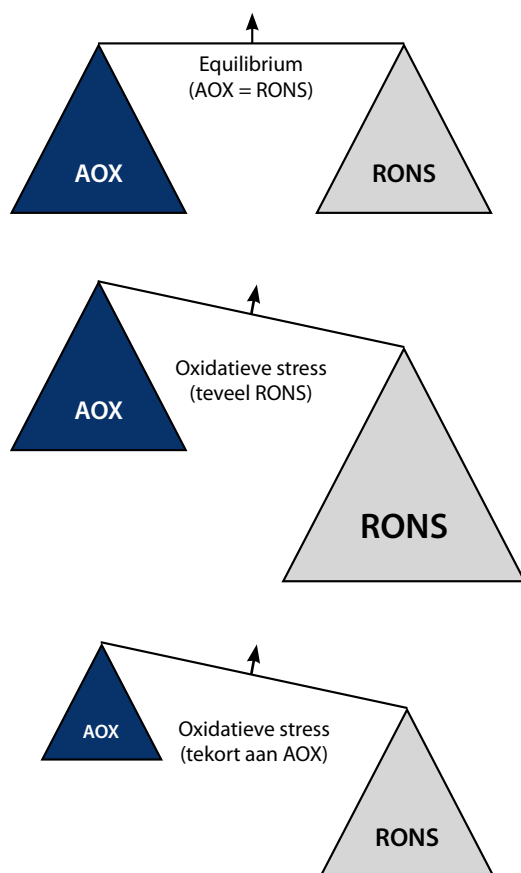




Antioxidanten bij gezondheid en ziekte

De vorming en activiteit van radicalen (reactieve zuurstof- en stikstofverbindingen) is het onvermijdelijke gevolg van onze - van zuurstof afhankelijke - stofwisseling en wordt onder controle gehouden door een verdedigingssysteem van antioxidanten. Ongeveer 1-3% van de opgenomen zuurstof wordt omgezet in radicalen.⁽¹⁾

Een te hoge productie van radicalen en/of te lage spiegels van antioxidanten leidt tot oxidatieve stress: het verdedigingssysteem van antioxidanten is ontoereikend om ongewenste oxidatieve beschadiging van vitale cel- en weefselstructuren te voorkomen.^(2,3) De (cumulatieve) oxidatieve schade draagt bij aan biologische veroudering en vergroot de kans op ziekte(progressie). Daarom is het belangrijk te zorgen voor voldoende inname van antioxidanten, met name uit groenten en fruit. Aanvullend kan een supplement met antioxidanten worden gebruikt.⁽⁴⁾



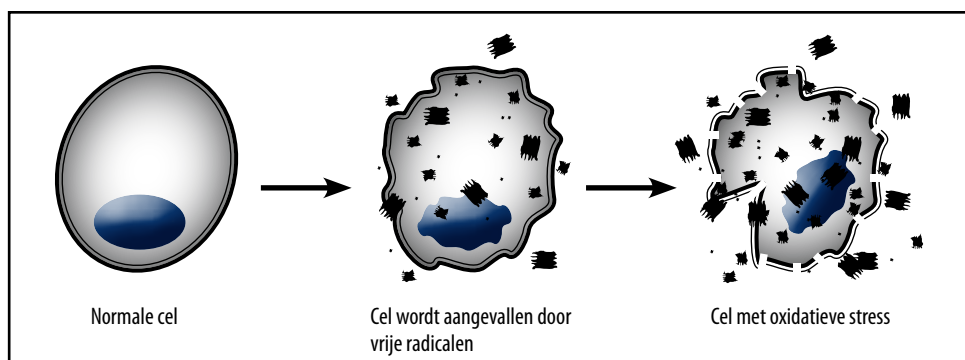
Figuur 1. Oxidatieve stress is het resultaat van een disbalans tussen de spiegels van reactieve zuurstof- en stikstofverbindingen (RONS) en antioxidanten (AOX).

Rol radicalen in fysiologische processen

Bij biochemische reacties met zuurstof worden reactieve zuurstofverbindingen (ROS, reactive oxygen species) en reactieve stikstofverbindingen (RNS, reactive nitrogen species) gevormd, gezamenlijk RONS (reactive oxygen and nitrogen species) genoemd. Het zijn instabiele, hoogreactieve deeltjes (radicalen) die zowel gunstige als ongunstige effecten kunnen hebben, afhankelijk van hun concentratie. Radicalen spelen - in een lage concentratie - een rol bij verschillende fysiologische processen, waaronder de afweerreactie bij infecties, celdeling, apoptose (geprogrammeerde celdood) en celsignaling.^(1,3) Cellen communiceren met elkaar en reageren op extracellulaire prikkels door middel van celsignaling. Celsignaling kan - afhankelijk van het celtype - leiden tot bijvoorbeeld spiercontractie, genexpressie, celdeling of zenuwprikkeloverdracht.

Oxidatieve stress door overwicht radicalen

Een juiste balans tussen de productie en activiteit van radicalen en inactivering



Figuur 2. Oxidatieve beschadiging van de celstructuur tengevolge van vrije radicalen.

door antioxidanten (redoxbalans of redox-regulatie), waardoor de gunstige effecten van radicalen de overhand hebben, is belangrijk voor het optimaal functioneren van lichaamscellen. Langdurige blootstelling aan grote hoeveelheden radicalen of radicalen die op de verkeerde plaats of op het verkeerde moment worden gemaakt, is ongewenst. Er treedt oxidatieve beschadiging op van biomoleculen en cel- en weefselstructuren zoals DNA, lipiden, membranen, hormonen en eiwitten. De cumulatieve oxidatieve schade door aanvallen van radicalen is geassocieerd met (cel)disfunctie, celdood, (versnelde) veroudering en een grotere kans op ziekte(progressie) (zie tabel op blz. 5). Radicalen kunnen zowel de oorzaak van een ziekteproces zijn als het gevolg daarvan. Oxidatieve stress speelt onder meer een rol in de pathogenese* en progressie van chronische ontstekingsziekten, auto-immuunziekten, hart- en vaatziekten, kanker, diabetes, metabool syndroom en neurodegeneratieve ziekten zoals de ziekte van Alzheimer.

Overproductie van radicalen kan onder meer worden veroorzaakt door celveroudering (slecht functionerende mitochondriën), toxines (milieuverontreiniging, voedseladditieven, medicijnen, tabaksrook, alcohol, zware metalen), straling (zonlicht, röntgenstraling), lichamelijke inspanning, trauma, stress, infecties, ontstekingen, slechte bloedtoevoer (ischemie), een verhoogde bloedglucosespiegel, obesitas en overmatig eten. Een (relatief) tekort aan antioxidanten kan het gevolg zijn van onvolwaardige voeding, resorptiestoornissen, stress, ziekte en/of een individueel verhoogde behoefte aan antioxidanten (biochemische individualiteit).

Verschillende zuurstof- en stikstofradicalen

RONS zijn het product van mitochondriën

(electronentransportketen) en diverse (strikt gereguleerde) oxidase enzymen, waaronder nicotinamide-adenine dinucleotidefosfaat (NADPH), xanthine-oxidase, NO-synthase (NOS), cyclo-oxygenase, glucose-oxidase en lipoxygenase. De term 'vrije' radicalen is voorbehouden aan het superoxideradicaal, hydroxylradicaal en stikstofmonoxideradicaal; deze hebben één of meerdere ongepaarde elektronen. Om aan hun zeer instabiele toestand een einde te maken, stelen ze de ontbrekende elektronen van moleculen uit hun omgeving. Deze moleculen worden op hun beurt instabiel waardoor het proces zich herhaalt. Andere (niet-vrije) radicalen zoals waterstofperoxide, hypochloorzuur en peroxynitriet ontstaan door interactie met vrije radicalen; ze zijn ook zeer reactief en instabiel en ontketen ook oxidatiereacties, maar bezitten geen ongepaard elektron.

De belangrijkste RONS zijn:³

(het symbool $\cdot$ betekent dat het een vrije radicaal betreft, $+$ of $-$ betekent dat het positief danwel negatief geladen is.)

- **Superoxideradicaal** ($\cdot\text{O}_2^-$): het superoxide anion radicaal bestaat uit een zuurstofmolecuul met een extra ongepaard elektron. Superoxide wordt beschouwd als het primaire vrije zuurstofradicaal waaruit andere (secundaire) zuurstofradicalen (waaronder singlet zuurstof, waterstofperoxide, peroxynitriet, hydroxylradicaal) worden gevormd, gekatalyseerd door enzymen of metalen. Superoxide is vooral een bijproduct van de mitochondriale electronentransportketen bij de energieproductie in de cel, maar ontstaat ook door auto-oxidatiereacties of 'activering' van zuurstof door straling.

- **Waterstofperoxide** (H_2O_2): waterstofperoxide ontstaat uit superoxide en wordt onder meer in cellulaire peroxisomen gevormd (deze celorganellen zijn onder meer betrokken bij de stofwisseling van

* Zie verklarende woordenlijst achterin.

vetzuren). Peroxisomen bevatten ook catalase dat waterstofperoxide helpt afbreken. Beschadigde peroxisomen lekken waterstofperoxide in het celcytoplasma wat bijdraagt aan oxidatieve stress.

- **Hydroxylradicaal** ($\cdot\text{OH}$): het hydroxylradicaal is een zeer reactief vrij radicaal met een korte halfwaardetijd dat alle cellulaire componenten in de directe omgeving aanvalt, waaronder DNA. Het hydroxylradicaal kan ontstaan uit de reactie tussen superoxide en waterstofperoxide in aanwezigheid van vrije ijzer- of koperionen (Fentonreactie) of uit waterstofperoxide onder invloed van ioniserende straling.

- **Singlet zuurstof** ($^1\text{O}_2\cdot$): het singlet zuurstofradicaal is een zeer reactief biradicaal (dubbelradicaal) van zuurstof dat kan ontstaan uit de reactie tussen een superoxide- en hydroxylradicaal.

- **Hypochloorzuur** (HOCl): hypochloorzuur is een zeer reactief, vetoplosbaar radicaal gevormd uit waterstofperoxide door het enzym myeloperoxidase*. Het radicaal ontstaat onder meer bij ontstekingsprocessen.

- **Peroxyradicaal** ($\text{ROO}\cdot$): bij een peroxyradicaal is superoxide gekoppeld aan een restgroep, bijvoorbeeld waterstof ($\text{HOO}\cdot$) tot hydroxyperoxyradicaal. Hydroxyperoxyradicalen bevorderen de peroxidatie van vetzuren.

- **Stikstofmonoxide radicaal** ($\cdot\text{NO}$): het stikstofmonoxideradicaal wordt gevormd door het enzym NO-synthase (NOS). Het is een belangrijk radicaal voor fysiologische processen zoals de overdracht van zenuwpraktiken, regulatie van de bloeddruk, weerstand tegen infecties en ontspanning van glad spierweefsel. Bij een overmaat van stikstofmonoxideradicalen kan $\cdot\text{NO}$ echter worden omgezet in andere stikstofradicalen waaronder nitrosonium kation (NO^+), nitroxyl anion (NO^-) en peroxynitriet (ONOO^-). Het stikstofmonoxide radicaal is vooral schadelijk wanneer het met superoxide reageert onder vorming van het toxische peroxynitriet.

- **Peroxynitriet radicaal** (ONOO^-): peroxynitriet is een vetoplosbaar en zeer reactief radicaal. Het radicaal kan het enzym NOS beschadigen waardoor de productie van NO daalt terwijl meer superoxide radicalen worden gevormd. Peroxynitrietradicalen zijn onder meer verantwoordelijk voor de beschadiging van DNA en de peroxidatie van lipiden.

Verdedigingssysteem van antioxidanten

Antioxidanten zijn verbindingen die in relatief lage concentraties reageren met

RONs zodat vitale structuren niet, in mindere mate of op een later tijdstip door oxidatieve stress beschadigd raken. Het antioxidantensysteem omvat enzymatische en niet-enzymatische antioxidanten, die in hoge mate samenwerken bij het inactiveren en wegvangen van radicalen (radicaalvangers). Enzymatische (endogene) antioxidanten worden in het lichaam gemaakt; niet-enzymatische (exogene) antioxidanten zijn afkomstig uit voeding - met name groenten en fruit - en kunnen daarnaast als supplement worden ingenomen. Sommige niet-enzymatische antioxidanten, waaronder vitamine C, vitamine E, carotenoïden en bioflavonoïden, fungeren niet alleen als radicaalvanger maar remmen ook preventief de vorming van radicalen (preventieve antioxidanten).

Enzymatische antioxidanten

- **SOD** (superoxidedismutase): inactieveert onder meer het superoxideradicaal onder vorming van waterstofperoxide.

- **Glutathionperoxidase**: inactieveert waterstofperoxide, hydroxylradicalen en singlet zuurstof, cheleert zware metalen, reduceert geoxideerde eiwitten en geperoxideerde vetzuren en regenereert vitamine C.

- **Catalase**: inactieveert waterstofperoxide tot water en zuurstof.

- **Thioredoxineperoxidase**: een antioxidantenzym dat door oxidatieve stress wordt geïnduceerd, eiwitten tegen oxidatieve beschadiging beschermt en een rol speelt in celdeling en celdifferentiatie.

- **PON** (paraoxonase): PON1 is een vetoplosbaar antioxidantenzym dat in het bloed gebonden is aan HDL-cholesterol en beschermt tegen atherosclerose door het tegengaan van oxidatie van HDL- en LDL-cholesterol. Een verlaagde activiteit van PON1 wordt onder meer gezien bij dislipidemie, metabool syndroom, diabetes mellitus, veroudering en roken.⁽⁶⁾ PON2 komt in verschillende weefsels voor en remt intracellulaire oxidatieve stress.

Verschillende niet-enzymatische antioxidanten

- **Carotenoïden** waaronder bètacaroteen maken verschillende RONS onschadelijk (waaronder singlet zuurstof en meervoudig onverzadigde vetzuurradicalen) en beschermen tegen stralingsgeïnduceerde oxidatieve stress.

- **Vitamine C** (ascorbaat) is de belangrijkste wateroplosbare antioxidant in celcytoplasma en lichaamsvloeistoffen. Vitamine C helpt onder meer bij het on-

* Zie verklarende woordenlijst achterin.

schadelijk maken van superoxideradicalen, hydroxylradicalen, singlet zuurstof, waterstofperoxide, hydroxyperoxylradicalen en hypochloorzuur en recyclet en beschermt vitamine E, bètacaroteen en zink. Het antioxidantvitamine helpt bij het onschadelijk maken van zware metalen en werkt in synergie samen met vitamine E en glutathion.

- **Vitamine E** (alfatocoferol) is de belangrijkste vetoplosbare antioxidant in het lichaam, maakt verschillende RONS onschadelijk (waaronder singlet zuurstof, superoxide en meervoudig onverzadigde vetzuurradicalen) en werkt samen en recyclet selenium en vitamine C. Vitamine E beschermt met name celmembranen, lipiden (waaronder LDL-cholesterol) en mitochondriën tegen oxidatieve stress.

- **Bioflavonoïden** zijn plantaardige antioxidanten uit groenten en fruit die onder meer het superoxideradicaal, hydroxylradicaal en singlet zuurstof inactiveren. Ze beschermen onder meer bloedvaten, bloedvetten, celmembranen en collageen tegen oxidatieve stress en hebben een ontgiftende en ontstekingsremmende werking. Bioflavonoïden versterken de antioxidantactiviteit van vitamine C.

- **Glutathion** (GSH) is de belangrijkste niet-enzymatische intracellulaire antioxidant en is in grote hoeveelheden aanwezig in celcytoplasma, celkern en mitochondriën. Belangrijk voor synthese en functie van glutathion en glutathionperoxidase zijn de aminozuren glycine, cysteïne en glutamine en het mineraal selenium. Geoxideerd glutathion (glutathiondisulfide, GSSG) accumuleert in de cel en de verhouding tussen gereduceerd en geoxideerd glutathion (GSH/GSSG) wordt beschouwd als een goede maat voor oxidatieve stress. Glutathion gaat oxidatieve stress tegen als co-factor van enzymen waaronder glutathionperoxidase en glutathiontransferase. Daarnaast vangt glutathion hydroxylradicalen, superoxideradicalen en singlet zuurstof weg, maakt het waterstofperoxide en lipidenperoxides onschadelijk via glutathionperoxidase en regenereert het de belangrijkste antioxidanten (vitamine C en vitamine E) na oxidatie zodat ze opnieuw beschikbaar komen als antioxidant. Glutathion helpt bij het onschadelijk maken van zware metalen en repareert (reduceert) geperoxideerde lipiden en geoxideerde eiwitten.

- **Zink** gaat bepaalde reacties tegen waarbij hydroxylradicalen worden gevormd, is onderdeel van het antioxidantenzym (Cu-Zn) SOD en helpt bij het

recyclen van vitamine C. Zink beschermt celmembranen tegen ijzerafhankelijke vetzuuroxidatie.

- **Selenium** inactieveert onder meer hydroxylradicalen en singlet zuurstof (als bestanddeel van glutathionperoxidase), cheleert zware metalen en beschermt tegen stralingsgeïnduceerde oxidatieve stress. Selenium werkt in synergie met vitamine E.

- **Co-enzym Q10** is een vetoplosbare antioxidant. Co-enzym Q10 ondersteunt de energieproductie in mitochondriën (electronentransport) en beschermt celmembranen, bloedlipiden, DNA en mitochondriën tegen oxidatieve beschadiging door vrije radicalen. Co-enzym Q10 recyclet (geoxideerd) vitamine E en zorgt daarmee voor een hoger vitamine E-gehalte in mitochondriën.⁽⁷⁾ Tevens is co-enzym Q10 nodig voor het stabiliseren van extracellulair vitamine C ter voorkoming van auto-oxidatie en remt het oxidatie van stikstofmonoxide (NO), wat gunstig is voor de bloedvaten.^(8,9) De leeftijdsgerelateerde toename van superoxideradicalen, geproduceerd door ECTO-NOX (arNOX)*, een met veroudering geassocieerd enzym op het celoppervlak en in bloedserum, wordt tegengegaan door Q10.⁽¹⁰⁾

- **Alfa-liponzuur** is een zeer krachtige water- en vetoplosbare antioxidant en inactieveert onder meer singlet zuurstof, superoxide-, hydroxyl-, peroxytriet- en hypochloorzuurradicalen, remt lipidenperoxidatie, cheleert zware metalen en reduceert geoxideerd cholesterol. Alfa-liponzuur stimuleert de synthese van glutathion en recyclet andere antioxidanten waaronder glutathion, vitamine E, co-enzym Q10 en vitamine C. Na passage van de bloed-hersenbarrière beschermt alfa-liponzuur het hersenweefsel tegen oxidatieve stress.⁽¹¹⁾

- **Curcumine** is een vetoplosbaar polyfenol uit de Aziatische geelwortel. Het is een krachtige antioxidant en radicaalvanger van zuurstofradicalen (superoxide-anion, hydroxylradicalen, singlet zuurstof) en reactieve stikstofdeeltjes.⁽¹²⁾ Curcumine bevordert de synthese van glutathion en verhoogt de activiteit van de antioxidantenzymen SOD, glutathionperoxidase en catalase.⁽¹³⁾ Daarnaast stimuleert curcumine de expressie van genen voor fase-2-enzymen die helpen bij het onschadelijk maken van toxines en heeft curcumine een ontstekingsremmende werking. Curcumine gaat lipidenperoxidatie tegen en potentieert het anti-atherogene* effect van vitamine E.⁽¹⁴⁾

* Zie verklarende woordenlijst achterin.

Met oxidatieve stress geassocieerde ziekten

Wetenschappers hebben vastgesteld dat oxidatieve stress een rol speelt bij het ontstaan en/of de progressie van meer dan honderd acute en chronische degeneratieve ziekten die voorkomen bij de mens. Suppletie met antioxidanten kan de kans op kanker, hart- en vaatziekten, neurodegeneratieve ziekten en andere aandoeningen waarschijnlijk helpen verlagen. Het is moeilijk dit in wetenschappelijk onderzoek aan te tonen, mede omdat hiervoor

kostbare, langlopende studies nodig zijn.

^(15,16) In de Honolulu-Asia Aging Study werd pas na 10 jaar suppletie een significant omgekeerd verband gevonden tussen de inname van vitamine C en vitamine E uit supplementen en cognitieve achteruitgang.⁽¹⁶⁾ Uit een aantal humane klinische studies is gebleken dat een hogere inname van antioxidanten - waaronder vitamine E en vitamine C - is geassocieerd met afname van de kans op hart- en vaatziekten.

⁽¹⁷⁾ In een preventiestudie is aangetoond dat suppletie met een laaggedoseerd an-

Conditie geassocieerd met oxidatieve stress (2,3,5,6,19-25)

- veroudering
- lichamelijke inspanning
- milde cognitieve achteruitgang
- immuunzwakte bij ouderen
- trauma/wondheling
- toxische belasting
- atherosclerose
- hypertensie
- coronaire hartziekte
- angina pectoris
- myocardinfarct
- myocarditis
- cardiomyopathie
- congestief hartfalen
- claudicatio intermittens
- beroerte
- dislipidemie
- hypercholesterolemie
- hyperhomocysteinemie
- obesitas
- metabool syndroom
- diabetes (type 1 en 2) en diabetescomplicaties (neuropathie, retinopathie, nefropathie, cataract, micro- en macro-angiopathie)
- kanker
- artritis (reumatoïde artritis, osteoartritis, psoriatische artritis e.a.)
- onvruchtbaarheid
- pre-eclampsie
- obstructieve slaapapneu
- sikkelcelziekte
- neurodegeneratieve ziekten (ziekte van Alzheimer, ziekte van Parkinson, ziekte van Huntington, Friedreich's ataxie, multiple sclerose, amyotrofische lateraalsclerose)
- chronisch vermoeidheidssyndroom
- pancreatitis
- HIV-infectie
- chronische hepatitis C
- meningitis
- periodontitis
- chronische nierziekten
- chronisch nierfalen
- oogandoeningen (cataract, netvliesbeschadiging door glaucoom, leeftijdsgerelateerde maculadegeneratie)
- lawaaidooftheid
- psoriasis
- xeroderma pigmentosum
- sarcoïdose
- SLE (systemische lupus erythematoses), sclerodermie
- ziekte van Crohn
- cystische fibrose
- syndroom van Down
- astma
- COPD (chronische obstructieve longziekten)
- chronische leverziekten
- ischemie-reperfusieschade
- osteoporose
- sarcopenie/cachexie
- ulcus pepticum (maag/duodenumzweren)
- amyloïdose, ruggemergletsel

tioxidantencomplex (vitamine C, vitamine E, betacaroteen, selenium en zink) bij mannen van 45 tot 60 jaar zorgt voor verbetering van de antioxidantverdediging met daling van de kans op kanker en sterfte (alle oorzaken).⁽¹⁸⁾

Onderlinge wisselwerking tussen anti-oxidanten

Enzymatische en niet-enzymatische antioxidant werken samen en vullen elkaar aan bij het voorkomen en onschadelijk maken van (vrije) radicalen; er is sprake van een sterke synergie. Daarnaast recycleren antioxidanten elkaar, waardoor ze langer dienst kunnen doen als antioxidant. Voor het bestrijden van oxidatieve stress is een complex van antioxidanten (zoals ze in groenten en fruit voorkomen) in lagere doses waarschijnlijk effectiever dan een afzonderlijke antioxidant in een hoge dosis.⁽⁴⁾ Een breed antioxidantcomplex helpt bij het tegengaan van biologische veroudering door oxidatieve stress en draagt bij aan de bescherming tegen chronische degeneratieve (verouderings)ziekten. Afzonderlijke antioxidanten kunnen aanvullend op een antioxidantcomplex worden ingezet om een specifiek gezondheidseffect te bereiken.

Verklarende woordenlijst

Anti-atherogene - tegen aderverkalking
ECTO-NOX (arNOX) - bepaald type eiwitten op het celoppervlak van oudere cellen. Ze zijn gerelateerd aan het verouderingsproces en genereren waterstofperoxide.

Myeloperoxidase (MPO) - een enzym in witte bloedcellen die de vorming van verschillende ROS katalyseert.

Pathogenese - de wijze waarop een ziekte ontstaat.

Referenties

1. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. *A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species*. J Nutr Biochem. 2007;18(9):567-79.
2. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R et al. *Biomarkers of oxidative damage in human disease*. Clin Chem. 2006;52(4):601-23.
3. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. *Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease*. Int J Biochem Cell Biol. 2007;39(1):44-84.
4. Halliwell B. *The wanderings of a free radical*. Free Radic Biol Med. 2009;46(5):531-42.
5. Lavie L. *Oxidative stress - a unifying paradigm in obstructive sleep apnea and comorbidities*. Prog Cardiovasc Dis. 2009;51(4):303-12.
6. Sentí M, Tomás M, Fitó M et al. *Marrugat J. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome*. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(11):5422-5426.

7. Sohal RS. *Coenzyme Q and vitamin E interactions*. Methods Enzymol. 2004;378:146-51.
8. Gómez-Díaz C, Rodríguez-Aguilera JC, Barroso MP et al. *Antioxidant ascorbate is stabilized by NADH-coenzyme Q10 reductase in the plasma membrane*. J Bioenerg Biomembr. 1997;29(3):251-7.
9. Belardinelli R, Tiano L, Littarru GP. *Oxidative stress, endothelial function and coenzyme Q10*. Biofactors. 2008;32(1-4):129-33.
10. Morré DM, Morré DJ, Rehmus W, Kern D. *Supplementation with CoQ10 lowers age-related (ar) NOX levels in healthy subjects*. Biofactors. 2008;32(1-4):221-30.
11. Moini H, Packer L, Saris NE. *Antioxidant and prooxidant activities of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid*. Toxicol Appl Pharmacol. 2002;182(1):84-90.
12. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J et al. *Multiple biological activities of curcumin: a short review*. Life Sci. 2006;78(18):2081-7.
13. Dickinson DA, Iles KE, Zhang H et al. *Curcumin alters EpRE and AP-1 binding complexes and elevates glutamate-cysteine ligase gene expression*. FASEB J. 2003;17(3):473-5.
14. Miquel J, Bernd A, Sempere JM et al. *The curcuma antioxidants: pharmacological effects and prospects for future clinical use. A review*. Arch Gerontol Geriatr. 2002;34(1):37-46.
15. Grodstein F, Kang JH, Glynn RJ, Cook NR, Gaziano JM. *A randomized trial of beta carotene supplementation and cognitive function in men: the Physicians' Health Study II*. Arch Intern Med. 2007;167(20):2184-90.
16. Grodstein F, Chen J, Willett WC. *High-dose antioxidant supplements and cognitive function in community-dwelling elderly women*. Am J Clin Nutr. 2003;77(4):975-984.
17. Kaliora AC, Dedoussis GV, Schmidt H. *Dietary antioxidants in preventing atherogenesis*. Atherosclerosis. 2006;187(1):1-17.
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(21):2335-42.
19. Finkel T. *Radical medicine: treating ageing to cure disease*. Nat Rev Mol Cell Biol. 2005;6(12):971-6.
20. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M et al. *Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases*. Circ J. 2009;73(3):411-8.
21. Fisher-Wellman K, Bloomer RJ. *Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history*. Dyn Med. 2009;8:1.
22. van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR et al. *Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration*. JAMA. 2005;294(24):3101-7.
23. Christen WG, Liu S, Glynn RJ, Gaziano JM, Buring JE. *Dietary carotenoids, vitamins C and E, and risk of cataract in women: a prospective study*. Arch Ophthalmol. 2008;126(1):102-9.
24. Yamashita D, Jiang HY, Schacht J et al. *Delayed production of free radicals following noise exposure*. Brain Res. 2004;1019(1-2):201-9.
25. Arthur PG, Grounds MD, Shavlakadze T. *Oxidative stress as a therapeutic target during muscle wasting: considering the complex interactions*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2008;11(4):408-16.