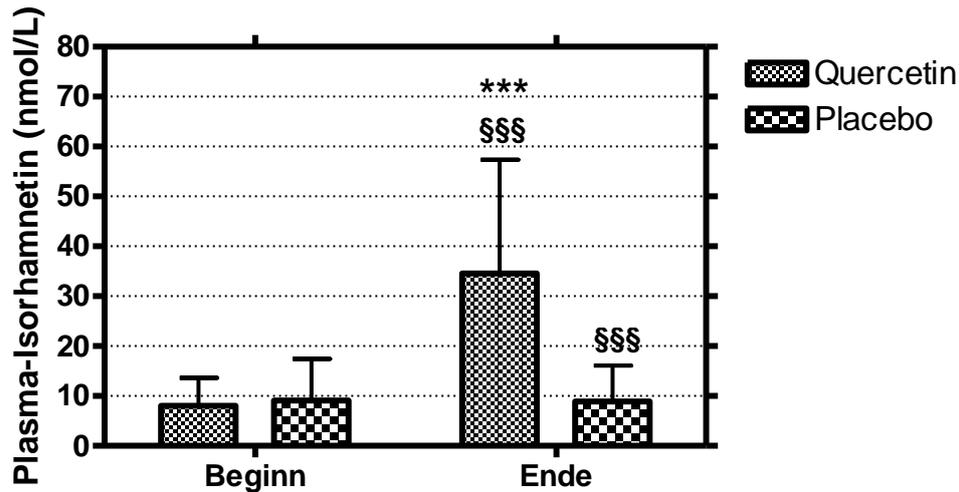


**Abbildung 4.1: Plasmakonzentrationen von Quercetin während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo**

Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung.

\*\*\*  $p \leq 0,001$  für den Intragruppenvergleich: Ende vs. Beginn.

§§§  $p \leq 0,001$  für den Intergruppenvergleich: Veränderung während Quercetinneinnahme vs. Veränderung während Placeboeinnahme.

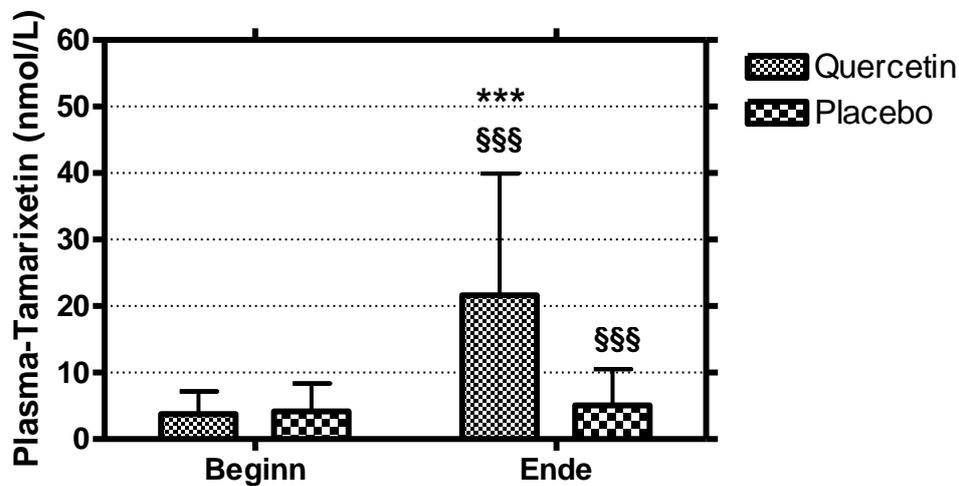


**Abbildung 4.2: Plasmakonzentrationen von Isorhamnetin während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo**

Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung.

\*\*\*  $p \leq 0,001$  für den Intragruppenvergleich: Ende vs. Beginn.

\$\$\$  $p \leq 0,001$  für den Intergruppenvergleich: Veränderung während Querceteneinnahme vs. Veränderung während Placeboeinnahme.

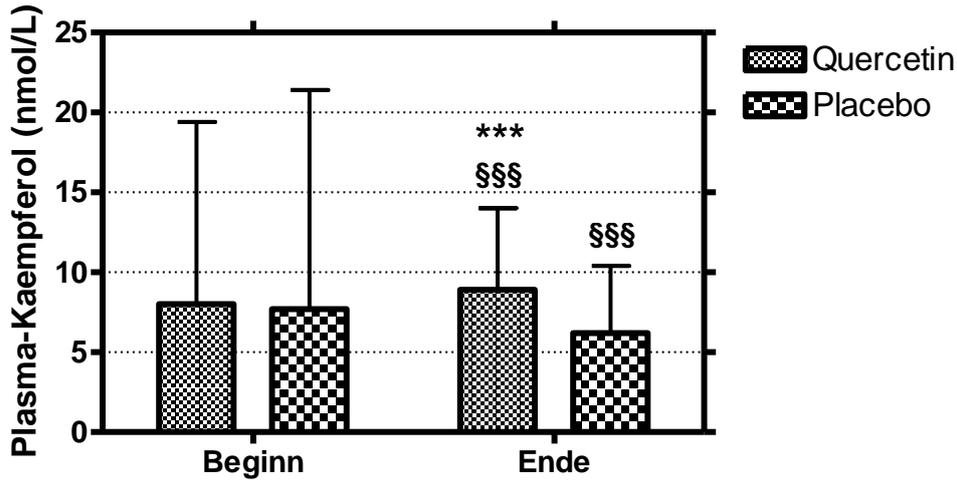


**Abbildung 4.3: Plasmakonzentrationen von Tamarixetin während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo**

Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung.

\*\*\*  $p \leq 0,001$  für den Intragruppenvergleich: Ende vs. Beginn.

\$\$\$  $p \leq 0,001$  für den Intergruppenvergleich: Veränderung während Querceteneinnahme vs. Veränderung während Placeboeinnahme.

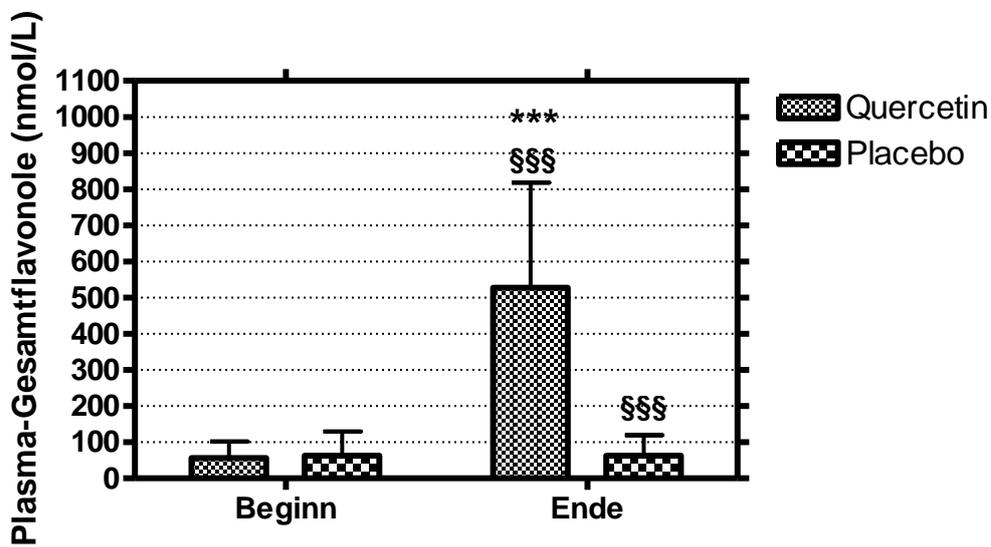


**Abbildung 4.4: Plasmakonzentrationen von Kaempferol während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo**

Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

\*\*\*  $p \leq 0,001$  für den Intragruppenvergleich: Ende vs. Beginn.

§§§  $p \leq 0,001$  für den Intergruppenvergleich: Veränderung während Quercetinneinnahme vs. Veränderung während Placeboeinnahme.



**Abbildung 4.5: Plasmakonzentrationen der Gesamtflavonole während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo**

Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

\*\*\*  $p \leq 0,001$  für den Intragruppenvergleich: Ende vs. Beginn.

§§§  $p \leq 0,001$  für den Intergruppenvergleich: Veränderung während Quercetinneinnahme vs. Veränderung während Placeboeinnahme.

### 4.1.3 Energie-, Nährstoff- und nutritive Flavonolzufuhr

Die Auswertung der 3-Tages-Ernährungsprotokolle zeigte keinerlei signifikante Veränderungen der durchschnittlichen täglichen Zufuhr an Energie, Protein, Kohlenhydraten, Gesamtfett, Alkohol, SFA, MUFA, PUFA (auch n-3 und n-6 PUFA), Cholesterol, Antioxidantien (Tocopherol-Äquivalente und Vitamin C) und Nahrungsfasern (siehe Tabelle 4.2) am Ende der Interventionsphasen im Vergleich zum Beginn. Auch im Intergruppenvergleich gab es keine signifikanten Unterschiede der Energie- und Nährstoffzufuhrmengen.

Es zeigte sich, dass die Probanden im Durchschnitt sehr viel Fett (~40 - 41en%), insbesondere SFA (~17en%), aber auch Protein (~16en%), Cholesterol (> 400 mg/d) und Alkohol (~4 - 5en%) über die Nahrung (inklusive Getränke) zugeführt haben, entsprechend einer typisch deutschen Durchschnittskost (Nationale Verzehrsstudie II 2008).

Die nutritive Quercetinzufuhr lag bei  $11,3 \pm 11,9$  mg bzw.  $11,7 \pm 11,2$  mg pro Tag zu Beginn der Studie und bei  $9,0 \pm 8,1$  mg bzw.  $9,2 \pm 8,2$  mg pro Tag zum Ende der Studie unter Quercetin- bzw. Placebosupplementation. Die nutritive Quercetinzufuhr zeigte keinen signifikanten Unterschied sowohl im Intragruppen- als auch im Intergruppen-Vergleich (siehe Tabelle 4.3). Kaempferol und Isorhamnetin wurden nur in geringeren Mengen nutritiv zugeführt. Die abgeschätzten Zufuhrmengen lagen für Kaempferol in Höhe von 5 mg pro Tag und für Isorhamnetin bei 1 mg pro Tag. Für Kaempferol zeigte sich wie auch für Quercetin keine signifikante Veränderung im Intra- und Intergruppenvergleich. Bei Isorhamnetin kam es während Quercetinsupplementation zu einer etwas geringeren abgeschätzten Isorhamnetinaufnahme am Ende der Interventionsphase im Vergleich zum Beginn, jedoch nur in einem nicht relevanten Ausmaß. Im Intergruppenvergleich zeigten sich keine Unterschiede (siehe Tabelle 4.3).

Die Vorgabe den habituellen Ernährungsstil und die damit verbundene Energie- und Nährstoffzufuhr im gesamten Probandenkollektiv während der Interventionsphasen beizubehalten wurde demnach erfüllt.

**Tabelle 4.2: Energie- und Nährstoffzufuhr während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo<sup>1</sup>**

	Quercetin (n = 68)		Placebo (n = 68)	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende
Energie (kcal/d)	2507 ± 690	2390 ± 788	2540 ± 750	2431 ± 801
Energie (MJ/d)	10,49 ± 2,88	10,0 ± 3,30	10,63 ± 3,14	10,17 ± 3,35
Protein (g/kg Körpergewicht/d)	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,3
Protein (en%)	16,4 ± 2,8	16,4 ± 4,6	16,3 ± 3,2	16,1 ± 2,7
Kohlenhydrate (en%)	39,2 ± 7,0	39,0 ± 7,6	38,4 ± 7,6	39,1 ± 7,3
Fett (en%)	40,1 ± 5,9	40,6 ± 6,1	40,3 ± 6,8	41,0 ± 6,9
Alkohol (g/d)	15,4 ± 18,3	14,7 ± 22,6	17,5 ± 21,3	13,8 ± 18,7
Alkohol (en%)	4,3 ± 5,2	4,0 ± 5,6	5,0 ± 6,4	3,9 ± 4,8
Cholesterol (mg/d)	428,4 ± 188,0	404,4 ± 198,2	436,7 ± 175,6	410,1 ± 178,2
SFA (g/d)	44,6 ± 16,5	43,4 ± 18,9	45,7 ± 17,0	44,9 ± 19,4
SFA (en%)	16,4 ± 3,1	16,6 ± 3,3	16,6 ± 3,3	17,0 ± 3,4
MUFA (g/d)	40,6 ± 13,7	40,2 ± 16,6	41,5 ± 14,8	40,3 ± 15,9
MUFA (en%)	15,0 ± 3,0	15,5 ± 3,4	15,1 ± 3,3	15,3 ± 3,1
PUFA (g/d)	15,7 ± 6,6	14,7 ± 6,9	15,7 ± 7,8	15,1 ± 6,9
PUFA (en%)	5,9 ± 2,1	5,7 ± 1,9	5,7 ± 2,3	5,9 ± 2,4
n-6 PUFA (g/d)	13,2 ± 5,9	12,4 ± 6,0	13,2 ± 7,0	12,7 ± 5,9
n-6 PUFA (en%)	4,9 ± 1,9	4,8 ± 1,7	4,8 ± 2,1	4,9 ± 2,1
n-3 PUFA (g/d)	2,5 ± 1,1	2,3 ± 1,2	2,5 ± 1,2	2,4 ± 1,2
n-3 PUFA (en%)	0,94 ± 0,37	0,86 ± 0,29	0,95 ± 0,42	0,95 ± 0,42
Tocopherol-Äquivalente (mg/d)	14,0 ± 5,6	13,3 ± 6,1	13,4 ± 5,9	13,8 ± 6,2
Tocopherol-Äquivalente (mg/MJ)	1,34 ± 0,43	1,35 ± 0,51	1,30 ± 0,54	1,37 ± 0,50
Vitamin C (mg/d)	136,8 ± 81,6	121,4 ± 67,1	127,5 ± 76,2	131,0 ± 91,6
Vitamin C (mg/MJ)	13,7 ± 7,7	12,5 ± 6,3	12,9 ± 8,2	13,9 ± 11,0
Nahrungsfasern (g/d)	25,1 ± 8,3	23,6 ± 8,6	25,2 ± 8,7	24,0 ± 8,9
Nahrungsfasern (g/MJ)	2,44 ± 0,69	2,43 ± 0,76	2,43 ± 0,72	2,44 ± 0,72

<sup>1</sup> Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung. MUFA, monounsaturated fatty acids; n-3, omega-3; n-6, omega-6; PUFA, polyunsaturated fatty acids; SFA, saturated fatty acids.

**Tabelle 4.3: Nutritive Flavonolzufuhr während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo<sup>1</sup>**

	Quercetin (n = 68)		Placebo (n = 68)	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende
Quercetin (mg/d)	11,3 ± 11,9	9,0 ± 8,1	11,7 ± 11,2	9,2 ± 8,2
Kaempferol (mg/d)	5,4 ± 7,7	4,6 ± 5,0	4,7 ± 5,7	4,4 ± 5,2
Isorhamnetin (mg/d)	1,1 ± 2,7	0,5 ± 0,6*	1,1 ± 2,0	0,6 ± 0,7

<sup>1</sup> Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

\*  $p \leq 0,05$  für Intragruppenvergleich: Ende vs. Beginn.

#### 4.1.4 Anthropometrische Parameter

Tabelle 4.4 und Tabelle 4.5 zeigen die Ergebnisse der anthropometrischen Parameter zu Beginn und Ende der Supplementation mit Quercetin und Placebo im gesamten Probandenkollektiv und aufgeteilt nach Frauen und Männern.

Im gesamten Probandenkollektiv zeigten sich keine Veränderungen des Körpergewichts, des BMI, des Taillenumfangs, des Hüftumfangs, des WHR, der FM (%), der FFM (%) und der FFM (kg) nach Quercetin- und Placebosupplementation. Im Gegensatz dazu gab es einen leichten Anstieg der FM (kg) unter Quercetin ( $p = 0,010$ ), nicht aber unter Placebo. Dieser Effekt war auch im Intergruppenvergleich signifikant ( $p = 0,046$ ). Der Effekt war jedoch so gering, dass er ohne physiologische Relevanz war.

Bei geschlechtsspezifischer Auswertung zeigten sich leichte Veränderungen von verschiedenen Parametern (Hüftumfang und WHR unter Placebo bei den Frauen; FM (%), kg) und FFM (%) unter Quercetin und Hüftumfang und FFM (kg) unter Placebo bei den Männern), jedoch ohne physiologische Relevanz.

Die Vorgabe das Körpergewicht und die Körperzusammensetzung im gesamten Probandenkollektiv während der Interventionsphasen konstant zu halten wurde demnach erfüllt.

**Tabelle 4.4: Anthropometrische Parameter während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo im gesamten Probandenkollektiv<sup>1</sup>**

	Quercetin (n = 68)		Placebo (n = 68)	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende
Körpergewicht (kg)	94,9 ± 16,3	95,2 ± 16,3	94,8 ± 16,1	94,7 ± 16,1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31,3 ± 3,5	31,3 ± 3,5	31,3 ± 3,4	31,2 ± 3,4
Taillenumfang (cm)	104,5 ± 11,0	104,6 ± 10,2	104,5 ± 9,9	104,4 ± 10,8
Hüftumfang (cm)	111,0 ± 8,6	111,0 ± 9,1	111,2 ± 8,7	111,3 ± 9,1
WHR	0,94 ± 0,09	0,94 ± 0,09	0,94 ± 0,09	0,94 ± 0,10
FM (%)	34,4 ± 7,7	34,7 ± 7,5	34,5 ± 7,8	34,4 ± 7,6
FM (kg)	32,5 ± 9,2	33,0 ± 9,4 <sup>**§</sup>	32,6 ± 9,1	32,6 ± 9,3 <sup>§</sup>
FFM (%)	65,6 ± 7,7	65,3 ± 7,5	65,5 ± 7,8	65,6 ± 7,6
FFM (kg)	62,3 ± 13,3	62,1 ± 12,9	62,2 ± 13,1	62,1 ± 12,7

<sup>1</sup> Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

\*\* p ≤ 0,01 für Intragruppenvergleich: Ende vs. Beginn.

§ p ≤ 0,05 für den Intergruppenvergleich: absolute Veränderung während Quercetieneinnahme vs. Veränderung während Placeboeinnahme.

BMI, Body Mass Index; FFM, fettfreie Masse; FM, Fettmasse; WHR, Waist-to-hip-ratio.

FM und FFM berechnet nach Sun *et al.* (2003).

Tabelle 4.5: Anthropometrische Parameter während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo bei Frauen und Männern<sup>1</sup>

	Quercetin		Placebo	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende
<b>Frauen (n = 34)</b>				
Körpergewicht (kg)	89,4 ± 15,4	89,6 ± 15,4	89,4 ± 15,0	89,6 ± 15,0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31,3 ± 3,7	31,4 ± 3,7	31,5 ± 3,4	31,5 ± 3,4
Taillenumfang (cm)	100,2 ± 9,4	100,3 ± 9,1	100,4 ± 8,3	99,7 ± 8,6
Hüftumfang (cm)	115,0 ± 8,5	115,2 ± 9,2	115,1 ± 8,5	115,9 ± 8,8*
WHR	0,87 ± 0,06	0,87 ± 0,06	0,87 ± 0,05	0,86 ± 0,05*
FM (%)	40,9 ± 3,4	40,9 ± 3,8	41,1 ± 3,4	40,8 ± 3,6
FM (kg)	36,8 ± 8,2	36,9 ± 8,7	37,0 ± 8,1	36,8 ± 8,4
FFM (%)	59,1 ± 3,4	59,1 ± 3,8	58,9 ± 3,4	59,2 ± 3,6
FFM (kg)	52,7 ± 8,1	52,7 ± 7,9	52,4 ± 8,0	52,8 ± 7,8
<b>Männer (n = 34)</b>				
Körpergewicht (kg)	100,6 ± 15,5	100,9 ± 15,4	100,3 ± 15,4	99,9 ± 15,6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31,2 ± 3,3	31,3 ± 3,3	31,1 ± 3,4	30,9 ± 3,4
Taillenumfang (cm)	108,9 ± 11,0	108,8 ± 9,6	108,7 ± 9,7	109,1 ± 10,8
Hüftumfang (cm)	107,0 ± 6,7	106,9 ± 7,0	107,4 ± 7,3	106,7 ± 6,8*
WHR	1,02 ± 0,06	1,02 ± 0,05	1,01 ± 0,05	1,02 ± 0,05
FM (%)	27,5 ± 4,1	28,1 ± 4,3*	27,6 ± 4,1	27,9 ± 4,3
FM (kg)	28,0 ± 8,0	28,8 ± 8,3**	28,0 ± 7,9	28,2 ± 8,2
FFM (%)	72,5 ± 4,1	71,9 ± 4,3*	72,4 ± 4,1	72,1 ± 4,3
FFM (kg)	72,6 ± 9,3	72,2 ± 9,0	72,3 ± 9,1	71,7 ± 9,1*

<sup>1</sup> Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

\*p ≤ 0,05, \*\*p ≤ 0,01 für Intragruppenvergleich: Ende vs. Beginn.

BMI, Body Mass Index; FFM, fettfreie Masse; FM, Fettmasse; WHR, Waist-to-hip-ratio.

FM und FFM berechnet nach Sun *et al.* (2003).

### 4.1.5 Hämatologische Parameter und Sicherheitsparameter

Die Supplementation mit Quercetin und Placebo zeigte keine Auswirkungen auf die Parameter des kleinen Blutbildes (Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit) mit Ausnahme der Thrombozyten und des MCV. Quercetin und Placebo hatten zudem keinen Einfluss auf die Biomarker der Leber- und Nierenfunktion (Serum-ALT, -AST, -GGT, -Bilirubin, -Kreatinin, -Harnstoff und -Harnsäure) bis auf das Albumin. Es zeigte sich zudem ein leichter Anstieg der Natriumkonzentration im Serum nach Quercetin- und Placebosupplementation, wohingegen die Serumkonzentration des Kaliums unverändert blieb (siehe Tabelle 4.6).

Die minimalen Veränderungen der Konzentrationen der Thrombozyten (unter Quercetinsupplementation), des MCV, des Serum-Albumins und des Serum-Natriums (unter Quercetin- und Placebosupplementation) waren ohne physiologische Relevanz, da die Veränderungen innerhalb der Referenzwerte auftraten.

**Tabelle 4.6: Sicherheitsparameter während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo<sup>1</sup>**

	Quercetin (n = 68)		Placebo (n = 68)	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende
Serum-Natrium (mmol/L)	139,4 ± 2,3	140,3 ± 1,8**	139,5 ± 2,0	140,3 ± 1,7**
Serum-Kalium (mmol/L)	4,31 ± 0,28	4,32 ± 0,29	4,37 ± 0,33	4,39 ± 0,31
Serum-Kreatinin (mg/dL)	0,84 ± 0,16	0,87 ± 0,16	0,85 ± 0,16	0,87 ± 0,16
Serum-Harnstoff (mg/dL)	29,44 ± 5,81	29,47 ± 6,52	30,26 ± 7,34	29,25 ± 6,37
Serum-Bilirubin (mg/dL)	0,61 ± 0,27	0,58 ± 0,28	0,58 ± 0,26	0,57 ± 0,25
Serum-Harnsäure (mg/dL)	4,90 ± 1,06	4,81 ± 1,16	4,96 ± 1,08	4,93 ± 1,19
Serum-GGT (U/L)	42,3 ± 22,4	41,8 ± 22,1	43,0 ± 22,3	44,4 ± 34,9
Serum-ALT (U/L)	29,8 ± 14,7	30,2 ± 14,1	29,6 ± 11,9	39,8 ± 75,3
Serum-AST (U/L)	19,8 ± 6,4	19,1 ± 7,7	20,1 ± 6,0	23,0 ± 26,0
Serum-Albumin (g/L)	43,3 ± 3,1	44,3 ± 3,2*	43,5 ± 3,2	44,5 ± 3,6*
Leukozyten (G/L)	5,53 ± 1,28	5,55 ± 1,23	5,50 ± 1,28	5,46 ± 1,15
Erythrozyten (T/L)	4,93 ± 0,41	4,91 ± 0,39	4,94 ± 0,42	4,93 ± 0,38
Hämoglobin (g/dL)	14,5 ± 1,2	14,4 ± 1,0	14,5 ± 1,2	14,5 ± 1,3
Hämatokrit (%)	42,7 ± 3,0	42,4 ± 2,7	42,8 ± 3,1	42,6 ± 3,4
MCV (fL)	87,0 ± 5,2	86,7 ± 5,3*	86,9 ± 5,1	86,6 ± 5,3*
MCH (pg)	29,6 ± 2,1	29,6 ± 2,0	29,5 ± 2,1	29,5 ± 2,0
MCHC (g/dL)	34,0 ± 0,9	34,1 ± 1,0	34,0 ± 1,0	34,1 ± 1,0
Thrombozyten (G/L)	259,3 ± 49,6	251,8 ± 49,0***	253,9 ± 44,1	252,7 ± 46,6
MPV (fL)	10,9 ± 1,0	10,9 ± 0,8	10,8 ± 1,6	10,9 ± 0,9

<sup>1</sup>Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

\* p ≤ 0,05, \*\* p ≤ 0,01, \*\*\* p ≤ 0,001 für Intragruppenvergleich: Ende vs. Beginn.

ALT, Alanintransaminase; AST, Aspartattransaminase; GGT, gamma-glutamyl-Transpeptidase; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV, mean corpuscular volume; MPV, mean platelet volume.

4.1.6 Einfluss der Supplementation auf den Praxis-Blutdruck, die Herzfrequenz und den Langzeitblutdruck

4.1.6.1 Praxis-Blutdruck

Die 6-wöchige Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo zeigte keinen signifikanten Effekt auf den systolischen und diastolischen Blutdruck und den MAD in der Messung des Praxis-Blutdrucks im gesamten Probandenkollektiv (n = 68). Nach Quercetinsupplementation zeigte sich eine leichte Erhöhung des Pulsdrucks um  $+3,5 \pm 8,2$  mmHg am Ende der Interventionsphase ( $p = 0,001$ ), jedoch nicht nach Placebosupplementation. Die Herzfrequenz stieg nach Placebo-, jedoch nicht nach Quercetinsupplementation, signifikant um  $+1,6 \pm 6,4$  Schläge/Minute an ( $p = 0,040$ ) (siehe Tabelle 4.7). Im Intergruppenvergleich zeigten sich keinerlei signifikante Effekte.

**Tabelle 4.7: Messungen des Praxis-Blutdrucks im gesamten Probandenkollektiv während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo<sup>1</sup>**

	Quercetin (n = 68)		Placebo (n = 68)	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende
Systolischer BD (mmHg)	144,4 ± 16,8	146,9 ± 17,2	143,9 ± 14,4	143,8 ± 17,4
Diastolischer BD (mmHg)	98,2 ± 11,3	97,2 ± 9,7	97,3 ± 10,0	96,1 ± 11,0
Pulsdruck (mmHg)	46,2 ± 10,3	49,7 ± 10,9***	46,5 ± 9,8	47,7 ± 10,2
MAD (mmHg)	113,6 ± 12,5	113,8 ± 11,6	112,8 ± 10,7	112,0 ± 12,6
Herzfrequenz (Schläge/min)	64,6 ± 7,9	65,7 ± 8,3	63,9 ± 9,1	65,6 ± 8,0*

<sup>1</sup> Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

\*  $p \leq 0,05$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$  für Intragruppenvergleich: Ende vs. Beginn.

BD, Blutdruck; MAD, mittlerer arterieller Druck.

Des Weiteren wurden die Effekte der Quercetin- und Placebosupplementation in der Untergruppe der Stadium 1-Hypertoniker (entsprechend der Einteilung siehe Tabelle 3.1 in Kapitel 3.1.1) untersucht. Wie in Tabelle 4.8 dargestellt hatte die 6-wöchige Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo auch in der Untergruppe der Stadium 1-Hypertoniker keinen Effekt auf den systolischen und diastolischen Praxis-Blutdruck und den MAD. Der Pulsdruck zeigte ebenso wie im gesamten Probandenkollektiv einen signifikanten Anstieg ( $\Delta +3,9 \pm 7,9$  mmHg,  $p < 0,001$ ) nach Quercetin-, jedoch nicht nach Placebosupplementation. Im Gegensatz zum gesamten Probandenkollektiv zeigte sich aber

keine Veränderung der Herzfrequenz, sowohl nach Placebo- als auch nach Quercetinsupplementation. Im Intergruppenvergleich zeigten sich keine signifikanten Effekte.

**Tabelle 4.8: Messungen des Praxis-Blutdrucks in der Untergruppe der Hypertoniker während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo<sup>1,2</sup>**

	Quercetin (n = 59)		Placebo (n = 55)	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende
Systolischer BD (mmHg)	147,1 ± 16,2	149,3 ± 17,0	147,8 ± 12,7	147,2 ± 16,9
Diastolischer BD (mmHg)	100,3 ± 10,6	98,6 ± 9,6	100,7 ± 8,0	98,8 ± 10,2
Pulsdruck (mmHg)	46,8 ± 10,5	50,6 ± 11,3***	47,2 ± 10,1	48,4 ± 10,9
MAD (mmHg)	115,9 ± 11,7	115,5 ± 11,4	116,4 ± 8,6	114,9 ± 11,8
Herzfrequenz (Schläge/min)	65,0 ± 7,6	65,9 ± 8,0	64,4 ± 8,9	65,8 ± 7,9

<sup>1</sup> Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

<sup>2</sup> Stadium 1-Hypertoniker: systolischer BD ≥ 140 und/oder diastolischer BD ≥ 90 mmHg (nach Chobanian *et al.* (2003)) zum Zeitpunkt Beginn.

\*\*\* p ≤ 0,001 für Intragruppenvergleich: Ende vs. Beginn.  
BD, Blutdruck; MAD, mittlerer arterieller Druck.

In der Untergruppe der Personen mit endothelialer Dysfunktion, gekennzeichnet über einen RHI < 1,67 zu Beginn der Interventionsphase, zeigten sich auch keine Veränderungen des systolischen und diastolischen Praxis-Blutdrucks durch Quercetinsupplementation (p = 0,439 und p = 0,301).

In der Untergruppe der Personen mit proinflammatorischem Grundzustand (hs-CRP zu Beginn ≥ 2 mg/L) zeigten sich keine Effekte auf den systolischen und diastolischen Praxis-Blutdruck nach Quercetinsupplementation (p = 0,906 und p = 0,206).

Auch getrennt nach Geschlecht zeigten sich weder für die Frauen noch für die Männer signifikante Effekte auf den systolischen und diastolischen Praxis-Blutdruck nach Quercetin bzw. Placebo.

### 4.1.6.2 Langzeitblutdruck

Die Supplementation mit Quercetin und Placebo über einen Zeitraum von 6 Wochen zeigte keinen Effekt auf den systolischen und diastolischen Blutdruck, Pulsdruck und MAD in der Auswertung des 24-h-, des Tages- und des Nachtprofils im gesamten Probandenkollektiv ( $n = 68$ ). Außerdem wurde die prozentuale Tag-Nacht-Absenkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks nicht beeinflusst. Unter Quercetin zeigte sich aber ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz in der 24-h- ( $\Delta +2,0 \pm 5,3$  Schläge/Minute), der Tages- ( $\Delta +1,9 \pm 5,6$  Schläge/Minute) und der Nacht-Auswertung ( $\Delta +2,4 \pm 6,6$  Schläge/Minute), jedoch kein Effekt unter Placebo. Es gab keinerlei signifikanten Intergruppeneffekte (siehe Tabelle 4.9).

**Tabelle 4.9: Messungen des Langzeitblutdrucks im gesamten Probandenkollektiv während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo<sup>1</sup>**

	Quercetin (n = 68)		Placebo (n = 68)	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende
<b>24-h-BD</b>				
Systolischer BD (mmHg)	133,3 ± 10,2	132,4 ± 9,0	132,5 ± 8,4	132,4 ± 9,6
Diastolischer BD (mmHg)	82,0 ± 8,5	81,4 ± 7,6	81,4 ± 7,1	80,9 ± 8,5
Pulsdruck (mmHg)	51,3 ± 5,5	51,1 ± 5,8	51,1 ± 5,7	51,4 ± 5,5
MAD (mmHg)	99,5 ± 8,7	98,6 ± 7,5	98,8 ± 7,0	98,4 ± 8,3
Herzfrequenz (Schläge/min)	74,3 ± 8,2	76,3 ± 8,2**	74,5 ± 9,8	75,1 ± 8,7
Tag-Nacht-Absenkung BD <sub>sys</sub> (%)	11,0 ± 6,6	11,3 ± 5,7	10,7 ± 5,6	12,0 ± 4,8
Tag-Nacht-Absenkung BD <sub>dias</sub> (%)	15,9 ± 7,1	16,9 ± 6,8	16,0 ± 6,7	17,5 ± 6,2
<b>Tages-BD (06:00-22:00 Uhr)</b>				
Systolischer BD (mmHg)	136,6 ± 10,6	135,7 ± 9,4	135,5 ± 8,5	136,1 ± 9,7
Diastolischer BD (mmHg)	85,0 ± 8,7	84,5 ± 7,9	84,3 ± 7,2	84,2 ± 8,6
Pulsdruck (mmHg)	51,6 ± 5,6	51,2 ± 6,0	51,2 ± 5,8	51,9 ± 5,6
MAD (mmHg)	102,5 ± 8,8	101,8 ± 7,9	101,4 ± 7,1	101,7 ± 8,4
Herzfrequenz (Schläge/min)	76,2 ± 8,7	78,2 ± 8,6**	76,7 ± 10,5	77,5 ± 9,2
<b>Nacht-BD (22:00-06:00 Uhr)</b>				
Systolischer BD (mmHg)	121,4 ± 11,7	120,3 ± 10,4	120,9 ± 10,5	119,6 ± 9,8
Diastolischer BD (mmHg)	71,4 ± 9,2	70,1 ± 8,0	70,8 ± 8,7	69,4 ± 8,5
Pulsdruck (mmHg)	50,0 ± 6,6	50,2 ± 6,5	50,1 ± 6,1	50,2 ± 5,7
MAD (mm Hg)	88,5 ± 9,9	87,0 ± 8,0	88,1 ± 9,1	86,7 ± 8,5
Herzfrequenz (Schläge/min)	66,9 ± 8,7	69,2 ± 8,8**	67,4 ± 9,8	68,1 ± 9,1

<sup>1</sup> Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

\*\* p ≤ 0,01 für Intragruppenvergleich: Ende vs. Beginn.

BD, Blutdruck; BD<sub>dias</sub>, diastolischer Blutdruck; BD<sub>sys</sub>, systolischer Blutdruck; h, Stunden; MAD, mittlerer arterieller Druck.

Auch bei der Auswertung der Daten des Langzeitblutdrucks wurde die Untergruppe der Hypertoniker untersucht. Für die Einteilung der Blutdruckdaten in die Gruppe der Hypertoniker wurde zum Zeitpunkt des Interventionsbeginns die in Tabelle 3.4 (siehe Kapitel 3.6.2) dargestellte Einteilung nach Pickering *et al.* (2005) für die Messung des 24-h-, Tages- und Nacht-Blutdrucks zu Grunde gelegt.

Wie in Tabelle 4.10 dargestellt sank in der Untergruppe der Hypertoniker nach Supplementation mit Quercetin der systolische 24-h-Blutdruck um  $-3,6 \pm 8,2$  mmHg ( $p = 0,022$ ), der systolische Tages-Blutdruck um  $-4,6 \pm 9,0$  mmHg ( $p = 0,014$ ) und der systolische Nacht-Blutdruck um  $-6,6 \pm 9,9$  mmHg ( $p = 0,007$ ). Der Interaktionseffekt zwischen dem Stadium der Hypertonie und dem zugewiesenen Präparat war signifikant für die Senkung des systolischen 24-h-Blutdrucks ( $p = 0,008$ ) und des systolischen Tages-Blutdrucks ( $p = 0,024$ ), nicht aber für den systolischen Nacht-Blutdruck ( $p = 0,568$ ). Der unterschiedliche Effekt der Quercetinsupplementation auf den systolischen 24-h-Blutdruck im Gesamtkollektiv im Vergleich zur Untergruppe der Hypertoniker ist in Abbildung 4.6 und 4.7 verdeutlicht. Die Effekte der Quercetinsupplementation zeigten in der Auswertung des 24-h-Blutdrucks zudem einen signifikanten Effekt im Intergruppenvergleich ( $p = 0,050$ ). In der Placebogruppe zeigte sich im systolischen Nacht-Blutdruck eine leichte Senkung um  $-0,2 \pm 6,1$  mmHg ( $p = 0,021$ ).

**Tabelle 4.10: Messungen des Langzeitblutdrucks in der Untergruppe der Hypertoniker während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo<sup>1</sup>**

	Quercetin		Placebo	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende
<b>24-h-BD<sup>2</sup></b>	<b>n = 31</b>		<b>n = 29</b>	
Systolischer BD (mmHg)	141,5 ± 7,3	137,9 ± 7,3*§	139,7 ± 5,3	140,2 ± 6,4§
Diastolischer BD (mmHg)	88,7 ± 6,6	86,6 ± 5,9	86,6 ± 6,1	86,9 ± 7,3
Pulsdruck (mmHg)	52,8 ± 5,8	51,3 ± 6,6*	53,1 ± 6,4	53,3 ± 5,7
MAD (mmHg)	106,4 ± 6,5	103,7 ± 5,9*	104,4 ± 5,4	104,7 ± 6,5
Herzfrequenz (Schläge/min)	76,1 ± 8,3	77,9 ± 8,6	76,6 ± 10,8	77,5 ± 9,7
Tag-Nacht-Absenkung BD <sub>sys</sub> (%)	12,1 ± 6,5	12,4 ± 6,6	9,6 ± 5,8	12,5 ± 5,9*
Tag-Nacht-Absenkung BD <sub>dias</sub> (%)	16,1 ± 7,7	16,9 ± 7,6	13,9 ± 7,6	17,3 ± 7,8
<b>Tages-BD (06:00-22:00 Uhr)<sup>3</sup></b>	<b>n = 27</b>		<b>n = 23</b>	
Systolischer BD (mmHg)	146,4 ± 6,7	141,8 ± 7,7*	144,5 ± 4,4	144,6 ± 6,3
Diastolischer BD (mmHg)	92,9 ± 5,8	90,4 ± 6,3	90,3 ± 6,5	90,9 ± 7,4
Pulsdruck (mmHg)	53,5 ± 5,4	51,4 ± 6,6*	54,2 ± 6,4	53,7 ± 6,1
MAD (mmHg)	110,8 ± 5,9	107,5 ± 6,5*	108,4 ± 5,2	108,8 ± 6,5
Herzfrequenz (Schläge/min)	79,2 ± 9,0	80,8 ± 9,1	79,0 ± 9,9	80,5 ± 9,3
<b>Nacht-BD (22:00-06:00 Uhr)<sup>4</sup></b>	<b>n = 21</b>		<b>n = 27</b>	
Systolischer BD (mmHg)	134,7 ± 8,4	128,1 ± 9,6**	131,1 ± 6,7	126,1 ± 9,8*
Diastolischer BD (mmHg)	80,6 ± 9,4	75,8 ± 8,1**	78,8 ± 6,5	75,7 ± 8,2*
Pulsdruck (mmHg)	54,1 ± 6,8	52,4 ± 6,7	52,3 ± 5,8	50,4 ± 5,5
MAD (mmHg)	99,7 ± 8,5	93,0 ± 7,9***	96,6 ± 6,9	92,9 ± 8,6*
Herzfrequenz (Schläge/min)	68,7 ± 8,5	71,6 ± 9,3*	69,5 ± 11,0	67,5 ± 8,5

<sup>1</sup> Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.<sup>2</sup> systolischer BD > 135 und/oder diastolischer BD > 85 mmHg (nach Pickering *et al.* 2005).<sup>3</sup> systolischer BD > 140 und/oder diastolischer BD > 90 mmHg (nach Pickering *et al.* 2005).<sup>4</sup> systolischer BD > 125 und/oder diastolischer BD > 75 mmHg (nach Pickering *et al.* 2005).

\* p ≤ 0,05, \*\* p ≤ 0,01, \*\*\* p ≤ 0,001 für Intragruppenvergleich: Ende vs. Beginn

§ p ≤ 0,05 für den Intergruppenvergleich: absolute Veränderung während Querceteneinnahme vs. Veränderung während Placeboeinnahme.

BD, Blutdruck; BD<sub>dias</sub>, diastolischer Blutdruck; BD<sub>sys</sub>, systolischer Blutdruck; h, Stunden; MAD, mittlerer arterieller Druck.

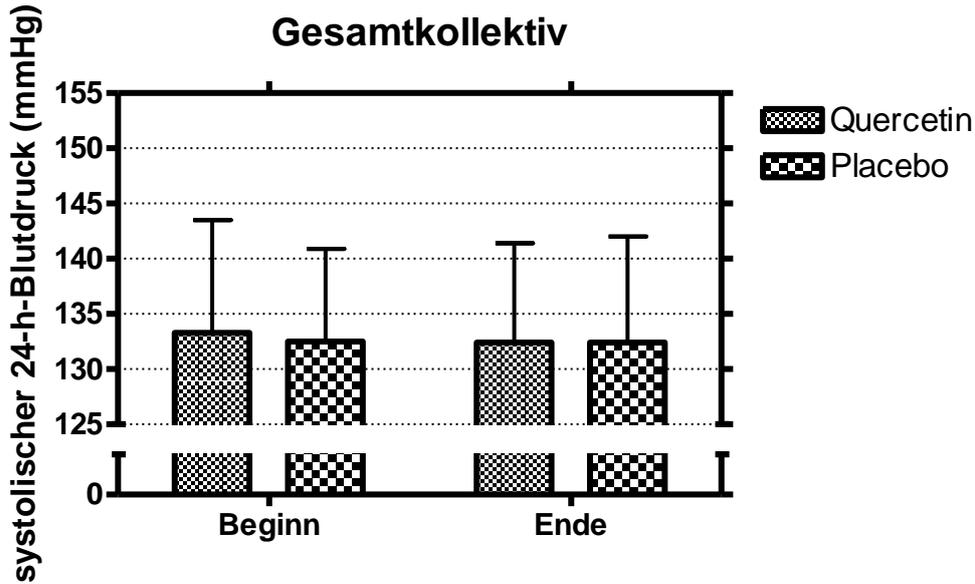


Abbildung 4.6: Einfluss der Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo auf den systolischen 24-h-Blutdruck im Gesamtkollektiv

Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung.  
h, Stunden.

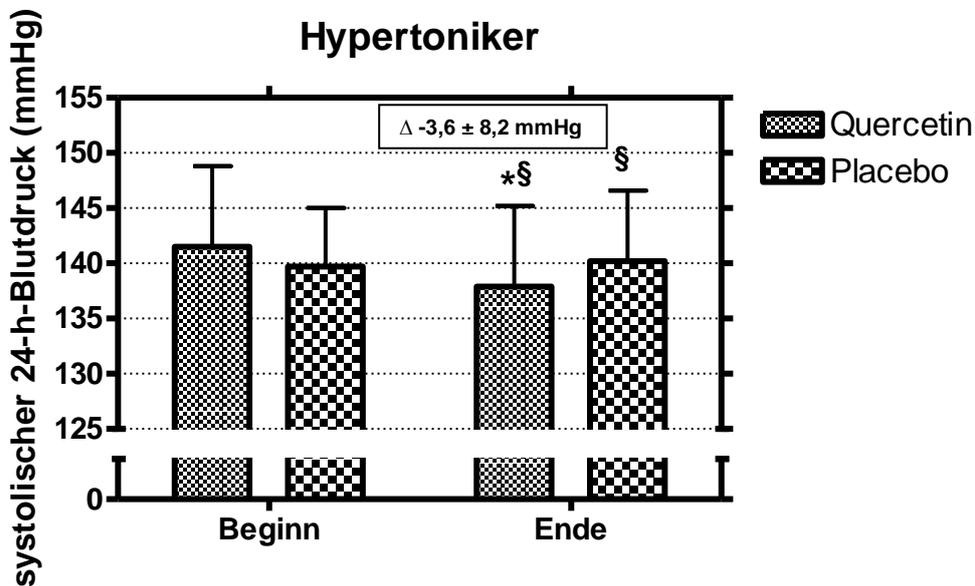


Abbildung 4.7: Einfluss der Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo auf den systolischen 24-h-Blutdruck in der Untergruppe der Hypertoniker

Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung.

\*  $p \leq 0,05$  für Intragruppenvergleich: Ende vs. Beginn.

§  $p \leq 0,05$  für den Intergruppenvergleich: absolute Veränderung während Quercetoneinnahme vs. Veränderung während Placeboeinnahme.

h, Stunden.

Der diastolische Nacht-Blutdruck, jedoch nicht der diastolische 24-h- und Tages-Blutdruck, wurde nach Quercetinsupplementation um  $-4,9 \pm 7,2$  mmHg gesenkt ( $p = 0,006$ ). Auch in der Placebogruppe wurde der diastolische Nacht-Blutdruck gesenkt ( $\Delta -3,1 \pm 7,6$  mmHg,  $p = 0,045$ ). Im Intergruppenvergleich zeigte sich kein Unterschied im Effekt auf den diastolischen Blutdruck.

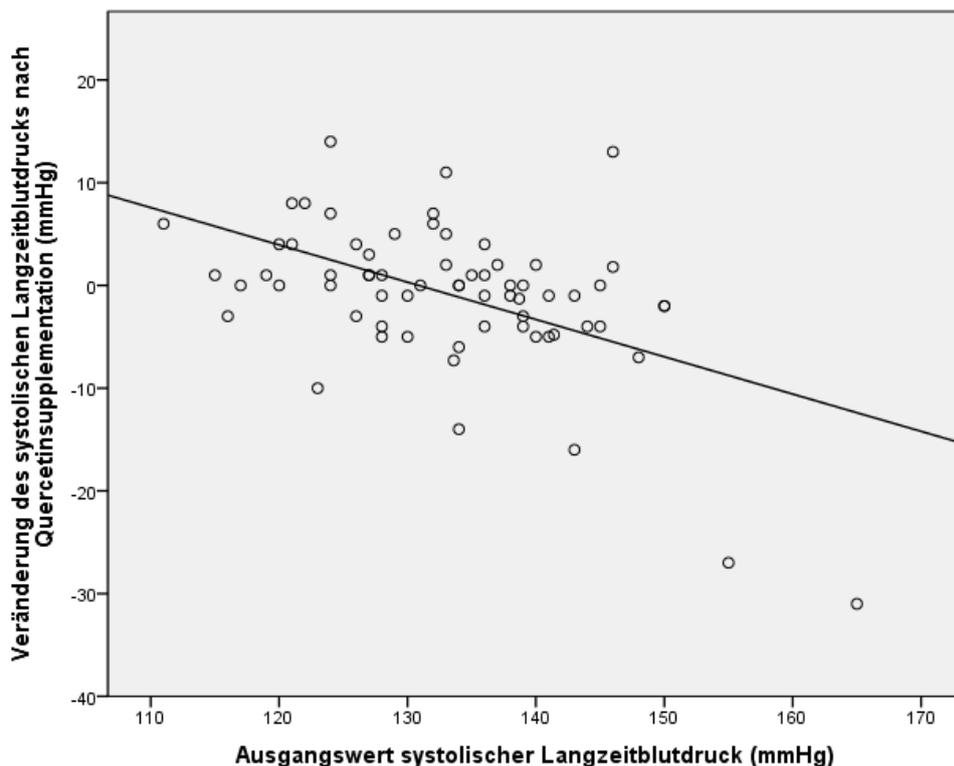
In der Quercetingruppe zeigte sich ein senkender Effekt auf den Pulsdruck im 24-h- ( $\Delta -1,5 \pm 3,8$  mmHg,  $p = 0,035$ ) und Tages-Blutdruck ( $\Delta -1,8 \pm 4,1$  mmHg,  $p = 0,033$ ), jedoch nicht im Nacht-Blutdruck. Unter Placebo und im Intergruppenvergleich zeigten sich keine Effekte.

Der MAD wurde nach Supplementation mit Quercetin sowohl im 24-h-, Tages- und Nachtprofil um  $-2,8 \pm 7,3$  mmHg ( $p = 0,043$ ), um  $-3,3 \pm 8,0$  mmHg ( $p = 0,042$ ) und um  $-6,7 \pm 8,3$  mmHg ( $p = 0,001$ ) im Vergleich zum Beginn gesenkt. Dabei gab es signifikante Interaktionseffekte zwischen dem Stadium der Hypertonie und dem zugeteilten Präparat für die Absenkung des 24-h-MAD ( $p = 0,014$ ), Tages-MAD ( $p = 0,032$ ) aber nicht für den Nacht-MAD ( $p = 0,176$ ). Unter Placebo zeigte sich ein senkender Effekt auf den MAD im Nachtprofil ( $\Delta -3,8 \pm 8,9$  mmHg,  $p = 0,037$ ), jedoch nicht im 24-h- und Tagesprofil. Im Intergruppenvergleich zeigten sich keine Effekte.

Die prozentuale Tag-Nacht-Absenkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks wurde durch Quercetin nicht beeinflusst. In der Placebogruppe erhöhte sich die prozentuale Tag-Nacht-Absenkung des systolischen Blutdrucks um  $+2,9 \pm 6,3\%$  ( $p = 0,035$ ).

Die Herzfrequenz wurde durch die Supplementation mit Quercetin und Placebo nicht beeinflusst mit Ausnahme der Nachtauswertung, in der sich unter Quercetin eine Erhöhung der Herzfrequenz um  $+2,9 \pm 6,3$  Schläge/Minute ( $p = 0,049$ ) zeigte. Dieser Effekt war aber nicht signifikant im Intergruppenvergleich.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der Senkung des systolischen 24-h-Blutdrucks unter Quercetinsupplementation umso stärker war, je höher der systolische Blutdruck zu Beginn der Interventionsphase war (siehe Abbildung 4.8).



**Abbildung 4.8: Zusammenhang zwischen Ausgangswert und Veränderung des systolischen 24-h-Blutdrucks**

Pearson-Korrelationskoeffizient  $r = -0,508$ ,  $p \leq 0,0001$ .

Zudem zeigte sich eine schwache aber signifikante positive Korrelation zwischen Körpergewicht sowie BMI und dem Ausmaß der Blutdrucksenkung nach Quercetinsupplementation ( $r = 0,257$ ,  $p = 0,036$  sowie  $r = 0,241$ ,  $p = 0,049$ ). Die Höhe des Körpergewichts und des BMI korrelierten dabei nicht mit dem systolischen Ausgangsblutdruck ( $r = 0,135$ ,  $p = 0,275$  und  $r = 0,071$ ,  $p = 0,568$ ).

Des Weiteren konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß des Anstiegs des Plasma-Quercetinspiegels ( $r = 0,233$ ,  $p = 0,057$ ), dem Alter ( $r = 0,110$ ,  $p = 0,375$ ), dem Taillenumfang ( $r = 0,215$ ,  $p = 0,080$ ), der hs-CRP-Konzentration ( $r = 0,004$ ,  $p = 0,977$ ), Markern der endothelialen Funktion (ET-1 ( $r = 0,124$ ,  $p = 0,317$ ), sICAM-1 ( $r = 0,120$ ,  $p = 0,331$ ), sVCAM-1 ( $r = 0,007$ ,  $p = 0,955$ ), sE-Selektin ( $r = 0,093$ ,  $p = 0,452$ ), ACE ( $r = 0,153$ ,  $p = 0,215$ ), RHI ( $r = 0,226$ ,  $p = 0,126$ ), AI ( $r = 0,173$ ,  $p = 0,245$ ) und AI@75bpm ( $r = 0,183$ ,  $p = 0,219$ )) sowie der oxLDL-Konzentration ( $r = 0,048$ ,  $p = 0,699$ ) zu Beginn der Interventionsphasen und dem Ausmaß der Senkung des systolischen 24-h-Blutdrucks nach Quercetinsupplementation gezeigt werden.

Responder wurden definiert als Personen, die auf die Quercetinsupplementation mit einer Blutdrucksenkung (unabhängig von der Höhe der Blutdrucksenkung) des systolischen 24-h-Blutdrucks am Ende im Vergleich zum Beginn der Interventionsphase reagiert haben. So wurden 30 der 68 Probanden als Responder charakterisiert mit einer durchschnittlichen Senkung des systolischen Blutdrucks um  $-6,1 \pm 7,2$  mmHg. Die Spanne der Senkung des systolischen 24-h-Blutdrucks lag zwischen -1 und -31 mmHg.

In der Untergruppe der Personen mit endothelialer Dysfunktion, gekennzeichnet über einen RHI  $< 1,67$  zu Beginn der Interventionsphase, zeigten sich keine Veränderungen des systolischen und diastolischen 24-h-Blutdrucks ( $p = 0,823$  und  $p = 1,000$ ).

In der Untergruppe der Personen mit proinflammatorischem Grundzustand (hs-CRP zu Beginn  $\geq 2$  mg/L) zeigten sich keine Effekte auf den systolischen und diastolischen 24-h-Blutdruck nach Quercetinsupplementation ( $p = 0,807$  und  $p = 0,454$ ).

Auch getrennt nach Geschlecht zeigten sich weder für die Frauen noch für die Männer signifikante Effekte auf den systolischen und diastolischen 24-h-Blutdruck nach Quercetin bzw. Placebo.

## 4.1.7 Einfluss der Supplementation auf die EndoPAT-Parameter

Die EndoPAT-Messungen der Gefäßfunktion konnten aufgrund der aufwändigen Messbedingungen nur bei einer Untergruppe von 48 Probanden (28 Frauen und 20 Männer) durchgeführt werden. Es zeigten sich keinerlei Effekte der Supplementation mit Quercetin und Placebo auf die Parameter RHI, AI und AI@75bpm in der gesamten Untergruppe (siehe Tabelle 4.11).

**Tabelle 4.11: EndoPAT-Parameter während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo<sup>1</sup>**

	Quercetin (n = 48)		Placebo (n = 48)	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende
RHI	1,90 ± 0,60	1,89 ± 0,56	1,91 ± 0,57	1,88 ± 0,48
AI	17,0 ± 22,3	16,2 ± 21,9	14,2 ± 17,6	14,6 ± 22,2
AI@75bpm	8,4 ± 21,9	8,4 ± 21,9	6,6 ± 17,4	7,4 ± 21,0

<sup>1</sup>Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

AI, Augmentationsindex; AI@75bpm, Augmentationsindex genormt auf Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute; RHI, reaktiver Hyperämie Index.

Der Anteil an Personen mit endothelialer Dysfunktion, gekennzeichnet über einen RHI < 1,67 (siehe Kapitel 3.7), lag zu Beginn der Quercetinsupplementation bei 44% (21 von 48 Personen, 11 Frauen und 10 Männer) und zu Beginn der Placebosupplementation bei 40% (19 von 48 Personen, 13 Frauen und 6 Männer). In der Untergruppe der Personen mit endothelialer Dysfunktion konnte die 6-wöchige Quercetinsupplementation zu einer Verbesserung der Endothelfunktion, gekennzeichnet durch einen Anstieg des RHI um  $+0,23 \pm 0,33$ , führen (siehe Tabelle 4.12), jedoch nicht einhergehend mit einer Senkung des systolischen und diastolischen Praxis- und 24-h-Blutdrucks (siehe Kapitel 4.1.6.1 und 4.1.6.2). In der Placebogruppe und im Intergruppenvergleich zeigte sich dagegen kein signifikanter Effekt. Der AI und der AI@75bpm konnten durch Quercetin nicht beeinflusst werden.

**Tabelle 4.12: EndoPAT-Parameter in der Untergruppe der Personen mit endothelialer Dysfunktion während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo<sup>1</sup>**

	Quercetin (n = 21)		Placebo (n = 19)	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende
RHI	1,41 ± 0,26	1,63 ± 0,42**	1,43 ± 0,15	1,74 ± 0,54
AI	8,4 ± 15,9	8,2 ± 14,4	9,8 ± 12,4	10,4 ± 16,2
AI@75bpm	0,9 ± 15,3	0,0 ± 15,6	3,2 ± 12,1	3,9 ± 15,1

<sup>1</sup> Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

\*\*p ≤ 0,01 für Intragruppenvergleich: Ende vs. Beginn.

AI, Augmentationsindex; AI@75bpm, Augmentationsindex genormt auf Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute; RHI, reaktiver Hyperämie Index.

Es zeigte sich zudem keine Korrelation zwischen dem RHI zu Beginn sowie der Veränderung des RHI durch Quercetinsupplementation mit dem systolischen 24-h-Blutdruck zu Beginn sowie der Veränderung des systolischen 24-h-Blutdrucks (siehe Tabellen 4.13 und 4.14). Dagegen zeigte sich aber eine signifikante Korrelation zwischen dem AI und dem AI@75bpm mit dem systolischen 24-h-Blutdruck zu Beginn der Interventionsphasen, nicht aber mit der Veränderung des systolischen 24-h-Blutdrucks durch Quercetin (siehe Tabellen 4.13 und 4.14). Der RHI, der AI und der AI@75bpm korrelierten außerdem mit dem diastolischen 24-h-Blutdruck zu Beginn der Interventionsphasen (siehe Tabelle 4.13).

**Tabelle 4.13: Korrelationen zwischen Endo-PAT-Parametern und dem systolischen und diastolischen 24-h-Blutdruck zu Beginn der Interventionsphasen<sup>1</sup>**

Parameter	systolischer 24-h-BD	diastolischer 24-h-BD
RHI	0,114	0,229*
AI	0,370***	0,405***
AI@75bpm	0,416***	0,471***

<sup>1</sup> Korrelationskoeffizient nach Pearson.

\* p ≤ 0,05, \*\*\* p ≤ 0,001.

Daten von Quercetin- und Placebogruppe.

AI, Augmentationsindex; AI@75bpm, Augmentationsindex genormt auf Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute; BD, Blutdruck; h, Stunden; RHI, reaktiver Hyperämie Index.

**Tabelle 4.14: Korrelationen zwischen Endo-PAT-Parametern (zu Beginn bzw.  $\Delta$ ) und dem systolischen 24-h-Blutdruck ( $\Delta$ )<sup>1</sup>**

Parameter	Korrelation zwischen Parameter zu Beginn und $\Delta$ systolischer 24-h-BD	Korrelation zwischen $\Delta$ Parameter und $\Delta$ systolischer 24-h-BD
RHI	-0,226	-0,026
AI	-0,173	0,104
AI@75bpm	-0,183	0,121

<sup>1</sup> Korrelationskoeffizient nach Pearson.

Daten nur von Quercetingruppe.

$\Delta$  = Ende - Beginn.

AI, Augmentationsindex; AI@75bpm, Augmentationsindex genormt auf Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute; BD, Blutdruck; h, Stunden; RHI, reaktiver Hyperämie Index.

In der Untergruppe der Hypertoniker (eingeteilt sowohl über den Praxis- als auch 24-h-Blutdruck) zeigte sich kein signifikanter Effekt der Quercetin- bzw. Placebosupplementation auf den RHI, den AI und den AI@75bpm.

Es zeigte sich auch in den Untergruppen getrennt nach Geschlecht kein Effekt. Sowohl in der Untergruppe der Frauen als auch der Männer hatte die Quercetin- bzw. Placebosupplementation keinen Einfluss auf die EndoPAT-Parameter.

Der Anteil an Personen mit einem proinflammatorischen Status (hs-CRP  $\geq$  2 mg/L) lag bei 79% (38 von 48 Personen). Auch in dieser Untergruppe hatte die Quercetinsupplementation keinen Effekt auf den RHI, den AI und den AI@75bpm ( $p = 0,980$ ,  $p = 0,418$  und  $p = 0,323$ ).

Auch in der Untergruppe der Responder (20 der 48 Personen, siehe Kapitel 4.1.6.2) zeigte die Quercetinsupplementation keinen Einfluss auf den RHI, den AI und den AI@75bpm.

### 4.1.8 Einfluss der Supplementation auf die Parameter der Inflammation, indirekten Parameter der endothelialen Funktion und Parameter der Oxidation

Die Serumkonzentration des hs-CRP sind durch Quercetin- bzw. Placebosupplementation nicht beeinflusst worden (siehe Tabelle 4.15).

Die Quercetinsupplementation hatte zudem keinen signifikanten Einfluss auf die Konzentrationen von ET-1, sE-Selektin und sVCAM-1 im Serum. Im Gegensatz dazu wurde die Nüchtern-Konzentration des Serum-sICAM-1 um  $-8,2 \pm 17,2$  ng/mL ( $p \leq 0,001$ ) zum Ende der Interventionsphase im Vergleich zum Beginn gesenkt. In der Placebogruppe zeigte sich dagegen ein signifikanter Anstieg der ET-1-Konzentration im Serum ( $p = 0,014$ ). Die Konzentrationen des sE-Selektins, sVCAM-1 und sICAM-1 im Serum blieben unverändert (siehe Tabelle 4.15).

Weder Quercetin noch Placebo hatte einen Einfluss auf die Konzentrationen des endogenen NO-Synthase-Inhibitors ADMA, dem korrespondierenden Verhältnis von L-Arginin zu ADMA (L-Arginin/ADMA) und die Serum-ACE-Aktivität (siehe Tabelle 4.15).

Des Weiteren wurde die Konzentration des Plasma-oxLDL und die Urinausscheidung von 8-iso-PGF $2\alpha$  und 2,3-dinor-15-F $2t$ -Isoprostan (beides bezogen auf die Kreatinin-Ausscheidung im Urin) durch Quercetin bzw. Placebo nicht signifikant verändert (siehe Tabelle 4.15).

Im Intergruppenvergleich zeigten sich bei allen Parametern keinerlei Unterschiede (siehe Tabelle 4.15).

**Tabelle 4.15: Parameter der Inflammation, indirekte Parameter der endothelialen Funktion sowie Parameter der Oxidation während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo<sup>1</sup>**

	Quercetin (n = 68)		Placebo (n = 68)	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende
Serum-hs-CRP (mg/L)	2,20 ± 1,99	2,21 ± 2,05	2,24 ± 2,33	2,81 ± 3,61
Serum-Endothelin-1 (pg/mL)	2,22 ± 0,74	2,25 ± 0,74	2,09 ± 0,71	2,25 ± 0,78*
Serum-sE-Selektin (ng/mL)	36,2 ± 13,6	37,1 ± 13,7	36,7 ± 13,8	36,9 ± 14,0
Serum-sVCAM-1 (ng/mL)	581,0 ± 161,9	571,6 ± 143,4	572,5 ± 152,3	595,4 ± 155,8
Serum-sICAM-1 (ng/mL)	205,7 ± 54,2	197,5 ± 48,1***	202,7 ± 53,0	199,8 ± 51,6
Plasma-ADMA (µmol/L)	0,57 ± 0,16	0,59 ± 0,15	0,60 ± 0,21	0,58 ± 0,15
Plasma-L-Arginin (nmol/mL)	78,7 ± 27,1	81,6 ± 23,2	77,0 ± 21,8	78,5 ± 19,5
L-Arginin/ADMA	146,6 ± 66,8	147,8 ± 55,3	141,1 ± 57,8	144,8 ± 51,8
Serum-ACE (U/L)	38,2 ± 19,2	38,4 ± 20,2	38,3 ± 19,5	39,3 ± 19,8
Plasma-oxLDL (ng/mL)	408,2 ± 348,8	406,0 ± 300,8	371,9 ± 236,4	386,9 ± 221,1
Urin-8-iso-PGF2α/Kreatinin (pg/mg)	198,7 ± 160,5	216,8 ± 156,7	236,6 ± 293,6	187,1 ± 132,9
Urin-2,3-dinor-15-F2t-IsoP/Kreatinin (pg/mg)	644,8 ± 342,4	645,7 ± 393,6	664,5 ± 396,0	669,1 ± 370,4

<sup>1</sup> Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

\* p ≤ 0,05, \*\*\* p ≤ 0,001 für Intragruppenvergleich: Ende vs. Beginn.

ACE, angiotensin converting enzyme; ADMA, Asymmetrisches Dimethylarginin; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; IsoP, Isoprostane; oxLDL, oxidiertes LDL; sE-Selektin, soluble endothelial Selektin; sICAM-1, soluble intercellular cell adhesion molecule-1; sVCAM-1, soluble vascular cell adhesion molecule-1.

Die Biomarker der Inflammation, die indirekten Parameter der endothelialen Funktion sowie die Parameter der Oxidation korrelierten, mit Ausnahme von sE-Selektin, nicht mit den Parametern des Blutdrucks. Korrelationsanalysen wurden sowohl durchgeführt für Daten der Biomarker und des systolischen und diastolischen 24-h-Blutdrucks zu Beginn der Interventionsphasen (siehe Tabelle 4.16) und für die Veränderung der Biomarker (Ende - Beginn) und die Werte zu Beginn mit der Veränderung des systolischen 24-h-Blutdrucks (siehe Tabelle 4.17).

**Tabelle 4.16: Korrelationen zwischen Parametern der Inflammation, indirekten Parametern der endothelialen Funktion sowie Parametern der Oxidation und dem systolischen und diastolischen 24-h-Blutdruck zu Beginn der Interventionsphasen<sup>1</sup>**

Parameter	systolischer 24-h-BD	diastolischer 24-h-BD
hs-CRP	0,121	0,107
Endothelin-1	0,117	0,003
sE-Selektin	0,214*	0,113
sVCAM-1	0,167	0,163
sICAM-1	0,027	0,069
ADMA	0,020	0,077
L-Arginin	0,063	0,084
L-Arg/ADMA	0,023	0,035
ACE	0,079	0,061
oxLDL	0,158	0,139
8-iso-PGF2 $\alpha$ /Kreatinin	0,085	0,168
2,3-dinor-15-F2t-Isoprostan/Kreatinin	0,114	0,005

<sup>1</sup> Korrelationskoeffizient nach Pearson.

\*  $p \leq 0,05$ .

Daten von Quercetin- und Placebogruppe.

ACE, angiotensin converting enzyme; ADMA, Asymmetrisches Dimethylarginin; BD, Blutdruck; h, Stunden; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; oxLDL, oxidiertes LDL; sE-Selektin, soluble endothelial selektin; sICAM-1, soluble intercellular cell adhesion molecule-1; sVCAM-1, soluble vascular cell adhesion molecule-1.

**Tabelle 4.17: Korrelationen zwischen Parametern der Inflammation, indirekten Parametern der endothelialen Funktion sowie Parametern der Oxidation (zu Beginn bzw.  $\Delta$ ) und dem systolischen 24-h-Blutdruck ( $\Delta$ )<sup>1</sup>**

Parameter	Korrelation zwischen Parameter zu Beginn und $\Delta$ systolischer 24-h-BD	Korrelation zwischen $\Delta$ Parameter und $\Delta$ systolischer 24-h-BD
hs-CRP	0,004	0,039
Endothelin-1	0,124	0,013
sE-Selektin	0,093	0,224
sVCAM-1	0,007	0,094
sICAM-1	0,120	0,024
ADMA	0,149	0,171
L-Arginin	-0,025	0,010
L-Arg/ADMA	0,062	0,071
ACE	0,153	0,033
oxLDL	0,048	0,049
8-iso-PGF2 $\alpha$ /Kreatinin	0,050	0,014
2,3-dinor-15-F2t-Isoprostan/Kreatinin	0,018	0,117

<sup>1</sup> Korrelationskoeffizient nach Pearson.

Daten nur von Quercetingruppe.

$\Delta$  = Ende - Beginn.

ACE, angiotensin converting enzyme; ADMA, Asymmetrisches Dimethylarginin; BD, Blutdruck; h, Stunden; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; oxLDL, oxidiertes LDL; sE-Selektin, soluble endothelial selektin; sICAM-1, soluble intercellular cell adhesion molecule-1; sVCAM-1, soluble vascular cell adhesion molecule-1.

In der Untergruppe der Hypertoniker (eingeteilt über den Langzeitblutdruck nach Pickering *et al.* (2005)) zeigte sich kein Einfluss der Quercetin- bzw. Placebosupplementation auf die Konzentrationen des hs-CRP, ET-1, ACE, ADMA, sVCAM-1, sE-Selektin, oxLDL und die Urinausscheidung von 8-iso-PGF2 $\alpha$  und 2,3-dinor-15-F2t-Isoprostan (beides bezogen auf die Kreatinin-Ausscheidung im Urin). sICAM-1 wurde sowohl in der Quercetin- ( $\Delta -9,3 \pm 14,8$  ng/mL,  $p = 0,002$ ) als auch in der Placebogruppe ( $\Delta -8,6 \pm 15,9$  ng/mL,  $p = 0,007$ ) signifikant gesenkt, jedoch ohne signifikanten Intergruppeneffekt. Nach Quercetinsupplementation zeigte sich ein signifikanter Anstieg von L-Arginin/ADMA ( $\Delta +22,1 \pm 54,8$ ,  $p = 0,032$ ) und der L-Arginin-Konzentration ( $\Delta +8,7 \pm 26,5$  nmol/L,  $p = 0,021$ ). Nach Placebosupplementation und im Intergruppenvergleich zeigte sich kein signifikanter Effekt. Es zeigte sich zudem keine signifikante Korrelation zwischen der L-

Arginin und der Quercetinkonzentration im Plasma am Ende der Quercetinsupplementation ( $r = 0,052$ ,  $p = 0,782$ ).

Auch in der Untergruppe der Responder (siehe Kapitel 4.1.6.2) zeigte die Quercetinsupplementation keinen Einfluss auf die Parameter der Inflammation, die indirekten Parameter der endothelialen Funktion sowie die Parameter der Oxidation mit Ausnahme von sICAM-1. Die Serumkonzentration von sICAM-1 wurde unter Quercetinsupplementation in der Untergruppe der Responder wie auch im gesamten Probandenkollektiv signifikant gesenkt ( $\Delta -8,1 \pm 16,3$  ng/mL,  $p = 0,010$ ).

In der Untergruppe der Personen mit proinflammatorischem Grundzustand (hs-CRP zu Beginn  $\geq 2$  mg/L) zeigten sich keine Effekte auf die Konzentrationen von hs-CRP ( $p = 0,065$ ), ET-1 ( $p = 0,075$ ), L-Arginin ( $p = 0,379$ ), ADMA ( $p = 0,805$ ), L-Arginin/ADMA ( $p = 0,549$ ), sVCAM-1 ( $p = 0,251$ ), sE-Selektin ( $p = 0,559$ ), oxLDL ( $p = 0,957$ ), die ACE-Aktivität ( $p = 0,052$ ) und die Urinausscheidung von 8-iso-PGF $2\alpha$  ( $p = 0,683$ ) und 2,3-dinor-15-F $2t$ -Isoprostan ( $p = 0,974$ ). Nur die Serumkonzentration von sICAM-1 sank wie in allen anderen Auswertungen auch in dieser Untergruppe nach Quercetinsupplementation ab ( $\Delta -11,7 \pm 19,1$  ng/mL,  $p = 0,003$ ). Keiner der Probanden hatte stark erhöhte hs-CRP-Werte von  $\geq 20$  ng/mL.

## 4.1.9 Einfluss der Supplementation auf die Parameter des Lipidstoffwechsels

In Tabelle 4.18 ist dargestellt, dass die 6-wöchige Supplementation mit Quercetin keinen Einfluss auf die Serumkonzentrationen der Triglyceride, des Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterols und der Apolipoproteine A1 und B hatte. Auch in der Placebogruppe zeigten sich keine Veränderungen der Serumkonzentrationen der genannten Parameter vom Beginn zum Ende der Interventionsphasen mit Ausnahme des LDL-Cholesterols. Die Konzentration des Serum-LDL-Cholesterols war in der Placebogruppe am Ende der Interventionsphase um  $-0,14 \pm 0,41$  mmol/L geringer als zu Beginn ( $p = 0,008$ ).

Im Intergruppenvergleich zeigten sich bei allen Parametern keine Unterschiede.

**Tabelle 4.18: Parameter des Lipidstoffwechsels während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo<sup>1</sup>**

	Quercetin (n = 68)		Placebo (n = 68)	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende
Serum-Triglyceride (mmol/L)	1,81 ± 1,09	1,83 ± 1,37	1,76 ± 1,25	1,72 ± 1,37
Serum-Gesamtcholesterol (mmol/L)	5,44 ± 1,12	5,38 ± 1,12	5,45 ± 1,13	5,38 ± 1,09
Serum-HDL-Cholesterol (mmol/L)	1,39 ± 0,38	1,36 ± 0,37	1,38 ± 0,34	1,38 ± 0,35
Serum-LDL-Cholesterol (mmol/L)	3,45 ± 0,90	3,41 ± 0,91	3,52 ± 0,95	3,38 ± 0,88**
Serum-Apolipoprotein B (g/L)	1,05 ± 0,26	1,04 ± 0,25	1,05 ± 0,26	1,04 ± 0,25
Serum-Apolipoprotein A1 (g/L)	1,63 ± 0,28	1,60 ± 0,26	1,62 ± 0,26	1,60 ± 0,27

<sup>1</sup> Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

\*\*  $p \leq 0,01$  für Intragruppenvergleich: Ende vs. Beginn.

4.1.10 Einfluss der Supplementation auf die Parameter des Glucose- und Insulinstoffwechsels

Die Supplementation mit Quercetin führte zu keiner Veränderung der Konzentrationen der Plasma-Glucose, des Serum-Insulins, des HOMA-IR-Indexes und des HbA1c am Ende der Intervention im Vergleich zum Beginn. Auch in der Placebogruppe zeigten sich keinerlei Veränderungen der Konzentrationen der genannten Parameter im Laufe der Intervention. Auch im Intergruppenvergleich zeigten sich bei all diesen Parametern keine Unterschiede (siehe Tabelle 4.19).

**Tabelle 4.19: Parameter des Glucosestoffwechsels während der 6-wöchigen Supplementation mit Quercetin bzw. Placebo<sup>1</sup>**

	Quercetin (n = 68)		Placebo (n = 68)	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende
Plasma-Glucose (mmol/L)	5,08 ± 0,68	5,11 ± 0,58	5,18 ± 0,63	5,13 ± 0,71
Serum-Insulin (pmol/L)	47,82 ± 33,62	46,60 ± 35,86	51,15 ± 38,75	46,39 ± 38,85
HOMA-IR-Index	1,57 ± 1,34	1,51 ± 1,32	1,72 ± 1,42	1,52 ± 1,41
HbA1c (%)	5,66 ± 0,43	5,68 ± 0,45	5,70 ± 0,42	5,66 ± 0,38

<sup>1</sup> Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.  
HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance.

## 4.2 Postprandiale Studie

### 4.2.1 Probanden-Charakteristika und Compliance

Die Charakteristika der Untergruppe, die an der postprandialen Studie teilgenommen hat ( $n = 22$ ), zum Zeitpunkt des Screenings sind in Tabelle 4.20 dargestellt. Gemäß der Einschlusskriterien waren alle Probanden übergewichtig ( $\text{BMI } 25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$ ) oder adipös ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), hatten eine viszerale Fettverteilung und waren Prähypertoniker oder Hypertoniker. Wie auch im gesamten Probandenkollektiv wiesen die Probanden erhöhte Nüchtern-Serumkonzentrationen der Triglyceride und/oder des hs-CRP auf.

Es zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede der Probanden-Charakteristika für die Parameter Körpergröße, Taillen- und Hüftumfang, WHR und Nüchtern-Konzentration des HDL-Cholesterols. Die Männer waren signifikant größer und hatten einen höheren Taillenumfang, dafür aber einen niedrigeren Hüftumfang als die Frauen. Daraus ergab sich eine höhere WHR für die Männer. Außerdem wiesen die Männer signifikant niedrigere HDL-Cholesterolkonzentrationen im Serum auf als die Frauen (siehe Tabelle 4.20).

**Tabelle 4.20: Probanden-Charakteristika und Blutparameter der Probanden, die an der postprandialen Studie teilgenommen haben, zum Zeitpunkt des Screenings<sup>1</sup>**

	<b>Gesamt (n = 22)</b>	<b>Frauen (n = 11)</b>	<b>Männer (n = 11)</b>
Alter (Jahre)	48,1 ± 10,9	47,7 ± 10,8	48,5 ± 11,5
Körpergröße (cm)	174,5 ± 8,2	169,6 ± 8,2	179,4 ± 4,5**
Körpergewicht (kg)	94,4 ± 15,1	91,3 ± 18,9	97,6 ± 9,9
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30,9 ± 3,6	31,5 ± 4,4	30,3 ± 2,7
Übergewichtig (%)	54,5	63,6	45,5
Adipös (%)	45,5	36,4	54,5
Taillenumfang (cm)	103,9 ± 8,3	99,8 ± 8,0	108,1 ± 6,6*
Hüftumfang (cm)	111,4 ± 9,2	115,9 ± 9,9	106,9 ± 5,6*
Waist-to-hip-ratio	0,94 ± 0,09	0,86 ± 0,04	1,01 ± 0,04***
Systolischer BD (mmHg)	144,0 ± 10,5	142,1 ± 11,7	145,9 ± 9,3
Diastolischer BD (mmHg)	93,0 ± 8,3	93,8 ± 8,4	92,2 ± 8,5
Herzfrequenz (Schläge/min)	73,8 ± 10,5	74,6 ± 9,0	73,1 ± 12,2
Serum-Triglyceride (mmol/L)	2,21 ± 1,03	1,92 ± 1,11	2,51 ± 0,91
Serum-Gesamtcholesterol (mmol/L)	5,63 ± 0,95	5,48 ± 1,14	5,77 ± 0,74
Serum-HDL-Cholesterol (mmol/L)	1,37 ± 0,27	1,49 ± 0,26	1,26 ± 0,23*
Serum-LDL-Cholesterol (mmol/L)	3,54 ± 0,82	3,41 ± 0,96	3,67 ± 0,66
Plasma-Glucose (mmol/L)	5,13 ± 0,39	5,00 ± 0,41	5,27 ± 0,32
Serum-Insulin (pmol/L)	80,4 ± 51,7	76,3 ± 29,9	83,7 ± 65,8
Serum-hs-CRP (mg/L)	2,82 ± 3,84	4,35 ± 5,03	1,29 ± 0,69

<sup>1</sup> Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

\* p ≤ 0,05; \*\* p ≤ 0,01; \*\*\* p ≤ 0,001 Vergleich: Frauen vs. Männer.

BD, Blutdruck; BMI, Body Mass Index; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein.

## 4.2.2 Einfluss der Supplementation auf die Plasma-Flavonolkonzentration

Die Plasmakonzentrationen von Quercetin, Isorhamnetin, Tamarixetin, Kaempferol und der Gesamtflavonole zeigten in der postprandialen Studie einen Unterschied in Abhängigkeit vom verabreichten Präparat (Quercetin vs. Placebo), aber keine Veränderung über die Zeit. Bei der Quercetinkonzentration und der Gesamtflavonolkonzentration im Plasma zeigten sich zudem eine Zeit x Präparat-Wechselwirkung (siehe Tabelle 4.21).

**Tabelle 4.21: Nüchtern und postprandiale Messungen von Plasma-Flavonolen in der postprandialen Studie<sup>1</sup> (n = 22)**

	nüchtern	2 h postprandial	4 h postprandial	ANOVA-RM p-Wert		
				Zeit	Präparat	Zeit x Präparat
<b>Plasma-Quercetin (nmol/L)</b>						
Quercetin	419,0 ± 191,4	477,9 ± 192,7	496,6 ± 183,2	0,695	< 0,0001	0,003
Placebo	43,4 ± 67,7	34,3 ± 24,5	30,0 ± 22,4			
<b>Plasma-Isorhamnetin (nmol/L)</b>						
Quercetin	33,6 ± 20,2	34,4 ± 16,8	34,3 ± 16,2	0,293	< 0,0001	0,148
Placebo	10,1 ± 8,0	8,7 ± 5,0	7,9 ± 5,4			
<b>Plasma-Tamarixetin (nmol/L)</b>						
Quercetin	20,6 ± 14,5	22,9 ± 13,1	21,6 ± 10,0	0,663	< 0,0001	0,236
Placebo	4,2 ± 4,1	3,0 ± 3,1	3,0 ± 3,2			
<b>Plasma-Kaempferol (nmol/L)</b>						
Quercetin	8,0 ± 2,9	8,6 ± 2,7	8,0 ± 3,4	0,715	0,001	0,325
Placebo	6,0 ± 2,9	5,2 ± 3,2	5,5 ± 2,5			
<b>Plasma-Gesamtflavonole (nmol/L)</b>						
Quercetin	481,3 ± 205,4	543,8 ± 202,4	560,5 ± 190,0	0,882	< 0,0001	0,002
Placebo	63,7 ± 46,1	51,3 ± 29,9	46,5 ± 27,1			

<sup>1</sup> Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.  
ANOVA-RM, repeated measures ANOVA; h, Stunden.

## 4.2.3 Einfluss der Supplementation auf den Praxis-Blutdruck und die Herzfrequenz

Der systolische und diastolische Praxis-Blutdruck sowie die Herzfrequenz zeigten eine signifikante Veränderung über die Zeit von nüchtern bis 2 h und 4 h postprandial. Dagegen zeigte sich kein signifikanter Effekt des Präparats (Quercetin bzw. Placebo) und auch keine Zeit x Präparat-Wechselwirkung (siehe Tabelle 4.22). Mit Hilfe von Bonferroni post hoc Analysen konnte gezeigt werden, dass ein signifikanter Anstieg im systolischen und diastolischen Blutdruck zwischen 2 h und 4 h postprandial ( $p = 0,028$  bzw.  $p = 0,005$ ) vorhanden war, jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Nüchtern-Messungen und 2 h oder 4 h postprandialen Messungen vorlagen. Die Herzfrequenz stieg von nüchtern zu 2 h postprandial zunächst an ( $p = 0,001$ ) und sank dann von 2 h zu 4 h postprandial wieder ab ( $p = 0,013$ ), jedoch nicht auf das Ausgangsniveau (nüchtern zu 4 h postprandial,  $p = 0,030$ ).

**Tabelle 4.22: Nüchtern und postprandiale Messungen von Blutdruck und Herzfrequenz in der postprandialen Studie<sup>1</sup> (n = 22)**

	nüchtern	2 h postprandial	4 h postprandial	ANOVA-RM p-Wert		
				Zeit	Präparat	Zeit x Präparat
<b>Praxis-BD systolisch (mmHg)</b>						
Quercetin	149,3 ± 20,4	148,9 ± 18,4	154,1 ± 20,4	0,036 <sup>b</sup>	0,121	0,653
Placebo	146,7 ± 20,3	146,4 ± 18,0	148,9 ± 18,2			
<b>Praxis-BD diastolisch (mmHg)</b>						
Quercetin	97,2 ± 9,8	94,9 ± 13,5	98,7 ± 10,8	0,019 <sup>b</sup>	0,495	0,618
Placebo	96,3 ± 12,5	95,0 ± 11,6	96,8 ± 11,7			
<b>Herzfrequenz (Schläge/Minute)</b>						
Quercetin	65,0 ± 8,3	70,2 ± 11,9	67,3 ± 9,6	<0,001 <sup>a,b,c</sup>	0,874	0,907
Placebo	64,9 ± 7,6	69,7 ± 11,9	67,3 ± 10,0			

<sup>1</sup> Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

<sup>a</sup> Bonferroni post hoc: signifikante Veränderung zwischen nüchtern und 2 h postprandial.

<sup>b</sup> Bonferroni post hoc: signifikante Veränderung zwischen 2 h und 4 h postprandial.

<sup>c</sup> Bonferroni post hoc: signifikante Veränderung zwischen nüchtern und 4 h postprandial.  
ANOVA-RM, repeated measures ANOVA; BD, Blutdruck; h, Stunden.

4.2.4 Einfluss der Supplementation auf die EndoPAT-Parameter

Die Parameter der EndoPAT-Messung (RHI, AI, AI@75bpm) zeigten eine Veränderung über die Zeit, wurden aber nicht beeinflusst von der Art des Präparats und es waren keine Wechselwirkungen zwischen Zeit x Präparat nachweisbar (siehe Tabelle 4.23).

Der RHI stieg von nüchtern zu 2 h postprandial an ( $p = 0,050$ ) und blieb dann bis 4 h postprandial auf diesem Niveau. Der Unterschied zwischen nüchtern und 4 h postprandial war nicht signifikant. Der AI und der AI@75bpm sanken von nüchtern zu 2 h postprandial ab ( $p < 0,0001$  für AI und  $p < 0,001$  für AI@75bpm) und stiegen dann von 2 h zu 4 h postprandial wieder an ( $p < 0,001$  für AI und  $p = 0,022$  für AI@75bpm). Der Unterschied zwischen nüchtern und 4 h postprandial war dagegen bei beiden Parametern nicht signifikant (siehe Tabelle 4.23).

**Tabelle 4.23: Nüchtern und postprandiale Messungen der Endothelfunktion mittels EndoPAT in der postprandialen Studie<sup>1</sup> (n = 22)**

	nüchtern	2 h postprandial	4 h postprandial	ANOVA-RM p-Wert		
				Zeit	Präparat	Zeit x Präparat
<b>RHI</b>						
Quercetin	1,90 ± 0,64	2,18 ± 0,52	2,17 ± 0,50	0,014 <sup>a</sup>	0,320	0,696
Placebo	1,87 ± 0,56	2,05 ± 0,59	2,03 ± 0,49			
<b>AI</b>						
Quercetin	18,9 ± 23,5	5,0 ± 15,4	13,8 ± 22,0	<0,0001 <sup>a,b</sup>	0,759	0,556
Placebo	17,9 ± 25,1	7,2 ± 24,0	14,1 ± 21,7			
<b>AI@75bpm</b>						
Quercetin	11,8 ± 22,3	0,4 ± 14,5	6,5 ± 21,0	<0,0001 <sup>a,b</sup>	0,618	0,427
Placebo	11,0 ± 23,3	3,3 ± 21,4	6,9 ± 19,5			

<sup>1</sup> Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

<sup>a</sup> Bonferroni post hoc: signifikante Veränderung zwischen nüchtern und 2 h postprandial.

<sup>b</sup> Bonferroni post hoc: signifikante Veränderung zwischen 2 h und 4 h postprandial.

AI, Augmentationsindex; AI@75bpm, Augmentationsindex genormt auf Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute; ANOVA-RM, repeated measures ANOVA; h, Stunden; RHI, reaktiver Hyperämie Index.

#### 4.2.5 Einfluss der Supplementation auf die Parameter der Inflammation und indirekten Parameter der endothelialen Funktion

Die Serumkonzentration des hs-CRP zeigte in der postprandialen Studie keine Veränderung in Abhängigkeit von den Faktoren Zeit und Präparat und der Zeit x Präparat-Wechselwirkung (siehe Tabelle 4.24).

Die Parameter Serum-ET-1, -sICAM-1, -sVCAM-1, -sE-Selektin, Plasma-ADMA und L-Arginin/ADMA zeigten Veränderungen über die Zeit, aber keinen Einfluss des Präparats und auch keine Zeit x Präparat-Wechselwirkungen (siehe Tabelle 4.24). Die Serum-ET-1-Konzentration sank von nüchtern nach 2 h postprandial ab ( $p < 0,0001$ ) und stieg dann wieder an ( $p < 0,0001$ ). Zwischen den Zeitpunkten nüchtern zu 4 h postprandial zeigte sich keine signifikante Veränderung. Die Konzentration des Serum-sICAM-1 sank von nüchtern über 2 h zu 4 h postprandial ab, wobei nur die Veränderungen zwischen nüchtern zu 4 h postprandial ( $p = 0,001$ ) und von 2 h zu 4 h postprandial ( $p = 0,004$ ) signifikant waren. Die Serum-sVCAM-1-Konzentration zeigte eine signifikante Senkung von nüchtern zu 2 h postprandial ( $p = 0,005$ ). Die Veränderung zwischen 2 h zu 4 h postprandial und von nüchtern zu 4 h postprandial war dagegen nicht signifikant. Die Serumkonzentration des sE-Selektins stieg von 2 h zu 4 h postprandial signifikant an ( $p = 0,002$ ). Dagegen waren zwischen den Messzeitpunkten nüchtern zu 2 h postprandial und nüchtern zu 4 h postprandial keine signifikanten Veränderungen zu sehen. Die Plasmakonzentration von ADMA sank und L-Arginin/ADMA stieg von nüchtern zu 2 h und 4 h postprandial, wobei nur die Veränderung zwischen nüchtern und 4 h postprandial signifikant war ( $p = 0,002$  bzw.  $p = 0,020$ ) (siehe Tabelle 4.24).

## Ergebnisse

**Tabelle 4.24: Nüchtern und postprandiale Messungen von Parametern der Inflammation und indirekten Parametern der endothelialen Funktion in der postprandialen Studie<sup>1</sup> (n = 22)**

	nüchtern	2 h postprandial	4 h postprandial	ANOVA-RM p-Wert		
				Zeit	Präparat	Zeit x Präparat
<b>Serum-hs-CRP (mg/L)</b>						
Quercetin	2,28 ± 2,40	2,43 ± 2,79	2,37 ± 2,57	0,736	0,093	0,469
Placebo	4,04 ± 5,45	4,00 ± 5,26	3,97 ± 5,32			
<b>Serum-Endothelin-1 (pg/mL)</b>						
Quercetin	2,15 ± 0,63	1,72 ± 0,56	2,07 ± 0,65	<0,0001 <sup>a,b</sup>	0,453	0,839
Placebo	2,20 ± 0,71	1,81 ± 0,66	2,12 ± 0,67			
<b>Serum-sICAM-1 (ng/mL)</b>						
Quercetin	209,6 ± 36,3	207,2 ± 37,6	204,7 ± 39,2	<0,0001 <sup>b,c</sup>	0,235	0,074
Placebo	218,7 ± 40,5	212,6 ± 39,0	204,9 ± 34,7			
<b>Serum-sVCAM-1 (ng/mL)</b>						
Quercetin	571,7 ± 131,6	535,5 ± 120,0	543,5 ± 112,0	0,005 <sup>a</sup>	0,176	0,377
Placebo	591,0 ± 137,1	575,5 ± 127,8	569,9 ± 126,8			
<b>Serum-sE-Selektin (ng/mL)</b>						
Quercetin	42,5 ± 14,6	42,2 ± 14,6	44,2 ± 16,2	0,007 <sup>b</sup>	0,864	0,174
Placebo	42,8 ± 15,5	42,3 ± 15,6	43,2 ± 16,1			
<b>Plasma-ADMA (µmol/L)</b>						
Quercetin	0,57 ± 0,14	0,52 ± 0,16	0,46 ± 0,06	0,008 <sup>c</sup>	0,820	0,483
Placebo	0,55 ± 0,17	0,51 ± 0,14	0,49 ± 0,20			
<b>L-Arginin/ADMA-Verhältnis</b>						
Quercetin	144,0 ± 47,0	162,1 ± 46,7	178,0 ± 54,4	0,020 <sup>c</sup>	0,451	0,298
Placebo	163,0 ± 63,6	171,1 ± 53,0	173,1 ± 65,5			

<sup>1</sup> Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

<sup>a</sup> Bonferroni post hoc: signifikante Veränderung zwischen nüchtern und 2 h postprandial.

<sup>b</sup> Bonferroni post hoc: signifikante Veränderung zwischen 2 h und 4 h postprandial.

<sup>c</sup> Bonferroni post hoc: signifikante Veränderung zwischen nüchtern und 4 h postprandial.

ADMA, asymmetrisches Dimethylarginin; ANOVA-RM, repeated measures ANOVA; h, Stunden; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; sE-Selektin, soluble endothelial Selektin; sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule-1; sVCAM-1, soluble vascular cell adhesion molecule-1.

#### 4.2.6 Einfluss der Supplementation auf die Parameter der antioxidativen Kapazität

Die Plasma-TEAC-Konzentration sank über die Zeit signifikant ab, die Plasmakonzentration von  $\alpha$ -Tocopherol stieg über die Zeit signifikant an und die Plasmakonzentrationen von Retinol und  $\beta$ -Carotin veränderten sich nicht über die Zeit. Die Parameter TEAC,  $\alpha$ -Tocopherol, Retinol und  $\beta$ -Carotin wurde nicht vom Präparat beeinflusst (siehe Tabelle 4.25).

**Tabelle 4.25: Nüchtern und postprandiale Messungen von TEAC,  $\beta$ -Carotin, Retinol und  $\alpha$ -Tocopherol im Plasma in der postprandialen Studie<sup>1</sup> (n = 22)**

	nüchtern	2 h postprandial	4 h postprandial	ANOVA-RM p-Wert		
				Zeit	Präparat	Zeit x Präparat
<b>Plasma-TEAC (mmol Trolox-Äquivalente/L)</b>						
Quercetin	1,50 ± 0,19	1,44 ± 0,18	1,38 ± 0,15	<0,0001 <sup>a,c</sup>	0,431	0,099
Placebo	1,47 ± 0,17	1,45 ± 0,17	1,44 ± 0,19			
<b>Plasma-<math>\alpha</math>-Tocopherol (<math>\mu</math>mol/L)</b>						
Quercetin	46,2 ± 11,2	44,9 ± 8,8	46,5 ± 8,8	0,004 <sup>b</sup>	0,623	0,562
Placebo	45,7 ± 10,1	45,4 ± 10,8	47,9 ± 12,5			
<b>Plasma-Retinol (<math>\mu</math>mol/L)</b>						
Quercetin	2,12 ± 0,58	2,15 ± 0,54	2,15 ± 0,47	0,388	0,494	0,666
Placebo	2,07 ± 0,77	2,08 ± 0,61	2,12 ± 0,75			
<b>Plasma-<math>\beta</math>-Carotin (<math>\mu</math>mol/L)</b>						
Quercetin	0,86 ± 0,55	0,86 ± 0,57	0,86 ± 0,56	0,912	0,837	0,578
Placebo	0,85 ± 0,66	0,86 ± 0,66	0,86 ± 0,64			

<sup>1</sup> Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

<sup>a</sup> Bonferroni post hoc: signifikante Veränderung zwischen nüchtern und 2 h postprandial.

<sup>b</sup> Bonferroni post hoc: signifikante Veränderung zwischen 2 h und 4 h postprandial.

<sup>c</sup> Bonferroni post hoc: signifikante Veränderung zwischen nüchtern und 4 h postprandial.

ANOVA-RM, repeated measures ANOVA; h, Stunden; TEAC, trolox equivalent antioxidant capacity.

Die Nüchtern-Konzentrationen von  $\alpha$ -Tocopherol, Retinol und  $\beta$ -Carotin im Plasma lagen bei allen Probanden innerhalb der Normalbereiche ( $\alpha$ -Tocopherol, 12 - 48  $\mu$ mol/L; Retinol, 0,7 - 2,8  $\mu$ mol/L,  $\beta$ -Carotin, 0,28 - 2,3  $\mu$ mol/L).

### 4.2.7 Einfluss der Supplementation auf die Parameter des Lipid- und Glucosestoffwechsels

Die Konzentration der Triglyceride, des Gesamt- und des HDL-Cholesterols im Serum, der Plasma-Glucose und des Serum-Insulins zeigte eine Veränderung über die Zeit (nüchtern über 2 h bis 4 h postprandial), aber keine Veränderung in Abhängigkeit vom Präparat und auch keine Zeit x Präparat-Wechselwirkungen (siehe Tabelle 4.26).

Die Serumkonzentration der Triglyceride stieg signifikant von nüchtern zu 4 h postprandial an (nüchtern zu 2 h postprandial  $p < 0,0001$ ; nüchtern zu 4 h postprandial  $p < 0,0001$ ; 2 h zu 4 h postprandial  $p = 0,006$ ). Das Gesamtcholesterol zeigte einen signifikanten Anstieg von nüchtern zu 2 h postprandial ( $p = 0,027$ ), wohingegen die Veränderung von 2 h bis 4 h postprandial nicht mehr signifikant war. Die HDL-Cholesterolkonzentration sank, wobei nur die Veränderung von nüchtern zu 4 h postprandial signifikant war ( $p = 0,042$ ). Die Konzentration des Serum-LDL-Cholesterols zeigte keine Veränderung in Abhängigkeit von den Faktoren Zeit, Präparat und Zeit x Präparat-Wechselwirkung (siehe Tabelle 4.26).

Die Glucosekonzentration im Plasma sank signifikant von nüchtern sowohl zu 2 h ( $p = 0,014$ ) als auch zu 4 h postprandial ( $p < 0,0001$ ) ab. Die Veränderung zwischen den Messzeitpunkten 2 h und 4 h postprandial war dagegen nicht signifikant. Die Konzentration des Serum-Insulins zeigte von nüchtern zu 2 h postprandial einen Anstieg ( $p < 0,0001$ ), sank aber von 2 h nach 4 h postprandial wieder ab ( $p < 0,0001$ ), jedoch nicht auf das Ausgangsniveau (nüchtern vs. 4 h postprandial  $p < 0,0001$ ) (siehe Tabelle 4.26).

## Ergebnisse

**Tabelle 4.26: Nüchtern und postprandiale Messungen der Parameter des Lipid- und Glucosestoffwechsels in der postprandialen Studie<sup>1</sup> (n = 22)**

	nüchtern	2 h postprandial	4 h postprandial	ANOVA-RM p-Wert		
				Zeit	Präparat	Zeit x Präparat
<b>Serum-Triglyceride (mmol/L)</b>						
Quercetin	1,91 ± 1,09	2,77 ± 1,30	3,26 ± 1,49	<0,0001 <sup>a,b,c</sup>	0,927	0,832
Placebo	1,94 ± 0,94	2,77 ± 1,36	3,18 ± 1,25			
<b>Serum-Gesamtcholesterol (mmol/L)</b>						
Quercetin	5,24 ± 0,79	5,36 ± 0,88	5,37 ± 0,86	0,027 <sup>a</sup>	0,641	0,884
Placebo	5,32 ± 0,80	5,42 ± 0,78	5,41 ± 0,83			
<b>Serum-HDL-Cholesterol (mmol/L)</b>						
Quercetin	1,34 ± 0,40	1,32 ± 0,37	1,28 ± 0,36	0,012 <sup>c</sup>	0,600	0,656
Placebo	1,32 ± 0,37	1,32 ± 0,38	1,25 ± 0,35			
<b>Serum-LDL-Cholesterol (mmol/L)</b>						
Quercetin	3,29 ± 0,71	3,33 ± 0,70	3,35 ± 0,72	0,394	0,777	0,765
Placebo	3,32 ± 0,68	3,37 ± 0,71	3,35 ± 0,70			
<b>Plasma-Glucose (mmol/L)</b>						
Quercetin	5,07 ± 0,47	4,43 ± 1,44	4,49 ± 0,45	0,004 <sup>a,c</sup>	0,892	0,628
Placebo	5,17 ± 0,46	4,36 ± 1,09	4,52 ± 0,48			
<b>Serum-Insulin (pmol/L)</b>						
Quercetin	58,9 ± 45,3	340,1 ± 339,6	114,6 ± 79,4	<0,0001 <sup>a,b,c</sup>	0,683	0,405
Placebo	53,5 ± 46,7	320,3 ± 282,8	136,9 ± 131,2			

<sup>1</sup> Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

<sup>a</sup> Bonferroni post hoc: signifikante Veränderung zwischen nüchtern und 2 h postprandial.

<sup>b</sup> Bonferroni post hoc: signifikante Veränderung zwischen 2 h und 4 h postprandial.

<sup>c</sup> Bonferroni post hoc: signifikante Veränderung zwischen nüchtern und 4 h postprandial.

ANOVA-RM, repeated measures ANOVA; h, Stunden.

## 5 Diskussion

Das Ziel dieser randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Humaninterventionsstudie im Crossover-Design war es, die Effekte einer 6-wöchigen Quercetinsupplementation auf den arteriellen Blutdruck, direkte und indirekte Marker der Endothelfunktion, den Lipid- und Glucosestoffwechsel, Parameter der Inflammation und des oxidativen Stresses sowie weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren systematisch an übergewichtigen Hypertonikern zu untersuchen. Des Weiteren wurde untersucht, ob ein erhöhter Quercetinversorgungsstatus am Ende der Interventionsphase zusammen mit einer Quercetinbolusgabe zu einer abgeschwächten postprandialen Stressreaktion als Antwort auf ein energiereiches Frühstück im Vergleich zu Placebo führt.

Als bedeutendstes Ergebnis zeigte sich, dass eine 6-wöchige Supplementation mit 163 mg Quercetin als supranutritive Dosis den systolischen Blutdruck und den MAD im 24-h-, Tages- und Nachtprofil und den Pulsdruck im 24-h- und Tagesprofil in der Untergruppe der Hypertoniker signifikant senken konnte. Im Gegensatz zu der dieser Arbeit zugrunde liegenden Hypothese ging die Verbesserung des Blutdruckprofils nicht einher mit einer Verbesserung der direkten und indirekten Marker der Endothelfunktion. Zudem zeigten sich keine Effekte von Quercetin auf die Parameter der Inflammation und des oxidativen Stresses sowie des Lipid- und Glucosestoffwechsels. Ein erhöhter Versorgungsstatus mit Quercetin zusammen mit einer Quercetinbolusgabe am Ende der Interventionsphase hatte zudem keinen Einfluss auf den postprandialen Metabolismus nach Aufnahme einer energiereichen Testmahlzeit im Vergleich zu Placebo.

## 5.1 Einfluss der Supplementation auf den Blutdruck

In der vorliegenden Studie konnte entgegen der Arbeitshypothese kein Effekt einer 6-wöchigen Quercetinsupplementation und der damit erreichten Plasma-Quercetinkonzentration von im Mittelwert  $462 \pm 260$  nmol/L auf den systolischen und diastolischen Praxis-Blutdruck im gesamten Probandenkollektiv aus übergewichtigen Prähypertonikern und Hypertonikern nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis ist zunächst überraschend, da in einigen anderen Interventionsstudien ein blutdrucksenkender Effekt gezeigt werden konnte (Edwards *et al.* 2007; Egert *et al.* 2009; Zahedi *et al.* 2013) (siehe Kapitel 1.4.4). Insbesondere unerwartet war, dass der bei Egert *et al.* (2009) gezeigte blutdrucksenkende Effekt von Quercetin trotz annähernd gleicher Studienbedingungen (wie z.B. ähnliches Probandenkollektiv, Quercetindosis, Supplementationdauer) in der eigenen Studie nicht reproduziert werden konnte. Um den blutdrucksenkenden Effekt reproduzieren zu können, wurde in der vorliegenden Studie die Probandenzahl über eine Fallzahlanalyse im Hinblick auf den blutdrucksenkenden Effekt auf die Systole berechnet (siehe Kapitel 3.1.2). Zudem wurden die Probanden sorgfältig im Hinblick auf das Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren (Prä- und Stadium 1-Hypertoniker mit viszeraler Fettverteilung, siehe Kapitel 3.1.1) ausgewählt, so dass ein ähnliches Probandenkollektiv wie bei Egert *et al.* (2009) in die Studie eingeschlossen wurde. Dennoch ist ein Effekt auf den systolischen Praxis-Blutdruck im gesamten Probandenkollektiv ausgeblieben.

In der Studie von Egert *et al.* (2009) konnte durch Supplementation mit 150 mg Quercetin pro Tag über 6 Wochen eine Plasma-Quercetinkonzentration von 269 nmol/L erreicht werden und der systolische Blutdruck um  $-2,6 \pm 9,1$  mmHg im gesamten Probandenkollektiv, bestehend aus übergewichtigen oder adipösen Probanden mit Charakteristika des Metabolischen Syndroms, gesenkt werden. In der Untergruppe der Prähypertoniker und Hypertoniker konnte der systolische Blutdruck dagegen um  $-2,9 \pm 9,5$  mmHg gesenkt werden. Bei Edwards *et al.* (2007) konnte ein blutdrucksenkender Effekt von 730 mg Quercetin pro Tag für 4 Wochen (Plasma-Quercetinkonzentration  $1419 \pm 189$  nmol/L) nur in der Untergruppe der Stadium 1-Hypertoniker und nicht bei den Prähypertonikern gezeigt werden: der systolische bzw. diastolische Blutdruck sank um  $-7 \pm 2$  mmHg bzw.  $-5 \pm 2$  mmHg und der MAD sank um  $-5 \pm 2$  mmHg. Die Daten aus den beiden genannten Studien deuten darauf hin, dass der blutdrucksenkende Effekt von der Höhe des Ausgangsblutdrucks der Probanden abhängig ist und erst ab einem bestimmten Schwellenwert auftritt. Damit übereinstimmend konnten Conquer *et al.* (1998) in einem gesunden normotonen Probandenkollektiv mit einer Supplementation von 1000 mg Quercetin pro Tag über 4 Wochen keinen Effekt auf den Praxis-Blutdruck zeigen. Für diese Studie liegen keine

Angaben zu der erreichten Quercetinkonzentration im Plasma nach Supplementation vor (siehe Kapitel 1.4.4). Da es keine Standardmethode für die Analytik der Plasma-Quercetinkonzentration gibt, sind die Daten zu den erreichten Plasmakonzentrationen in den unterschiedlichen Studien nur schwer zu vergleichen.

In der vorliegenden Studie wurde der Blutdruckeffekt auch in der Untergruppe der Hypertoniker im Vergleich zu den Prähypertonikern ausgewertet. Aber auch in der Untergruppe der Hypertoniker ließ sich wie im gesamten Probandenkollektiv keine Veränderung im Praxis-Blutdruck abbilden. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter, wenn auch schwacher Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Blutdrucksenkung (Systole) und dem Ausgangsblutdruck (Systole) im Praxis-Blutdruck ( $r = -0,285$ ,  $p = 0,019$ ) (siehe Kapitel 4.1.6.1). Es bleibt zudem unklar, warum die in anderen Humanstudien gezeigten blutdrucksenkenden Effekte auf den systolischen Praxis-Blutdruck nicht reproduziert werden konnten. Im Gegensatz dazu senkte Quercetin in der Auswertung des 24-h-Blutdruckprofils in der Untergruppe der Hypertoniker, nicht aber bei den Prähypertonikern, den systolischen Blutdruck und den MAD im 24-h-, Tages- und Nachtprofil und den Pulsdruck im 24-h- und Tagesprofil. Dabei zeigte sich allerdings nur für den systolischen 24-h-Blutdruck auch ein signifikanter Unterschied im Intergruppenvergleich. Zudem zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen dem Stadium der Hypertonie und dem verabreichten Präparat im Hinblick auf die Absenkung des systolischen 24-h- ( $p = 0,008$ ) und Tages-Blutdrucks ( $p = 0,024$ ), nicht aber für den Nacht-Blutdruck ( $p = 0,568$ ). Dies bestätigt die Aussage, dass ein gewisses Ausmaß an Hypertonie vorliegen muss, um eine blutdrucksenkende Wirkung von Quercetin zeigen zu können.

Bislang ist keine andere Humanstudie publiziert worden, in der der Effekt einer langfristigen Quercetinsupplementation auf das Langzeitblutdruckprofil untersucht wurde, so dass keine Ergebnisse aus anderen Studien zum Vergleich vorliegen. Dies ist eine bedeutende Limitation in der Interpretation des blutdrucksenkenden Effektes einer langfristigen Quercetinsupplementation aus der derzeitigen Studienlage (siehe Kapitel 1.4.4).

Wenige Studien wurden publiziert, die den Effekt anderer Flavonoide auf das Langzeitblutdruckprofil untersucht haben. Dabei zeigten sich keine konsistenten Ergebnisse. So konnten in einigen Studien Flavonoide aus schwarzem Tee (nicht genauer charakterisiert) in Normo- und Hypertonikern (Hodgson *et al.* 2013), Flavanole aus Kakao in Personen mit Prähypertonie oder Stadium 1-Hypertonie (Davison *et al.* 2010) und Isoflavone aus Rotklee in postmenopausalen Typ 2 Diabetikerinnen (Howes *et al.* 2003) das

Langzeitblutdruckprofil beeinflussen und blutdrucksenkend wirken. Dagegen blieb das Blutdruckprofil von menopausalen Frauen durch Supplementation von Isoflavonen (Wong *et al.* 2012) und in Hypertonikern durch Supplementation von Flavonoiden aus Traubenkernen (Ward *et al.* 2005) in anderen Studien unbeeinflusst. Ergebnisse aus Studien zum Einfluss anderer Flavonoide auf das Blutdruckprofil lassen sich jedoch nicht mit denen von Quercetin vergleichen, da diese Verbindungen eine andere Bioverfügbarkeit, einen anderen Metabolismus, eine andere Pharmakokinetik und ein anderes Wirkprofil als Quercetin aufweisen (Crozier *et al.* 2009; Manach *et al.* 2004; Williamson & Manach 2005).

Das Ausmaß der Blutdrucksenkung im 24-h-Blutdruckprofil (systolischer Blutdruck  $-3,6 \pm 8,2$  mmHg im 24-h-,  $-4,6 \pm 9,0$  mmHg im Tages- und  $-6,6 \pm 9,9$  mmHg im Nachtprofil) war vergleichbar mit den gezeigten Effekten auf den Praxis-Blutdruck in den Studien von Egert *et al.* (2009) und Edwards *et al.* (2007).

Der vorliegende Unterschied in den Ergebnissen zwischen der Auswertung des gesamten Probandenkollektivs und der Untergruppe der Hypertoniker weist darauf hin, dass ein bestimmtes Ausmaß an Hypertonie erreicht sein muss, um einen blutdrucksenkenden Effekt von Quercetin auslösen zu können. Bestätigt wird dies zudem über die Ergebnisse der Korrelationsanalyse. Demnach ist das Ausmaß der Senkung des systolischen Blutdrucks abhängig von dem Ausgangswert des systolischen Blutdrucks. Im Praxis-Blutdruck ( $r = -0,285$ ,  $p = 0,019$ ) ist dieser Zusammenhang weniger deutlich ausgeprägt als im Langzeitblutdruck (24-h-Blutdruck;  $r = -0,508$ ,  $p < 0,0001$ ) (siehe Kapitel 4.1.6.2).

Der blutdrucksenkende Effekt von Quercetin unterliegt im Probandenkollektiv der vorliegenden Studie einer hohen interindividuellen Variabilität. So zeigten nur 44% der Probanden eine Senkung des systolischen 24-h-Blutdrucks unter Quercetin und wurden als Responder eingestuft. Zusätzlich weist auch die Spanne der Senkung des systolischen Blutdrucks mit  $-1$  bis  $-31$  mmHg eine hohe Variabilität auf. Diese hohe Variabilität zeigte sich obwohl die Compliance der Kapseleinnahme mit  $98,2 \pm 2,6\%$  während der Quercetin-Intervention sehr hoch war. Die Compliance wurde durch den deutlichen Anstieg in der Quercetinkonzentration und der Konzentration der monomethylierten Derivate Isorhamnetin und Tamarixetin im Plasma bestätigt.

Die Veränderungen im Blutdruck waren nicht signifikant korreliert mit dem Ausmaß des Anstiegs der Plasmakonzentration von Quercetin (siehe Kapitel 4.1.6.2). Dies verdeutlicht, dass der blutdrucksenkende Effekt von Quercetin im Menschen nicht anhand der Quercetin-

Plasmakonzentrationen vorhersehbar ist. Zudem ist es nicht möglich eine minimale Plasma-Quercetinkonzentration oder Quercetindosis (zur Supplementation oder nutritiven Zufuhr) zu definieren, die notwendig ist, um eine bestimmte biologische Aktivität zu initiieren. Es ist wahrscheinlich, dass die Plasma-Quercetinkonzentration daher nicht die Konzentration am Wirkort von Quercetin, der bislang unklar ist, widerspiegelt (siehe Kapitel 1.3).

Die Varianz im blutdrucksenkenden Effekt von Quercetin ist vermutlich abhängig von der Art der Metabolite, die individuell im Rahmen der metabolischen Transformation (siehe Kapitel 1.3) des Quercetins gebildet werden. So können Unterschiede in der Wirkung von Quercetin wahrscheinlich auch auf ein individuelles Metabolitenprofil zurückgeführt werden (van Zanden *et al.* 2007). Die in der vorliegenden Arbeit gezeigten blutdrucksenkenden Effekte von Quercetin auf das 24-h-Blutdruckprofil von Hypertonikern und auch die in anderen Humanstudien gezeigten Effekte auf die Systole (-2,9 bis -8,8 mmHg) lagen in einer Größenordnung wie sie auch unter anderen evidenzbasierten, nicht-medikamentösen Maßnahmen zur Blutdrucksenkung erzielt werden konnten, wie z.B. eine Reduktion des Körpergewichts bei Übergewicht, regelmäßige körperliche Aktivität oder eine Reduktion der Kochsalzzufuhr (Appel *et al.* 2006).

Erklärungen für die Unterschiede im Effekt und Ausmaß der Blutdrucksenkung zwischen den Studien sind möglicherweise die in unterschiedlicher Höhe verabreichten Quercetindosierungen, die Dauer der Supplementation, der Genotyp der Probanden, die Fallzahl sowie das Vorhandensein bestimmter Probandencharakteristika. So liefern die Studien Hinweise darauf, dass der potenziell blutdrucksenkende Effekt von Quercetin vorwiegend bei Übergewichtigen und Personen mit erhöhten Blutdruckwerten zu beobachten ist. In der vorliegenden Arbeit zeigt die Korrelationsanalyse auch einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht bzw. dem BMI und dem Ausmaß der Senkung des systolischen 24-h-Blutdrucks ( $r = 0,257$ ,  $p = 0,036$  für das Körpergewicht bzw.  $r = 0,241$ ,  $p = 0,049$  für den BMI). Dabei besteht keine Korrelation zwischen dem Körpergewicht bzw. BMI und dem Ausgangsblutdruck (siehe Kapitel 4.1.6.2).

Egert *et al.* (2009) konnten zudem das Alter als wichtigen Einflussfaktor auf den blutdrucksenkenden Effekt von Quercetin identifizieren. So fiel das Ausmaß der Blutdrucksenkung in jüngeren Personen stärker aus. In der eigenen Arbeit zeigte sich aber kein Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Ausmaß der Senkung des systolischen 24-h-Blutdrucks ( $r = 0,110$ ;  $p = 0,375$ ) (siehe Kapitel 4.1.6.2). Die Arbeitsgruppe um Zahedi *et al.* (2013) konnte zeigen, dass die blutdrucksenkenden Effekte von Quercetin stärker

waren in Individuen mit hohen Konzentrationen der Parameter der Inflammation und des oxidativen Stresses. In der eigenen Untersuchung war das Ausmaß der Senkung des systolischen 24-h-Blutdrucks durch Quercetin aber unabhängig von den Ausgangskonzentrationen der Marker der Inflammation, der indirekten Parameter der endothelialen Funktion und der Marker des oxidativen Stresses (hs-CRP, ET-1, sE-Selektin, sVCAM-1, sICAM-1, ADMA, L-Arginin, L-Arginin/ADMA, oxLDL, ACE-Aktivität und Urinausscheidung von 8-iso-PGF<sub>2</sub>α/Kreatinin und 2,3-dinor-15-F<sub>2</sub>t-Isoprostan/Kreatinin, siehe Tabelle 4.17 in Kapitel 4.1.8). Zudem zeigte sich in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Veränderung des systolischen und diastolischen Praxis- und 24-h-Blutdrucks in der Untergruppe der Personen mit proinflammatorischem Grundzustand (siehe Kapitel 4.1.6.1 und 4.1.6.2).

Eine Senkung des systolischen Blutdrucks um -3,6 mmHg ist auf Bevölkerungsebene klinisch bedeutsam. Schon eine Reduktion des systolischen Blutdrucks um -2 mmHg ist auf Populationsebene verbunden mit einer Reduktion der Mortalität durch Schlaganfall um 10% und durch ischämische Herzerkrankungen oder andere vaskuläre Erkrankungen um 7% (Lewington *et al.* 2002).

Die Pathogenese der primären Hypertonie ist multifaktoriell. Potenzielle pathogenetische Faktoren der primären Hypertonie sind z.B. genetische Faktoren (Staessen *et al.* 2003), eine gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems (DeQuattro & Feng 2002), unter anderem durch andauernde psychische Belastungen (Kaplan & Nunes 2003) oder ein erhöhtes viszerales Fettgewebe (Grassi *et al.* 2004), renale Faktoren, wie z.B. die Regulation der Ausscheidung von Natrium und Wasser sowie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (Guyton & Coleman 1999; Kotanko 2006), Übergewicht (Sharma & Chetty 2005) und strukturelle Veränderungen der Blutgefäße und eine damit einhergehende verminderte Elastizität der Arterien (Folkow 1993; Nurnberger & Philipp 2006). Die Konstellation der Faktoren, die zur Hypertonie führen, ist individuell verschieden. Dies erklärt auch warum der Blutdruck bei medikamentöser Therapie bei mehr als zwei Drittel der Patienten mit einer Monotherapie mit nur einem Wirkstoff nicht kontrolliert werden kann. Stattdessen sind dafür in der Regel mehr als zwei antihypertensive Medikamente aus verschiedenen Wirkstoffklassen nötig (Black *et al.* 2003; Cushman *et al.* 2002; Dahlof *et al.* 2002; Hansson *et al.* 1998; Materson *et al.* 1993). Die verschiedenen individuell ausgeprägten Pathomechanismen, die die Entstehung einer primären Hypertonie bedingen, sind auch der Grund für die hohe Variabilität in dem blutdrucksenkenden Effekt von Quercetin. Zudem ist der Wirkort von Quercetin bislang unklar.

## 5.2 Einfluss der Supplementation auf die EndoPAT-Parameter und die indirekten Parameter der endothelialen Funktion

Die Arbeitshypothese der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie lautete, dass eine Verbesserung des Blutdruckprofils mit einer Verbesserung der Endothelfunktion, gemessen über EndoPAT-Parameter sowie über indirekte biochemische Marker, einhergeht. Die Grundlage für diese Hypothese basiert auf Ergebnissen verschiedener Human-, Tiermodell- und *in vitro*-Studien. So konnten Loke *et al.* (2008a) in gesunden Männern zeigen, dass eine Bolusgabe von 200 mg Quercetin die Quercetinkonzentration im Plasma, aber auch die NO-Metabolitenkonzentration erhöhte, während die ET-1-Konzentration sank. In Studien an Rattenmodellen der Hypertonie konnte gezeigt werden, dass Quercetin den Blutdruck senken und eine endotheliale Dysfunktion NO-abhängig abschwächen kann (Duarte *et al.* 2002; Galindo *et al.* 2012; Sanchez *et al.* 2006). Zudem zeigte sich in *in vitro* Studien, dass Quercetin die zelluläre Produktion von ET-1 (Ruef *et al.* 2001; Zhao *et al.* 1999) und endothelialen Adhäsionsmolekülen absenkte (Kleemann *et al.* 2011; Ying *et al.* 2009) (siehe Kapitel 1.4.4).

In der vorliegenden Studie zeigte sich kein Effekt der Quercetinsupplementation auf die gemessenen direkten und indirekten Marker der Endothelfunktion (RHI, AI, AI@75bpm, ET-1, sE-Selektin, sVCAM-1, ADMA und ACE-Aktivität) mit Ausnahme von sICAM-1. Die Konzentration des sICAM-1 wurde nach 6-wöchiger Supplementation mit Quercetin gesenkt. Dabei zeigte sich aber kein signifikanter Intergruppeneffekt. Diese Marker können daher in der vorliegenden Studie keinen Zusammenhang zwischen Quercetin und Blutdruck erklären. Jedoch kann es sein, dass aufgrund der nur moderaten Absenkung des systolischen Blutdrucks im Blutdruckprofil der Hypertoniker die eigene Studie nicht geeignet war, um bereits geringe Veränderungen in diesen Markern abzubilden.

Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Untergruppe, die schon mit einer endothelialen Dysfunktion in die Interventionsphase gestartet ist (siehe Kapitel 4.1.7) eine Verbesserung der Endothelfunktion, gekennzeichnet durch einen Anstieg des RHI nach Quercetinsupplementation. In dieser Untergruppe zeigte sich zudem trotz verbesserter Endothelfunktion keine Senkung des systolischen Praxis- und 24-h-Blutdrucks (siehe Kapitel 4.1.6.1 und 4.1.6.2). Es zeigte sich aber keine Korrelation zwischen dem RHI zu Beginn sowie der Veränderung des RHI durch Quercetinsupplementation mit dem systolischen 24-h-Blutdruck zu Beginn sowie der Veränderung des systolischen 24-h-Blutdrucks (siehe Tabellen 4.13 und 4.14 in Kapitel 4.1.7). Dies weist darauf hin, dass sich die Faktoren, die die Endothelfunktion regulieren, zumindest zum Teil von denen unterscheiden, die den

Blutdruck regulieren. Auch die anderen indirekten Marker der endothelialen Funktion korrelierten zu Beginn der Interventionsphasen nicht mit der Veränderung des systolischen 24-h-Blutdrucks, was dies bestätigt (siehe Tabelle 4.17 in Kapitel 4.1.8).

In Übereinstimmung mit der vorliegenden Studie zeigten Larson *et al.* (2012a) in einer Humanstudie, dass die Bolusgabe von 1095 mg Quercetin zu geringeren systolischen und diastolischen Blutdruckwerten in der Quercetin- verglichen mit der Placebogruppe führte, dies aber nicht mit einer Veränderung der Plasma-ACE-Aktivität, der Konzentration der NO-Metaboliten, des ET-1 und des ET-1/NO-Metaboliten-Verhältnisses sowie der FMD einher ging. Auch Pfeuffer *et al.* (2013) konnten in ihrer Humanstudie durch 8-wöchige Supplementation mit 150 mg Quercetin pro Tag keine Veränderung der Endothelfunktion, gemessen über EndoPAT, zeigen. Auch die gemessenen indirekten Parameter der Endothelfunktion, die endothelialen Adhäsionsmoleküle sE-Selektin, sICAM-1 und sVCAM-1, wurden durch die Quercetinsupplementation nicht verändert.

Ein diskutierter Mechanismus, über den Quercetin den Blutdruck möglicherweise senken kann, ist eine herabgesetzte ACE-Aktivität (siehe Kapitel 1.4.4.3). Grundlage für diese Hypothese bildeten experimentelle Studien, die zeigten, dass Quercetin ACE *in vitro* inhibieren (Loizzo *et al.* 2007) und zu einer herabgesetzten ACE-Aktivität in Ratten führen kann (Hackl *et al.* 2002; Mackraj *et al.* 2008). Mackraj *et al.* (2008) haben den antihypertensiven Langzeiteffekt von Captopril, einem ACE-Inhibitor, mit dem von Quercetin in Salz-sensitiven Dahl-Ratten verglichen, die täglich Injektionen mit Captopril, Quercetin oder der Kontrolle ohne Wirkstoff verabreicht bekommen haben. Während der Blutdruck in mit der Kontrollinjektion behandelten Ratten anstieg, wurde der Blutdruck verglichen mit der Baseline in der Quercetin- und Captopril-Gruppe signifikant gesenkt. Die Absenkung des Blutdrucks zeigte sich zusammen mit der Downregulation des Angiotensin I-Rezeptors in der Niere, einem erhöhten Urinvolumen und einer erhöhten Natriumausscheidung im Urin. Auch Häckl *et al.* (2002) konnten zeigen, dass Quercetin im Rattenmodell einen durch Angiotensin I induzierten Blutdruckanstieg in vergleichbarem Ausmaß wie der ACE-Hemmer Captopril abschwächen konnte. Daraus wurde die Vermutung abgeleitet, dass Quercetin in Ratten möglicherweise wirken kann wie ein ACE-Hemmer. Diese Daten geben Hinweise auf potenzielle Mechanismen für den langfristigen blutdrucksenkenden Effekt von Quercetin (Larson *et al.* 2012b). In der eigenen Untersuchung konnte jedoch, trotz einer Senkung des 24-h-Blutdrucks in der Untergruppe der Hypertoniker, keine Senkung der Plasma-ACE-Aktivität sowohl im gesamten Probandenkollektiv als auch in Hypertonikern nachgewiesen werden. Ergebnisse aus der eigenen Arbeit stimmen überein mit den von Larson *et al.*

(2012a) publizierten Ergebnissen. Die Arbeitsgruppe zeigte, dass eine Quercetinbolusgabe zwar zu einer Reduktion des Blutdrucks von Hypertonikern führte, dies jedoch nicht mit einer herabgesetzten ACE-Aktivität einherging.

In der Untergruppe der Hypertoniker, die im 24-h-Blutdruckprofil auf Quercetin mit einer im Intergruppenvergleich signifikanten Senkung der Systole reagiert haben, zeigte sich ein signifikanter Anstieg der L-Arginin-Konzentration und des L-Arginin/ADMA-Verhältnisses im Plasma unter Quercetin, jedoch nicht unter Placebo. Im Intergruppenvergleich zeigte sich jedoch keine Veränderung. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation der L-Arginin- und Plasma-Quercetinkonzentration am Ende der Quercetinsupplementation (siehe Kapitel 4.1.8). Der Anstieg der L-Arginin-Konzentration im Plasma könnte zu einer verstärkten Produktion von NO geführt haben, was in der Folge vasodilatierend und somit blutdrucksenkend gewirkt haben kann. Dadurch wäre die Blutdrucksenkung unter Quercetin in der Untergruppe der Hypertoniker, zumindest zu einem gewissen Anteil, erklärbar. Ob aber tatsächlich mehr NO produziert wurde, lässt sich nur vermuten. Aufgrund der sehr geringen NO-Konzentration im Plasma und der geringen Halbwertszeit kann NO nicht valide bestimmt werden (Stamler *et al.* 1992b). Stattdessen eignen sich NO-Metabolite wie S-Nitrosothiole, Nitrat und Nitrit als valide Messgrößen für den NO-Status (Bryan & Grisham 2007; Stamler *et al.* 1992a), welche in nachfolgenden Studien zur Erforschung der Wirkmechanismen von Quercetin auf den Blutdruck mit erfasst werden sollten. In einer Studie von Loke *et al.* (2008a) konnte durch Bolusgabe von 200 mg Quercetin ein Anstieg der S-Nitrosothiole, des Nitrits und des Nitrats im Plasma von gesunden Männern gemessen werden. Gleichzeitig wurde die Plasmakonzentration von ET-1 gesenkt. Die Autoren nehmen an, dass Quercetin die NO-Produktion durch eine Erhöhung der eNOS-Aktivität erhöhen kann (Benito *et al.* 2002; Sanchez *et al.* 2006) oder durch eine erhöhte Verfügbarkeit von endotheliale NO (Machha *et al.* 2007) (siehe Kapitel 1.4.4.2). Auch in experimentellen Tierstudien an isolierten Rattenarterien wurde gezeigt, dass Flavonoide, darunter auch Quercetin, die Endothelfunktion durch Effekte auf intrazelluläre Signalwege, die die NO-Produktion beeinflussen, vermitteln (Larson *et al.* 2012b).

Die anderen Parameter der Endothelfunktion (RHI, AI, AI@75bpm, ET-1, ACE-Aktivität, ADMA, sVCAM-1 und sE-Selektin) wurden auch in der Untergruppe der Hypertoniker nicht verändert (siehe Kapitel 4.1.7 und 4.1.8). Die Serum-sICAM-1-Konzentration sank auch in dieser Untergruppe, aber sowohl unter Quercetin als auch unter Placebo, so dass der Effekt der abgesenkten sICAM-1-Konzentration im gesamten Probandenkollektiv nicht überbewertet werden sollte.

Verschiedene Studienergebnisse weisen darauf hin, dass Quercetin möglicherweise die ET-1-Konzentration senken kann (siehe Kapitel 1.4.4.2). So konnte Quercetin in *in vitro* Studien die zelluläre ET-1 Produktion (Zhao & Gu 1996) und Genexpression (Nicholson *et al.* 2008) senken. In der eigenen Untersuchung konnte die ET-1-Konzentration durch Quercetin aber nicht beeinflusst werden und steht damit in Übereinstimmung mit einer Humanstudie von Larson *et al.* (2012a), in der die ET-1-Konzentration durch eine Quercetinbolusgabe nicht verändert werden konnte.

Die ET-1-Konzentration ist mit einem Anstieg des oxidativen Stresses und einer endothelialen Dysfunktion im Menschen assoziiert. ET-1 stimuliert die Superoxid-Produktion und die Vasokonstriktion in der Rattenaorta, möglicherweise durch eine Aktivierung der NADPH-Oxidase und durch Entkopplung der NOS, welche dann statt NO vermehrt Superoxid produziert (Loomis *et al.* 2005). Zudem kann ET-1 die NO-Verfügbarkeit durch Einwirkung in die Expression und Aktivität der eNOS reduzieren (Ramzy *et al.* 2006), was darauf hindeutet, dass abnehmende ET-1-Konzentrationen zusammen mit einer erhöhten NO-Verfügbarkeit vorkommen. Es wurde zudem beschrieben, dass NO die ET-1-Produktion durch eine Suppression von NF- $\kappa$ B inhibieren kann, so dass es scheinbar eine inverse Relation zwischen NO und ET-1 gibt (Ohkita *et al.* 2002) (siehe Kapitel 1.4.4.2). In der eigenen Studie war die ET-1-Konzentration aber unverändert, auch in der Untergruppe der Hypertoniker, in der die L-Arginin-Konzentration anstieg, was wiederum vermuten lässt, dass die NO-Produktion durch die erhöhte Konzentration an L-Arginin nicht angestiegen ist.

### 5.3 Einfluss der Supplementation auf die Parameter der Inflammation und Oxidation

In Übereinstimmung mit früheren Humanstudien (Edwards *et al.* 2007; Egert *et al.* 2008; Pfeuffer *et al.* 2013) konnten in der vorliegenden Arbeit keine Veränderungen von Biomarkern der *in vivo* Lipidperoxidation (Plasma-oxLDL und Urinausscheidung von Isoprostanen) durch Quercetinsupplementation gefunden werden. Dies kann möglicherweise auf einen ausreichenden antioxidativen Abwehrstatus der Probanden zurückgeführt werden. Die Auswertung der 3-Tages-Ernährungsprotokolle hat gezeigt, dass alle Probanden ausreichende Mengen an Antioxidantien (z.B. Vitamin E, Vitamin C und  $\beta$ -Carotin) über die Nahrung aufgenommen haben (siehe Kapitel 4.1.3). Zudem waren die Probanden Nichtraucher und nur moderat sportlich aktiv.

Edwards *et al.* (2007) konnten nach Supplementation von 730 mg Quercetin über 4 Wochen keine Veränderung der antioxidativen Kapazität des Plasmas, gemessen über FRAP, und des oxidativen Stresses, gemessen über die Urinausscheidung von 8-iso-PGF<sub>2</sub> $\alpha$ , nachweisen. Die Forschergruppe diskutierte, dass das Fehlen eines antioxidativen Effektes vermutlich nicht aufgrund einer zu geringen Quercetindosis (730 mg/Tag = ~8,5 mg/kg Körpergewicht) zu erklären ist, denn diese war vergleichbar mit den Dosierungen aus Tierstudien, in denen antioxidative Effekte nachgewiesen werden konnten (~10 mg/kg Körpergewicht) (Carlstrom *et al.* 2007; Duarte *et al.* 2001b; 2002) (siehe Kapitel 1.4.4.1). In der Studie wurden die unterschiedlichen Effekte mit speziesabhängigen Unterschieden im Metabolismus erklärt. Im Gegensatz dazu wurde in der vorliegenden Studie aber eine deutlich geringere Quercetindosis (163 mg/Tag = ~1,73 mg/kg Körpergewicht) verabreicht, so dass neben speziesabhängigen Unterschieden im Metabolismus von Quercetin (Nagermodelle vs. Humanstudie) zudem auch die niedrigere Dosis eine Rolle gespielt haben wird. Pfeuffer *et al.* (2013) konnten in ihrer Humanstudie keinen Effekt einer Quercetinsupplementation auf die oxLDL-Konzentration und Urinausscheidung von 8-iso-PGF<sub>2</sub> $\alpha$  nachweisen. Shanely *et al.* (2010) konnten in einer Humanstudie durch 12-wöchige Quercetinsupplementation (zusammen mit Vitamin C) keine Veränderung des oxidativen Stresses im Plasma (gemessen über Plasma-F<sub>2</sub>-Isoprostane, oxLDL, Glutathion) und der antioxidativen Kapazität (gemessen über FRAP, ORAC) feststellen. Auch bei Loke *et al.* (2008a) zeigte sich unter Quercetinsupplementation kein Einfluss auf die Plasmakonzentration und Urinausscheidung von F<sub>2</sub>-Isoprostanen bei Gesunden. In einer weiteren Studie konnte durch Zwiebelverzehr zwar die Quercetinkonzentration im Plasma gesteigert, jedoch die F<sub>2</sub>-Isoprostankonzentration im Plasma nicht beeinflusst werden (O'Reilly *et al.* 2001). Castilla *et al.* (2006) konnten zeigen, dass durch Konsum eines quercetinreichen roten Traubensaftes die antioxidative Kapazität (gemessen über TEAC) im

Plasma anstieg und die Plasma-oxLDL-Konzentration der Probanden (Gesunde sowie Hämodialysepatienten) absank. Egert *et al.* konnten in einer Studie eine Senkung der oxLDL-Konzentration unter Quercetin, die signifikant zu Placebo war, nachweisen (2009), in einer weiteren Studie jedoch nicht (2008). Es zeigte sich dabei kein Effekt auf die antioxidative Kapazität des Plasmas, gemessen über ORAC und FRAP. Zern *et al.* (2005) fanden heraus, dass eine Supplementation mit quercetinhaltigem Traubenpulver in pre- und postmenopausalen Frauen den oxidativen Stress, gemessen über die Urinausscheidung von F2-Isoprostanen, signifikant senken konnte. Ruel *et al.* (2005) konnten eine signifikante Senkung der oxLDL-Konzentration im Plasma bei Übergewichtigen durch Supplementation mit flavonoidreichem Cranberrysaft, der Quercetin beinhaltet, zeigen.

Trotz vieler Ergebnisse aus *in vitro* Modellen und experimentellen Tierstudien (Duarte *et al.* 2001b; 2002; Jalili *et al.* 2006; Jeong *et al.* 2012; Yamamoto & Oue 2006), in denen Quercetin den antioxidativen Status verbessern konnte, wurde in Humanstudien somit keine überzeugende Evidenz dafür gefunden, dass Quercetin den antioxidativen Status (gemessen über ORAC und FRAP im Plasma) von Hypertonikern verbessern kann (Edwards *et al.* 2007; Egert *et al.* 2009).

Ergebnisse aus *in vitro* Studien sind mit Vorsicht zu interpretieren, denn in *in vitro* Experimenten werden überwiegend die nativen, unmodifizierten Formen der Flavonoide, die in der Nahrung vorkommen, verwendet und nicht die Metabolite, die nach metabolischer Transformation nach der Absorption *in vivo* gefunden werden (Loke *et al.* 2008a) (siehe Kapitel 1.3). Die strukturelle Modifikation von Flavonoiden wie Quercetin durch metabolische Transformation hat vermutlich einen entscheidenden Effekt auf die biologische Aktivität der Moleküle (Loke *et al.* 2008b). So haben z.B. Flavonoid-Metabolite, die eine 3'-O-Methylgruppe aufweisen, eine erhöhte Aktivität als Inhibitor der NADPH-Oxidase (Steffen *et al.* 2008). Zudem sind die Plasmakonzentrationen im Menschen geringer als die Konzentrationen in *in vitro* Studien. Denn während die Plasma-Quercetinkonzentrationen im Menschen unter Supplementation zwar bis in den unteren mikromolaren Bereich ansteigen können (Edwards *et al.* 2007; Egert *et al.* 2008; 2009), werden in *in vitro* Studien dagegen Konzentrationen von z.B. 30 - 50 µmol/L eingesetzt (Boots *et al.* 2008b; Nair *et al.* 2006; Zhao & Gu 1996).

Im Gegensatz zu früheren *in vitro* (Boots *et al.* 2008b; Nair *et al.* 2006) und *in vivo* Ergebnissen aus Tiermodellen (Boesch-Saadatmandi *et al.* 2012; Kleemann *et al.* 2011; Mahmoud *et al.* 2013; Rivera *et al.* 2008), die einen antiinflammatorischen Effekt von

Quercetin gezeigt haben, hatte die 6-wöchige Quercetinsupplementation keinen Effekt auf die Serumkonzentration des hs-CRP in der eigenen Studie. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit konnten Zahedi *et al.* (2013) durch Quercetinsupplementation keinen sich von Placebo unterscheidenden Effekt auf Inflammationsmarker (TNF- $\alpha$ , IL-6 und CRP) sehen. Auch Egert *et al.* (2008; 2009) konnten keinen Effekt von Quercetin im Vergleich zu Placebo auf TNF- $\alpha$  und CRP nachweisen. Zern *et al.* (2005) fanden zudem heraus, dass durch Supplementation mit quercetinhaltigem Traubenpulver in pre- und postmenopausalen Frauen die TNF- $\alpha$ -Konzentrationen im Plasma sanken. Pfeuffer *et al.* (2013) konnten einen Anstieg der TNF- $\alpha$ -Konzentration durch Quercetin nachweisen, jedoch keine Veränderung des hs-CRP-Spiegels.

Experimentelle Studien (*ex vivo*, *in vitro* und Tierstudien an Mäusen) zeigten einen antiinflammatorischen Effekt von Quercetin bei hohen Quercetinkonzentrationen im Plasma ( $> 1\mu\text{mol/L}$ ) (Boesch-Saadatmandi *et al.* 2009; Boots *et al.* 2008b; Nair *et al.* 2006) bzw. unter einer hohen supranutritiven Dosierung, z.B. von 10 mg/kg Körpergewicht in Ratten (Rivera *et al.* 2008). Vermutlich hat die bei uns eingesetzte Quercetindosis von 163 mg/Tag ( $\sim 1,73$  mg/kg Körpergewicht) und die damit erzielte durchschnittliche Quercetin-Plasmakonzentration von  $\sim 0,5\mu\text{mol/L}$  nicht ausgereicht, um signifikante antiinflammatorische Effekte auszulösen.

Die unterschiedlichen Effekte aus *in vitro*, Tier- und Humanstudien können zum Teil erklärt werden durch die verschiedene Dauer und Menge der Quercetinsupplementation. Zudem konnte in der vorliegenden Studie durch den nur geringen inflammatorischen Status der Probanden ein potenzieller antiinflammatorischer Effekt von Quercetin nicht ausgelöst werden. Des Weiteren sind spezies-spezifische physiologische Unterschiede mitverantwortlich für unterschiedliche Wirkungen von Quercetin.

Auch in der Untergruppe der Hypertoniker, die in der Gesamtphase des 24-h-Blutdrucks auf Quercetin mit einer signifikanten Senkung des systolischen Blutdrucks (auch im Intergruppenvergleich) reagiert haben, zeigte sich keine Veränderung der oxLDL- und hs-CRP-Konzentrationen sowohl unter Quercetin als auch unter Placebo (siehe Kapitel 4.1.8). Der blutdrucksenkende Effekt von Quercetin bei Hypertonikern kann somit nicht über eine Verbesserung der in der vorliegenden Studie gemessenen Marker der Oxidation und Inflammation erklärt werden.

#### **5.4 Einfluss der Supplementation auf die Parameter des Lipid- und Glucosestoffwechsels**

In der vorliegenden Studie zeigte eine 6-wöchige Supplementation mit Quercetin keinen Einfluss auf die Serumkonzentrationen des Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterols, der Triglyceride und der Apolipoproteine B und A1 im nüchternen Zustand.

In einer Querschnittsstudie konnte gezeigt werden, dass die Quercetinzufuhr verglichen mit der Zufuhr an anderen Flavonoiden invers assoziiert ist mit der LDL-Cholesterolkonzentration (Arai *et al.* 2000) (siehe Kapitel 1.4.5). Ergebnisse aus klinischen Humaninterventionsstudien und experimentellen Tierstudien zum Einfluss von Quercetin auf das Lipidprofil bleiben dagegen widersprüchlich (siehe Kapitel 1.4.5). Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung stimmen überein mit einigen Humanstudien, in denen eine Supplementation mit Quercetin (Conquer *et al.* 1998; Edwards *et al.* 2007; Egert *et al.* 2008; Zahedi *et al.* 2013) oder der Verzehr von flavonolreichen Sanddornbeeren (Larmo *et al.* 2009) zu keiner Veränderung des Lipidprofils geführt haben. In anderen Humanstudien konnte dagegen eine Senkung (Egert *et al.* 2009; 2010) oder aber ein Anstieg (Pfeuffer *et al.* 2013) der HDL-Cholesterolkonzentration nach Quercetinsupplementation gezeigt werden.

Lee *et al.* (2011) konnten dagegen zeigen, dass eine Supplementation mit 100 mg Quercetin zusammen mit 128 mg anderer Flavonoide pro Tag über 10 Wochen die Nüchtern-Serumkonzentrationen des Gesamt- und LDL-Cholesterols in männlichen Rauchern signifikant reduzierte und die des HDL-Cholesterols signifikant erhöhte. Die HDL-Cholesterolkonzentration wurde aber auch in der Placebogruppe erhöht, jedoch signifikant geringer als unter Placebo. Die Triglyceridkonzentrationen blieben aber unverändert. In einer weiteren Studie konnte die Supplementation von quercetinreichem roten Traubensaft die Konzentration des Gesamt- und LDL-Cholesterols sowie des Apolipoproteins B senken und die des HDL-Cholesterols und des Apolipoproteins A1 erhöhen (Castilla *et al.* 2006). Zern *et al.* (2005) konnten zeigen, dass durch 4-wöchige Verabreichung von lyophilisiertem Traubepulver, das Quercetin aber auch Flavane, Anthocyanine, Myricetin, Kaempferol und Resveratrol enthielt, die LDL-Cholesterol- und Triglyceridkonzentration gesenkt werden konnte, wobei die Gesamt- und HDL-Cholesterolkonzentration unverändert blieb.

Auffällig ist, dass in fast allen Humanstudien, die einen positiven Effekt auf das Lipidprofil gezeigt haben, Quercetin nicht als alleinige Intervention, sondern in Kombination mit anderen Flavonoiden verabreicht wurde. Wenn Quercetin isoliert verabreicht wurde, zeigte sich nur in einem Fall (Pfeuffer *et al.* 2013) eine Verbesserung des Lipidprofils, und zwar ein Anstieg der

HDL-Cholesterolkonzentration, wogegen in zwei anderen Studien eine Senkung der HDL-Cholesterolkonzentration gezeigt wurde (Egert *et al.* 2009; 2010).

Weitere Erklärungsansätze für die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse sind möglicherweise die unterschiedliche Dauer, Menge und Art der Quercetinsupplementation, die Charakteristika der Studienteilnehmer sowie Lebensstil- und genetische Faktoren. Dennoch ist es überraschend, dass in den Humanstudien teilweise keine Effekte auf den Lipidmetabolismus gezeigt werden konnten, wobei in Tiermodellstudien meist ein Effekt sichtbar ist (Glasser *et al.* 2002; Gnoni *et al.* 2009; Igarashi & Ohmuma 1995; Juzwiak *et al.* 2005; Yugarani *et al.* 1992). So zeigten experimentelle Studien an Rattenleberzellen, dass Quercetin in hohen Konzentrationen (z.B. 25  $\mu\text{mol/L}$ ) am Lipidstoffwechsel beteiligt sein kann, durch Reduktion der Synthese von Fettsäuren, Triglyceriden und Cholesterol in der Leber (Glasser *et al.* 2002; Gnoni *et al.* 2009). In Tierstudien war ein Effekt von Quercetin auf den Lipidstatus nur unter sehr hohen Dosierungen zu erkennen (Juzwiak *et al.* 2005).

Im Bereich des Lipidstoffwechsels ist die Übertragbarkeit von Tier- auf Humanstudien, bedingt durch grundlegende Unterschiede im Lipidstoffwechsel (z.B. hinsichtlich des Ortes der Fettsäurensynthese und des Lipidtransports innerhalb des Organismus), generell schwierig. Nagetiere transportieren im Gegensatz zum Menschen den Großteil des Cholesterols im HDL anstatt im LDL. Dies macht Nagetiere zu keinem guten Modell für den Lipidmetabolismus des Menschen (Bergen & Mersmann 2005). Dagegen sind andere Prozesse im Lipidstoffwechsel von Nagern denen des Menschen wiederum sehr ähnlich. So ist z.B. im Menschen wie auch in Nagern die Leber der dominierende Ort der Fettsäurensynthese. Dies macht den Lipidstoffwechsel in dieser Hinsicht vergleichbarer zwischen Nagern und Mensch, im Gegensatz zu anderen Spezies, wie z.B. dem Schwein, in dem die Fettsäurensynthese vorwiegend im Fettgewebe abläuft (Bergen & Mersmann 2005; Hillgartner *et al.* 1995; Mersmann *et al.* 1973; Sul & Wang 1998).

Auf Basis von Ergebnissen aus Tierstudien werden verschiedene plausible Stoffwechselwege diskutiert, in welcher Art und Weise Quercetin den Lipidstoffwechsel beeinflussen kann. Quercetin kann die fäkale Ausscheidung von Cholesterol und Gallensäuren in Ratten erhöhen, so dass die Serum-Cholesterolspiegel und die Gesamtcholesterolkonzentrationen in der Leber sinken (Igarashi & Ohmuma 1995). Quercetinglucoside können zudem die Konzentrationen des Gesamtcholesterols, der Triglyceride und der Gesamtfettsäuren im Plasma und den Aorten von Ratten, die eine cholesterolreiche Diät gefüttert bekamen, reduzieren (Kamada *et al.* 2005). In weiteren

experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass Quercetin kardioprotektiv wirkt, indem es die *de novo* Fettsäuren- und Triglyceridsynthese reduzieren kann, was in einer herabgesetzten VLDL-Triglyceridsynthese in Hepatozyten von Ratten resultiert (Gnoni *et al.* 2009). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Quercetin einen Einfluss auf den Lipidstoffwechsel in Nagermodellen durch eine Reduktion der Fettsäurensynthese und durch eine Inhibierung der Cholesterol-Biosynthese haben kann (Glasser *et al.* 2002; Odbayar *et al.* 2006).

In Übereinstimmung mit früheren Humanstudien (Castilla *et al.* 2006; Edwards *et al.* 2007; Egert *et al.* 2009; 2010; Pfeuffer *et al.* 2013; Zern *et al.* 2005) zeigte die Quercetinsupplementation in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die Nüchtern-Konzentrationen der Plasma-Glucose, des Serum-Insulins, des HOMA-IR und HbA1c. Im Gegensatz dazu zeigten Lee *et al.* (2011) eine leichte Absenkung (-3,9%) in der Nüchtern-Glucosekonzentration im Serum von männlichen Rauchern nach 10-wöchiger Supplementation mit 100 mg Quercetin zusammen mit 128 mg anderen Flavonoiden pro Tag. Auffällig ist auch hier, dass in der Humanstudie, die einen Effekt auf die Glucosekonzentration gezeigt hat, Quercetin nicht als alleinige Intervention verabreicht wurde, sondern in Kombination mit anderen Flavonoiden. Wenn Quercetin alleine verabreicht wurde, zeigten sich keine Effekte.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stehen im Gegensatz zu experimentellen Studien, die einen antidiabetischen Effekt von hohen Quercetindosen ( $\geq 10$  mg/kg Körpergewicht) im Tiermodell aufgezeigt haben (z.B. in adipösen Zucker-Ratten) (Jeong *et al.* 2012; Kobori *et al.* 2011; Rivera *et al.* 2008) (siehe Kapitel 1.4.5). In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass Quercetin vor dem Verlust an  $\beta$ -Zell-Masse schützen kann und die Symptome eines Streptozotocin-induzierten Diabetes mellitus durch eine Senkung des oxidativen Stresses verbessern kann (Coskun *et al.* 2005; Oberley 1988). Auch in adipösen Zucker-Ratten, einem Tiermodell für das Metabolische Syndrom, konnte ein glucosesenkender Effekt von hohen Quercetindosen gezeigt werden (Rivera *et al.* 2008). Die Mechanismen, über die Quercetin möglicherweise einen antidiabetischen Effekt ausüben kann, sind noch nicht verstanden, diskutiert wird aber, dass dabei die antioxidativen Eigenschaften von Quercetin involviert sind (Lee *et al.* 2011).

Möglicherweise ist die verabreichte Quercetin-Dosis in Humanstudien zu gering, um einen Effekt auf den Glucosestoffwechsel nachweisen zu können.

## 5.5 Einfluss der Supplementation auf die Parameter des postprandialen Stresses

Ziel des postprandialen Modells war es zu erforschen, ob die metabolische und vaskuläre Antwort, induziert durch ein Frühstück reich an Energie, Fett, SFA und niedermolekularen Kohlenhydraten, abgeschwächt wird durch einen erhöhten Quercetinversorgungsstatus am Ende der Interventionsphase zusammen mit der Einnahme einer Quercetin-Kapsel mit 54 mg Quercetin als Bolus.

Wie erwartet zeigten sich signifikante Veränderungen in den Konzentrationen der Triglyceride, des HDL-Cholesterols, der Glucose und des Insulins nach Aufnahme der Mahlzeit (siehe Tabelle 4.26 in Kapitel 4.2.7). Zudem wurden diese metabolischen Veränderungen begleitet von einem Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz (siehe Tabelle 4.22 in Kapitel 4.2.3). Jedoch konnte keine Mahlzeiten-induzierte Verschlechterung der Endothelfunktion nachgewiesen werden. Auch konnten keine akuten Effekte von Quercetin auf die Marker der Endothelfunktion gefunden werden (siehe Tabelle 4.23 in Kapitel 4.2.4 und Tabelle 4.24 in Kapitel 4.2.5). Im Gegensatz zur Arbeitshypothese der vorliegenden Studie zeigten alle Veränderungen der Parameter der endothelialen Funktion eine leichte Verbesserung der Endothelfunktion über die 4 h-Periode nach Aufnahme der Mahlzeit in der Zeit vom frühen Morgen bis Mittag. Dieses Ergebnis ist überraschend im Hinblick auf viele bisher publizierte Studien, die gezeigt haben, dass Mahlzeiten reich an Fett und Energie zu einer Mahlzeiten-induzierten Verschlechterung der Endothelfunktion führen (Jackson *et al.* 2007; Lacroix *et al.* 2012; Wallace *et al.* 2010) (siehe Kapitel 1.5).

Die Plasma-Glucose- und Serum-Insulinkonzentrationen zu den Zeitpunkten nüchtern, 2 h und 4 h postprandial zeigten, dass die Zufuhr der Testmahlzeit eine starke hypoglykämische Antwort induzierte. So stieg die Serum-Insulinkonzentration um 500% zum Zeitpunkt 2 h verglichen mit dem Nüchtern-Wert an. Aufgrund der starken Insulinantwort fiel die Glucosekonzentration schnell ab, so dass diese zum Zeitpunkt 2 h und 4 h postprandial niedriger war als die Ausgangskonzentration im nüchternen Zustand. Die Reaktionen verliefen gleich unter Placebo und Quercetin. Diese Ergebnisse werden bestätigt von einer postprandialen Studie an gesunden Männern (Pfeuffer *et al.* 2013). Weitere postprandiale Human-Quercetinstudien sind bislang nicht publiziert.

Wie in dem Übersichtsartikel von Burton-Freeman (2010) gezeigt wurde, haben wenige Humanstudien die Effekte von Polyphenolen auf die postprandiale Glykämie untersucht und dabei keine Evidenz für einen glucosesenkenden Effekt durch den Konsum von polyphenolreichem Obst oder Getränken zusammen mit Mahlzeiten gefunden.

In Übereinstimmung mit früheren postprandialen Studien (Berryman *et al.* 2013; Rontoyanni *et al.* 2010; Wallace *et al.* 2010) führt die Aufnahme einer fettreichen Mahlzeit zu einem starken und lang andauernden Anstieg der Triglyceridkonzentration im Serum. In der vorliegenden Arbeit konnte Quercetin den postprandialen Anstieg der Triglyceridkonzentration nicht abschwächen. In einer Studie von Pfeuffer *et al.* (2013) zeigte sich dagegen ein abgeschwächter postprandialer Anstieg der Triglyceridkonzentration im Serum nach chronischer Quercetinsupplementation verglichen mit Placebo in gesunden Männern. Gnoni *et al.* (2009) fanden heraus, dass Quercetin die Fettsäuren- und Triglyceridsynthese in Rattenleberzellen reduzieren konnte. Die Triglyceridkonzentration ist gewöhnlich invers assoziiert mit der HDL-Cholesterolkonzentration (Brewer, Jr. 1999). Dies kann vermutlich die leichte postprandiale Absenkung der HDL-Cholesterolkonzentration in der vorliegenden Studie erklären.

Der postprandiale Status ist ein prooxidativer Status (Burton-Freeman 2010) (siehe Kapitel 1.5). Es wird angenommen, dass eine postprandiale Hyperlipidämie und Hyperglykämie einen relativen oxidativen Stress induziert, der stärker ausfällt und länger andauert in Individuen, die adipös oder insulinresistent sind (Burton-Freeman 2010). Postprandialer oxidativer Stress wird typischerweise begleitet von einer postprandialen Inflammation und einer verschlechterten Endothelfunktion (Burton-Freeman 2010) (siehe Kapitel 1.5). Daher ist es überraschend, dass in der vorliegenden Arbeit die durch die Testmahlzeit induzierte starke und lang andauernde Hyperlipidämie und Hyperglykämie bzw. dadurch ausgelöste Hyperinsulinämie nicht in einer verschlechterten Endothelfunktion bei den übergewichtigen und adipösen Probanden resultierte. Es zeigte sich im Gegenteil sogar eine Erhöhung der endothelabhängigen Vasodilatation während der postprandialen Phase. Obwohl diese Ergebnisse unerwartet waren, werden diese von einigen Studien, die die Endothelfunktion über die gleichen oder andere Messmethoden erfasst haben, bestätigt. So haben z.B. Liu *et al.* (2012) an gesunden Männern gezeigt, dass ein fettreicher Snack in einer vorübergehenden verbesserten peripheren vaskulären Antwort (gemessen über EndoPAT) 2 h nach Verzehr resultierte. In zwei anderen Studien induzierte eine Mahlzeit reich an Fett einen signifikanten Anstieg im Unterarm-Blutfluss über einen Zeitraum von 6 h in gesunden Erwachsenen, wobei die FMD nicht beeinflusst wurde (Gokce *et al.* 2001; Raitakari *et al.* 2000). Die eigenen Ergebnisse unterscheiden sich von denen einiger früherer Studien, die gefunden haben, dass sich der RHI (Berryman *et al.* 2013; Li *et al.* 2013) oder die FMD (Berry *et al.* 2008; Padilla *et al.* 2006; Tushuizen *et al.* 2006) nach Konsum einer fettreichen Mahlzeit mit ähnlich hohen oder sogar geringeren Energiemengen im Vergleich zu der in der vorliegenden Arbeit verabreichten Mahlzeit verschlechtern. Daher lassen sich die eigenen Ergebnisse nicht durch eine unzureichend hohe Fett- und/oder Energiezufuhr in der

Testmahlzeit erklären. Die Testmahlzeit war reich an Fett, SFA und so zusammengestellt, dass der typische Fettkonsum in der westlichen Ernährung wiedergespiegelt werden konnte.

Die Zufuhr von Antioxidantien mit der Nahrung kann einen Einfluss auf den postprandialen Metabolismus nehmen und den postprandialen oxidativen Stress abschwächen (siehe Kapitel 1.5) (Burton-Freeman 2010; Munoz & Costa 2013). Über die verabreichte energiereiche Testmahlzeit wurden 49,3 mg des Antioxidans Vitamin C aufgenommen (siehe Tabelle 3.2 in Kapitel 3.2.2). Ob eine Vitamin C-Zufuhr in Höhe dieser Dosierung einen Einfluss auf den postprandialen Metabolismus und damit auf die Entstehung von postprandialem Stress gehabt haben kann, ist unklar. Es liegen Interventionsstudien vor, die eine Senkung des postprandialen Stresses (z.B. eine Senkung der Konzentration von Malondialdehyd und eine verbesserte FMD) durch Vitamin C-Zufuhr bei Typ 2 Diabetikern und Patienten mit koronarer Herzerkrankung zeigen konnten. In diesen Studien lag die Vitamin C-Zufuhr jedoch in weitaus höheren Dosierungen im Bereich von 1000 - 2000 mg Vitamin C als Bolus oder Tagesdosis (Anderson *et al.* 2006; Ling *et al.* 2002; Mazloom *et al.* 2011).

Eine postprandiale Absenkung der vaskulären Reaktivität ist möglicherweise zu einem Zeitpunkt passiert, der nicht in den Messzeitpunkten eingeschlossen war. Jedoch wurden in früheren Studien signifikante Verschlechterungen der vaskulären Reaktivität auch 2 h und/oder 4 h postprandial beobachtet (Li *et al.* 2013; Padilla *et al.* 2006; Tushuizen *et al.* 2006), so dass die Zeitpunkte zur Messung der vaskulären Reaktivität in der vorliegenden Arbeit dementsprechend gewählt wurden.

Die leicht verbesserte postprandiale Endothelfunktion, die in der vorliegenden Studie auftrat, kann möglicherweise erklärt werden durch die über den Tag auftretende zirkadiane Rhythmik, da die postprandiale Studie 4 - 5 h andauerte im Zeitraum vom Morgen zum Mittag. In der Übersichtsarbeit von Paschos & FitzGerald (2010) zeigt sich, dass es aus der Literatur viele Hinweise darauf gibt, dass die Endothelfunktion einer zirkadianen Variabilität unterliegt mit einer Verschlechterung am frühen Morgen. Dies stimmt überein mit der Spitze der Inzidenz von klinischen kardiovaskulären Ereignissen in den frühen Morgenstunden nach dem Erwachen (Otto *et al.* 2004). In Studien waren die FMD-Werte am frühen Morgen am niedrigsten und stiegen in den Stunden bis zum Mittag an (Etsuda *et al.* 1999; Otto *et al.* 2004). Es ist daher wahrscheinlich, dass die Probanden in der vorliegenden Untersuchung einer zirkadianen Variabilität mit einer Verbesserung der Endothelfunktion vom Morgen bis zum Mittag unterlagen. Die Mechanismen, die eine Verschlechterung der Endothelfunktion

am Morgen hervorrufen, sind bislang unklar. Diskutierte Mechanismen sind eine herabgesetzte NO-Produktion und ein Anstieg des Abbaus oder der Inaktivierung von NO am Morgen (Etsuda *et al.* 1999). Des Weiteren können eine gesenkte L-Arginin-Verfügbarkeit (Etsuda *et al.* 1999) oder die zirkadiane Variabilität der eNOS-Aktivität (Paschos & FitzGerald 2010; Tunctan *et al.* 2002) dazu beitragen. Zusätzlich können die zirkadiane Rhythmik der Glucocorticoide, Katecholamine, des Angiotensin II (Paschos & FitzGerald 2010) oder der Aktivierung des sympathischen Nervensystems und der Sensitivität der adrenergen Rezeptoren (Otto *et al.* 2004) zum Teil mit verantwortlich sein für die verschlechterte Endothelfunktion am Morgen.

Der leicht angestiegene und damit verbesserte postprandiale RHI, der in der vorliegenden Studie beobachtet werden konnte, kann möglicherweise zusätzlich damit erklärt werden, dass durch die postprandiale Hyperinsulinämie eine Insulin-induzierte Aktivierung des sympathischen Nervensystems und eine Insulin-induzierte Vasodilatation hervorgerufen wurde (Baron 1994; Valensi & Cosson 2006).

In der vorliegenden Studie sank die antioxidative Kapazität des Plasmas, gemessen über TEAC, leicht über die Zeit, wobei die Plasma- $\alpha$ -Tocopherol-Konzentration anstieg. Vor dem Hintergrund der Veränderungen dieser beiden Parameter kann nicht abgeleitet werden, dass die fettreiche Testmahlzeit den postprandialen oxidativen Stress erhöht hat, wie es in anderen Studien beobachtet wurde (Tushuizen *et al.* 2006; Wallace *et al.* 2010).

Möglicherweise war die Auswahl der Parameter, die den postprandialen oxidativen und inflammatorischen Stress abbilden sollten, nicht umfangreich genug, um leichte Veränderungen anzuzeigen. Die optimale Methode zur Erfassung des postprandialen oxidativen Stresses ist bislang noch nicht definiert worden. Ergänzend zu den in der vorliegenden Arbeit gemessenen Biomarkern könnten anhand früherer Studien noch weitere Marker zur Messung des postprandialen Stresses in zukünftigen Studien eingesetzt werden. So eignen sich zur Messung des postprandialen Stresses der Status an freien Radikalen, der Superoxidanion-Produktion durch Leukozyten, Nitrotyrosin und TBARS. Aber auch die Myeloperoxidase, die NADPH-Oxidase, Nitrate, Nitrite, TNF- $\alpha$  und IL-6 können gute Biomarker des postprandialen Stresses sein (Ceriello 2002; Munoz & Costa 2013; Wallace *et al.* 2010).

Zudem wäre es sinnvoll in zukünftigen Studien auch Konzentrationen von Glucocorticoiden und Katecholaminen zu messen. Da diese Parameter einen Einfluss auf die Endothelfunktion

haben können und einer zirkadianen Rhythmik unterliegen (Nakas-Icindic *et al.* 2004; Paschos & FitzGerald 2010; Toda & Nakanishi-Toda 2011), könnte darüber ein Teil des Einflusses der zirkadianen Variabilität auf die Endothelfunktion abgeschätzt werden.

## 5.6 Stärken und Schwächen

Die Stärken der eigenen Studie waren das doppelblinde, Placebo-kontrollierte Crossover-Design, die für ein solches Design relativ große Fallzahl und die geringe Dropout-Rate. Alle Probanden dienten im Rahmen des Crossover-Designs als ihre eigene Kontrolle, so dass die Variabilität zwischen den Gruppen minimiert werden konnte. Zudem sind die Kontrollparameter, wie z.B. das Körpergewicht und der Taillenumfang, regelmäßig erhoben worden und unverändert geblieben. Des Weiteren ist die Energie- und Nährstoffzufuhr über den gesamten Studienzeitraum konstant geblieben. Das Einhalten der Kontrollparameter, zusammen mit dem deutlichen Anstieg der Flavonolkonzentration im Plasma nach Quercetin-Intervention und einer Kapseleinnahme von  $98,2 \pm 2,6\%$  und  $98,0 \pm 4,1\%$  während Quercetin- und Placebo-Intervention weisen auf eine sehr gute Compliance hin. Das streng kontrollierte postprandiale Protokoll ist eine weitere Stärke der Studie. Außerdem wurde eine sehr breite Spanne an metabolischen und hämodynamischen Parametern erfasst. Das Studiendesign war zudem in der Lage statistisch signifikante Veränderungen in metabolischen und vaskulären Parametern über die Zeit zu ermitteln.

Eine mögliche Schwäche findet sich im postprandialen Protokoll in der Auswahl der Messzeitpunkte. Die 3 Zeitpunkte, die ausgewählt wurden, um Blutentnahmen durchzuführen und Zielgrößen zu messen, sind möglicherweise nicht repräsentativ für die gesamte postprandiale Periode. In weiteren Studien sollte eine höhere Anzahl an Messzeitpunkten in den ersten Stunden nach Zufuhr der Testmahlzeit und eventuell ein längerer Testzeitraum angestrebt werden. Für die EndoPAT-Messungen ist dies jedoch nicht umsetzbar, da für valide Ergebnisse aufgrund der starken Okklusion am Testarm nicht beliebig viele Messungen in kurzen Intervallen durchgeführt werden können. Dagegen könnten aber über einen längeren Zeitraum in kürzeren Abständen (z.B. halbstündlich) Blutproben von den Probanden entnommen werden, um die indirekten Parameter der endothelialen Funktion zu messen. Allerdings könnten dann die EndoPAT-Messungen in diesem Zeitraum nicht mehr durchgeführt werden. Des Weiteren sollte in zukünftigen Studien die Zufuhr von Vitamin C über die energiereiche Testmahlzeit vermieden werden, da dies möglicherweise einen Einfluss auf den postprandialen Metabolismus gehabt haben kann.

Um zudem weiter nach den Mechanismen zu suchen, die verantwortlich sind für die Verbesserung der postprandialen Endothelfunktion, sollten in zukünftigen Studien weitere Marker des postprandialen Stresses gemessen werden. Jedoch ist die Auswahl von sensitiven Markern, über die der postprandiale Stress gemessen werden kann, sehr schwierig (siehe Kapitel 5.5).

## 5.7 Fazit

Die vorliegende Studie liefert weitere Evidenz dafür, dass eine 6-wöchige tägliche Supplementation mit Quercetin für die Aufrechterhaltung der kardiovaskulären Gesundheit vorteilhaft und mit keinerlei negativen Effekten verbunden ist. Eine regelmäßige Einnahme einer supranutritiven Dosis von 163 mg Quercetin pro Tag ist in der Lage den systolischen 24-h-Blutdruck von Hypertonikern zu senken, auch wenn der Praxis-Blutdruck durch Quercetin nicht beeinflusst werden konnte. Gleichzeitig wurden die direkten und indirekten Parameter der Endothelfunktion, andere kardiovaskuläre Risikomarker wie Parameter des oxidativen Stresses und der Inflammation sowie die Aktivität des ACE dabei nicht nachweislich beeinflusst, so dass die Mechanismen, die für den blutdrucksenkenden Effekt von Quercetin verantwortlich sind, weiterhin unklar bleiben. Auch zeigte sich kein Effekt von Quercetin auf den Lipid- und Glucosestoffwechsel.

Das Ausmaß der Senkung des systolischen 24-h-Blutdrucks der Hypertoniker ist abhängig vom Ausgangswert des systolischen Blutdrucks. In dem Probandenkollektiv der vorliegenden Arbeit unterliegt der blutdrucksenkende Effekt von Quercetin einer hohen interindividuellen Variabilität. So zeigten nur 44% der Probanden eine Senkung des systolischen 24-h-Blutdrucks unter Quercetin. Die Veränderungen des systolischen 24-h-Blutdrucks waren dabei nicht korreliert mit der Plasmakonzentration von Quercetin. Die blutdrucksenkenden Effekte von Quercetin sind somit nicht anhand der Plasma-Quercetinkonzentrationen vorhersehbar. Zudem ist es nicht möglich eine minimale Plasma-Quercetinkonzentration zu definieren, die notwendig ist, um eine bestimmte biologische Aktivität zu initiieren.

Die in der eigenen Untersuchung gezeigten blutdrucksenkenden Effekte von Quercetin auf das 24-h-Blutdruckprofil von Hypertonikern lagen in einer Größenordnung wie sie auch unter anderen evidenzbasierten, nicht-medikamentösen Maßnahmen zur Blutdrucksenkung erzielt werden konnten. Eine Senkung des systolischen Blutdrucks in der Größenordnung wie sie in der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde ist auf Bevölkerungsebene klinisch bedeutsam.

Im Rahmen der postprandialen Studie zeigte Quercetin im Vergleich zu Placebo keinen Einfluss auf die postprandialen metabolischen Reaktionen (z.B. Lipämie, Insulinämie) und die postprandiale Stressreaktion.

## 6 Zusammenfassung

### 6.1 Deutsch

Quercetin ist ein Flavonol und gehört damit zu den Flavonoiden. Es ist das am häufigsten vorkommende Flavonoid im Pflanzenreich und somit auch in der menschlichen Ernährung weit verbreitet. In den meisten epidemiologischen Beobachtungsstudien zeigte sich eine inverse Assoziation zwischen der alimentären Zufuhr an Quercetin und der Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen. *In vitro* wurde eine Vielzahl an biologischen Wirkungen für Quercetin nachgewiesen, wie z.B. antioxidative, antiinflammatorische, antithrombotische und vasodilatatorische Wirkungen. Hypertonie ist ein zentraler pathophysiologischer Faktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. In der Pathogenese der Hypertonie spielen ein Anstieg der vaskulären Inflammation und des systemischen oxidativen Stresses eine wichtige Rolle. Dies sind auch zentrale Charakteristika des Phänotyps der endothelialen Dysfunktion. Bislang sind die Mechanismen, über die Quercetin den Blutdruck und die Endothelfunktion möglicherweise beeinflussen kann, noch nicht verstanden. Diese Mechanismen betreffen eine Senkung des oxidativen Stresses, eine Verbesserung der vaskulären Funktion auf eine endothelabhängige oder endothelunabhängige Weise und/oder eine Einwirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

Bislang untersuchten fünf Humanstudien den Effekt einer langfristigen Quercetinsupplementation auf den Blutdruck. Die Ergebnisse dieser Studien sind zum Teil widersprüchlich, deuten aber darauf hin, dass eine Quercetinsupplementation den Blutdruck von Hypertonikern senken kann. Eine bedeutende Limitation der bisherigen Studien ist, dass nur der Praxis-Blutdruck gemessen wurde. Da der Blutdruck jedoch im Tagesverlauf eine hohe Variabilität zeigt, gilt die Langzeitblutdruckmessung als Goldstandard der Blutdruckforschung. Denn damit lassen sich die Blutdruckvariabilität im Tagesverlauf, der morgendliche Blutdruckanstieg, der Belastungsblutdruck und Blutdruckspitzen abbilden. Bislang liegt noch keine Humanstudie vor, die den Einfluss einer Quercetinsupplementation auf direkte und indirekte Parameter der Endothelfunktion zusammen mit Markern des oxidativen Stresses, der Inflammation und Effekten im Langzeitblutdruckprofil untersucht hat.

Es gibt zunehmende Evidenz dafür, dass der postprandiale Zustand ein wichtiger Einflussfaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist. Eine postprandiale Hyperlipidämie und Hyperglykämie, ausgelöst durch hohe Zufuhr an Makronährstoffen, induzieren einen oxidativen und in der Folge einen inflammatorischen Stress. Einige Studien liefern Hinweise darauf, dass der Konsum von Flavonoiden mit der Nahrung den postprandialen Zustand

möglicherweise verbessern kann. Bislang wurde aber noch keine Studie publiziert, die den Effekt einer Quercetinsupplementation auf den postprandialen Zustand untersucht hat.

Ziel des vorliegenden Forschungsprojektes war es, die Effekte einer 6-wöchigen Quercetinsupplementation auf den arteriellen Blutdruck, direkte und indirekte Marker der Endothelfunktion, den Lipid- und Glucosestoffwechsel sowie Parameter des oxidativen Stresses und der Inflammation systematisch an übergewichtigen Hypertonikern zu untersuchen. Zudem wurde untersucht, ob ein erhöhter Quercetinversorgungsstatus am Ende der Interventionsphase zusammen mit einer Quercetinbolusgabe zu einer abgeschwächten postprandialen Stressreaktion als Antwort auf ein energiereiches Frühstück im Vergleich zu Placebo führt.

Daher wurde eine doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte Human-Interventionsstudie im Crossover-Design durchgeführt. In die Studie wurden übergewichtige und adipöse (Prä-)Hypertoniker mit viszeraler Fettverteilung, Dyslipidämie und/oder proinflammatorischem Grundzustand eingeschlossen. Die Studie beinhaltete sowohl eine mehrwöchige Interventionsstudie (n = 68) als auch eine postprandiale Studie (n = 22). Die mehrwöchige Interventionsstudie bestand aus zwei 6-wöchigen Interventionsphasen, in der die Probanden 163 mg Quercetin pro Tag bzw. ein Placebo einnehmen sollten. Zielgrößen wurden nüchtern erhoben und waren der Langzeitblutdruck, der Praxis-Blutdruck, die Herzfrequenz und die Endothelfunktion (EndoPAT sowie indirekte Parameter). Des Weiteren wurden venöse Blutentnahmen und anthropometrische Messungen durchgeführt sowie Urinproben gesammelt. Die postprandiale Studie wurde am Ende einer jeden Interventionsphase durchgeführt. Die Probanden bekamen dazu im Anschluss an die Messungen der Interventionsstudie eine energiereiche Testmahlzeit zusammen mit einer Studienkapsel (54 mg Quercetin bzw. Placebo) verabreicht und die Messungen des Praxis-Blutdrucks, der Gefäßfunktion und die Blutentnahmen wurden 2 h und 4 h postprandial wiederholt.

Die 6-wöchige Supplementation mit 163 mg Quercetin pro Tag als supranutritive Dosis konnte den systolischen 24-h- (um  $-3,6 \pm 8,2$  mmHg), den Tages- (um  $-4,6 \pm 9,0$  mmHg) und den Nacht-Blutdruck (um  $-6,6 \pm 9,9$  mmHg) in der Untergruppe der Hypertoniker signifikant senken. Im Gegensatz dazu konnte der Praxis-Blutdruck durch Quercetin nicht beeinflusst werden. Die Verbesserung des Blutdruckprofils ging nicht einher mit einer Verbesserung der Endothelfunktion (RHI, AI) und indirekten Markern der endothelialen Funktion (Serum-ET-1, Serum-sE-Selektin, Serum-sVCAM-1, Plasma-ADMA, Serum-ACE-Aktivität). Zudem zeigten

sich keine Effekte von Quercetin auf die Parameter des oxidativen Stresses (Plasma-oxLDL, Urinausscheidung der F2-Isoprostane), der Inflammation (Serum-hs-CRP) und des Lipid- (Serum-Triglyceride, -Gesamtcholesterol, -HDL-Cholesterol, -LDL-Cholesterol, -Apolipoprotein B und A1) und Glucosestoffwechsels (Plasma-Glucose, Serum-Insulin, HOMA-IR Index, HbA1c). Das Ausmaß der Blutdrucksenkung war dabei abhängig vom Ausgangswert des systolischen Blutdrucks. Die Veränderungen im Blutdruck waren nicht signifikant korreliert mit dem Ausmaß des Anstiegs der Plasmakonzentration von Quercetin. Dies verdeutlicht, dass der blutdrucksenkende Effekt von Quercetin im Menschen nicht anhand der Plasma-Quercetinkonzentration vorhersehbar ist. Das Ausmaß der Blutdrucksenkung ist auf Bevölkerungsebene klinisch bedeutsam und vergleichbar mit anderen evidenzbasierten, nicht-medikamentösen Maßnahmen zur Blutdrucksenkung.

In der postprandialen Studie konnten keine Mahlzeiten-induzierten Verschlechterungen der Endothelfunktionen durch einen Anstieg des postprandialen Stresses nachgewiesen werden. Ein erhöhter Versorgungsstatus mit Quercetin zusammen mit einer Quercetinbolusgabe am Ende der Interventionsphase hatte zudem keinen Einfluss auf den postprandialen Metabolismus nach Aufnahme eines energiereichen Frühstücks im Vergleich zu Placebo.

Die vorliegende Studie liefert weitere Evidenz dafür, dass eine tägliche Supplementation über sechs Wochen für die Aufrechterhaltung der kardiovaskulären Gesundheit vorteilhaft und mit keinerlei negativen Effekten verbunden ist. Eine regelmäßige Einnahme einer supranutritiven Dosis von 163 mg Quercetin pro Tag ist in der Lage den systolischen 24-h-Blutdruck von Hypertonikern zu senken. Die Mechanismen, die für den blutdrucksenkenden Effekt von Quercetin verantwortlich sind, bleiben weiterhin unklar. Im Rahmen der postprandialen Studie führte die Zufuhr einer Testmahlzeit reich an Energie, Fett, gesättigten Fettsäuren und niedermolekularen Kohlenhydraten zu keiner postprandialen Beeinträchtigung der Endothelfunktion. Postprandiale, durch die Testmahlzeit induzierte, metabolische Reaktionen wie Hyperlipidämie, Hyperglykämie und Hyperinsulinämie konnten durch einen erhöhten Quercetinversorgungsstatus und gleichzeitige Einnahme von Quercetin nicht abgeschwächt werden.

## 6.2 Englisch

The flavonol quercetin is one of the predominant flavonoids, ubiquitously distributed in plants and therefore part of the human nutrition. As demonstrated in cohort studies, dietary intake of quercetin is positively associated with a decreased risk for cardiovascular diseases. A variety of biological effects of quercetin like antioxidative, antiinflammatory, antithrombotic and vasorelaxant effects were shown *in vitro*. Hypertension is a central pathophysiologic factor for cardiovascular morbidity and mortality. The increases in vascular inflammation and systemic oxidative stress are central characteristics of endothelial dysfunction and play an important role in the pathogenesis of hypertension. The mechanisms responsible for the influence of quercetin on blood pressure and endothelial function are still unknown. Discussed mechanisms are a decrease in oxidative stress, an improvement of endothelial-dependent and -independent vascular function and/or an impact on the renin-angiotensin-aldosterone-system.

To date five human intervention studies have investigated the effect of a chronic quercetin supplementation on blood pressure. The results are partially inconsistent but they indicate a blood pressure-lowering effect of quercetin in hypertensive subjects. A notable limitation of the existing studies is that they only assessed the office blood pressure. The blood pressure underlies a high variability within a day. So the measurement of 24 hour ambulatory blood pressure is considered the gold standard for blood pressure research. Compared to office blood pressure, the predictive power of ambulatory blood pressure monitoring is due to the possibility to register the blood pressure variability within a day, the increase in blood pressure in the morning and the impact of stressors. Until today there is no intervention study published that assessed the effect of a quercetin supplementation on direct and indirect parameters of endothelial function with parameters of oxidative stress, inflammation and effects on ambulatory blood pressure measurement.

There is increasing evidence that the postprandial state is an important contributing factor to cardiovascular diseases. A postprandial hyperlipidemia and hyperglycemia, induced by a high intake of macronutrients, result in an oxidative and consequently in an inflammatory stress. Recent data suggest that when flavonoids were ingested with a high-fat and readily available carbohydrate meal, they may counterbalance the negative postprandial effects. To date no studies were published which assessed the effect of a quercetin supplementation on postprandial state.

The aim of the present study is to investigate the effects of a six-week quercetin supplementation on arterial blood pressure, direct and indirect parameters of endothelial function, lipid and glucose metabolism as well as parameters of oxidative stress and inflammation in hypertensive subjects. Additionally, we investigated the effect of a high quercetin plasma concentration after a six-week supplementation period with a quercetin bolus on the postprandial state induced by a meal rich in energy versus placebo.

A double-blinded, randomized and placebo-controlled crossover trial was performed. Prehypertensive and hypertensive subjects with overweight or obesity, visceral fat distribution, dyslipidemia and/or proinflammatory state were included. The study contained a chronic intervention study (n = 68) and a postprandial study (n = 22). The chronic intervention study consisted of two six-week intervention periods, wherein the subjects received 163 mg quercetin per day or a placebo. Ambulatory blood pressure, office blood pressure, heart rate and endothelial function (EndoPAT and indirect parameters) were measured. Venous blood and urine samples were taken and anthropometric measurements were performed. All measurements were performed in the fasting state except for the ambulatory blood pressure monitoring. The postprandial study was conducted at the end of every intervention period. The subjects consumed a meal rich in energy with a study capsule (54 mg quercetin or placebo) subsequent to the measurements of the chronic intervention study. The measurements of the office blood pressure, the endothelial function and the blood sampling were repeated 2 h and 4 h postprandially.

In the six-week intervention study 163 mg quercetin significantly decreased systolic 24 h blood pressure ( $-3,6 \pm 8,2$  mmHg), daytime blood pressure ( $-4,6 \pm 9,0$  mmHg) and nighttime blood pressure ( $-6,6 \pm 9,9$  mmHg) in the subgroup of hypertensive subjects. The office blood pressure, the endothelial function (RHI, AI) and indirect parameters of vascular function (serum-ET-1, serum-sE-selektin, serum-sVCAM-1, plasma-ADMA, serum-ACE-activity), parameters of oxidative stress (plasma-oxLDL, urinary F2-isoprostanes) and inflammation (serum-hs-CRP) as well as lipid- (serum-triglycerides, -total cholesterol, -HDL-cholesterol, -LDL-cholesterol, -apolipoprotein B and A1) and glucose-metabolism (plasma-glucose, serum-insulin, HOMA-IR index, HbA1c) remained unchanged. The extent of the blood pressure-lowering effect depends on the systolic blood pressure at the beginning of the study. The changes in blood pressure were not significantly correlated with the extent of the increase of plasma-quercetin concentration. This indicates that the blood pressure-lowering effect of quercetin is not predictable by the quercetin plasma concentration. The blood pressure-lowering effect is clinically meaningful at population level and similar to those

experienced following current recommended lifestyle modifications to reduce elevated blood pressure.

There was no meal-induced impairment of the endothelial function due to an increase in postprandial stress in the postprandial study. A quercetin bolus intake additional to a high quercetin plasma level did not influence the postprandial metabolism after consumption of a meal rich in energy compared to placebo.

The present study provides additional evidence that six weeks of a daily intake of quercetin are beneficial for maintaining cardiovascular health without adverse effects. Regular ingestion of a supra-nutritional dose of 163 mg quercetin per day is capable of decreasing 24 h systolic blood pressure in hypertensive patients. The mechanisms responsible for the blood pressure-lowering effect of quercetin remain elusive. A test meal rich in energy, fat, saturated fatty acids and refined carbohydrates did not lead to the frequently reported postprandial impairment of vascular endothelial function in hypertensive patients. Postprandial metabolic responses induced by the meal such as lipemia, glycemia and insulinemia were not attenuated by the concomitant ingestion of quercetin.

## 7 Literaturverzeichnis

Aherne SA & O'Brien NM (2002) Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism. *Nutrition* **18** 75-81.

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM & Smith SC, Jr. (2009) Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* **120** 1640-1645.

Anderson RA, Evans LM, Ellis GR, Khan N, Morris K, Jackson SK, Rees A, Lewis MJ & Frenneaux MP (2006) Prolonged deterioration of endothelial dysfunction in response to postprandial lipaemia is attenuated by vitamin C in Type 2 diabetes. *Diabet.Med.* **23** 258-264.

Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ & Sacks FM (2006) Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* **47** 296-308.

Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH & Karanja N (1997) A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N.Engl.J.Med.* **336** 1117-1124.

Arai Y, Watanabe S, Kimira M, Shimoi K, Mochizuki R & Kinae N (2000) Dietary intakes of flavonols, flavones and isoflavones by Japanese women and the inverse correlation between quercetin intake and plasma LDL cholesterol concentration. *J.Nutr.* **130** 2243-2250.

Axtell AL, Gomari FA & Cooke JP (2010) Assessing endothelial vasodilator function with the Endo-PAT 2000. *J.Vis.Exp.*

Bae SC, Jung WJ, Lee EJ, Yu R & Sung MK (2009) Effects of antioxidant supplements intervention on the level of plasma inflammatory molecules and disease severity of rheumatoid arthritis patients. *J.Am.Coll.Nutr.* **28** 56-62.

Baron AD (1994) Hemodynamic actions of insulin. *Am.J.Physiol* **267** E187-E202.

Benito S, Lopez D, Saiz MP, Buxaderas S, Sanchez J, Puig-Parellada P & Mitjavila MT (2002) A flavonoid-rich diet increases nitric oxide production in rat aorta. *Br.J.Pharmacol.* **135** 910-916.

Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Mitchell GF, Vasan RS, Keaney JF, Jr., Lehman BT, Fan S, Osypiuk E & Vita JA (2004) Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* **109** 613-619.

Bergen WG & Mersmann HJ (2005) Comparative aspects of lipid metabolism: impact on contemporary research and use of animal models. *J.Nutr.* **135** 2499-2502.

Berry SE, Miller GJ & Sanders TA (2007) The solid fat content of stearic acid-rich fats determines their postprandial effects. *Am.J.Clin.Nutr.* **85** 1486-1494.

Berry SE, Tucker S, Banerji R, Jiang B, Chowienczyk PJ, Charles SM & Sanders TA (2008) Impaired postprandial endothelial function depends on the type of fat consumed by healthy men. *J.Nutr.* **138** 1910-1914.

Berryman CE, Grieger JA, West SG, Chen CY, Blumberg JB, Rothblat GH, Sankaranarayanan S & Kris-Etherton PM (2013) Acute consumption of walnuts and walnut components differentially affect postprandial lipemia, endothelial function, oxidative stress, and cholesterol efflux in humans with mild hypercholesterolemia. *J.Nutr.* **143** 788-794.

Bhagwat, S. Haytowitz D. B. Holden J. M. Ret. USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods, Release 3.1. (2013) U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. Nutrient Data Laboratory Home Page: <http://ars.usda.gov/nutrientdata/flav>. 2013.

Bhagwat, S. Haytowitz D. B. Holden J. M. Ret. USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods, Release 3.1. (2014) U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. Nutrient Data Laboratory Home Page: <http://www.ars.usda.gov/nutrientdata/flav>. 2014.

Bieger J, Cermak R, Blank R, de Boer VC, Hollman PC, Kamphues J & Wolfram S (2008) Tissue distribution of quercetin in pigs after long-term dietary supplementation. *J.Nutr.* **138** 1417-1420.

Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH, Jr., Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A & Anders RJ (2003) Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* **289** 2073-2082.

Boesch-Saadatmandi C, Wagner AE, Wolfram S & Rimbach G (2012) Effect of quercetin on inflammatory gene expression in mice liver in vivo - role of redox factor 1, miRNA-122 and miRNA-125b. *Pharmacol.Res.* **65** 523-530.

Boesch-Saadatmandi C, Wolfram S, Minihane AM & Rimbach G (2009) Effect of apoE genotype and dietary quercetin on blood lipids and TNF-alpha levels in apoE3 and apoE4 targeted gene replacement mice. *Br.J.Nutr.* **101** 1440-1443.

Bohm F & Pernow J (2007) The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovasc.Res.* **76** 8-18.

Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Jr., Kuvin JT & Lerman A (2004) Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J.Am.Coll.Cardiol.* **44** 2137-2141.

Boots AW, Haenen GR & Bast A (2008a) Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *Eur.J.Pharmacol.* **585** 325-337.

Boots AW, Wilms LC, Swennen EL, Kleinjans JC, Bast A & Haenen GR (2008b) In vitro and ex vivo anti-inflammatory activity of quercetin in healthy volunteers. *Nutrition* **24** 703-710.

Bravo L (1998) Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr.Rev.* **56** 317-333.

Brewer HB, Jr. (1999) Hypertriglyceridemia: changes in the plasma lipoproteins associated with an increased risk of cardiovascular disease. *Am.J.Cardiol.* **83** 3F-12F.

- Bryan NS & Grisham MB (2007) Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples. *Free Radic.Biol.Med.* **43** 645-657.
- Bundesärztekammer: Deklaration von Helsinki (2008) Empfehlungen des Weltärztebundes. *Dtsch Ärztebl* **88** 2927-2928.
- Burton-Freeman B (2010) Postprandial metabolic events and fruit-derived phenolics: a review of the science. *Br.J.Nutr.* **104 Suppl 3** S1-14.
- Burton-Freeman B, Linares A, Hyson D & Kappagoda T (2010) Strawberry modulates LDL oxidation and postprandial lipemia in response to high-fat meal in overweight hyperlipidemic men and women. *J.Am.Coll.Nutr.* **29** 46-54.
- Cao J, Zhang Y, Chen W & Zhao X (2010) The relationship between fasting plasma concentrations of selected flavonoids and their ordinary dietary intake. *Br.J.Nutr.* **103** 249-255.
- Carlstrom J, Symons JD, Wu TC, Bruno RS, Litwin SE & Jalili T (2007) A quercetin supplemented diet does not prevent cardiovascular complications in spontaneously hypertensive rats. *J.Nutr.* **137** 628-633.
- Carretero OA (2005) Novel mechanism of action of ACE and its inhibitors. *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol* **289** H1796-H1797.
- Castilla P, Echarri R, Davalos A, Cerrato F, Ortega H, Teruel JL, Lucas MF, Gomez-Coronado D, Ortuno J & Lasuncion MA (2006) Concentrated red grape juice exerts antioxidant, hypolipidemic, and antiinflammatory effects in both hemodialysis patients and healthy subjects. *Am.J.Clin.Nutr.* **84** 252-262.
- Ceriello A (2002) Nitrotyrosine: new findings as a marker of postprandial oxidative stress. *Int.J.Clin.Pract.Suppl* 51-58.
- Ceriello A, Bortolotti N, Motz E, Lizzio S, Catone B, Assaloni R, Tonutti L & Taboga C (2001) Red wine protects diabetic patients from meal-induced oxidative stress and thrombosis activation: a pleasant approach to the prevention of cardiovascular disease in diabetes. *Eur.J.Clin.Invest* **31** 322-328.
- Ceriello A & Motz E (2004) Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* **24** 816-823.
- Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, Da RR & Motz E (2002) Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation* **106** 1211-1218.
- Chen CK & Pace-Asciak CR (1996) Vasorelaxing activity of resveratrol and quercetin in isolated rat aorta. *Gen.Pharmacol.* **27** 363-366.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr. & Roccella EJ (2003) Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* **42** 1206-1252.

- Chopra M, Fitzsimons PE, Strain JJ, Thurnham DI & Howard AN (2000) Nonalcoholic red wine extract and quercetin inhibit LDL oxidation without affecting plasma antioxidant vitamin and carotenoid concentrations. *Clin.Chem.* **46** 1162-1170.
- Chun OK, Chung SJ & Song WO (2007) Estimated dietary flavonoid intake and major food sources of U.S. adults. *J.Nutr.* **137** 1244-1252.
- Chung BH, Hennig B, Cho BH & Darnell BE (1998) Effect of the fat composition of a single meal on the composition and cytotoxic potencies of lipolytically-releasable free fatty acids in postprandial plasma. *Atherosclerosis* **141** 321-332.
- Conquer JA, Maiani G, Azzini E, Raguzzini A & Holub BJ (1998) Supplementation with quercetin markedly increases plasma quercetin concentration without effect on selected risk factors for heart disease in healthy subjects. *J.Nutr.* **128** 593-597.
- Coskun O, Kanter M, Korkmaz A & Oter S (2005) Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and beta-cell damage in rat pancreas. *Pharmacol.Res.* **51** 117-123.
- Crozier A, Jaganath IB & Clifford MN (2009) Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat.Prod.Rep.* **26** 1001-1043.
- Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, Black HR, Hamilton BP, Holland J, Nwachuku C, Papademetriou V, Probstfield J, Wright JT, Jr., Alderman MH, Weiss RJ, Piller L, Bettencourt J & Walsh SM (2002) Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J.Clin.Hypertens.(Greenwich.)* **4** 393-404.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de FU, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S & Wedel H (2002) Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* **359** 995-1003.
- Davison K, Berry NM, Misan G, Coates AM, Buckley JD & Howe PR (2010) Dose-related effects of flavanol-rich cocoa on blood pressure. *J.Hum.Hypertens.* **24** 568-576.
- Day AJ, Bao Y, Morgan MR & Williamson G (2000) Conjugation position of quercetin glucuronides and effect on biological activity. *Free Radic.Biol.Med.* **29** 1234-1243.
- Day AJ, Gee JM, DuPont MS, Johnson IT & Williamson G (2003) Absorption of quercetin-3-glucoside and quercetin-4'-glucoside in the rat small intestine: the role of lactase phlorizin hydrolase and the sodium-dependent glucose transporter. *Biochem.Pharmacol.* **65** 1199-1206.
- DeQuattro V & Feng M (2002) The sympathetic nervous system: the muse of primary hypertension. *J.Hum.Hypertens.* **16 Suppl 1** S64-S69.
- Dharmashankar K & Widlansky ME (2010) Vascular endothelial function and hypertension: insights and directions. *Curr.Hypertens.Rep.* **12** 448-455.
- Duarte J, Galisteo M, Ocete MA, Perez-Vizcaino F, Zarzuelo A & Tamargo J (2001a) Effects of chronic quercetin treatment on hepatic oxidative status of spontaneously hypertensive rats. *Mol.Cell Biochem.* **221** 155-160.

- Duarte J, Jimenez R, O'Valle F, Galisteo M, Perez-Palencia R, Vargas F, Perez-Vizcaino F, Zarzuelo A & Tamargo J (2002) Protective effects of the flavonoid quercetin in chronic nitric oxide deficient rats. *J.Hypertens.* **20** 1843-1854.
- Duarte J, Perez-Palencia R, Vargas F, Ocete MA, Perez-Vizcaino F, Zarzuelo A & Tamargo J (2001b) Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin in spontaneously hypertensive rats. *Br.J.Pharmacol.* **133** 117-124.
- Duffy SJ, Keaney JF, Jr., Holbrook M, Gokce N, Swerdloff PL, Frei B & Vita JA (2001) Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* **104** 151-156.
- Duthie GG, Duthie SJ & Kyle JA (2000) Plant polyphenols in cancer and heart disease: implications as nutritional antioxidants. *Nutr.Res.Rev.* **13** 79-106.
- Edwards RL, Lyon T, Litwin SE, Rabovsky A, Symons JD & Jalili T (2007) Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects. *J.Nutr.* **137** 2405-2411.
- Egert S, Boesch-Saadatmandi C, Wolfram S, Rimbach G & Muller MJ (2010) Serum lipid and blood pressure responses to quercetin vary in overweight patients by apolipoprotein E genotype. *J.Nutr.* **140** 278-284.
- Egert S, Bosy-Westphal A, Seiberl J, Kurbitz C, Settler U, Plachta-Danielzik S, Wagner AE, Frank J, Schrezenmeir J, Rimbach G, Wolfram S & Muller MJ (2009) Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Br.J.Nutr.* **102** 1065-1074.
- Egert S, Wolfram S, Bosy-Westphal A, Boesch-Saadatmandi C, Wagner AE, Frank J, Rimbach G & Mueller MJ (2008) Daily quercetin supplementation dose-dependently increases plasma quercetin concentrations in healthy humans. *J.Nutr.* **138** 1615-1621.
- Egert S, Wolfram S, Schulze B, Langguth P, Hubbermann EM, Schwarz K, Adolphi B, Bosy-Westphal A, Rimbach G & Muller MJ (2012) Enriched cereal bars are more effective in increasing plasma quercetin compared with quercetin from powder-filled hard capsules. *Br.J.Nutr.* **107** 539-546.
- Endemann DH & Schiffrin EL (2004) Endothelial dysfunction. *J.Am.Soc.Nephrol.* **15** 1983-1992.
- Erdman JW, Jr., Balentine D, Arab L, Beecher G, Dwyer JT, Folts J, Harnly J, Hollman P, Keen CL, Mazza G, Messina M, Scalbert A, Vita J, Williamson G & Burrowes J (2007) Flavonoids and heart health: proceedings of the ILSI North America Flavonoids Workshop, May 31-June 1, 2005, Washington, DC. *J.Nutr.* **137** 718S-737S.
- Erlund I, Kosonen T, Alfthan G, Maenpaa J, Perttunen K, Kenraali J, Parantainen J & Aro A (2000) Pharmacokinetics of quercetin from quercetin aglycone and rutin in healthy volunteers. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* **56** 545-553.
- Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliaro L, Ceriello A & Giugliano D (2002) Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* **106** 2067-2072.
- Etsuda H, Takase B, Uehata A, Kusano H, Hamabe A, Kuhara R, Akima T, Matsushima Y, Arakawa K, Satomura K, Kurita A & Ohsuzu F (1999) Morning attenuation of endothelium-

dependent, flow-mediated dilation in healthy young men: possible connection to morning peak of cardiac events? *Clin.Cardiol.* **22** 417-421.

Folkow B (1993) Early structural changes in hypertension: pathophysiology and clinical consequences. *J.Cardiovasc.Pharmacol.* **22 Suppl 1** S1-S6.

Food and Agriculture Organization & World Health Organization. Interim Summary of Conclusions and Dietary Recommendations on Total fat and fatty acids from the joint FAO/WHO Expert Consultation on Fats and Fatty acids in human nutrition, WHO Geneva. [http://www.who.int/nutrition/topics/FFA\\_summary\\_rec\\_conclusion.pdf](http://www.who.int/nutrition/topics/FFA_summary_rec_conclusion.pdf), accessed November 2014. 2008.

Formica JV & Regelson W (1995) Review of the biology of Quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem.Toxicol.* **33** 1061-1080.

Furst P, Pollack L, Graser TA, Godel H & Stehle P (1990) Appraisal of four pre-column derivatization methods for the high-performance liquid chromatographic determination of free amino acids in biological materials. *J.Chromatogr.* **499** 557-569.

Galindo P, Rodriguez-Gomez I, Gonzalez-Manzano S, Duenas M, Jimenez R, Menendez C, Vargas F, Tamargo J, Santos-Buelga C, Perez-Vizcaino F & Duarte J (2012) Glucuronidated quercetin lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats via deconjugation. *PLoS.One.* **7** e32673.

Ganz P & Vita JA (2003) Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation* **108** 2049-2053.

Gee JM, DuPont MS, Day AJ, Plumb GW, Williamson G & Johnson IT (2000) Intestinal transport of quercetin glycosides in rats involves both deglycosylation and interaction with the hexose transport pathway. *J.Nutr.* **130** 2765-2771.

Geleijnse JM, Launer LJ, Van der Kuip DA, Hofman A & Witteman JC (2002) Inverse association of tea and flavonoid intakes with incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Am.J.Clin.Nutr.* **75** 880-886.

Glasser G, Graefe EU, Struck F, Veit M & Gebhardt R (2002) Comparison of antioxidative capacities and inhibitory effects on cholesterol biosynthesis of quercetin and potential metabolites. *Phytomedicine.* **9** 33-40.

Gloire G, Legrand-Poels S & Piette J (2006) NF-kappaB activation by reactive oxygen species: fifteen years later. *Biochem.Pharmacol.* **72** 1493-1505.

Gnoni GV, Paglialonga G & Siculella L (2009) Quercetin inhibits fatty acid and triacylglycerol synthesis in rat-liver cells. *Eur.J.Clin.Invest* **39** 761-768.

Gokce N, Duffy SJ, Hunter LM, Keaney JF & Vita JA (2001) Acute hypertriglyceridemia is associated with peripheral vasodilation and increased basal flow in healthy young adults. *Am.J.Cardiol.* **88** 153-159.

Graefe EU, Wittig J, Mueller S, Riethling AK, Uehleke B, Drewelow B, Pforte H, Jacobasch G, Derendorf H & Veit M (2001) Pharmacokinetics and bioavailability of quercetin glycosides in humans. *J.Clin.Pharmacol.* **41** 492-499.

Grassi G, Dell'Oro R, Facchini A, Quarti TF, Bolla GB & Mancia G (2004) Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J.Hypertens.* **22** 2363-2369.

Grundey SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr. & Lenfant C (2004) Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* **109** 433-438.

Guyton AC & Coleman TG (1999) Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension. 1969. *J.Am.Soc.Nephrol.* **10** 2248-2258.

Hackl LP, Cuttle G, Dovichi SS, Lima-Landman MT & Nicolau M (2002) Inhibition of angiotensin-converting enzyme by quercetin alters the vascular response to bradykinin and angiotensin I. *Pharmacology* **65** 182-186.

Hall WL, Sanders KA, Sanders TA & Chowienczyk PJ (2008) A high-fat meal enriched with eicosapentaenoic acid reduces postprandial arterial stiffness measured by digital volume pulse analysis in healthy men. *J.Nutr.* **138** 287-291.

Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, Vasan RS, Schnabel R, Pryde MM, Mitchell GF, Sheffy J, Vita JA & Benjamin EJ (2008) Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* **117** 2467-2474.

Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H & Westerling S (1998) Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* **351** 1755-1762.

Harwood M, Danielewska-Nikiel B, Borzelleca JF, Flamm GW, Williams GM & Lines TC (2007) A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties. *Food Chem.Toxicol.* **45** 2179-2205.

Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB & Kromhout D (1993) Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet* **342** 1007-1011.

Hertog MG, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Fidanza F, Giampaoli S, Jansen A, Menotti A, Nedeljkovic S & . (1995) Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. *Arch.Intern.Med.* **155** 381-386.

Hertog MG, Sweetnam PM, Fehily AM, Elwood PC & Kromhout D (1997) Antioxidant flavonols and ischemic heart disease in a Welsh population of men: the Caerphilly Study. *Am.J.Clin.Nutr.* **65** 1489-1494.

Hillgartner FB, Salati LM & Goodridge AG (1995) Physiological and molecular mechanisms involved in nutritional regulation of fatty acid synthesis. *Physiol Rev.* **75** 47-76.

Hodgson JM, Croft KD, Woodman RJ, Puddey IB, Fuchs D, Draijer R, Lukoshkova E & Head GA (2013) Black tea lowers the rate of blood pressure variation: a randomized controlled trial. *Am.J.Clin.Nutr.* **97** 943-950.

Hollman PC, de Vries JH, van Leeuwen SD, Mengelers MJ & Katan MB (1995) Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. *Am.J.Clin.Nutr.* **62** 1276-1282.

Hollman PC & Katan MB (1999) Dietary flavonoids: intake, health effects and bioavailability. *Food Chem.Toxicol.* **37** 937-942.

Hollman PC, van Trijp JM, Buysman MN, van der Gaag MS, Mengelers MJ, de Vries JH & Katan MB (1997) Relative bioavailability of the antioxidant flavonoid quercetin from various foods in man. *FEBS Lett.* **418** 152-156.

Howes JB, Tran D, Brillante D & Howes LG (2003) Effects of dietary supplementation with isoflavones from red clover on ambulatory blood pressure and endothelial function in postmenopausal type 2 diabetes. *Diabetes Obes.Metab* **5** 325-332.

Hubbard GP, Wolfram S, de VR, Bovy A, Gibbins JM & Lovegrove JA (2006) Ingestion of onion soup high in quercetin inhibits platelet aggregation and essential components of the collagen-stimulated platelet activation pathway in man: a pilot study. *Br.J.Nutr.* **96** 482-488.

Hubbard GP, Wolfram S, Lovegrove JA & Gibbins JM (2004) Ingestion of quercetin inhibits platelet aggregation and essential components of the collagen-stimulated platelet activation pathway in humans. *J.Thromb.Haemost.* **2** 2138-2145.

Huxley RR & Neil HA (2003) The relation between dietary flavonol intake and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur.J.Clin.Nutr.* **57** 904-908.

Igarashi K & Ohmuma M (1995) Effects of isorhamnetin, rhamnetin, and quercetin on the concentrations of cholesterol and lipoperoxide in the serum and liver and on the blood and liver antioxidative enzyme activities of rats. *Biosci.Biotechnol.Biochem.* **59** 595-601.

Irani K (2000) Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival : a review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling. *Circ.Res.* **87** 179-183.

Ishikawa Y, Sugiyama H, Stylianou E & Kitamura M (1999) Bioflavonoid quercetin inhibits interleukin-1-induced transcriptional expression of monocyte chemoattractant protein-1 in glomerular cells via suppression of nuclear factor-kappaB. *J.Am.Soc.Nephrol.* **10** 2290-2296.

Jackson KG, Armah CK & Minihane AM (2007) Meal fatty acids and postprandial vascular reactivity. *Biochem.Soc.Trans.* **35** 451-453.

Jackson KG, Poppitt SD & Minihane AM (2012) Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: Interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. *Atherosclerosis* **220** 22-33.

Jalili T, Carlstrom J, Kim S, Freeman D, Jin H, Wu TC, Litwin SE & David SJ (2006) Quercetin-supplemented diets lower blood pressure and attenuate cardiac hypertrophy in rats with aortic constriction. *J.Cardiovasc.Pharmacol.* **47** 531-541.

Janssen K, Mensink RP, Cox FJ, Harryvan JL, Hovenier R, Hollman PC & Katan MB (1998) Effects of the flavonoids quercetin and apigenin on hemostasis in healthy volunteers: results from an in vitro and a dietary supplement study. *Am.J.Clin.Nutr.* **67** 255-262.

Jeong SM, Kang MJ, Choi HN, Kim JH & Kim JI (2012) Quercetin ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia and improves antioxidant status in type 2 diabetic db/db mice. *Nutr.Res.Pract.* **6** 201-207.

Johannot L & Somerset SM (2006) Age-related variations in flavonoid intake and sources in the Australian population. *Public Health Nutr.* **9** 1045-1054.

Jung WJ & Sung MK (2004) Effects of major dietary antioxidants on inflammatory markers of RAW 264.7 macrophages. *Biofactors* **21** 113-117.

Juzwiak S, Wojcicki J, Mokrzycki K, Marchlewicz M, Bialecka M, Wenda-Rozewicka L, Gawronska-Szklarz B & Drozdziak M (2005) Effect of quercetin on experimental hyperlipidemia and atherosclerosis in rabbits. *Pharmacol.Rep.* **57** 604-609.

Kamada C, da Silva EL, Ohnishi-Kameyama M, Moon JH & Terao J (2005) Attenuation of lipid peroxidation and hyperlipidemia by quercetin glucoside in the aorta of high cholesterol-fed rabbit. *Free Radic.Res.* **39** 185-194.

Kaplan MS & Nunes A (2003) The psychosocial determinants of hypertension. *Nutr.Metab Cardiovasc.Dis.* **13** 52-59.

Karlsen A, Paur I, Bohn SK, Sakhi AK, Borge GI, Serafini M, Erlund I, Laake P, Tonstad S & Blomhoff R (2010) Bilberry juice modulates plasma concentration of NF-kappaB related inflammatory markers in subjects at increased risk of CVD. *Eur.J.Nutr.* **49** 345-355.

Kelly GS (2011) Quercetin. Monograph. *Altern.Med.Rev.* **16** 172-194.

Kleemann R, Verschuren L, Morrison M, Zadelaar S, van Erk MJ, Wielinga PY & Kooistra T (2011) Anti-inflammatory, anti-proliferative and anti-atherosclerotic effects of quercetin in human in vitro and in vivo models. *Atherosclerosis* **218** 44-52.

Knekt P, Kumpulainen J, Jarvinen R, Rissanen H, Heliovaara M, Reunanen A, Hakulinen T & Aromaa A (2002) Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am.J.Clin.Nutr.* **76** 560-568.

Kobori M, Masumoto S, Akimoto Y & Oike H (2011) Chronic dietary intake of quercetin alleviates hepatic fat accumulation associated with consumption of a Western-style diet in C57/BL6J mice. *Mol.Nutr.Food Res.* **55** 530-540.

Kojda G & Harrison D (1999) Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc.Res.* **43** 562-571.

Kotanko P (2006) Cause and consequences of sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease. *Blood Purif.* **24** 95-99.

Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, Karas RH & Udelson JE (2003) Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am.Heart J.* **146** 168-174.

Lacroix S, Rosiers CD, Tardif JC & Nigam A (2012) The role of oxidative stress in postprandial endothelial dysfunction. *Nutr.Res.Rev.* **25** 288-301.

Larmo PS, Yang B, Hurme SA, Alin JA, Kallio HP, Salminen EK & Tahvonon RL (2009) Effect of a low dose of sea buckthorn berries on circulating concentrations of cholesterol, triacylglycerols, and flavonols in healthy adults. *Eur.J.Nutr.* **48** 277-282.

- Larson A, Witman MA, Guo Y, Ives S, Richardson RS, Bruno RS, Jalili T & Symons JD (2012a) Acute, quercetin-induced reductions in blood pressure in hypertensive individuals are not secondary to lower plasma angiotensin-converting enzyme activity or endothelin-1: nitric oxide. *Nutr.Res.* **32** 557-564.
- Larson AJ, Symons JD & Jalili T (2012b) Therapeutic potential of quercetin to decrease blood pressure: review of efficacy and mechanisms. *Adv.Nutr.* **3** 39-46.
- Lattig J, Bohl M, Fischer P, Tischer S, Tietbohl C, Menschikowski M, Gutzeit HO, Metz P & Pisabarro MT (2007) Mechanism of inhibition of human secretory phospholipase A2 by flavonoids: rationale for lead design. *J.Comput.Aided Mol.Des* **21** 473-483.
- Lee KH, Park E, Lee HJ, Kim MO, Cha YJ, Kim JM, Lee H & Shin MJ (2011) Effects of daily quercetin-rich supplementation on cardiometabolic risks in male smokers. *Nutr.Res.Pract.* **5** 28-33.
- Lesser S, Cermak R & Wolfram S (2004) Bioavailability of quercetin in pigs is influenced by the dietary fat content. *J.Nutr.* **134** 1508-1511.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R & Collins R (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* **360** 1903-1913.
- Li Z, Henning SM, Zhang Y, Rahnama N, Zerlin A, Thames G, Tseng CH & Heber D (2013) Decrease of postprandial endothelial dysfunction by spice mix added to high-fat hamburger meat in men with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet.Med.* **30** 590-595.
- Libby P, Ridker PM & Maseri A (2002) Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* **105** 1135-1143.
- Ling L, Zhao SP, Gao M, Zhou QC, Li YL & Xia B (2002) Vitamin C preserves endothelial function in patients with coronary heart disease after a high-fat meal. *Clin.Cardiol.* **25** 219-224.
- Linseisen J, Radtke J & Wolfram G (1997) [Flavonoid intake of adults in a Bavarian subgroup of the national food consumption survey]. *Z.Ernahrungswiss.* **36** 403-412.
- Liu Y, Daleke DL & Fly AD (2012) Enhanced vascular function after acute fat-rich snacking in healthy males. *Nutr.Res.* **32** 565-572.
- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De SG, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Roger VL, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND & Wylie-Rosett J (2010) Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* **121** e46-e215.
- Loizzo MR, Said A, Tundis R, Rashed K, Statti GA, Hufner A & Menichini F (2007) Inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) by flavonoids isolated from *Ailanthus excelsa* (Roxb) (Simaroubaceae). *Phytother.Res.* **21** 32-36.
- Loke WM, Hodgson JM, Proudfoot JM, McKinley AJ, Puddey IB & Croft KD (2008a) Pure dietary flavonoids quercetin and (-)-epicatechin augment nitric oxide products and reduce endothelin-1 acutely in healthy men. *Am.J.Clin.Nutr.* **88** 1018-1025.

Loke WM, Proudfoot JM, Stewart S, McKinley AJ, Needs PW, Kroon PA, Hodgson JM & Croft KD (2008b) Metabolic transformation has a profound effect on anti-inflammatory activity of flavonoids such as quercetin: lack of association between antioxidant and lipoxygenase inhibitory activity. *Biochem.Pharmacol.* **75** 1045-1053.

Loomis ED, Sullivan JC, Osmond DA, Pollock DM & Pollock JS (2005) Endothelin mediates superoxide production and vasoconstriction through activation of NADPH oxidase and uncoupled nitric-oxide synthase in the rat aorta. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* **315** 1058-1064.

Machha A, Achike FI, Mustafa AM & Mustafa MR (2007) Quercetin, a flavonoid antioxidant, modulates endothelium-derived nitric oxide bioavailability in diabetic rat aortas. *Nitric.Oxide.* **16** 442-447.

Mackraj I, Govender T & Ramesar S (2008) The antihypertensive effects of quercetin in a salt-sensitive model of hypertension. *J.Cardiovasc.Pharmacol.* **51** 239-245.

MacNee W (2001) Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur.J.Pharmacol.* **429** 195-207.

Mahmoud MF, Hassan NA, El Bassossy HM & Fahmy A (2013) Quercetin protects against diabetes-induced exaggerated vasoconstriction in rats: effect on low grade inflammation. *PLoS.One.* **8** e63784.

Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C & Jimenez L (2004) Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am.J.Clin.Nutr.* **79** 727-747.

Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A & Remesy C (2005) Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am.J.Clin.Nutr.* **81** 230S-242S.

Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS, Hamburger RJ, Fye C, Lakshman R, Gottdiener J & . (1993) Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N.Engl.J.Med.* **328** 914-921.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF & Turner RC (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **28** 412-419.

Mazloom Z, Hejazi N, Dabbaghmanesh MH, Tabatabaei HR, Ahmadi A & Ansari H (2011) Effect of vitamin C supplementation on postprandial oxidative stress and lipid profile in type 2 diabetic patients. *Pak.J.Biol.Sci.* **14** 900-904.

McAnlis GT, McEneny J, Pearce J & Young IS (1999) Absorption and antioxidant effects of quercetin from onions, in man. *Eur.J.Clin.Nutr.* **53** 92-96.

Meng X, Maliakal P, Lu H, Lee MJ & Yang CS (2004) Urinary and plasma levels of resveratrol and quercetin in humans, mice, and rats after ingestion of pure compounds and grape juice. *J.Agric.Food Chem.* **52** 935-942.

Mersmann HJ, Houk JM, Phinney G, Underwood MC & Brown LJ (1973) Lipogenesis by in vitro liver and adipose tissue preparations from neonatal swine. *Am.J.Physiol* **224** 1123-1129.

- Middleton E Jr, Kandaswami C & Theoharides TC (2000) The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol.Rev.* **52** 673-751.
- Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V & Milner A (1993) A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin.Sci.(Lond)* **84** 407-412.
- Moon JH, Tsushida T, Nakahara K & Terao J (2001) Identification of quercetin 3-O-beta-D-glucuronide as an antioxidative metabolite in rat plasma after oral administration of quercetin. *Free Radic.Biol.Med.* **30** 1274-1285.
- Moroney MA, Alcaraz MJ, Forder RA, Carey F & Hoult JR (1988) Selectivity of neutrophil 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase inhibition by an anti-inflammatory flavonoid glycoside and related aglycone flavonoids. *J.Pharm.Pharmacol.* **40** 787-792.
- Moskaug JO, Carlsen H, Myhrstad M & Blomhoff R (2004) Molecular imaging of the biological effects of quercetin and quercetin-rich foods. *Mech.Ageing Dev.* **125** 315-324.
- Mullen W, Boitier A, Stewart AJ & Crozier A (2004) Flavonoid metabolites in human plasma and urine after the consumption of red onions: analysis by liquid chromatography with photodiode array and full scan tandem mass spectrometric detection. *J.Chromatogr.A* **1058** 163-168.
- Mullen W, Edwards CA & Crozier A (2006) Absorption, excretion and metabolite profiling of methyl-, glucuronyl-, glucosyl- and sulpho-conjugates of quercetin in human plasma and urine after ingestion of onions. *Br.J.Nutr.* **96** 107-116.
- Munoz A & Costa M (2013) Nutritionally mediated oxidative stress and inflammation. *Oxid.Med.Cell Longev.* **2013** 610950.
- Munzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A & Schulz E (2008) Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann.Med.* **40** 180-196.
- Myers MG & Godwin M (2007) Automated measurement of blood pressure in routine clinical practice. *J.Clin.Hypertens.(Greenwich.)* **9** 267-270.
- Nair MP, Mahajan S, Reynolds JL, Aalinkeel R, Nair H, Schwartz SA & Kandaswami C (2006) The flavonoid quercetin inhibits proinflammatory cytokine (tumor necrosis factor alpha) gene expression in normal peripheral blood mononuclear cells via modulation of the NF-kappa beta system. *Clin.Vaccine Immunol.* **13** 319-328.
- Nakas-Icindic E, Zaciragic A, Hadzovic A & Avdagic N (2004) Endothelin in health and disease. *Bosn.J.Basic Med.Sci.* **4** 31-34.
- Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giugliano G, Molinari AM, Paolisso G, Marfella R & Giugliano D (2002) Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J.Am.Coll.Cardiol.* **39** 1145-1150.
- Nationale Verzehrsstudie II (2008) Ergebnisbericht Teil 2. *Max Rubner-Institut Karlsruhe.*
- Nemeth K & Piskula MK (2007) Food content, processing, absorption and metabolism of onion flavonoids. *Crit Rev.Food Sci.Nutr.* **47** 397-409.

- Neveu V, Perez-Jimenez J, Vos F, Crespy V, du CL, Mennen L, Knox C, Eisner R, Cruz J, Wishart D & Scalbert A (2010) Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. *Database.(Oxford)* **2010** bap024.
- Nicholson SK, Tucker GA & Brameld JM (2008) Effects of dietary polyphenols on gene expression in human vascular endothelial cells. *Proc.Nutr.Soc.* **67** 42-47.
- Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, Hurley S, Mitra D & Ganz P (2006) Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *J.Appl.Physiol (1985.)* **101** 545-548.
- Nurnberger J & Philipp T (2006) [Modern antihypertensive therapy in the light of arterial vascular function]. *Dtsch Med.Wochenschr.* **131** 2610-2615.
- O'Keefe JH, Gheewala NM & O'Keefe JO (2008) Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *J.Am.Coll.Cardiol.* **51** 249-255.
- O'Reilly JD, Mallet AI, McAnlis GT, Young IS, Halliwell B, Sanders TA & Wiseman H (2001) Consumption of flavonoids in onions and black tea: lack of effect on F2-isoprostanes and autoantibodies to oxidized LDL in healthy humans. *Am.J.Clin.Nutr.* **73** 1040-1044.
- Oberley LW (1988) Free radicals and diabetes. *Free Radic.Biol.Med.* **5** 113-124.
- Odbayar TO, Badamhand D, Kimura T, Takashi Y, Tsushida T & Ide T (2006) Comparative studies of some phenolic compounds (quercetin, rutin, and ferulic acid) affecting hepatic fatty acid synthesis in mice. *J.Agric.Food Chem.* **54** 8261-8265.
- Ohkita M, Takaoka M, Shiota Y, Nojiri R & Matsumura Y (2002) Nitric oxide inhibits endothelin-1 production through the suppression of nuclear factor kappa B. *Clin.Sci.(Lond)* **103 Suppl 48** 68S-71S.
- Okamoto T (2005) Safety of quercetin for clinical application (Review). *Int.J.Mol.Med.* **16** 275-278.
- Ott M, Gogvadze V, Orrenius S & Zhivotovsky B (2007) Mitochondria, oxidative stress and cell death. *Apoptosis.* **12** 913-922.
- Otto ME, Svatikova A, Barretto RB, Santos S, Hoffmann M, Khandheria B & Somers V (2004) Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation* **109** 2507-2510.
- Padilla J, Harris RA, Fly AD, Rink LD & Wallace JP (2006) The effect of acute exercise on endothelial function following a high-fat meal. *Eur.J.Appl.Physiol* **98** 256-262.
- Paschos GK & FitzGerald GA (2010) Circadian clocks and vascular function. *Circ.Res.* **106** 833-841.
- Perez-Vizcaino F & Duarte J (2010) Flavonols and cardiovascular disease. *Mol.Aspects Med.* **31** 478-494.
- Perez-Vizcaino F, Duarte J & Andriantsitohaina R (2006) Endothelial function and cardiovascular disease: effects of quercetin and wine polyphenols. *Free Radic.Res.* **40** 1054-1065.

- Perez-Vizcaino F, Duarte J, Jimenez R, Santos-Buelga C & Osuna A (2009) Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. *Pharmacol.Rep.* **61** 67-75.
- Perez-Vizcaino F, Ibarra M, Cogolludo AL, Duarte J, Zaragoza-Arnaez F, Moreno L, Lopez-Lopez G & Tamargo J (2002) Endothelium-independent vasodilator effects of the flavonoid quercetin and its methylated metabolites in rat conductance and resistance arteries. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* **302** 66-72.
- Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, Ferraro A, Chello M, Mastroberto P, Verdecchia P & Schillaci G (2001) Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* **104** 191-196.
- Pfeuffer M, Auinger A, Bley U, Kraus-Stojanowic I, Laue C, Winkler P, Rufer CE, Frank J, Bosch-Saadatmandi C, Rimbach G & Schrezenmeir J (2013) Effect of quercetin on traits of the metabolic syndrome, endothelial function and inflammation in men with different APOE isoforms. *Nutr.Metab Cardiovasc.Dis.* **23** 403-409.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG & Roccella EJ (2005) Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension* **45** 142-161.
- Pourova J, Kottova M, Voprsalova M & Pour M (2010) Reactive oxygen and nitrogen species in normal physiological processes. *Acta Physiol (Oxf)* **198** 15-35.
- Rahman I (2002) Oxidative stress, transcription factors and chromatin remodelling in lung inflammation. *Biochem.Pharmacol.* **64** 935-942.
- Rahman I & MacNee W (1998) Role of transcription factors in inflammatory lung diseases. *Thorax* **53** 601-612.
- Raitakari OT, Lai N, Griffiths K, McCredie R, Sullivan D & Celermajer DS (2000) Enhanced peripheral vasodilation in humans after a fatty meal. *J.Am.Coll.Cardiol.* **36** 417-422.
- Ramzy D, Rao V, Tumiati LC, Xu N, Sheshgiri R, Miriuka S, Delgado DH & Ross HJ (2006) Elevated endothelin-1 levels impair nitric oxide homeostasis through a PKC-dependent pathway. *Circulation* **114** I319-I326.
- Rassaf T, Preik M, Kleinbongard P, Lauer T, Heiss C, Strauer BE, Feelisch M & Kelm M (2002) Evidence for in vivo transport of bioactive nitric oxide in human plasma. *J.Clin.Invest* **109** 1241-1248.
- Rendig SV, Symons JD, Longhurst JC & Amsterdam EA (2001) Effects of red wine, alcohol, and quercetin on coronary resistance and conductance arteries. *J.Cardiovasc.Pharmacol.* **38** 219-227.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE & Rifai N (2000) C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N.Engl.J.Med.* **342** 836-843.
- Rivera L, Moron R, Sanchez M, Zarzuelo A & Galisteo M (2008) Quercetin ameliorates metabolic syndrome and improves the inflammatory status in obese Zucker rats. *Obesity.(Silver.Spring)* **16** 2081-2087.

- Rizzo M, Kotur-Stevuljevic J, Berneis K, Spinas G, Rini GB, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V & Vekic J (2009) Atherogenic dyslipidemia and oxidative stress: a new look. *Transl.Res.* **153** 217-223.
- Rohn S, Rawel HM & Kroll J (2004) Antioxidant activity of protein-bound quercetin. *J.Agric.Food Chem.* **52** 4725-4729.
- Romero M, Jimenez R, Hurtado B, Moreno JM, Rodriguez-Gomez I, Lopez-Sepulveda R, Zarzuelo A, Perez-Vizcaino F, Tamargo J, Vargas F & Duarte J (2010) Lack of beneficial metabolic effects of quercetin in adult spontaneously hypertensive rats. *Eur.J.Pharmacol.* **627** 242-250.
- Rontoyanni VG, Chowienczyk PJ & Sanders TA (2010) Postprandial lipaemia does not affect resting haemodynamic responses but does influence cardiovascular reactivity to dynamic exercise. *Br.J.Nutr.* **104** 863-871.
- Rueda-Clausen CF, Silva FA, Lindarte MA, Villa-Roel C, Gomez E, Gutierrez R, Cure-Cure C & Lopez-Jaramillo P (2007) Olive, soybean and palm oils intake have a similar acute detrimental effect over the endothelial function in healthy young subjects. *Nutr.Metab Cardiovasc.Dis.* **17** 50-57.
- Ruef J, Moser M, Kubler W & Bode C (2001) Induction of endothelin-1 expression by oxidative stress in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc.Pathol.* **10** 311-315.
- Ruel G, Pomerleau S, Couture P, Lamarche B & Couillard C (2005) Changes in plasma antioxidant capacity and oxidized low-density lipoprotein levels in men after short-term cranberry juice consumption. *Metabolism* **54** 856-861.
- Sanchez M, Galisteo M, Vera R, Villar IC, Zarzuelo A, Tamargo J, Perez-Vizcaino F & Duarte J (2006) Quercetin downregulates NADPH oxidase, increases eNOS activity and prevents endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *J.Hypertens.* **24** 75-84.
- Sanchez M, Lodi F, Vera R, Villar IC, Cogolludo A, Jimenez R, Moreno L, Romero M, Tamargo J, Perez-Vizcaino F & Duarte J (2007) Quercetin and isorhamnetin prevent endothelial dysfunction, superoxide production, and overexpression of p47phox induced by angiotensin II in rat aorta. *J.Nutr.* **137** 910-915.
- Shanely RA, Knab AM, Nieman DC, Jin F, McAnulty SR & Landram MJ (2010) Quercetin supplementation does not alter antioxidant status in humans. *Free Radic.Res.* **44** 224-231.
- Sharma AM & Chetty VT (2005) Obesity, hypertension and insulin resistance. *Acta Diabetol.* **42 Suppl 1** S3-S8.
- Sies H, Stahl W & Sevanian A (2005) Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. *J.Nutr.* **135** 969-972.
- Skibola CF & Smith MT (2000) Potential health impacts of excessive flavonoid intake. *Free Radic.Biol.Med.* **29** 375-383.
- Souci SW, Fachmann W & Kraut H (2008) Die Zusammensetzung der Lebensmittel, Nährwert-Tabellen. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 7.Auflage.*
- Staessen JA, Wang J, Bianchi G & Birkenhager WH (2003) Essential hypertension. *Lancet* **361** 1629-1641.

Stamler JS, Jaraki O, Osborne J, Simon DI, Keaney J, Vita J, Singel D, Valeri CR & Loscalzo J (1992a) Nitric oxide circulates in mammalian plasma primarily as an S-nitroso adduct of serum albumin. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **89** 7674-7677.

Stamler JS, Simon DI, Osborne JA, Mullins ME, Jaraki O, Michel T, Singel DJ & Loscalzo J (1992b) S-nitrosylation of proteins with nitric oxide: synthesis and characterization of biologically active compounds. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **89** 444-448.

Steffen Y, Gruber C, Schewe T & Sies H (2008) Mono-O-methylated flavanols and other flavonoids as inhibitors of endothelial NADPH oxidase. *Arch.Biochem.Biophys.* **469** 209-219.

Strachan FE, Newby DE, Sciberras DG, McCrea JB, Goldberg MR & Webb DJ (2002) Repeatability of local forearm vasoconstriction to endothelin-1 measured by venous occlusion plethysmography. *Br.J.Clin.Pharmacol.* **54** 386-394.

Sul HS & Wang D (1998) Nutritional and hormonal regulation of enzymes in fat synthesis: studies of fatty acid synthase and mitochondrial glycerol-3-phosphate acyltransferase gene transcription. *Annu.Rev.Nutr.* **18** 331-351.

Sun J, Druhan LJ & Zweier JL (2010) Reactive oxygen and nitrogen species regulate inducible nitric oxide synthase function shifting the balance of nitric oxide and superoxide production. *Arch.Biochem.Biophys.* **494** 130-137.

Sun SS, Chumlea WC, Heymsfield SB, Lukaski HC, Schoeller D, Friedl K, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Johnson CL & Hubbard VS (2003) Development of bioelectrical impedance analysis prediction equations for body composition with the use of a multicomponent model for use in epidemiologic surveys. *Am.J.Clin.Nutr.* **77** 331-340.

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.

Terao J, Murota K & Kawai Y (2011) Conjugated quercetin glucuronides as bioactive metabolites and precursors of aglycone in vivo. *Food Funct.* **2** 11-17.

Toda N & Nakanishi-Toda M (2011) How mental stress affects endothelial function. *Pflugers Arch.* **462** 779-794.

Tousoulis D, Papageorgiou N, Antoniadou C, Giolis A, Bouras G, Gounari P, Stefanadi E, Miliou A, Psaltopoulou T & Stefanadis C (2010) Acute effects of different types of oil consumption on endothelial function, oxidative stress status and vascular inflammation in healthy volunteers. *Br.J.Nutr.* **103** 43-49.

Tunctan B, Weigl Y, Dotan A, Peleg L, Zengil H, Ashkenazi I & Abacioglu N (2002) Circadian variation of nitric oxide synthase activity in mouse tissue. *Chronobiol.Int.* **19** 393-404.

Tushuizen ME, Nieuwland R, Scheffer PG, Sturk A, Heine RJ & Diamant M (2006) Two consecutive high-fat meals affect endothelial-dependent vasodilation, oxidative stress and cellular microparticles in healthy men. *J.Thromb.Haemost.* **4** 1003-1010.

Valensi P & Cosson E (2006) Hemodynamic changes in postprandial state. *Diabetes Metab* **32 Spec No2** 2S37-2S41.

Van Gaal LF, Mertens IL & De Block CE (2006) Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* **444** 875-880.

- van Zanden JJ, van der Woude H, Vaessen J, Usta M, Wortelboer HM, Cnubben NH & Rietjens IM (2007) The effect of quercetin phase II metabolism on its MRP1 and MRP2 inhibiting potential. *Biochem.Pharmacol.* **74** 345-351.
- Vita JA (2005) Polyphenols and cardiovascular disease: effects on endothelial and platelet function. *Am.J.Clin.Nutr.* **81** 292S-297S.
- Vogel RA, Corretti MC & Plotnick GD (2000) The postprandial effect of components of the Mediterranean diet on endothelial function. *J.Am.Coll.Cardiol.* **36** 1455-1460.
- Walgren RA, Karnaky KJ, Jr., Lindenmayer GE & Walle T (2000) Efflux of dietary flavonoid quercetin 4'-beta-glucoside across human intestinal Caco-2 cell monolayers by apical multidrug resistance-associated protein-2. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* **294** 830-836.
- Wallace JP, Johnson B, Padilla J & Mather K (2010) Postprandial lipaemia, oxidative stress and endothelial function: a review. *Int.J.Clin.Pract.* **64** 389-403.
- Walle T (2004) Absorption and metabolism of flavonoids. *Free Radic.Biol.Med.* **36** 829-837.
- Walle T, Otake Y, Walle UK & Wilson FA (2000) Quercetin glucosides are completely hydrolyzed in ileostomy patients before absorption. *J.Nutr.* **130** 2658-2661.
- Wang X, Ouyang YY, Liu J & Zhao G (2014) Flavonoid intake and risk of CVD: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br.J.Nutr.* **111** 1-11.
- Ward NC, Hodgson JM, Croft KD, Burke V, Beilin LJ & Puddey IB (2005) The combination of vitamin C and grape-seed polyphenols increases blood pressure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J.Hypertens.* **23** 427-434.
- 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.
- Wiczowski W, Romaszko J, Bucinski A, Szawara-Nowak D, Honke J, Zielinski H & Piskula MK (2008) Quercetin from shallots (*Allium cepa* L. var. *aggregatum*) is more bioavailable than its glucosides. *J.Nutr.* **138** 885-888.
- Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Jr. & Vita JA (2003) The clinical implications of endothelial dysfunction. *J.Am.Coll.Cardiol.* **42** 1149-1160.
- Williams MJ, Sutherland WH, McCormick MP, Yeoman D, de Jong SA & Walker RJ (2001) Normal endothelial function after meals rich in olive or safflower oil previously used for deep frying. *Nutr.Metab Cardiovasc.Dis.* **11** 147-152.
- Williams RJ, Spencer JP & Rice-Evans C (2004) Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? *Free Radic.Biol.Med.* **36** 838-849.
- Williamson G & Manach C (2005) Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. *Am.J.Clin.Nutr.* **81** 243S-255S.
- Wong WW, Taylor AA, Smith EO, Barnes S & Hachey DL (2012) Effect of soy isoflavone supplementation on nitric oxide metabolism and blood pressure in menopausal women. *Am.J.Clin.Nutr.* **95** 1487-1494.

Yamamoto N, Moon JH, Tsushida T, Nagao A & Terao J (1999) Inhibitory effect of quercetin metabolites and their related derivatives on copper ion-induced lipid peroxidation in human low-density lipoprotein. *Arch.Biochem.Biophys.* **372** 347-354.

Yamamoto Y & Oue E (2006) Antihypertensive effect of quercetin in rats fed with a high-fat high-sucrose diet. *Biosci.Biotechnol.Biochem.* **70** 933-939.

Yin F, Sancheti H & Cadenas E (2012) Mitochondrial thiols in the regulation of cell death pathways. *Antioxid.Redox.Signal.* **17** 1714-1727.

Ying B, Yang T, Song X, Hu X, Fan H, Lu X, Chen L, Cheng D, Wang T, Liu D, Xu D, Wei Y & Wen F (2009) Quercetin inhibits IL-1 beta-induced ICAM-1 expression in pulmonary epithelial cell line A549 through the MAPK pathways. *Mol.Biol.Rep.* **36** 1825-1832.

Yugarani T, Tan BK, Teh M & Das NP (1992) Effects of polyphenolic natural products on the lipid profiles of rats fed high fat diets. *Lipids* **27** 181-186.

Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S & Anand S (2001) Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* **104** 2746-2753.

Zahedi M, Ghiasvand R, Feizi A, Asgari G & Darvish L (2013) Does Quercetin Improve Cardiovascular Risk factors and Inflammatory Biomarkers in Women with Type 2 Diabetes: A Double-blind Randomized Controlled Clinical Trial. *Int.J.Prev.Med.* **4** 777-785.

Zamora-Ros R, Forouhi NG, Sharp SJ, Gonzalez CA, Buijsse B, Guevara M, van der Schouw YT, Amiano P, Boeing H, Bredsdorff L, Fagherazzi G, Feskens EJ, Franks PW, Gioni S, Katzke V, Key TJ, Khaw KT, Kuhn T, Masala G, Mattiello A, Molina-Montes E, Nilsson PM, Overvad K, Perquier F, Redondo ML, Ricceri F, Rolandsson O, Romieu I, Roswall N, Scalbert A, Schulze M, Slimani N, Spijkerman AM, Tjonneland A, Tormo MJ, Touillaud M, Tumino R, van der AD, van Woudenberg GJ, Langenberg C, Riboli E & Wareham NJ (2014) Dietary intakes of individual flavanols and flavonols are inversely associated with incident type 2 diabetes in European populations. *J.Nutr.* **144** 335-343.

Zawadzki MJ, Graham JW & Gerin W (2012) Increasing the validity and efficiency of blood pressure estimates using ambulatory and clinic measurements and modern missing data methods. *Am.J.Hypertens.* **25** 764-769.

Zern TL & Fernandez ML (2005) Cardioprotective effects of dietary polyphenols. *J.Nutr.* **135** 2291-2294.

Zern TL, Wood RJ, Greene C, West KL, Liu Y, Aggarwal D, Shachter NS & Fernandez ML (2005) Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre- and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. *J.Nutr.* **135** 1911-1917.

Zhao X, Gu Z, Attele AS & Yuan CS (1999) Effects of quercetin on the release of endothelin, prostacyclin and tissue plasminogen activator from human endothelial cells in culture. *J.Ethnopharmacol.* **67** 279-285.

Zhao XY & Gu ZL (1996) Effects of quercetin on production and release of endothelin and cGMP from cultured endothelial cells. *Zhongguo Yao Li Xue.Bao.* **17** 442-444.

## Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen Personen bedanken, die mir die Anfertigung dieser Arbeit ermöglicht und mich bei der Erstellung auf vielfältige Art und Weise unterstützt und begleitet haben.

Ganz besonderer Dank geht an:

- PD Dr. Sarah Egert (Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften, Abteilung Ernährungsphysiologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn) für die Möglichkeit mit ihr dieses Projekt umsetzen zu dürfen, für die umfassende Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit und die zahlreichen fachlichen Anregungen.
- Prof. Dr. Dr. Helga Sauerwein (Institut für Tierwissenschaften, Physiologie und Hygiene der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn) für ihr Interesse an der Arbeit und die Übernahme des Korreferats.
- Prof. Dr. Peter Stehle (Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften, Abteilung Ernährungsphysiologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn) für die Bereitstellung der Arbeitsmöglichkeiten in der Abteilung Ernährungsphysiologie, sein Interesse am Dissertationsthema und die fachliche Unterstützung.
- Dr. Birgit Alteheld (Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften, Abteilung Ernährungsphysiologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn) für ihren Einsatz in der Studienphase und die vielen fachlichen und privaten Gespräche.
- Dr. Benno Zimmermann, Stefanie Naaf und Claudia Christ (Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften, Abteilung Lebensmitteltechnologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn; Institut Prof. Dr. Georg Kurz GmbH, Köln) für ihre Unterstützung rund um die Analytik.
- Prof. Dr. Stoffel-Wagner und Anke Carstensen (Zentrallabor des Instituts für klinische Chemie und klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Bonn) für ihre Unterstützung und stete Hilfe bei allen Fragen rund um die Analytik sowie die Durchführung der Analytik der klinischen Routineparameter.
- Prof. Dr. Siegfried Wolfram und Petra Schulz (Institut für Tierernährung und Stoffwechselphysiologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel) für die Arbeit bei der Analytik der Plasma-Flavonolkonzentrationen.

- Prof. Dr. Peter Langguth und Ute Hartung (Institut für Pharmazie und Biochemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz) für die Herstellung der Studienkapseln.
- Prof. Dr. Georg Nickenig und PD Dr. Cornelius Müller (Medizinische Klinik II – Innere Medizin (Kardiologie, Angiologie und Pneumologie) des Universitätsklinikums Bonn) für die ärztliche Betreuung des Projektes.
- die Deutsche Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Förderung des Projektes.
- das Maria von Linden-Programm der Universität Bonn, insbesondere an Ursula Mättig, für die Bewilligung des Abschlussstipendiums.
- Matthias Saß von der Rudolf Wild GmbH für die Bereitstellung des Zwiebelschalenextraktpulvers.
- Petra Pickert und Margret Schüller (jetzt in der Abteilung Ernährungsepidemiologie des Instituts für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn) für ihren unermüdlichen Einsatz, ihr außerordentliches Engagement, die herzliche Zusammenarbeit und die stete Unterstützung in allen Phasen der Interventionsstudie.
- Adelheid Schuch, Anke Ernst und Christel Bierschbach (Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften, Abteilung Ernährungsphysiologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn), für die Unterstützung und zuverlässige Arbeit im Labor.
- Tomislav Balen (Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften, Abteilung Ernährungsphysiologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn) für die Hilfe bei allen technischen Angelegenheiten.
- Barbara Ernst für die große Hilfe bei der Auswertung der Ernährungsprotokolle.
- Sarah Krönung, Elvis Kolobara, Lisa Albrecht, Ramona Napp und Michael Napp für die Durchführung der Blutentnahmen und die Hilfe bei den zahlreichen Untersuchungen im Rahmen der Interventionsstudie.
- Constanze Burak, die zu meinem großen Glück seit Beginn der Interventionsstudie an meiner Seite gearbeitet hat, mir in allen Situationen tatkräftig geholfen, mich stets ermutigt und unterstützt hat und mir zu einer guten Freundin geworden ist.
- Neslihan Isik, Stefanie Pohlhausen, Lisa Herholz, Maroula Lambidou, Judith Bühlmeier, Martina Quambusch, Katrin Chaborski, Johanna Freese, Janett Barbaresko und Benedikt Merz für ihre herzliche Art, ihre permanente Unterstützung, ihre Hilfe, ihr offenes Ohr und ganz besonders für die Freundschaft.

- alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Instituts für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften, Fachbereich Ernährungsphysiologie, für die herzliche Zusammenarbeit.
- alle Probandinnen und Probanden, die durch ihre hohe Motivation zur Teilnahme an der dieser Arbeit zugrunde liegenden Interventionsstudie die Studiendurchführung ermöglicht haben und diese Phase für mich zu einer besonderen Zeit gemacht haben.
- meinen Freund Florian Geurden, der mir in der gesamten Zeit immer liebevoll zur Seite gestanden, mich in allen Lebenslagen uneingeschränkt unterstützt hat, immer an mich geglaubt, mich ertragen und aufgemuntert hat.
- meine Familie: meine Mutter, meinen Vater, Tobi, Bati, Iris, Doro, Rudi und Julia. Vielen Dank, dass ihr mich stets unterstützt und motiviert habt und ich immer auf euch zählen kann.