

Av **ANETTE KARLSEN**, Avdeling for ernæringsvitenskap, Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo
anette.karlsen@medisin.uio.no

Har antioksidanter helseeffekter?

Artikkelforfatteren har en doktorgrad i ernæringsvitenskap fra Universitetet i Oslo og har i ni år jobbet i professor Rune Blomhoffs forskningsgruppe ved Avdeling for Ernæringsvitenskap ved det Medisinske Fakultet ved Universitetet i Oslo. Forskningsfeltet er eksperimentell og klinisk utprøving av antioksidantrik mat som en mulig strategi i forebygging av sykdom. Som grunnlag for denne oversiktsartikkelen er det benyttet eget litteraturarkiv.

Hva er en antioksidant?

Det finnes ulike definisjoner på hva en antioksidant er, og definisjonen vil være avhengig av innfallsvinkelen. Uavhengig av fagfelt, vil essensen være at antioksidanter er substanser som kan motvirke de potensielt skadelige effektene av oksidasjon. I et biologisk perspektiv kan derfor uttrykket dekke både kjemiske forbindelser og fysiologiske prosesser som begrenser, motvirker eller reparerer oksidativ skade.

Kroppens antioksidantforsvar

Kroppens forsvar mot oksidativ skade og oksidativt stress, det såkalte antioksidantforsvaret, er bygget opp av både eksogene forbindelser (de som tas opp fra kosten) og av endogene forbindelser (de som kroppen produserer selv). De endogene delene av antioksidantforsvaret kan grovt deles i enzymatiske og ikke-enzymatiske. Kroppens produksjon av disse bestemmes av genetiske faktorer og påvirkning fra faktorer i miljøet, som kosthold, røyking, og fysisk aktivitet. Kroppens evne til å produsere disse antioksidantforbindelsene er imidlertid begrenset, og bidraget fra de eksogene kildene er derfor av stor betydning for optimal beskyttelse mot oksidativ skade. Siden oksidativ skade er av ulik karakter, er det derfor også av betydning at de eksogene antioksidantene har ulike kjemiske egenskaper for optimal beskyttelse. Antioksidantforsvarets viktigste oppgave er å begrense oksidativ skade forårsaket av frie radikaler. Frie

radikaler er atomer eller molekylforbindelser som har ett elektron ekstra eller mangler et elektron. Denne egenskapen gjør denne gruppen forbindelser ekstremt reaktive. Antioksidantforsvaret begrenser omfanget av oksidativ skade ved å hindre dannelsen av frie radikaler, fjerne frie radikaler før de forårsaker skade, reparere oksidativ skade som har oppstått og fjerne biologiske komponenter som er skadet.

Antioksidanter og fytokjemikalier

Fytokjemikalier er en stor samlegruppe av biologisk aktive stoffer i planter, de aller fleste av disse er substanser med antioksidantegenskaper. Selv om man kunne betegne de aller fleste fytokjemikalier som antioksidanter, kan deres biologiske aktivitet skyldes andre egenskaper enn evnen til å utøve antioksidantfunksjoner. Man forsøker derfor å skille mellom begrepene fytokjemikalier og antioksidanter når man snakker om biologisk aktivitet. Ifølge den siste kreft-rapporten fra World Cancer Research Fund og American Institute for Cancer Research, kan nær 100 000 stoffer defineres som fytokjemikalier (1). I et vanlig måltid kan man anta at man inntar omtrent 25 000 ulike fytokjemikalier.

Antioksidanter i matvarer

I vår forskningsgruppe bruker vi metoden Ferric

Sammendrag

Plantebaserte matvarer har et høyt innhold av biologisk aktive stoffer, såkalte fytokjemikalier. De aller fleste av disse har antioksidantegenskaper. Den beskyttende effekten plantebaserte matvarer har i forhold til sykdomsutvikling, kan skyldes det høye innholdet av antioksidanter. De fleste studier med isolerte antioksidanter viser imidlertid ingen beskyttende effekter. Tvert imot er det i enkelte risikogrupper rapportert høyere forekomst av alvorlig sykdom og total dødelighet ved bruk av farmakologiske doser. Det er imidlertid observert en sammenheng mellom anvendt dose og dødelighet, noe som antyder at supplementering med fysiologiske nivåer kan ha beskyttende effekter. Videre kan fytokjemikalier ha andre biologiske egenskaper i tillegg til antioksidantegenskapene. Mulige biologiske virkningsmekanismer for hvordan fytokjemikalier kan virke beskyttende i sykdomspatiologi er foreslått. Trolig er det en kombinasjon av ulike virkningsmekanismer som utgjør den beskyttende effekten til plantebaserte matvarer.

Nøkkelord: fytokjemikalier, antioksidanter, oksidativt stress, hormese

Bioingeniøren er godkjent som vitenskapelig tidsskrift. Denne artikkelen er fagfellevurdert og godkjent etter Bioingeniørens retningslinjer.

reducing/antioxidant power assay (FRAP) for å bestemme det totale innholdet av antioksidanter i matvarer (2). Med denne metoden måler man innholdet av forbindelser med antioksidantegenskaper, men ikke innholdet av fytokjemikalier. Metoden kan ikke si noe om hvorvidt antioksidantene tas opp i kroppen eller hvilke biologiske funksjoner de eventuelt kan ha.

Ved bruk av denne metoden har vi analysert mer enn 3100 matvarer for å kartlegge det totale innholdet av antioksidanter i matvarer som inngår i et typisk kosthold (3-5). Vi har funnet at det totale innholdet av antioksidanter varierer mye mellom ulike matvarer. Plantebaserte matvarer som nøtter, bær og krydder er spesielt rike på antioksidanter, mens innholdet er lavt i animalske matvarer. Tabell 1 angir det totale innholdet av antioksidanter i enkelte juicetyper, frukt, grønnsaker, bær og nøtter som er vanlig i Norge. En mer fullstendig oversikt over det totale innholdet av antioksidanter i matvarer finnes på www.blomhoff.no.

De antioksidantene man finner i matvarer er en stor og variert gruppe. Antioksidanter har ulike kjemiske egenskaper, og er både fettløselige og vannløselige. Den aller største undergruppen er fenoler, som utgjøres av forbindelser med et vidt spekter av kjemiske egenskaper, fra små, vannløselige forbindelser – til store, komplekse og fettløselige forbindelser.

Utprøving av helseeffekter av antioksidanter

Epidemiologi

Det er i epidemiologiske undersøkelser vist en sterk invers sammenheng mellom inntak av plantebaserte matvarer og forekomst av et stort antall kroniske sykdommer (6-8). Da oksidativ skade og oksidativt stress står sentralt i patogenesen i disse sykdommene, er den mest anvendte forklaringen at komponenter i plantebaserte matvarer kan redusere omfanget av oksidativ skade. Denne egenskapen er tilskrevet antioksidanter, som plantebaserte matvarer har et høyt innhold av.

Bestemmelse av det totale innholdet av antioksidanter i matvarer

Ferric reducing/antioxidant power assay (FRAP) er en vanlig benyttet metode for bestemmelse av det totale innholdet av antioksidanter i matvarer. Prinsippet for metoden er redoksaktive stoffers evne til å redusere treverdige jern til toverdige. Redusert jern vil deretter danne et blåfarget kompleks med TPTZ som tilsettes etter endt reaksjon. Det er en direkte kvantitativ sammenheng mellom fargeutvikling og innhold av redoksaktive forbindelser i prøven.

Andre metoder som benyttes til bestemmelse av redoksaktive stoffer i mat er Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) og Total Peroxyl-Radical Trapping activity (TRAP). Prinsippene er noe forskjellige, men generelt vil rangeringen av det totale innholdet av antioksidanter i ulike matvarer være sammenlignbart mellom metodene.

Metodene blir også til en viss grad anvendt til analyse av biologisk materiale som plasma eller vevshomogenater, men har begrensninger på grunn av det høye innhold av urinsyre og proteiner i biologisk materiale (vil gi falske forhøyede svar).

Til støtte for denne hypotesen er det i pasientkontrollerte undersøkelser observert en invers sammenheng mellom plasmanivåer av en rekke forbindelser med antioksidantegenskaper og induksjon av oksidativt stress ved for eksempel røyking eller stråleterapi (9,10). I tillegg har prospektive undersøkelser vist en klar sammenheng mellom plasmanivåer av antioksidantforbindelser og både forekomst og alvorlighetsgrad av ulike kroniske sykdommer relatert til oksidativt stress (11-13). De antioksidantforbindelsene som er mest studert i disse sammenhengene er vitamin C og E, fenoler og carotenoider.

Supplementstudier

Store, randomiserte og placebokontrollerte studier der man har benyttet farmakologiske doser (høye doser gitt i medikamentform) av isolerte antioksidanter, har blitt gjennomført for å undersøke om terapeutisk bruk av antioksidanter i supplementform kan gi lignende beskyttende effekt mot sykdom som plantebaserte matvarer. Slike store undersøkelser har blitt gjennomført i den generelle befolkningen og i ulike risikogrupper (14). Isolerte antioksidantforbindelser som β -carotene, vitamin C og vitamin E er blitt testet i disse studiene. Paradoksalt nok viser de aller fleste av disse studiene at antioksidant-supplementering ikke gir noen beskyttende effekt mot sykdom. Tvert imot er det i enkelte av studiene vist økt forekomst av alvorlig sykdom i risikogrupper. Eksempler på dette er resultater fra "The α -tocopherol, β -carotene cancer prevention study" (ATBC) der mer enn 29 000 middelald-

Abstract

Do antioxidants have a health benefit?

Plant-based food items are rich in phytochemicals. It is interesting that the majority of these have antioxidant properties. It has been suggested that the protective effects that a diet rich in fruit and vegetables exert, with respect to disease development, may be due to the high content of dietary antioxidants. However, the majority of RCT using antioxidant supplementation demonstrates no protective effect against disease. Paradoxically, in sub-groups a higher incidence of severe disease, as well as mortality, has been observed following supplementation with pharmacological doses. An association between supplemented dose and mortality has been observed, suggesting that supplementation in the physiological range may exert beneficial effects. Although phytochemicals may have excellent antioxidant properties, these may also exert additional biological activities. Possible mechanisms related to disease pathology are suggested. It is plausible to assume that the protective effect exerted by dietary phytochemicals is a combination of several of the suggested mechanisms.

Keywords: phytochemicals, antioxidants, oxidative stress, hormesis

Tabell 1. Totalt innhold av antioksidanter i ulike matvarer. Fritt etter (31) og www.blomhoff.no.

Matvare	Innhold av antioksidanter, mmol/100 g
Juice	
Mana, nype og appelsin	2,41
Mana, blåbær og aronia	2,18
Tomatjuice	0,81
Appelsinjuice (Nora)	0,64
Eplejuice (Nora)	0,16
Frukt	
Granateple	11,33
Druer	1,45
Appelsin	1,14
Kiwi	0,95
Eple	0,29
Banan	0,20
Bær	
Blåbær	8,23
Bjørnebær	6,13
Bringebær	3,97
Jordbær	2,17
Grønnsaker	
Nype	39,46
Grønnkål	2,34
Paprika	1,64
Brokkoli	0,58
Avokado	0,41
Tomater	0,31
Potet	0,09
Gulrøtter	0,04
Nøtter	
Valnøtter	20,97
Peanøtter	1,08
Hasselnøtter	0,49
Krydder (tørkede)	
Nellik	466
Kanel	98
Rosmarin	69
Oregano	45
Basilikum	31
Pepper, sort	9,2
Hvitløkspulver	2,13

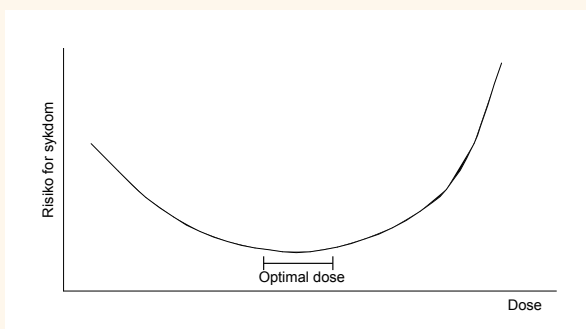
rende og røykende finske menn i fire år fikk supplement bestående av vitamin E og β -carotene, alene eller i kombinasjon. I denne studien ble det registrert en 20 prosent økt risiko for lungekreft i den gruppen som fikk supplement av β -carotene (15). I "The carotene and retinol efficiency trial" (CARET), der mer enn 18 000 røykere fikk tilskudd av enten β -carotene eller placebo, ble det observert nær 30 prosent flere tilfeller av lungekreft i supplementgruppen, og nesten 20 prosent høyere dødelighet (16).

Felles for disse supplementstudiene er at det har vært benyttet farmakologiske doser av noen få utvalgte antioksidanter, alene eller i kombinasjon (14). Eksempelvis har nivåene av β -carotene som ble benyttet i ATBC- og CARET-studiene vært 20-50 ganger høyere enn det man kan oppnå gjennom et vanlig kosthold. En metaanalyse basert på mer enn 300 000 observasjoner fra supplementstudier viser at det er en klar sammenheng mellom dosene som er brukt i disse studiene og risiko for tidlig død (17).

I kontrast til disse funnene er det rapportert gunstige effekter fra andre supplementstudier, der det er benyttet fysiologiske doser (tilsvarende det man får i seg i et normalt kosthold) av kombinasjoner av antioksidanter og sporstoffer. I studien "Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants" (SU.VI.MAX) ble det gitt en sammensetning av tre isolerte antioksidanter og to spormineraler til mer enn 12 000 friske, voksne menn og kvinner. I denne studien ble det observert lavere risiko for kreft og lavere total dødelighet, men bare blant menn (18). Det er interessant å merke seg at menn ved studiens start hadde en lavere status enn kvinner av enkelte antioksidanter. Lignende observasjoner er gjort i en supplementstudie i Linxian i Kina, der nesten 30 000 menn og kvinner fikk en kombinasjon av antioksidanter i fysiologiske doser. Etter supplementering ble det observert en lavere forekomst av kreft i mage, og lavere total dødelighet (19). Også i denne studien ble det observert lav status av aktuelle mikronæringsstoffer før studiens start. I disse studiene har supplementene inneholdt nivåer av antioksidanter og sporstoffer som tilsvarer det man vil oppnå i et balansert kosthold med mye frukt og grønnsaker.

Hva er optimal dose av antioksidanter?

Tanken om at oksidativt stress er ugunstig og at inntak av antioksidanter, med sin egenskap til å potensielt motvirke oksidativt stress, derfor vil være gunstig, er grunnlaget for supplementstudiene. Når man evaluerer resultatene fra supplementstudiene kan man konkludere med at en slik tilnærming i en biologisk sammenheng vil være å overforenkle problemstillingen. Selv om oksidativt stress står sentralt i flere sykdomsopatogener, er dette en kompleks prosess



Figur 1. Typisk sammenheng mellom inntak av næringsstoffer (dose) og risiko for sykdom

som gjerne går over mange år før sykdom inntreffer. Grunntanken om at antioksidanter kan virke beskyttende er dessuten basert på observasjoner om at antioksidantrike matvarer, det vil si plantebaserte matvarer, virker beskyttende. Plantebaserte matvarer inneholder som kjent en mengde fytokjemikalier, som i tillegg til antioksidantfunksjoner kan ha en rekke andre biologiske virkningsmekanismer. Skulle det likevel vise seg at det kun er antioksidantfunksjonen som er avgjørende for de observerte gunstige helseeffektene, vil trolig de biologiske virkningsmekanismene fortsatt være komplekse.

Det er foreslått at helseeffekter av antioksidanter kan sammenlignes med helseeffekter av næringsstoffer generelt, og dermed følge en u-formet kurve (se figur 1). For lave, såkalte suboptimale nivåer, vil man observere en økt risiko for sykdom, mens en optimal dose vil virke beskyttende. Høyere nivåer vil også medføre en økende risiko. Trolig er det optimale nivået ganske snevert, og det vil variere for ulike antioksidanter. Det vil sannsynligvis også her være store individuelle forskjeller som vil være avhengig av den enkeltes genetiske uttrykk og hvilke ytre påvirkninger man til enhver tid er utsatt for. En slik tilnærming vil forklare observasjonene av supplement med farmakologiske og fysiologiske doser av antioksidanter som er rapportert i supplementstudier.

Hvordan kan antioksidanter og fytokjemikalier virke beskyttende?

Det er fortsatt uklart hvilke mekanismer som ligger bak de mulige helsebringende og sykdomsforebyggende effektene av antioksidanter. I eksperimentelle modeller har antioksidanter vist seg å beskytte celler og dyr mot oksidativ skade. På samme måte har antioksidanter i funksjonelle modeller rettet mot kreft, aterosklerose og neurodegenerative sykdommer vist gunstige effekter (20). Det er i midlertidig et problem at nivåene av antioksidanter som er testet i disse modellene ikke alltid kan sammenlignes med hva man vil oppnå gjennom et balansert, variert kosthold. Spør-

målet er om funnene kan ekstrapoleres til å gjelde også for mennesker. Vi vet heller ikke om det er de enkelte antioksidantforbindelsene i frukt og grønnsaker som virker beskyttende, eller om andre fytokjemikalier gir beskyttende effekter i kombinasjon med antioksidanter.

Det er fremsatt noen mulige forklaringer på hvilke effekter fytokjemikalier generelt, og antioksidanter spesielt, kan utøve, og dermed hvordan de kan virke beskyttende i forhold til sykdomsutvikling:

– *Fytokjemikalier kan virke som antioksidanter ved å eliminere kilden til oksidativ skade og oksidativt stress direkte ved å eliminere eller hindre dannelse av frie radikaler.*

De aller fleste antioksidantforbindelser har vist å kunne redusere nivået av frie radikaler i eksperimentelle modeller. Dersom de tas opp fra tarm, transporteres i sirkulasjonen og videre tas opp i celler og vev, vil de kunne utøve antioksidantfunksjon. I hvor stor grad de kan utøve denne funksjonen direkte, avhenger dermed av biotilgjengelighet og metabolisme. Noen fytokjemikalier konsumeres i relativt store mengder og har biotilgjengelige egenskaper slik at de vil være tilstede i sirkulasjon og vev i relativt høye konsentrasjoner. Dette gjelder for eksempel antioksidantene vitamin C og E. En rekke fytokjemikalier som er gode antioksidanter, for eksempel fenoler, har imidlertid vist seg å ha lav biotilgjengelighet. I tillegg metaboliseres de ekstensivt i tarm og organer og utskilles raskt. Fordi de derfor finnes i sirkulasjon og vev i relativt lave konsentrasjoner, er det uklart hvorvidt de kan utøve noen antioksidantfunksjon som vil være av betydning for beskyttelse mot oksidativ skade.

– *Fytokjemikalier kan indusere deler av det endogene antioksidantforsvaret.*

Det er vist at en rekke fytokjemikalier med antioksidantegenskaper, kan stimulere ekspresjon av kroppens enzymatiske forsvar mot oksidativ skade og oksidativt stress, samt stimulere signalveier som koder for cytoprotektive proteiner. Det enzymatiske forsvaret inkluderer både enzymer som virker direkte ved å eliminere frie radikaler, men også enzymer som kan

Anbefalinger for inntak

Antioksidanter kan virke beskyttende på sykdomsutvikling, men det er fortsatt uklart hvilke mekanismer som er involvert. Trolig har ulike antioksidantforbindelser forskjellige biologiske virkningsmekanismer avhengig av i hvilket vev og hvilke organer de tas opp. Det vi helt sikkert vet er at inntak av matvarer som er rike på fytokjemikalier generelt, og antioksidanter spesielt, beskytter mot sykdom. Helsemyndighetenes anbefalinger er derfor å øke inntaket av frukt og grønnsaker til fem porsjoner, det vil si 750 gram om dagen. Det er per i dag ingen anbefalinger knyttet til antioksidanter i supplementform.

reparere oksidativ skade som har oppstått på DNA og lipider. Eksempler på det første er superoksid dismutase og katalase, som omdanner de mest reaktive frie radikalene som dannes endogent, superoxide og hydrogenperoxid, til vann og oksygen. Et eksempel på et enzym som eliminerer oksidativ skade er glutathione peroksidase, som eliminerer oksidativ skade på lipider. Økt ekspresjon av disse enzymene er vist i studier der man har økt inntaket av frukt og grønnsaker, eller administrert spesifikke matvarer som har et høyt innhold av antioksidanter (21-23).

– *Fytokjemikalier kan dempe den inflammatoriske responsen.*

Det er godt kjent at en kronisk tilstand av subklinisk inflammasjon er en viktig faktor i patogenesen i en rekke kroniske sykdommer, som diabetes, hjerte/karsykdom og kreft. Når immunforsvaret aktiveres, vil ofte reaksjonen, en aktivering av transkripsjonsfaktorer, være betydelig. En slik "overreaksjon" vil kunne medføre skade på celler og vev. Slik skade vil medføre en belastning som over tid kan bidra til sykdom. Kontroll av den inflammatoriske reaksjonen er derfor en viktig faktor for å begrense sykdom. Reguleringen av den inflammatoriske responsen er et komplekst system, og aktiveres av ulike biologiske stimuli. Det er vist at en rekke fytokjemikalier kan dempe aktivering av transkripsjonsfaktorer som kontrollerer den inflammatoriske responsen, for eksempel Nuclear factor kappa B (NF- κ B). Selv om NF- κ B har vist seg å være redoks-sensitiv, det vil si regulert av balansen mellom antioksidantforsvar og nivå av oksidativt stress, er slike transkripsjonsfaktorer trolig også regulert av andre stimuli. Fytokjemikalier som finnes i sirkulasjonen og i vev i så lav konsentrasjon at direkte antioksidantfunksjon ikke er av betydning, vil trolig likevel kunne bidra til en beskyttende effekt ved å aktivere signalveier og transkripsjonsfaktorer på en slik måte. Dette er for eksempel vist etter supplement med antocyaniner isolert fra solbær og blåbær. Antocyaniner er gode antioksidanter, men har lav biotilgjengelighet og utskilles raskt, allikevel er det etter supplementering med fysiologiske doser vist en betydelig reduksjon i ekspresjon av NF- κ B-relaterte pro-inflammatoriske markører målt i fastende blodprøver (24).

– *Fytokjemikalier kan indusere hormese.*

Hormese kan defineres som en prosess der en eksponering for en lav dose av en substans som vil være skadelig ved høyere doser, induserer en adaptiv gunstig respons i celler eller en organisme. Hormese omtales også som prekondisjonering eller adaptiv stressrespons. Hormese er sentral i evolusjonen, da alt liv gjennom hele utviklingen har vært utsatt for et utfordrende miljø og krevd tilpasninger for overlevelse. Som en respons på dette har man på ulike nivåer utviklet komplekse mekanismer for å håndtere utfordringer fra det ytre miljøet. Typiske respons-

mekanismer involverer tilpasninger til toksiske stimuli som ionekanaler, kinaser, deacetylaser og transkripsjonsfaktorer som regulerer ekspresjon av gener som koder for cytoprotektive proteiner. Eksempler på etablerte hormesiske stimuli er trening, kalori-restriksjon og iskemisk prekondisjonering. Det er foreslått at også fytokjemikalier fra planter kan gi lignende bifasiske responser med gunstige helseeffekter som en følge av et tilpasset inntak. Til støtte for dette er responser som antyder hormese observert i eksperimentelle modeller der isothiocyanater fra brokkoli i høye konsentrasjoner induserer ekspresjon av cytoprotektive fase-2-proteiner i lever- og tarmceller (25). Curcumin, et krydder man finner i curry, har vist å indusere adaptive stressrespons gener og virke beskyttende i eksperimentelle dyremodeller for katarakt, multiple sklerose og Alzheimers sykdom (26). Videre har resveratrol, som finnes i store mengder i druer og vin, vist å aktivere stressresponsmekanismer og beskytte celler i modeller for infarkt og slag (27). Samtidig har store doser av disse stoffene vist toksiske effekter i lignende modeller (28, 29).

Konklusjon

Det er fortsatt uklart hvilke mekanismer som får fytokjemikalier med antioksidantegenskaper til å virke beskyttende i sykdomspatologi. Trolig vil den beskyttende effekten utgjøres av en kombinasjon av de ulike virkningsmekanismene som er foreslått ovenfor. Det er fortsatt grunn til å tro at fytokjemikalienes antioksidantfunksjon er av betydning, men det er uklart om dette er knyttet til direkte påvirkning av oksidativ skade og oksidativt stress, eller via andre biologiske mekanismer. Det er fortsatt mye forskning som gjenstår for å avklare disse mekanismene, samt mulige dose/respons-sammenhenger. Imidlertid fins det en betydelig mengde data fra eksperimentelle modeller som viser gunstige effekter av antioksidanter knyttet til sykdomspatogenese. Dette er lovende i forhold til en mulig fremtidig terapeutisk bruk av antioksidanter. ■

Referanser

1. Food, nutrition, physical activity and the prevention of Cancer; A global perspective. 2. 2007. Washington, American Institute of Cancer Research/World Cancer Research Fund. Ref Type: Report.
2. Benzie IF, Strain JJ. Ferric reducing/antioxidant power assay: direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration. *Methods Enzymol* 1999;299:15-27.
3. Dragland S, Senoo H, Wake K, Holte K, Blomhoff R.

- Several culinary and medicinal herbs are important sources of dietary antioxidants. *J Nutr* 2003;133:1286-90.
4. Halvorsen BL, Holte K, Myhrstad MC et al. A systematic screening of total antioxidants in dietary plants. *J Nutr* 2002;132:461-71.
 5. Halvorsen BL, Carlsen MH, Phillips KM et al. Content of redox-active compounds (ie, antioxidants) in foods consumed in the United States. *Am J Clin Nutr* 2006;84:95-135.
 6. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1992;18:1-29.
 7. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc* 1996;96:1027-39.
 8. van't VP, Jansen MC, Klerk M, Kok FJ. Fruits and vegetables in the prevention of cancer and cardiovascular disease. *Public Health Nutr* 2000;3:103-7.
 9. Chevon S, Or R, Berry EM. The antioxidant status of patients subjected to total body irradiation. *Biochem Mol Biol Int* 1999;47:1019-27.
 10. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking. *Chest* 2007;131:1557-66.
 11. Hak AE, Ma J, Powell CB et al. Prospective study of plasma carotenoids and tocopherols in relation to risk of ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:1584-8.
 12. Sato R, Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Hoffman SC, Norkus EP, Comstock GW. Prospective study of carotenoids, tocopherols, and retinoid concentrations and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:451-7.
 13. Sesso HD, Buring JE, Norkus EP, Gaziano JM. Plasma lycopene, other carotenoids, and retinol and the risk of cardiovascular disease in women. *Am J Clin Nutr* 2004;79:47-53.
 14. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD007176.
 15. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:1029-35.
 16. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-5.
 17. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842-57.
 18. Hercberg S, Galan P, Preziosi P et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004;164:2335-42.
 19. Blot WJ, Li JY, Taylor PR et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1483-92.
 20. Joseph J, Cole G, Head E, Ingram D. Nutrition, brain aging, and neurodegeneration. *J Neurosci* 2009;29:12795-801.
 21. Dragsted LO, Pedersen A, Hermetter A et al. The 6-a-day study: effects of fruit and vegetables on markers of oxidative stress and antioxidative defense in healthy nonsmokers. *Am J Clin Nutr* 2004;79:1060-72.
 22. Weisel T, Baum M, Eisenbrand G et al. An anthocyanin/polyphenolic-rich fruit juice reduces oxidative DNA damage and increases glutathione level in healthy probands. *Biotechnol J* 2006;1:388-97.
 23. Young JF, Nielsen SE, Haraldsdottir J et al. Effect of fruit juice intake on urinary quercetin excretion and biomarkers of antioxidative status. *Am J Clin Nutr* 1999;69:87-94.
 24. Karlsen A, Retterstol L, Laake P et al. Anthocyanins inhibit nuclear factor-kappaB activation in monocytes and reduce plasma concentrations of pro-inflammatory mediators in healthy adults. *J Nutr* 2007;137:1951-4.
 25. McWalter GK, Higgins LG, McLellan LI et al. Transcription factor Nrf2 is essential for induction of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1, glutathione S-transferases, and glutamate cysteine ligase by broccoli seeds and isothiocyanates. *J Nutr* 2004;134:3499S-506S.
 26. Shishodia S, Singh T, Chaturvedi MM. Modulation of transcription factors by curcumin. *Adv Exp Med Biol* 2007;595:127-48.
 27. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:493-506.
 28. Fimognari C, Berti F, Iori R, Cantelli-Forti G, Hrelia P. Micronucleus formation and induction of apoptosis by different isothiocyanates and a mixture of isothiocyanates in human lymphocyte cultures. *Mutat Res* 2005;582:1-10.
 29. Liontas A, Yeger H. Curcumin and resveratrol induce apoptosis and nuclear translocation and activation of p53 in human neuroblastoma. *Anticancer Res* 2004;24:987-98.
 30. Antioksidanter - den sanne historien. Oslo: Kagge forlag, 2008.