

Fortbildung zum Immun-Experten 2024

FormMed Health Care GmbH

Einführung

Referenten

Dr. med. Rainer Spichalsky (wissenschaftliche Ltg.)

Dr. med. Elke Mantwill

Uwe Gröber



99% unserer Gene sind vor der Entwicklung der Landwirtschaft entstanden

- Veränderungen in der Umwelt sind auf einer evolutionären Zeitskala zu spät erfolgt, als dass sich das menschliche Genom anpassen konnte
- Insbesondere die Grundnahrungsmittel und Lebensmittelverarbeitungsverfahren haben sieben entscheidende Ernährungsmerkmale der Ernährung grundlegend verändert:
 1. Glykämische Belastung
 2. Fettsäurezusammensetzung
 3. Makronährstoffzusammensetzung
 4. Mikronährstoffdichte
 5. Säure-Basen-Gleichgewicht
 6. Natrium-Kalium-Verhältnis
 7. Ballaststoffgehalt

Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, O'Keefe JH, Brand-Miller J. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. Am J Clin Nutr. 2005 Feb;81(2):341-54. doi: 10.1093/ajcn.81.2.341. PMID: 15699220.



Senioren essen oft schlecht: „Über 60 % mangelernährt“

- Jeder vierte Patient, der zur stationären Behandlung in ein deutsches Krankenhaus aufgenommen wird, leidet unter Mangelernährung
- Man sieht dem Patienten die Mangelernährung nicht immer an
 - Screening-Instrumente zur Hilfe nehmen
 - Da spielt das Körpergewicht oder der Body-Mass-Index nicht immer eine Rolle
 - Drei von vier Patienten haben einen Vitamin-D-Mangel
 - Ernährungsmedizinische Komplexbehandlung wird 2024 erlösrelevant
 - Brauchen verpflichtendes Ernährungs-Screening für alle Patienten, die stationär ins Krankenhaus kommen.

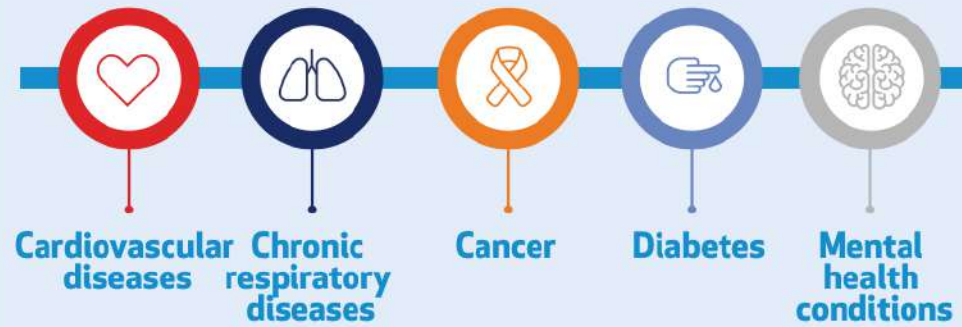


Im Klinikum Dortmund kümmert sich ein Ernährungsteam um die Geriatrie-Patienten: Prof. Dr. Thomas Reinbold (Klinikleiter Geriatrie), Dr. Nina Günther (leitende Oberärztin Geriatrie), Lina Niermann (Fachkraft für enterale Ernährungstherapie) und Monika Brandau (Logopädin). © Jens Greinke



NCDs und Gesundheit – Die Gefahr

- NCDs töten jedes Jahr 41 Millionen Menschen
 - 74 % aller Todesfälle weltweit
 - Jährlich sterben 17 Mio. Menschen < 70. LJ an einer NCD
- **80 % aller vorzeitigen Todesfälle durch NCDs**
 1. Herz-Kreislauf-Erkrankung 17,9 Mio.
 2. Krebs 9,3 Mio.
 3. Chron. Atemwegserkrankungen 4,1 Mio.
 4. Diabetes 2,0 Mio.
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222.



Key Facts

NCDs are responsible for

71% of all deaths worldwide
(41 million people)



Each year... the lives of

15 million people are cut short due to NCDs

Nearly **800,000** people die from suicide



Third UN High-level Meeting on Non-communicable Diseases
27 September 2018
New York

Every **2 seconds** someone aged 30 to 70 years dies prematurely from NCDs



Poorer people are disproportionately affected by NCDs and mental health conditions



5 main NCD risks



Unhealthy diet



Tobacco use



Air pollution



Harmful use of alcohol



Physical inactivity



Spezifität von 99% und eine Sensitivität von 90%

... davon sind wirklich krank:	Richtig erkannte Gesunde	Richtig erkannte Kranke	Als krank erkannte Gesunde	Als gesund erkannte Kranke	Negativer prädiktiver Wert	Positiver prädiktiver Wert
10 (0,1%)	9890 (98,9%)	9 (0,09%)	100 (1,0%)	1 (0,01%)	99,99%	8%
100 (1,0%)	9801 (98,0%)	90 (0,90%)	99 (0,99%)	10 (0,1%)	99,89%	48%
1000 (10%)	8910 (89,1%)	900 (9,0%)	90 (0,90%)	100 (1,0%)	98,99%	91%
5000 (50%)	4950 (49,5%)	4500 (45,0%)	50 (0,50%)	500 (5,0%)	90,80%	99%



In Zahlen heißt das:

Beispiel Falsch-negativ Rate (FNR)

- Eine Stadt von 100.000 Personen, in der sich 10 infizierte befinden wird vollständig getestet
- Der Test erfasst 90% der Infizierten korrekt (**Sensitivität 90%**)
- Er klassifiziert 99,9% aller Personen, die nicht infiziert sind als negativ (**Spezifität 99,9%**)
- Dann werden am Ende 109 positive Testergebnisse vorliegen, von denen 100 (92%) falsch positiv sind

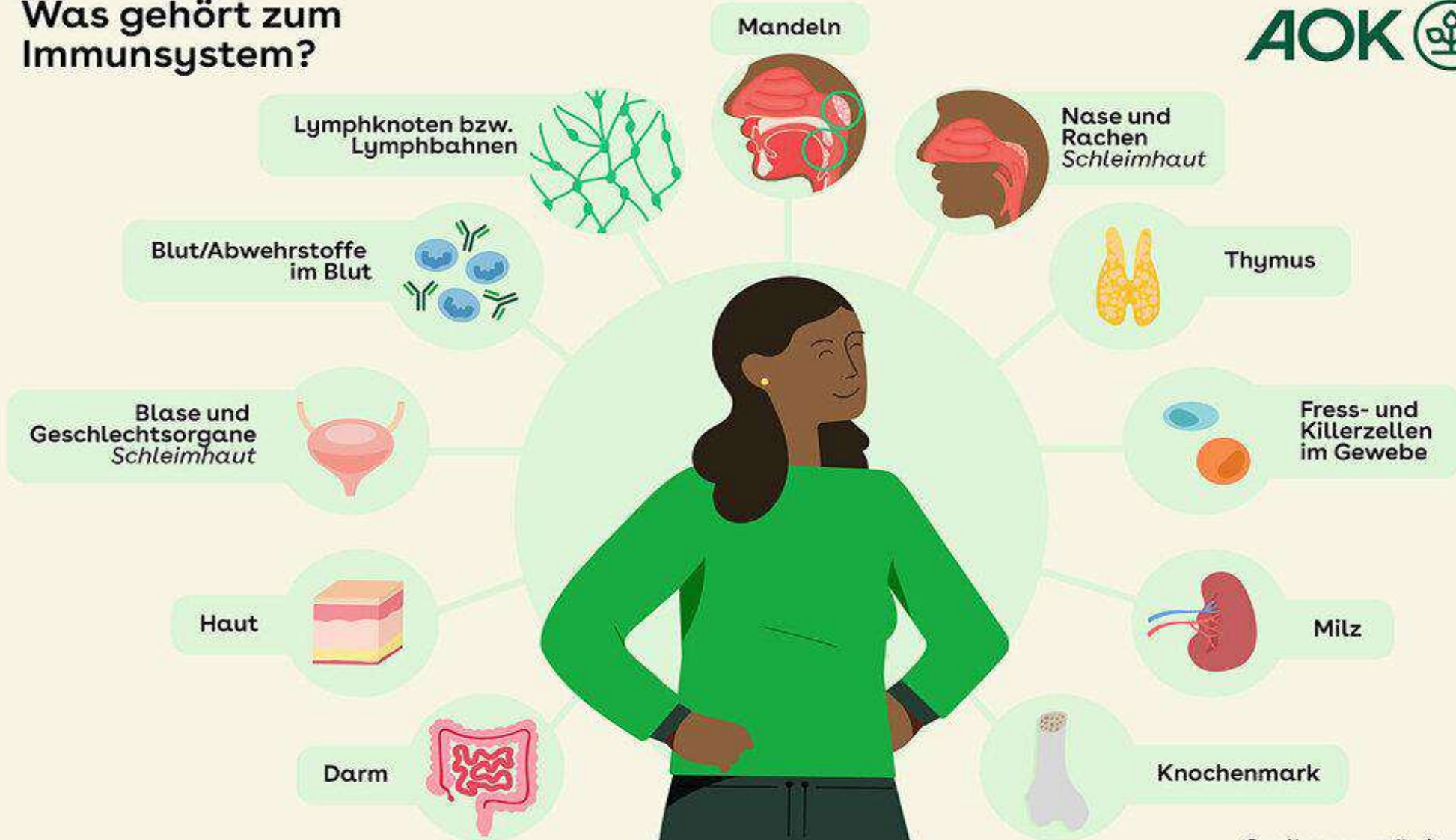
→ ohne eine professionelle klinische Vorauswahl muss mit einer hohen Rate an Qualitätseinbußen gerechnet werden

– <https://dgpi.de/teststrategien-zur-covid-diagnostik-in-schulen-stand-28-02-2021/>



Das Immunsystem besteht aus verschiedenen Komponenten und schützt den gesamten Körper.

Was gehört zum Immunsystem?



Quelle: gesundheit.gv.at



So funktioniert das Immunsystem

- Weisse Blutzellen (Leukozyten)
 - Die Armee des Immunsystems
- Die Phagozyten
 - Fresszellen, die Erreger in Einzelteile zerlegen
- Die Lymphozyten
 - B-Lymphozyten bilden Antikörper
 - T-Lymphozyten treiben Fremdzellen oder mit Viren befallene Zellen in den Selbstmord
 - Natürliche Killerzellen vernichten alles, was nicht körpereigen ist
 - Nicholson LB. The immune system. *Essays Biochem.* 2016 Oct 31;60(3):275-301. doi: 10.1042/EBC20160017. PMID: 27784777; PMCID: PMC5091071.
 - Justiz Vaillant AA, Sabir S, Jan A. Physiology, Immune Response. 2022 Sep 26. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30969623.

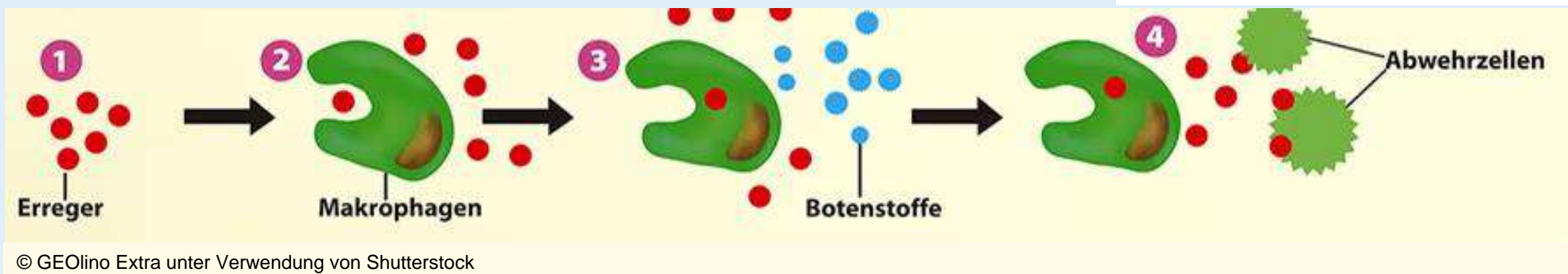


Angeborene Abwehr

- Ständig dringen **KRANKHEITSERREGER** in unseren Körper ein
- Patrouillierende **MAKROPHAGEN** phagozytieren und zerstören Sie
- Mit **MEDIATOREN** (z.B. Histamin) locken sie Granulozyten an

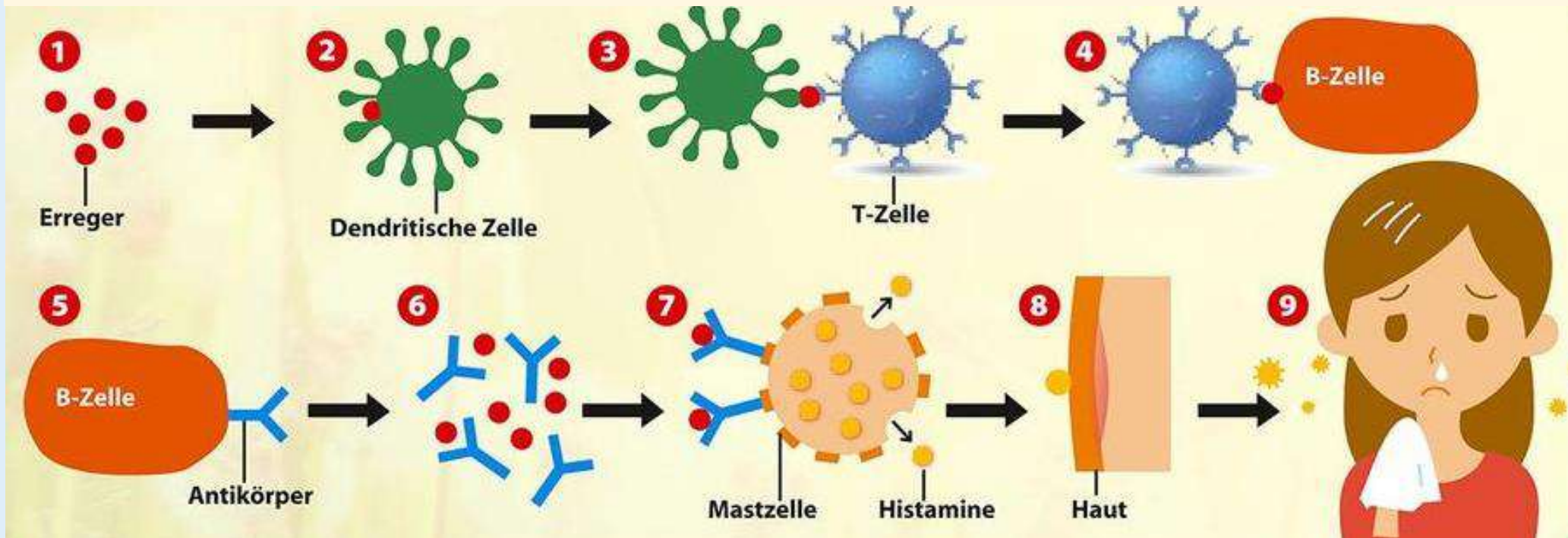
➔ Diese zerstören die restlichen Erreger mit **GIFTEN**

- Granulozyten (angeb. Abwehrsystem). ...
- Makrophagen (angeb. Abwehrsystem). ...
- Natürliche Killerzellen. ...
- Dendritische Zellen
- T-Lymphozyten (erworbenes Abwehrsystem).



Erworbene Abwehr

- Bei Allergien irren sich die **denT-Zellen**
- **Antikörper** werden hergestellt, die an **MASTZELLEN** andocken
- → Histamin Freisetzung
- → → allergische Symptome

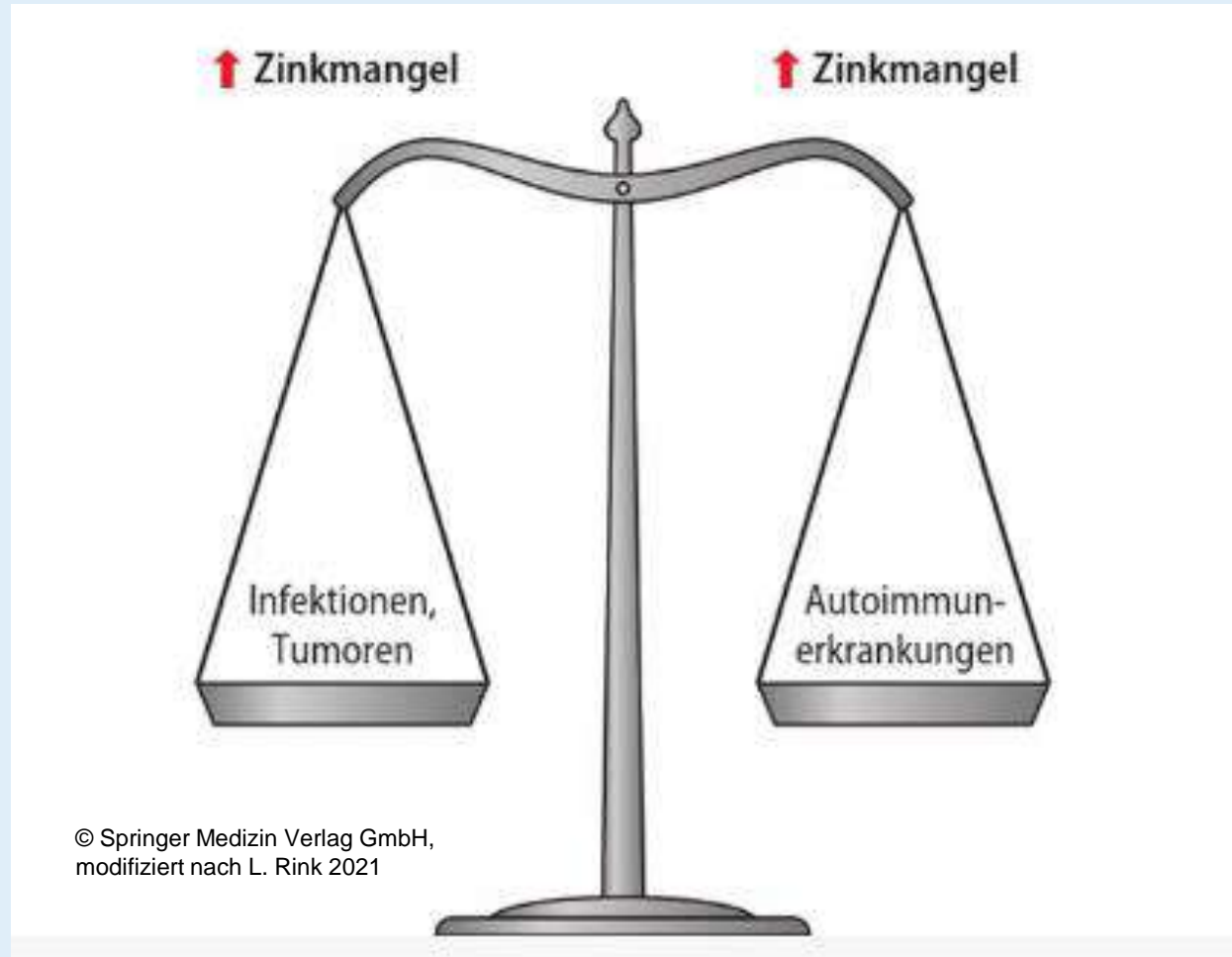


© GEOLino Extra unter Verwendung von Shutterstock



Homöostase des Immunsystems - Zink als Regulator der Immunfunktion

- Bei Zinkmangel steigt die Anfälligkeit für Infekte und für Autoimmunerkrankungen



Immunsystem-hemmende Arzneimittel

- Viele Arzneimittel mit nicht-immunologischer Indikation beeinflussen das angeborene Immunsystem
 - Werden NSAR eingesetzt, die die Entzündungsreaktion durch Hemmung von Zytokinen wie TNF- α , IL-6 und IL-17 drosseln bremsen diese auch erwünschte Immunreaktionen

Arzneimittelgruppe	Arzneimittelbeispiele	Mögliche Wirkungen auf das angeborene Immunsystem
Chemotherapeutika, Zytostatika	Cyclophosphamid, Mycophenolatmofetil	Hemmung der Zellteilung durch DNA-Synthese-Block
Analgetika	Metamizol, Phenylbutazon	Agranulozytose
nicht-steroidale Antirheumatika/ Antiphlogistika (NSAR/NSAID)	Ibuprofen Acetylsalicylsäure, Diclofenac	Agranulozytose Hemmung der Aktivierung von Makrophagen (experimentell)
Antibiotika	Penicillin Sulfonamide Ciprofloxacin	IgE-vermittelte Allergie vom Sofort-Typ Exanthem, Thrombopenie Hemmung der phagozytischen Aktivität von Makrophagen (experimentell)
Antipsychotika	Clozapin	Agranulozytose
Thyreostatika	Thiamazol, Carbimazol	allergische Reaktion, Granulozytopenie, Agranulozytose, Thrombopenie
Thiazolidindione	Pioglitazon	Effekt auf Makrophagen (experimentell)

- Fuchs, W., Haen, E., Seifert, R., Agranulozytose: Ungeklärte Nebenwirkung mit tödlicher Konsequenz. Pharm. Ztg. online. Aufgerufen 4.8.2020. www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-132009/agranulozytose-ungeklaerte-nebenwirkung-mit-toedlicher-konsequenz



Mikro-Makro Nährstoffe für ein Starkes Immunsystem

- Vitamine und Spurenelemente tragen zur normalen Funktion des Immunsystems bei:
 - wie Vitamin C, Vitamin D, Zink, Selen, Kupfer, Folsäure, Vitamin A, Vitamin B2 und Vitamin B12,

<https://www.pascoe.de/anwendungsbereiche/immunsystem.html>



Vitamin C

Acerola, Hagebutte, Sanddorn,
schwarze Johannisbeere



Zink

Fleisch, Käse,
Nüsse, Weizenkeimlinge,
Haferflocken



Vitamin A (Beta-Carotine)

Grünkohl, Karotten, Wirsing,
Petersilie, Feldsalat, Spinat,
Paprika



Selen

Fisch, Fleisch, Eier,
Leguminosen, Weißkohl,
Paranüsse, Samen, Pilze



Eisen

Fleisch
Kürbiskerne
Weizenkleie
Sojabohnen



Vitamin D

Seefisch, Leber, Eigelb,
Pilze, Avocados

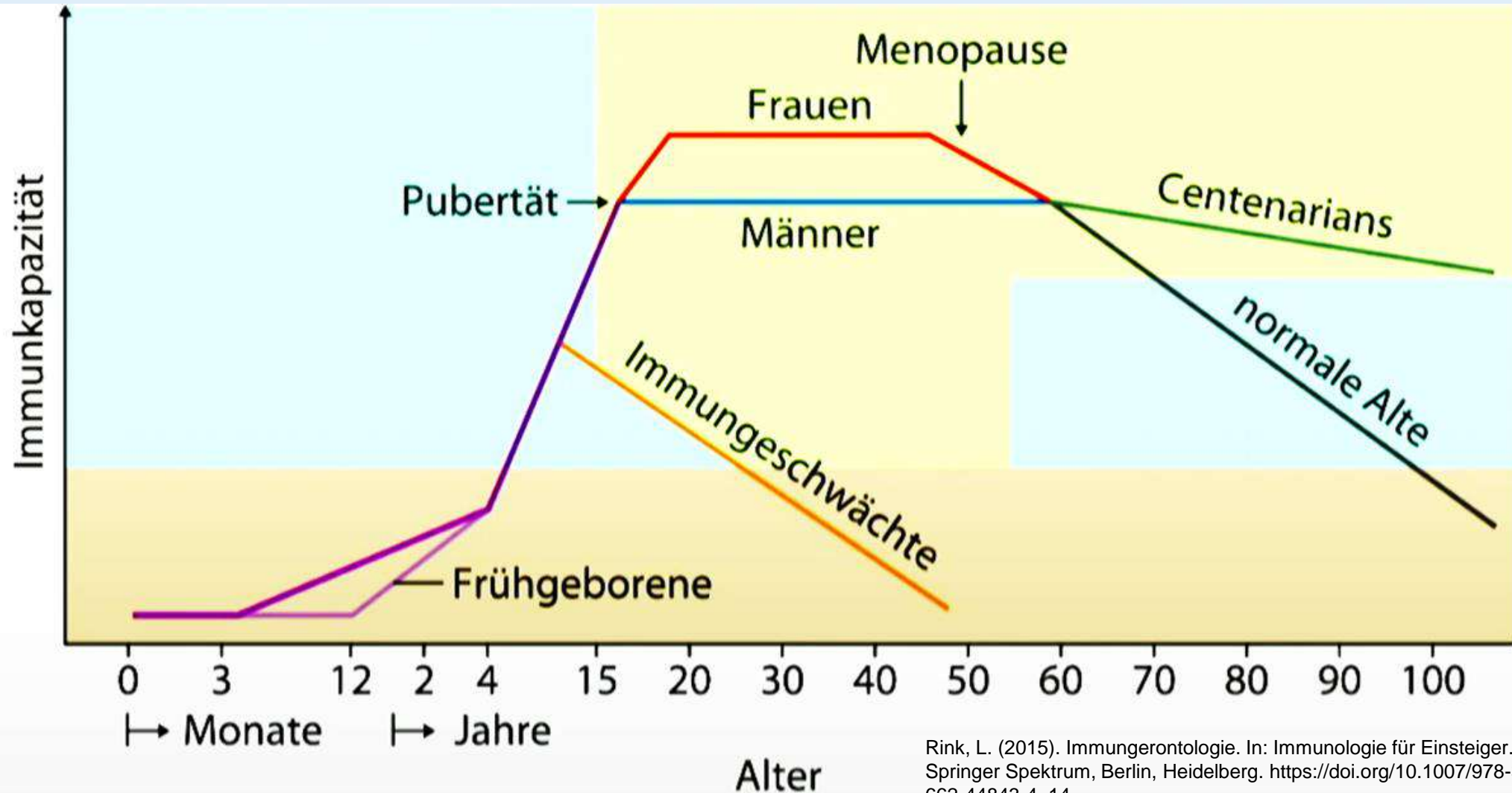


Omega-3-Fettsäuren

Fisch, Algen, pflanzlichen Öle,
grünes Blattgemüse



Veränderungen des Immunsystems im Laufe des Lebens



Rink, L. (2015). Immunerontologie. In: Immunologie für Einsteiger. Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-44843-4_14



Energieverbrauch des Organismus

konstant 2000 KJ/d



Nervensystem

Immunsystem

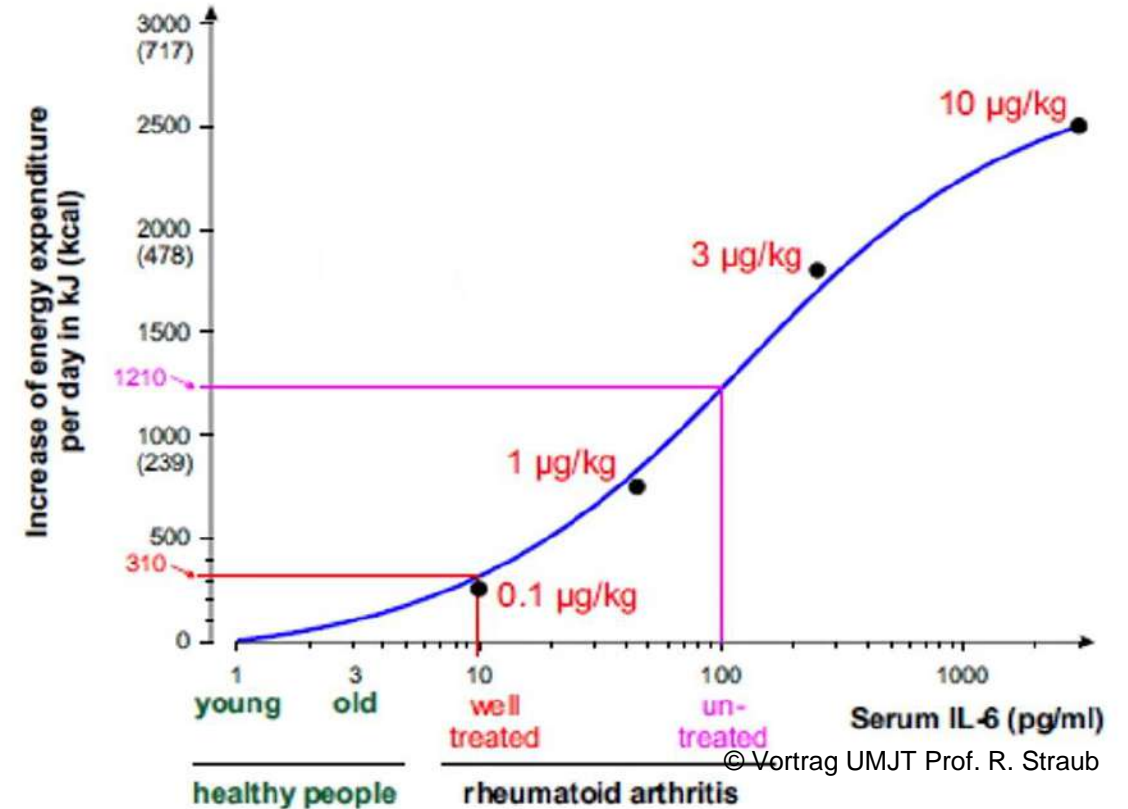
Muskulatur



basal: 1600 KJ/d

© IMD Berlin

Ruhe: 2500 KJ/d
bei Sport bis 6000 KJ/d



© Vortrag UMJT Prof. R. Straub

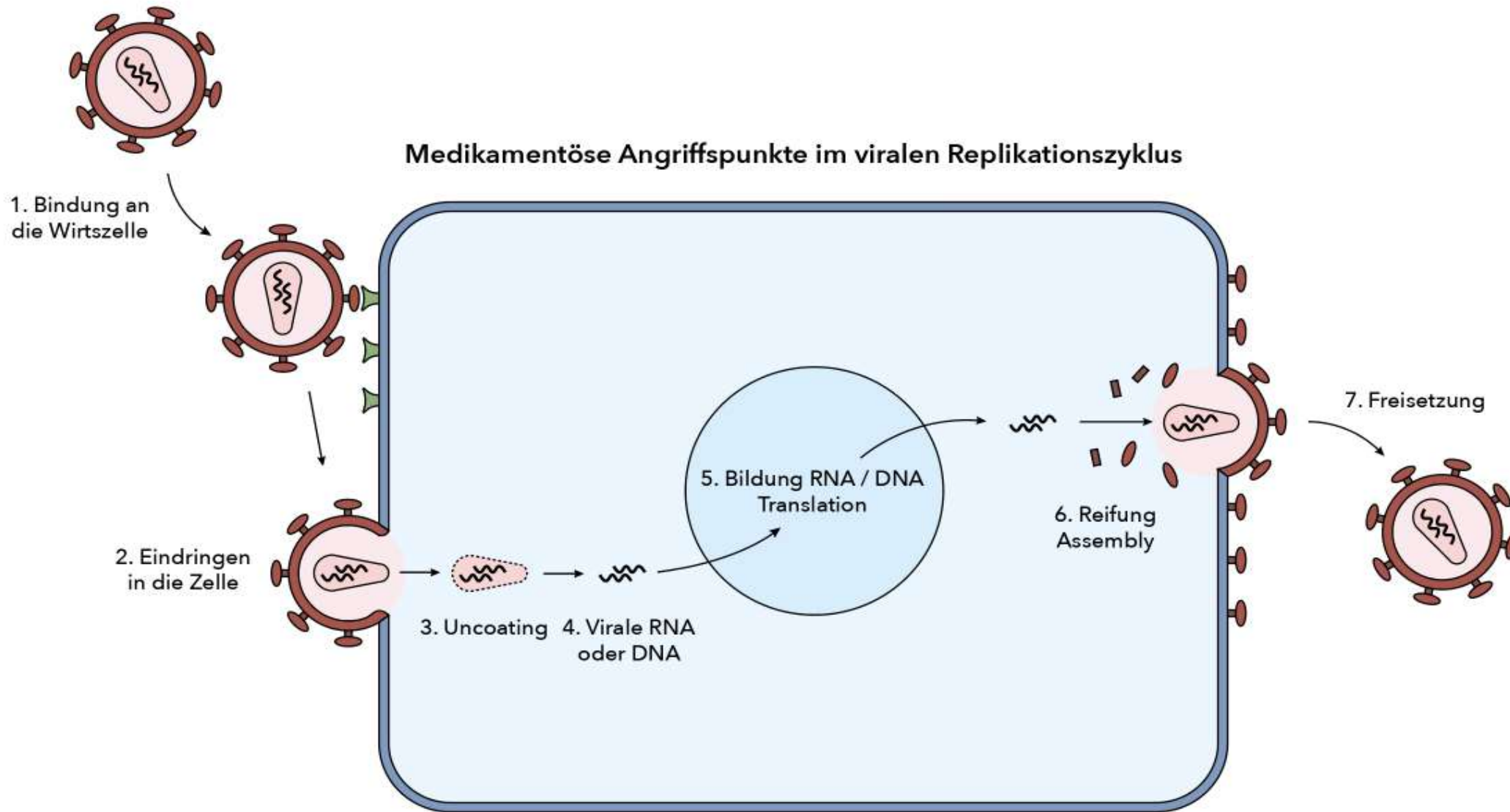


Im Alter wird alles anders – auch unser Immunsystem

- Das Altern ist ein naturgesetzlicher biologischer Prozess, der entgegen vielfachem Wunschdenken auch nicht aufgehalten werden kann.
 - Bei steigender Lebenserwartung besteht natürlich der Wunsch, die gewonnenen Lebensjahre bei guter Gesundheit zu verbringen.
- Im Digitalzeitalter werden sich zwei historische neue Entwicklungen beobachten lassen:
 - zum einen die Entwicklung von Robotern, die humanoider werden,
 - sowie die Entwicklung von Menschen, die androider werden.
 - Roboter werden halbe Menschen und Menschen werden halbe Roboter.
 - Das betrifft natürlich nicht alle Roboter und nicht alle Menschen, sondern jeweils Vertreter von ihnen.
 - Was dabei aber entsteht, ist die neue Kategorie eines Wesens.
 - O. Stengel et al. (Hrsg.), Digitalzeitalter – Digitalgesellschaft, DOI 10.1007/978-3-658-16509-3_4

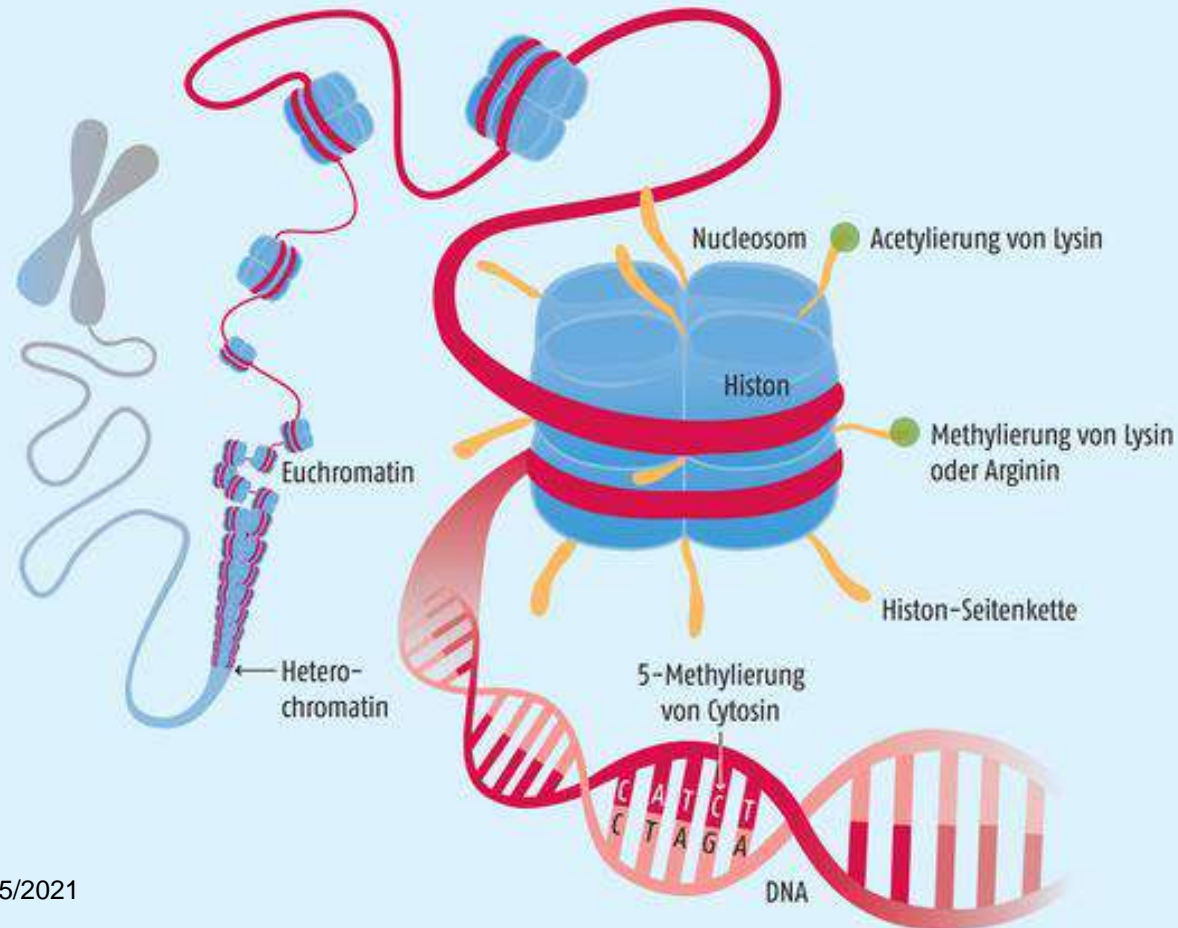


Viren eine Erfolgsgeschichte der Evolution



Ein- und Ausschalten der Gene - Epigenom

- Chemische Markierungen, die sogenannten Methylgruppen oder Acetylgruppen sagen der Zelle, welche Gene exprimiert und welche stumm bleiben sollen
- Ein Chromosom mit immer stärker vergrößerten Abschnitten des Chromatinfadens (DNA)
 - Histone sind Strukturproteine, in denen die DNA teilweise nur mäßig verknäuelst ist, sodass einzelne Gene abgelesen und exprimiert werden können.
 - Je acht Histone bilden ein Nucleosom. Enzyme, die die Histone oder die Base Cytosin in der DNA modifizieren, regulieren epigenetische Prozesse.



© DAZ 45/2021



Mikronährstoffversorgung und Epigenetik

- Neu entdeckt wurde eine Funktion des Ascorbat-Anions als Cofaktor für Methylcytosine- Dioxygenasen, die für die DNA-Metyhlierung verantwortlich sind.
 - Auch eine bestimmte Gruppe von Histon-Demethylasen benötigt Vitamin C.
 - Camarena V. et al.: The epigenetic role of vitamin C in health and disease. Cell Mol Life Sci. 2016 Feb 4.
- Bedeutung der Aminosäuren für die epigenetische Regulierung
 - Aminosäuren wie z.B. Glycin, Histidin, Methionin und Serin spielen zusammen mit den Vitaminen B6, B12 und Folsäure eine Schlüsselrolle für die Bereitstellung von Methylgruppen zur DNA- und Proteinmethylierung.
 - Ji Y. et al.: Nutritional epigenetics with a focus on amino acids: implications for the development and treatment of metabolic syndrome. J Nutr Biochem. 2016 Jan;27:1-8.
- Bei Diabetes Patienten findet sich eine Hypomethylierung verschiedener Gene, die durch reduzierte Folsäurespiegel erklärbar waren.
 - Nilsson E. et al.: Epigenetic Alterations in Human Liver From Subjects With Type 2 Diabetes in Parallel With Reduced Folate Levels. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Nov;100(11):E1491-501.
- Epigenetische Mechanismen haben für die Hirnentwicklung, die Hirnstruktur und die Hirnfunktion eine zentrale Bedeutung
 - Hierbei spielen insbesondere Mikronährstoffe eine Rolle, die an der DNA-Methylierung beteiligt sind, z.B. Folsäure, Vitamin B6, Vitamin B12, Cholin und Methionin.
 - Dauncey MJ: Nutrition, the brain and cognitive decline: insights from epigenetics. Eur J Clin Nutr. 2014 Nov;68(11):1179-85.



Ernährung eine Schlüsselfaktor für die Aufrechterhaltung einer guten Gesundheit

- Immunverstärkende Rolle der Vitamine D, C, E, Zink, Selen und Omega-3-Fettsäuren
 - Diese sind besonders relevant für die gefährdete ältere Bevölkerung
 - Alle genannten Nährstoffe spielen eine wichtige Rolle bei der Unterstützung von COVID-19-Patienten
 - Die Ergänzung einer höheren Dosierung der Vitamine D, C und Zink kann sich während einer COVID-19-Infektion positiv auswirken
 - Shakoor H, Feehan J et al. . Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? Maturitas. 2021 Jan;143:1-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.003
- In diesem Aufsatz werden die mögliche Aktivität der Vitamine A, D, E und C bei der Wiederherstellung der normalen Funktion des antiviralen Immunsystems und die mögliche therapeutische Rolle dieser Mikronährstoffe als Teil einer therapeutischen Strategie gegen SARS-CoV-2-Infektionen erörtert
 - Fiorino S, Gallo C, et al. Cytokine storm in aged people with CoV-2: possible role of vitamins as therapy or preventive strategy. Aging Clin Exp Res. 2020 Oct;32(10):2115-2131. doi: 10.1007/s40520-020-01669-y.



Präzisionsernährung ist gefragt

- Die Ernährungswissenschaft muss sich konzentrieren auf:
 - Präzisionsernährung
 - Genetische Varianten in der Bevölkerung
 - Eine Nahrungsmittelversorgung, die aus Nährstoffen besteht, die während der gesamten Evolution Teil unserer Ernährung waren
 - In der Zwischenzeit sollten Ärzte in Betracht ziehen Ω 3-FA bei Patienten mit Covid-19 und bei Patienten mit chronischen Krankheiten wie in Refs zu messen
 - Schwerpunkt sollte auf der Messung validierter Biomarker liegen
- Präzisionsernährung muss die treibende Kraft bei der Abgabe von Ernährungsempfehlungen sein.
 - Simopoulos AP, Serhan CN, Bazinet RP. The need for precision nutrition, genetic variation and resolution in Covid-19 patients. Mol Aspects Med. 2021 Feb;77:100943. doi: 10.1016/j.mam.2021.100943.
- Im Mittelpunkt steht dabei die Erzeugung spezialisierter proauflösender Lipidmediatoren (SPMs) aus Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA).
 - Calder PC. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid derived specialised pro-resolving mediators: Concentrations in humans and the effects of age, sex, disease and increased omega-3 fatty acid intake. Biochimie. 2020 Nov;178:105-123. doi: 10.1016/j.biochi.2020.08.015.



Produktionsüberlastung bei chronischem Stress

STRESS FAKTOREN



GEHIRN

AUSSCHÜTTUNG DER BOTENSTOFFE

Dopamin
Noradrenalin
Adrenalin
Cortisol
Serotonin
DHEA
Glutamat
GABA

DIE NATÜRLICHE STRESSANTWORT



Stress

- Neben dem Nervensystem stellt der Hormonhaushalt das zweite wichtige Kommunikationsnetz des Körpers dar.
 - Für Hormonausschüttungen des Körpers ist die Hypophyse verantwortlich
 - Die vom im Zwischenhirn gelegenen Hypothalamus als übergeordneter Leitzentrale gesteuert wird
 - Die Stresswahrnehmung im Gehirn wird über verschiedene Hormonachsen in physiologische Stressreaktionen des Organismus übertragen
 - Methoden wie Entspannung, Tagesrhythmus und Techniken der positiven Modulation wirken neuronal harmonisierend
 - Entscheidend ist auch die Bewertung eines Stressors
 - Unbewusst durch das limbische System einerseits sowie über die bewusste Qualifizierung der Situation (vgl. Roth, 2006).
 - Ein Fallschirmsprung, ein starker akuter Stressor, wird der physiologischen Stressreaktion ein anderes Vorzeichen verleihen als ein Verkehrsunfall.



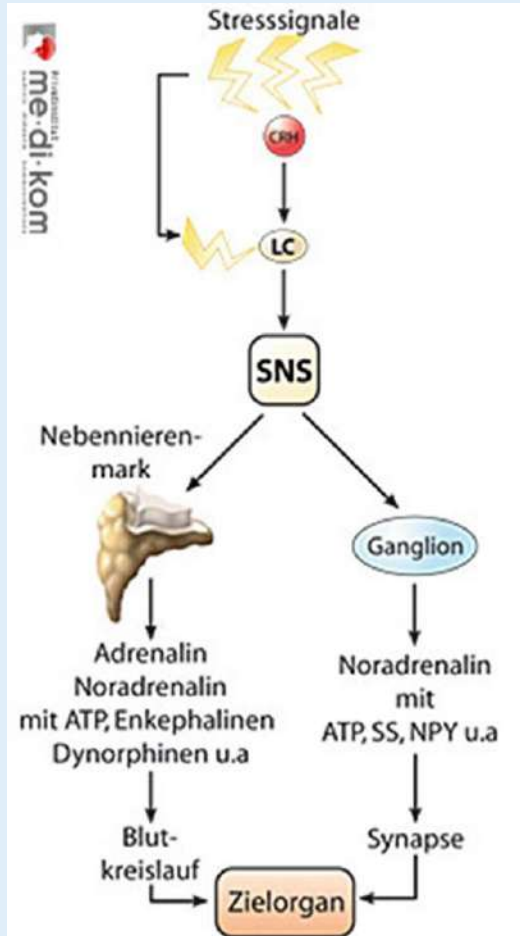
Stress

akut

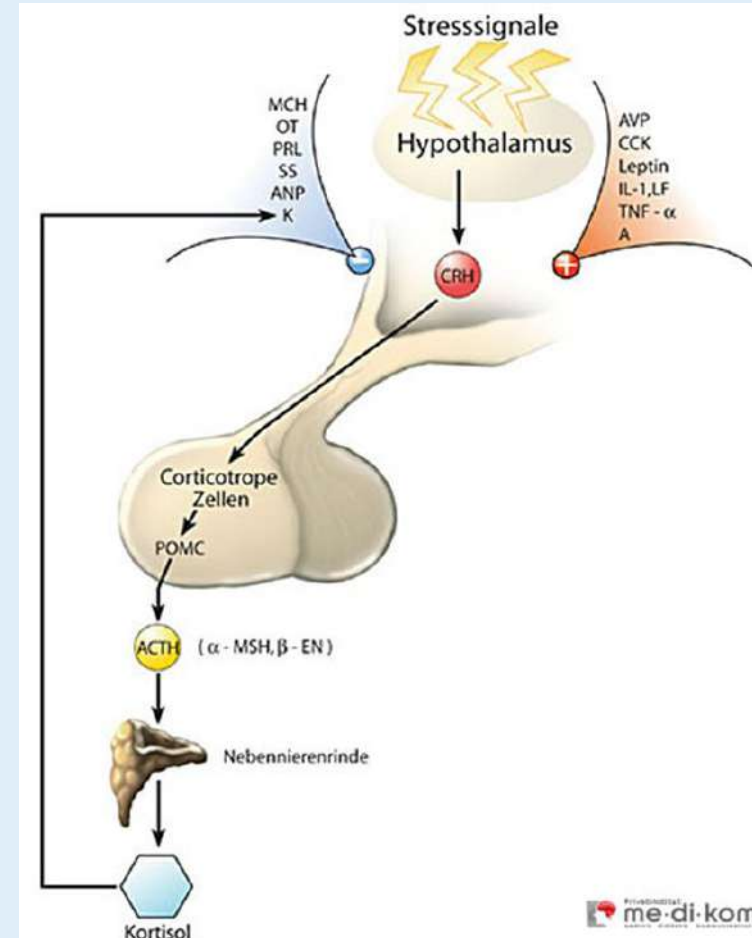
&

chronisch

Die Sympathikus-Nebennierenmark-Achse

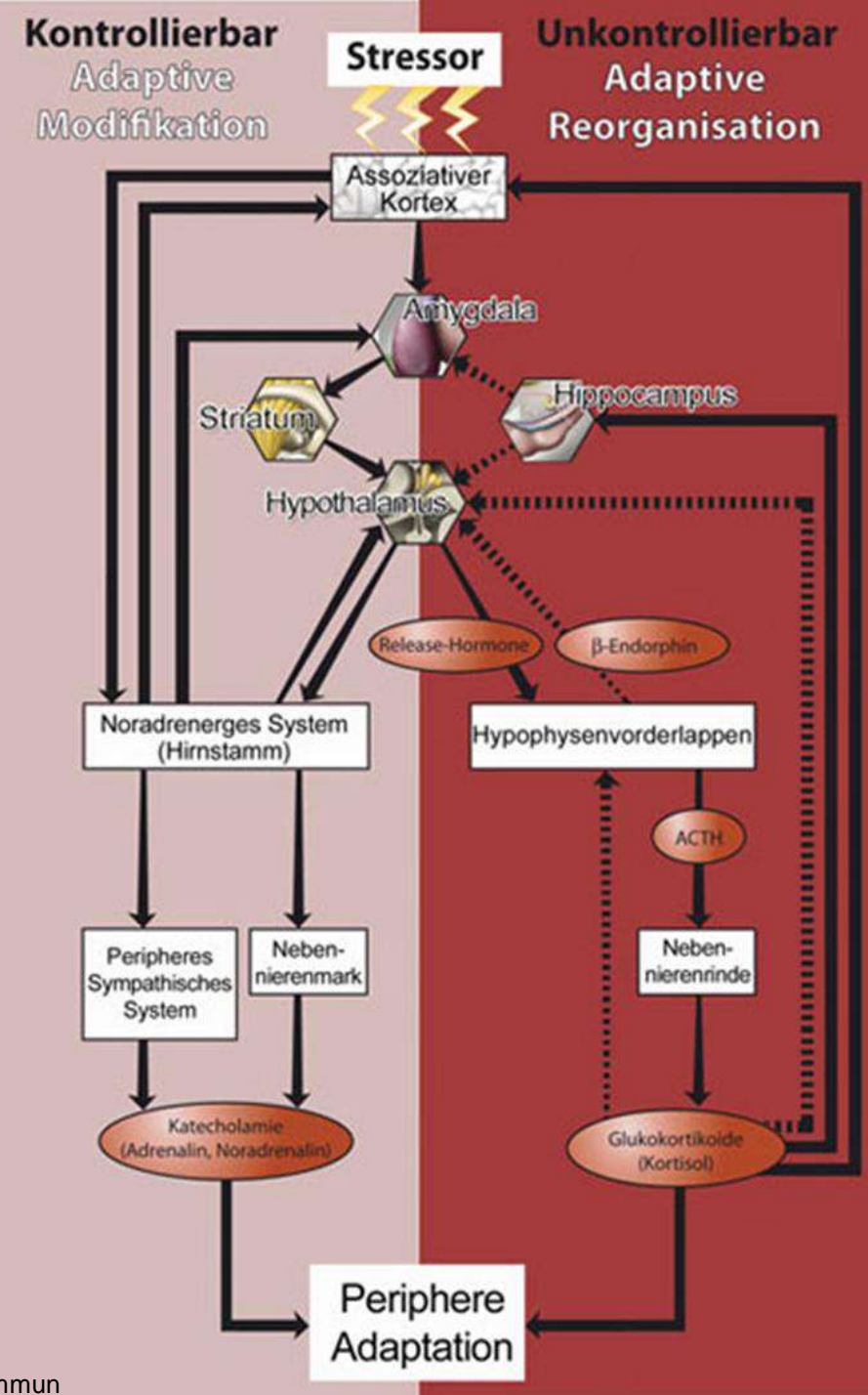


Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

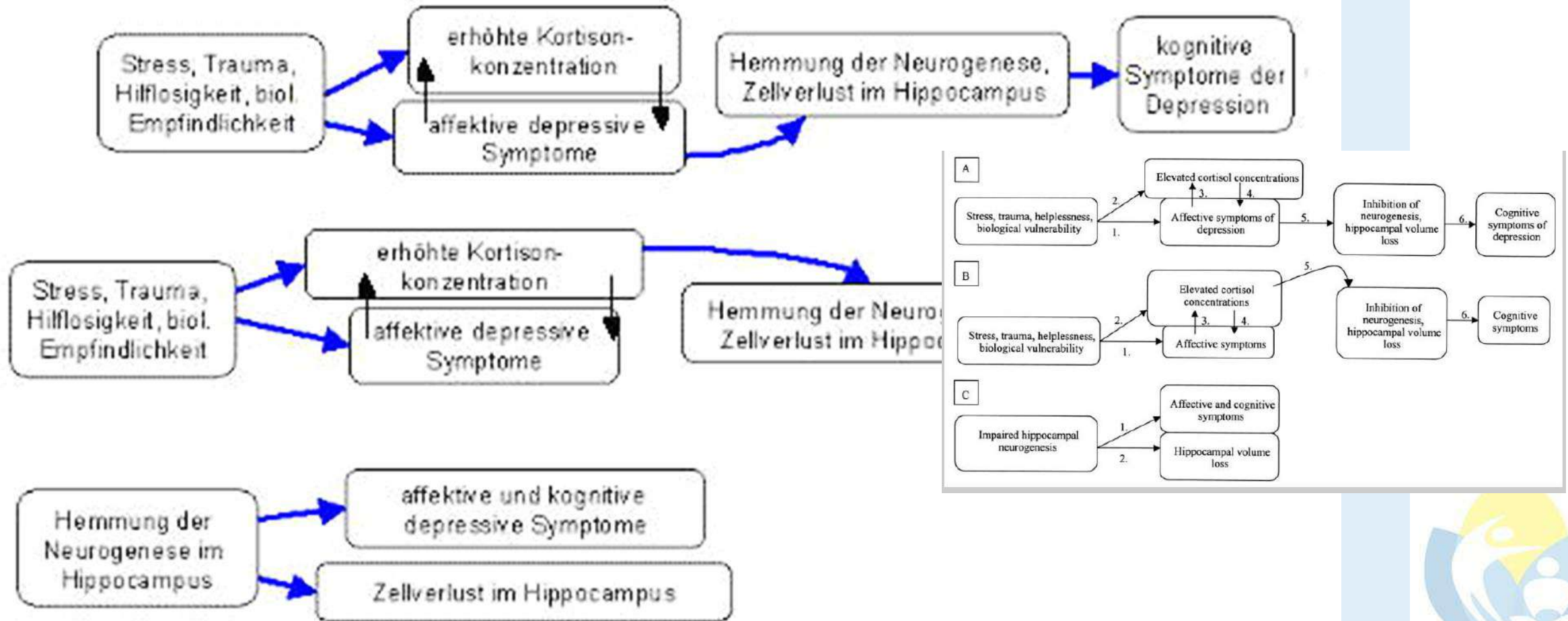


Stress Coping

- Im ZNS wirkt das HPA-System antagonistisch zum noradrenergen System
- Es geht nicht darum, Stress zu „vermeiden“, zu kontrollieren oder autosuggestiv auszublenden, um „stressfrei“ zu werden
- Sondern ihn als Impuls zu nutzen, positiv zu besetzen und „richtig“ umzusetzen
 - Nicht selten kann der Versuch der Stressvermeidung wiederum Stress auslösen



Schematische Darstellung dreier verschiedener Modelle, die die affektiven und kognitiven Symptome einer Depression mit den morphologischen und funktionellen Veränderungen im Hippocampus in Zusammenhang bringen.



Sapolsky RM. Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Oct 23;98(22):12320-2. doi: 10.1073/pnas.231475998. PMID: 11675480; PMCID: PMC60045.

Emotionen steuern das Immunsystem

Geburtsstunde der Psychoneuroimmunologie (PNI)

- Süßstoff kann töten:
 - Allein durch den Geschmack von Saccharin lässt sich das Immunsystem von Ratten so sehr schwächen, dass die Tiere beim kleinsten Infekt sterben.
 - Robert Ader 1974
 - Die zentralen Schaltstellen im Organismus sind dabei das sympathische adreno-medulläre System und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse (hypothalamus-pituitary-adrenocortical, HPA).
 - Wird die HPA-Achse aufgrund von chronischen Entzündungen oder dauerhaftem psychischen Stress ständig aktiviert, schwächt sie das langfristig
 - Es gilt als erwiesen, dass die stressinduzierte Aktivierung proinflammatorischer Zytokine, vor allem von Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) und Interleukin 6 (IL-6), bei Menschen mit rheumatoider Arthritis mit einer erhöhten Krankheitsaktivität assoziiert ist
 - Schaller M, et al. Mere visual perception of other people's disease symptoms facilitates a more aggressive immune response. Psychol Sci. 2010 May;21(5):649-52.



Ekel provoziert Immunreaktion

- In Studien konnte beispielsweise nachgewiesen werden, dass der IL-6-Spiegel von Versuchspersonen ansteigt, wenn ihnen Fotos von Schnupfennasen gezeigt wurden
 - Schaller M, et al. Mere visual perception of other people's disease symptoms facilitates a more aggressive immune response. Psychol Sci. 2010 May;21(5):649-52.
- Probanden, die unter Quarantänebedingungen mit Rhino- oder Inflenzaviren infiziert wurden, zeigten: Je stärker die psychosoziale Belastung der Versuchspersonen zu Beginn war, desto höher war die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung.
 - Höheres Erkrankungsrisikos nach der Influenza-A-Infektion ließ sich auf ein höheres IL-6-Level zurückführen
 - Wildenrath C Psychoneuroimmunologie: Emotionen steuern das Immunsystem PZ 22.12.2019

Leichtes Spiel für Rhino- oder Inflenzaviren: je stärker die psychosoziale Belastung, umso höher die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung © pixabaylizenz



Das Vitamin-D-System hat eine immunmodulatorische Funktion

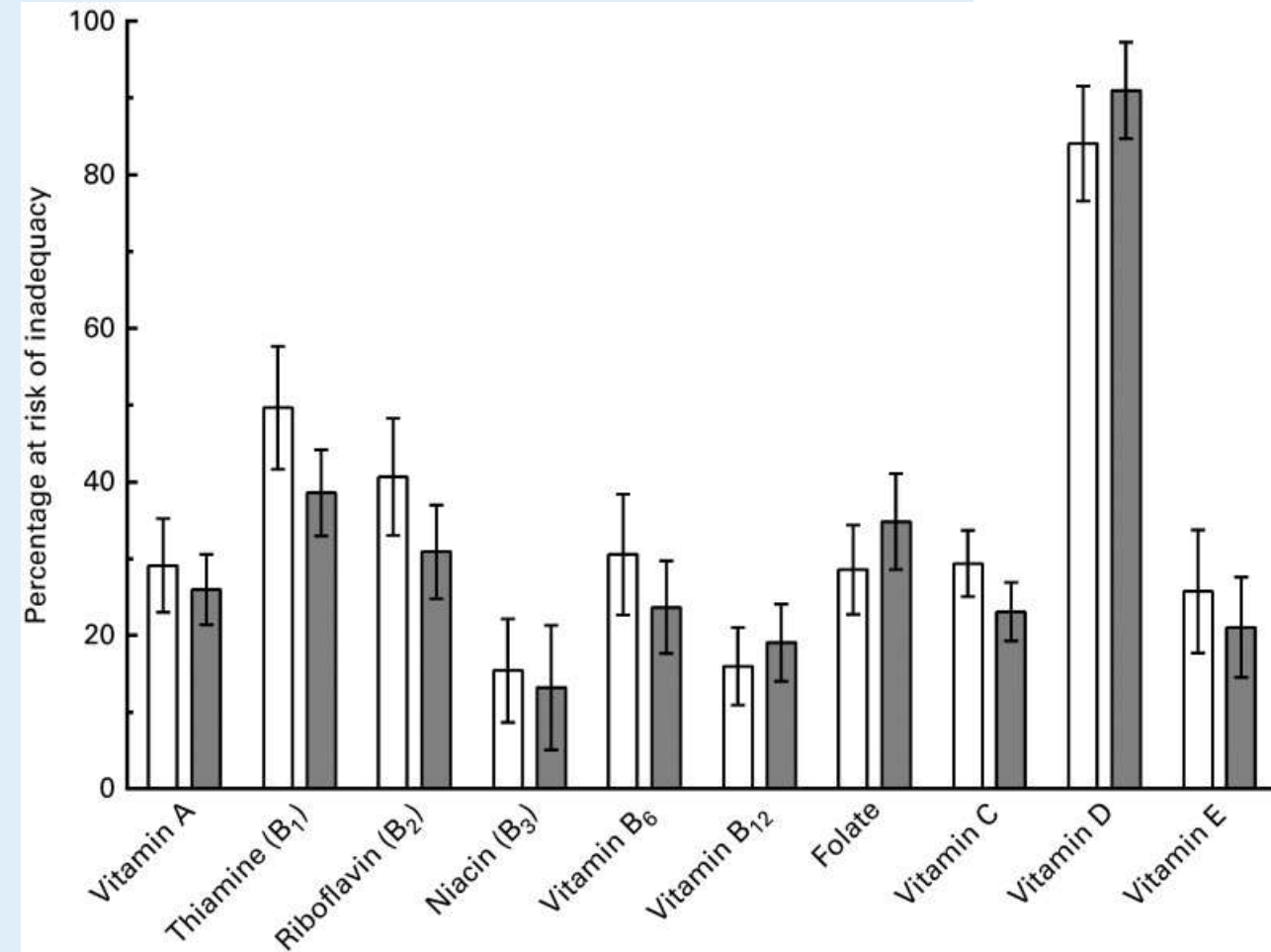
- Keine Behandlung , kein Impfstoff oder keine Intervention ist zu 100 % wirksam und verfügbar
- Die Immunfunktion von Vitamin D erklärt sich zum Teil durch das Vorhandensein seines Rezeptors (VDR) und seines aktivierenden Enzyms 25-Hydroxyvitamin D-1alpha-Hydroxylase (CYP27B1) in Immunzellen.
 - Der Vitamin D-, VDR- und Retinoid-X-Rezeptorkomplex ermöglicht die Transkription von Genen mit antimikrobieller Aktivität wie Cathelicidinen und Defensinen.
 - COVID-19 weist charakteristischerweise einen ausgeprägten Hyperimmunzustand mit der Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie IL-6, TNF- α und IL-1 β auf.
- Hypovitaminose D ist weltweit weit verbreitet, daher wird die Prävention von COVID-19 durch Vitamin-D-Supplementierung als mögliche, leicht umzusetzende therapeutische Strategie angesehen

– Contreras-Bolívar V, García-Fontana B, García-Fontana C, Muñoz-Torres M. Vitamin D and COVID-19: where are we now? Postgrad Med. 2023 Apr;135(3):195-207. doi: 10.1080/00325481.2021.2017647. Epub 2021 Dec 27. PMID: 34886758; PMCID: PMC8787834.



Mikronährstoffe werden für nahezu alle biochemischen Reaktionen gebraucht

- Senioren - wichtige Risikogruppe für Mikronährstoff- Mängel
 - Mikronährstoffmangel und geringe Nahrungsaufnahme bei in Gemeinschaft lebenden älteren Erwachsenen
 - →funktioneller Rückgang, Gebrechlichkeit und Schwierigkeiten bei einem unabhängigen Leben
 - Von den zwanzig analysierten Nährstoffen wurden sechs als mögliches Problem für die öffentliche Gesundheit angesehen:
Vitamin D, Thiamin, Riboflavin, Ca, Mg und Se
 - ter Borg S, Verlaan S et al.: Micronutrient intakes and potential inadequacies of community-dwelling older adults: a systematic review; Br J Nutr. 2015 Apr 28;113(8):1195-206.



Immunkompetenz und Bedarf an Mikronährstoffen ändern sich im Laufe des Lebens

- Mit zunehmendem Alter variieren das Risiko und die Schwere von Infektionen entsprechend der Immunkompetenz
 - Mehrere Faktoren beeinflussen das Immunsystem und seine Leistungsfähigkeit, darunter auch die Ernährung
- Es besteht eine bidirektionale Beziehung zwischen Ernährung, Infektion und Immunität
- **Verschiedene Mikronährstoffe sind für die Immunkompetenz essentiell:**
 - Insbesondere die Vitamine A, C, D, E, B2, B6 und B12, Folsäure, Ω_3 , Eisen, Selen und Zink.
- **Mikronährstoffmangel ist ein anerkanntes globales Problem der öffentlichen Gesundheit**
 - Die Immunkompetenz kann verbessert werden, indem unzureichende Mikronährstoffe auf die empfohlenen Niveaus wiederhergestellt werden
 - Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients*. 2018 Oct 17;10(10):1531.

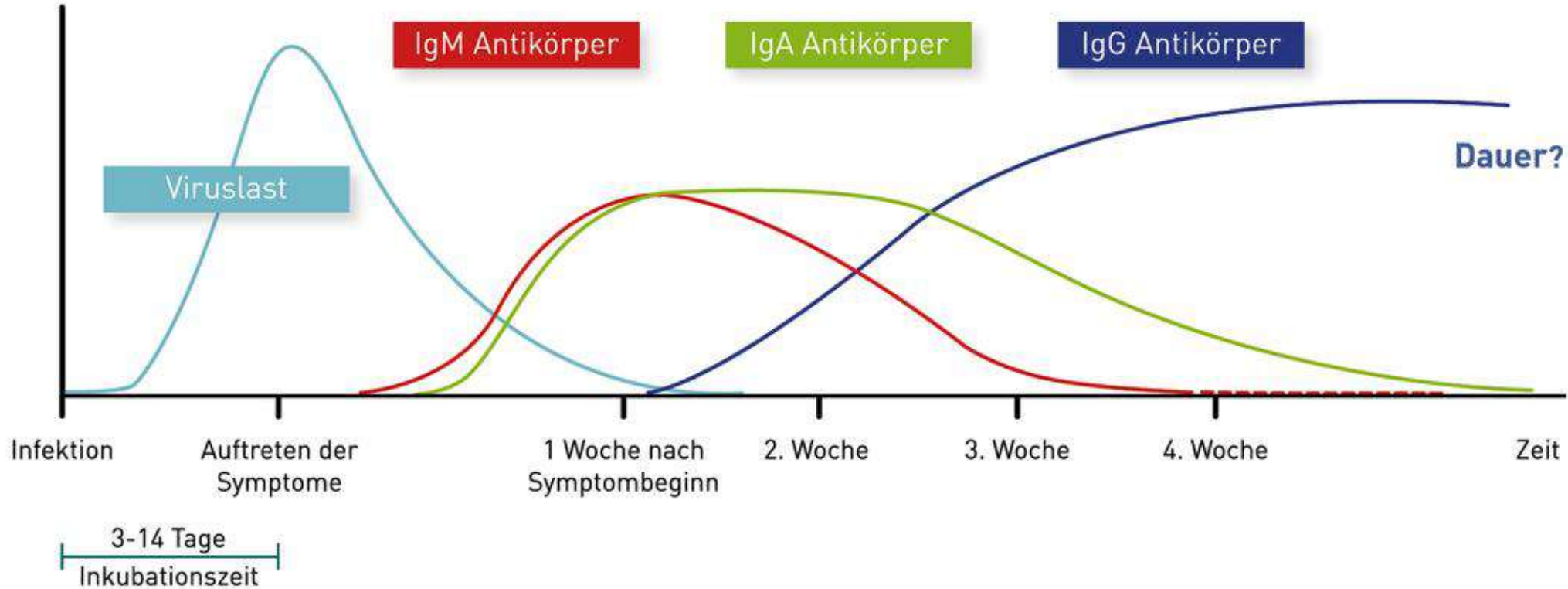


In Ernährung und Stoffwechsel ist es unerlässlich, die MNs global zu betrachten.

- Gute Mikronährstoff-Versorgung wichtig für die Funktionsfähigkeit des Organismus
- Dies gilt für jedes Lebensalter.
- Ältere Menschen unterliegen einem erhöhten Risiko für Mikronährstoff-Defizite, → also immer die Mikronährstoff-Versorgung überprüfen
- Mehrere Medikamente führen häufig zu Mikronährstoff-Defizite



Verlauf der Antikörperantwort in zeitlichem Bezug zur Viruslast und zum Zeitpunkt des Symptomeintritts



Typischer Antikörperbefund bei frischer Infektion

Ärztlicher Befundbericht

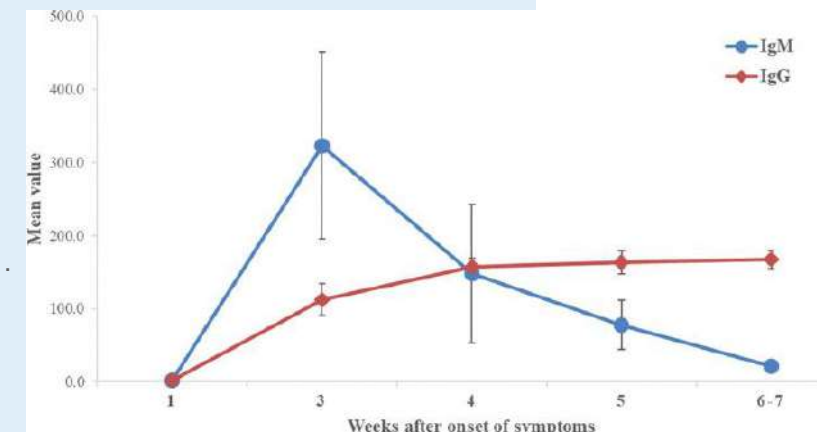
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Infektionsdiagnostik			
SARS-CoV-2 IgG-AK (S1) i.S. (ELISA)	< 3.2	BAU/ml	< 25.6
SARS-CoV-2 IgA-AK (S1) i.S. (ELISA)	4.4	Ratio	< 0.8

Aktuell Nachweis von IgA-AK gegen SARS-CoV-2 ohne gleichzeitigen Nachweis von IgG. Ein isolierter IgA-Befund deutet auf eine kürzlich erfolgte Infektion hin. Da beim IgA ein falsch-positives Ergebnis nicht ausgeschlossen werden kann (Spezifität ca. 88 %), empfehlen wir bei bestehendem akuten Infektionsverdacht den SARS-CoV-2-Direktnachweis mittels PCR aus dem Nasopharyngealabstrich, sowie eine serologische Verlaufskontrolle in 2 Wochen, um eine Serokonversion zu bestätigen.



Persistierende IgA- und IgM-Nachweise sind möglich

- Viren und Bakterien führen bei einigen Patienten zu persistierenden sowohl IgA- als auch IgM-Antikörper über viele Wochen
 - In einer chinesischen Studie an SARS-CoV-2-Infizierten war IgM nach 7 Wochen sogar noch bei 33 % der Patienten positiv.
 - Dieses könnte durch unspezifische Reaktivität dieser beiden Antikörperklassen bedingt sein oder auch auf tatsächlicher Persistenz beruhen.
 - Sobald auch IgG positiv ist, ist die IgM-Persistenz mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht mehr als Indiz einer persistierenden Infektiosität anzusehen.
 - Man geht bisher davon aus, dass mit der Bildung von IgG (d.h. erfolgter Serokonversion) die Infektiosität beendet ist.
 - Xiao AT, Gao C, Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. J Infect. 2020 Jul;81(1):147-178. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.012
 - Munitz A, Edry-Botzer L, et al. Rapid seroconversion and persistent functional IgG antibodies in severe COVID-19 patients correlates with an IL-12p70 and IL-33 signature. Sci Rep. 2021 Feb 10;11(1):3461. doi: 10.1038/s41598-021-83019-0
 - Harrington WE, Trakhimets O, et al. . Rapid decline of neutralizing antibodies is associated with decay of IgM in adults recovered from mild COVID-19. Cell Rep Med. 2021 Apr 20;2(4):100253. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100253.
 - Gaebler C, Wang Z, et al. Evolution of Antibody Immunity to SARS-CoV-2. bioRxiv [Preprint]. 2021 Jan 4:2020.11.03.367391. doi: 10.1101/2020.11.03.367391.



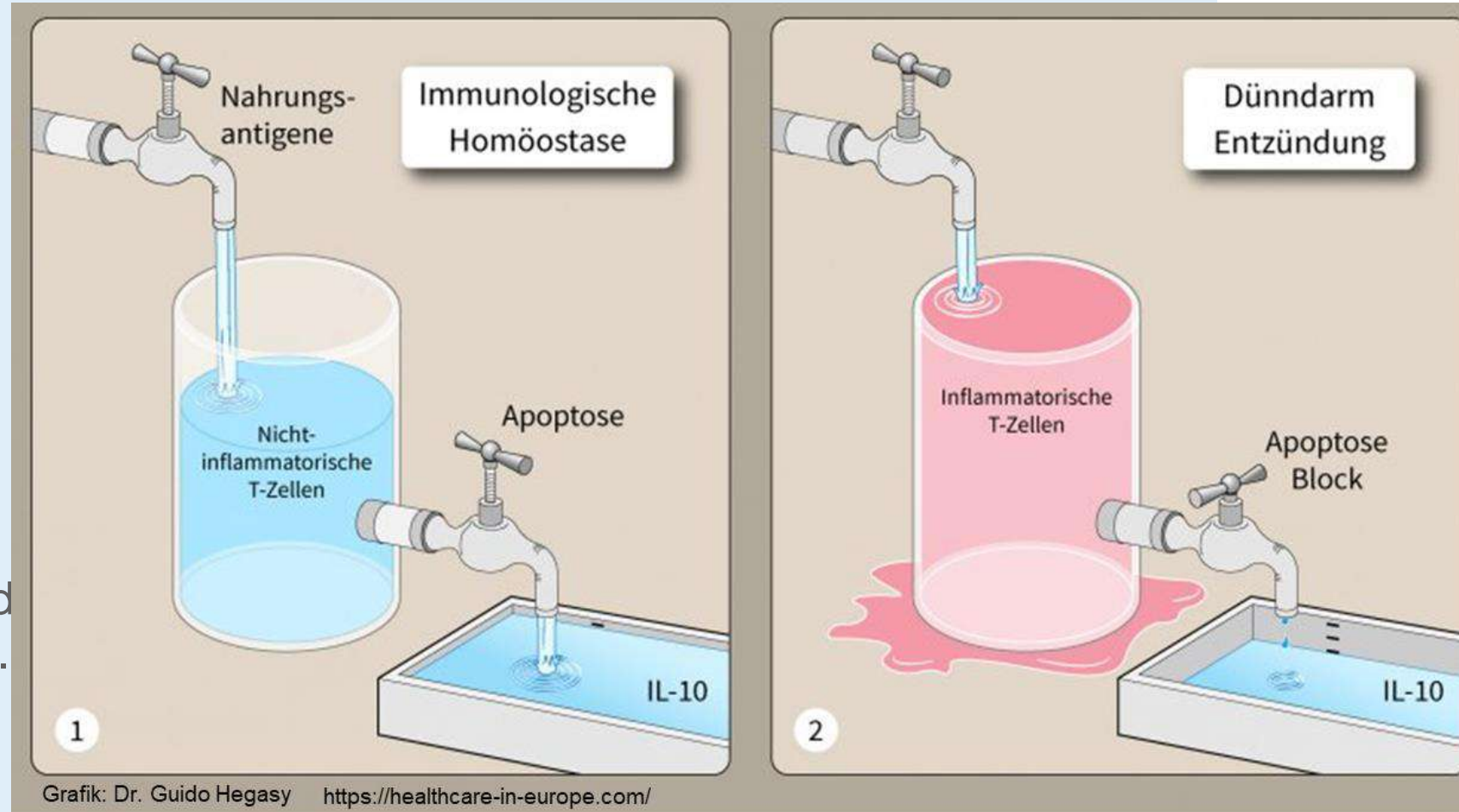
Mikronährstoffe: Von wegen „zweite Geige“

- 70% des körpereigenen Immunsystems befinden sich im Darm:
- Das „darmassoziierte“ (darmeigene) Immunsystem ermöglicht es dem Körper, bereits im Darm zielgerichtet auf Krankheitserreger zu reagieren.
 - Ein Viertel der Darmschleimhaut befasst sich ausschließlich mit der Abwehr von Viren, Bakterien, Pilzen oder Parasiten
- Das Phänomen mit dem Namen „Double Burden“ beschreibt den Zustand einer positiven Energiebilanz (ein Zuviel an Kalorien) bei einer gleichzeitig negativen Mikronährstoffbilanz
- Längerfristiger Weg, der Körperabwehr unter die Arme zu greifen: über das Mikrobiom im Darm.
 - Hans Konrad Biesalski: Vitamine, Spurenelemente und Minerale. Thieme 2019, 2. aktualisierte Aufl., S.289.
 - Kerns JC et al.: Thiamin deficiency in people with obesity. In: Adv Nutr. 2015; 13, 6(2): S.147-153.



Der Abfluss muss stimmen

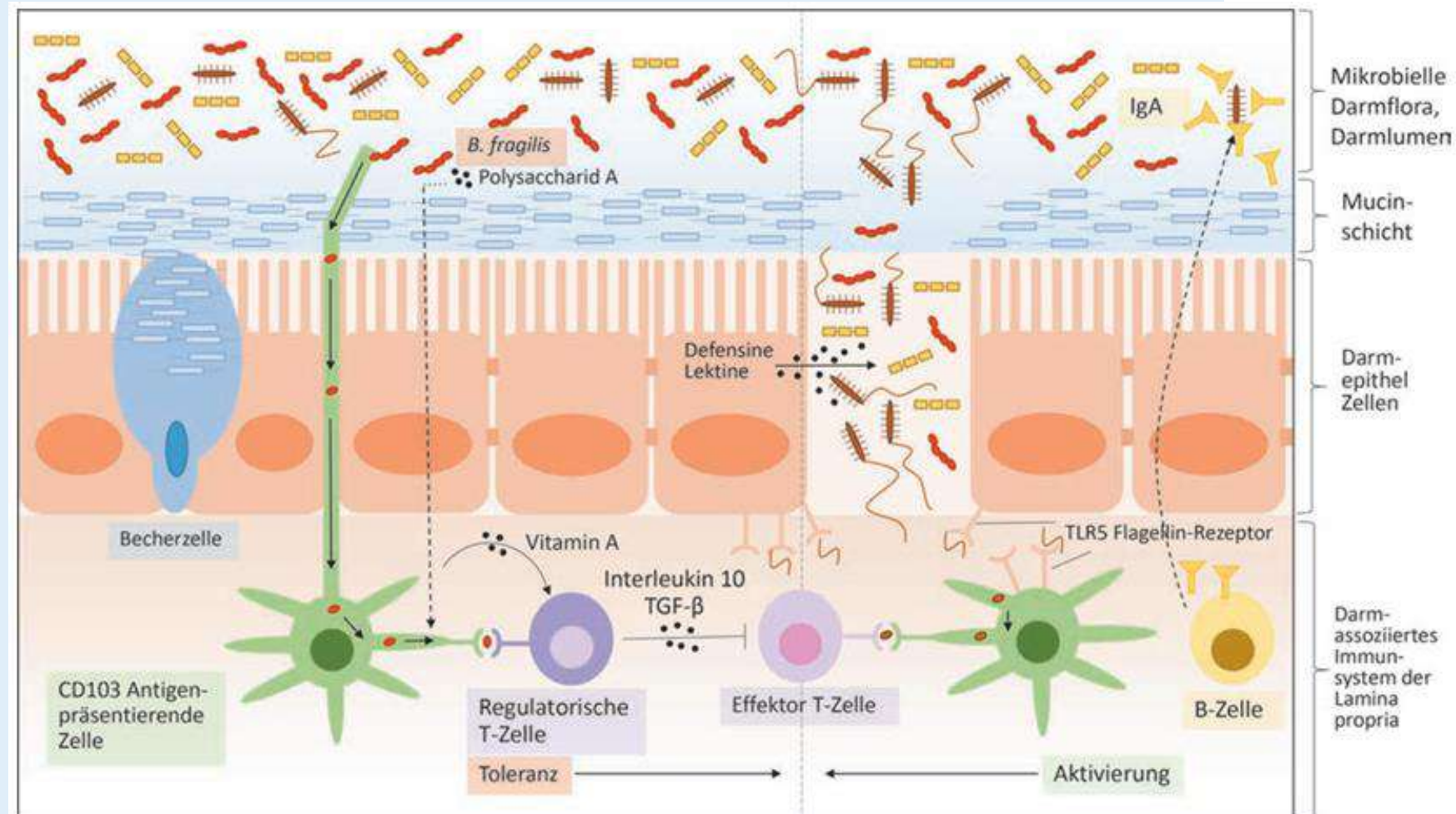
- Unsere Nahrung löst im Dünndarm eine Immunantwort aus, die dadurch in Schach gehalten wird, dass die beteiligten Immunzellen absterben.
- Befindet sich der Darm im Gleichgewicht, so werden ebenso viele neue Immunzellen durch die Nahrung aktiviert, wie durch programmierten Zelltod absterben
- Ist die Apoptose der Immunzellen hingegen gehemmt, so gerät das System aus der Balance und es kommt zu Entzündungen.



Aufbau des gastrointestinalen Immunsystems

Überblick der immunologischen Komponenten

- Die li. eine Toleranz gegenüber Nahrungsbestandteilen und symbiotischen Mikroorganismen vermitteln
- Und re. eine schnelle Aktivierung der Abwehr Reaktion bei Infektionen und Zerstörungen der Darmschleimhaut ermöglichen



Lütznér N et al. Die mikrobielle Darmflora und unser Immunsystem E&M – Ernährung und Medizin 2015; 30: 151 – 155

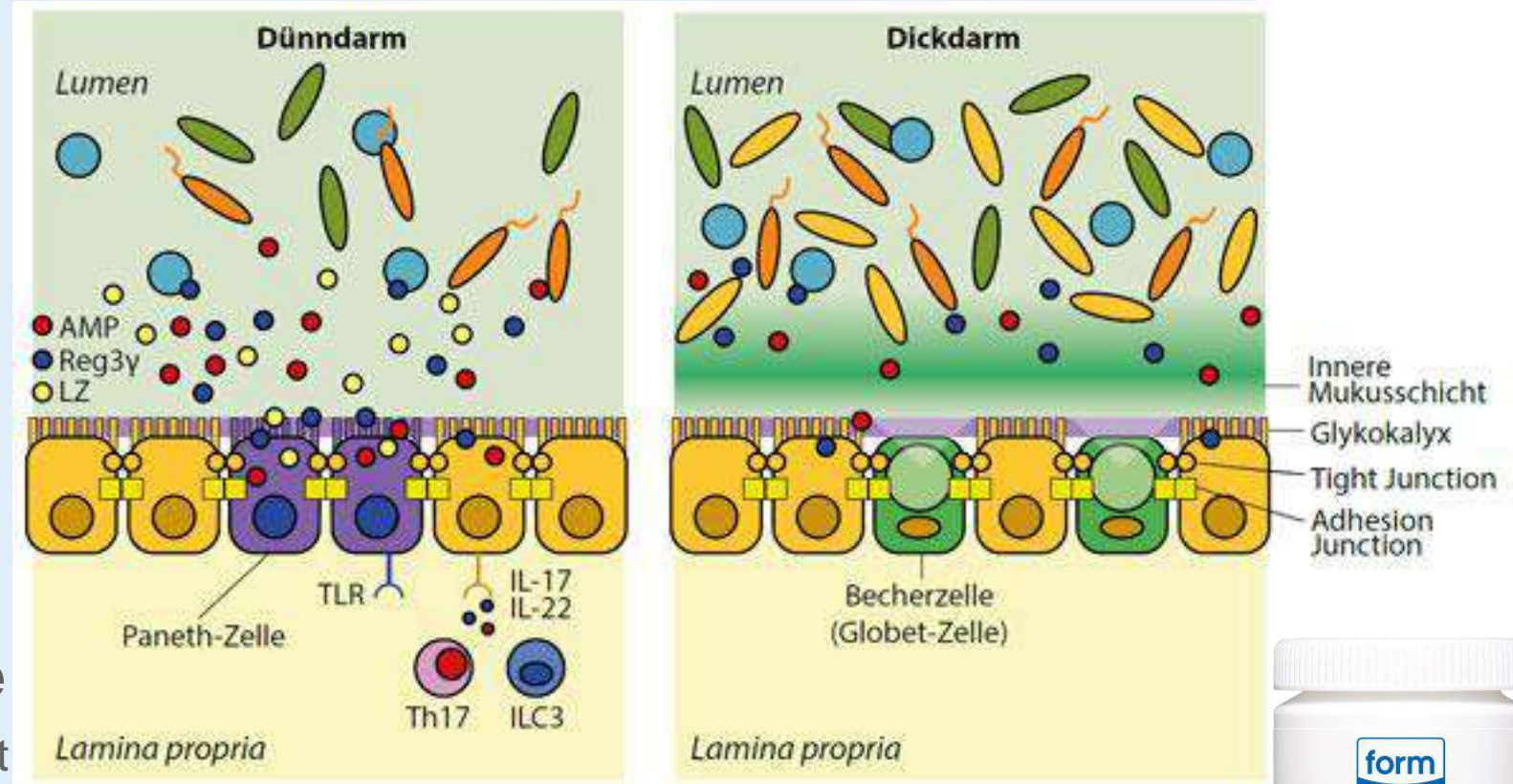
- Caballero S, et al. Microbiota-mediated inflammation and antimicrobial defence in the intestine. Annu Rev Immunol 2015;33: 227–256
- Shan M, et al. Mucus enhances gut homeostasis and oral tolerance by delivering immunoregulatory signals. Science 2013;342:447–453
- McDole JR, et al. Goblet cells deliver luminal antigen to CD103+ dendritic cells in the small intestine. Nature 2012;483:345–349
- Gewirtz AT et al. Cutting edge: bacterial flagellin activate basolaterally expressed TLR5 to induce epithelial proinflammatory gene expression. J Immunol 2001;167:1882–1885

Schleimhautbarrieren im Darm



DR. MED. RAINER SPICHALSKY
FACHARZT FÜR ALLGEMEINMEDIZIN

- **Im Dünndarm spielen chemische Barrieren**, einschließlich der von Paneth-Zellen produzierten antimikrobiellen Peptide (AMP), eine wichtige Rolle bei der Trennung von Darmbakterien und Darmepithelzellen.
- **Im Dickdarm**, der von einer Vielzahl von Bakterien bewohnt wird, werden Darmbakterien und Darmepithelzellen durch eine **dichte innere Mukusschicht** getrennt
- Der Darm als interaktive Grenzfläche integriert eine Vielzahl von Informationen in Form von Nahrungsfaktoren, Mikroorganismen-assoziierten Mustern, Antigenen und Metaboliten aus Wirts- und mikrobiellem Stoffwechsel.



NÄHRSTOFF KOMBINATIONEN

Wann was einnehmen

	Eisen	Kalzium	Kupfer	Magnesium	Selen	Zink	Vit A	Vit B1	Vit B2	Vit B3	Vit B6	Vit B7 - Biotin	Vit B9 - Folsäure	Vit B12	Vit C	Vit D	Vit E	Vit K
Eisen		✗		✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗	
Kalzium	✗			✓		✗										✓		
Kupfer	✗					✗					✗				✗			
Magnesium	✗	✓				✗		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Selen	✗					✗									●	●		
Zink	✗	✗	✗	✗	✗										✓			
Vit A	✓																	✗
Vit B1	✗			✓					✓	✓	✓	✓	✓	✓	●	●		
Vit B2	✗			✓				✓		✓	✓	✓	✓	✓	●	●		
Vit B3	✗			✓				✓	✓		✓	✓	✓	✓	●	●		
Vit B6	✗		✗	✓				✓	✓	✓		✓	✓	✓	●	●		
Vit B7 - Biotin	✗			✓				✓	✓	✓	✓		✓	✓	●	●		
Vit B9 - Folsäure	✗			✓				✓	✓	✓	✓	✓		✓	●	●		
Vit B12	✗			✓				✓	✓	✓	✓	✓	✓		●	●		
Vit C	✓		✗	✓	●	✓		●	●	●	●	●	●	●				
Vit D	✗	✓		✓	●			●	●	●	●	●	●	●				
Vit E	✗			✓														✗
Vit K							✗										✗	

✓ Kann zusammen eingenommen werden / Fördert gegenseitige Aufnahme

✗ Kann nicht zusammen Eingenommen werden / Behindert Aufnahme eines o. beider Nährstoffe

● Aufgrund unterschiedlicher Einnahme-Empfehlung bsp. Nüchternheit / Nach oder zu dem Essen, schließt sich die gemeinsame Einnahme aus.

Quelle: HAT MB Liga



Ist die Zukunft der Labormedizin in der genetischen Untersuchung zu sehen?

- Next-Generation-Sequencing (NGS) ermöglicht die Identifizierung neuer Kandidatengene, aber auch eine tiefgreifende Modifikation des Verständnisses der Architektur mehrerer endokriner Erkrankungen
 - Persani L, et al. . GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Genetic diagnosis of endocrine diseases by NGS: novel scenarios and unpredictable results and risks. Eur J Endocrinol. 2018 Sep;179(3):R111-R123. doi: 10.1530/EJE-18-0379.
 - NGS schafft eine einzige Plattform für das molekulargenetische Screening der in Afrika interessanten Kardiomyopathien
 - Shaboodien G, et al. . Genetics of inherited cardiomyopathies in Africa. Cardiovasc Diagn Ther. 2020 Apr;10(2):262-278. doi: 10.21037/cdt.2019.10.03.
 - Genetische Korrelation und kausale Beziehung zwischen RA und Blutmetaboliten durch LDSC- und MR-Analyse
 - Yuan G, et al. . A large-scale genetic correlation scan between rheumatoid arthritis and human blood metabolites. Ann Hum Genet. 2022 May;86(3):127-136. doi: 10.1111/ahg.12457.
- Die Nutzung der DNA-Sequenzierung für die Primärversorgung von NCD ist eine Herausforderung für Länder mit niedrigem und mittlerem Einkommen
 - González-Robledo LM, et al. . Use of DNA sequencing for noncommunicable diseases in low-income and middle-income countries' primary care settings: A narrative synthesis. Int J Health Plann Manage. 2019 Jan;34(1):e46-e71. doi: 10.1002/hpm.2698.

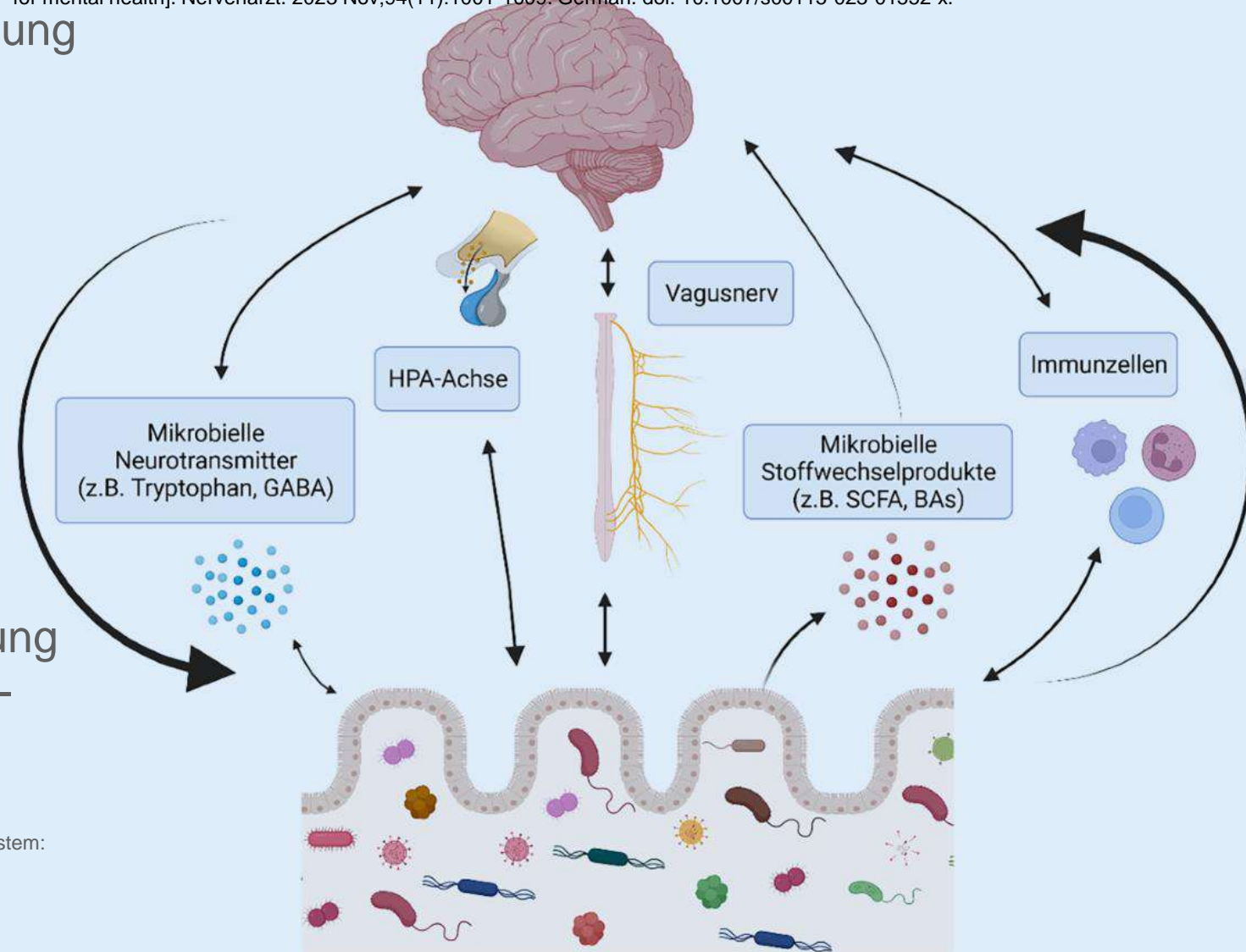


Das Mikrobiom und das Immunsystem

Refisch A, Walter M. Die Bedeutung des humanen Mikrobioms für die psychische Gesundheit [The importance of the human microbiome for mental health]. Nervenarzt. 2023 Nov;94(11):1001-1009. German. doi: 10.1007/s00115-023-01552-x.

- Die bidirektionale Verbindung mit dem Immunsystem ist einer der zentralen Mechanismen, über die Mikrobiota mit dem ZNS kommunizieren
- Insbesondere die ersten Lebensjahre, in denen die Immunzellen lernen, symbiontische Mikroorganismen zu tolerieren, scheinen für die Entwicklung und Schulung des Immunsystems entscheidend zu sein

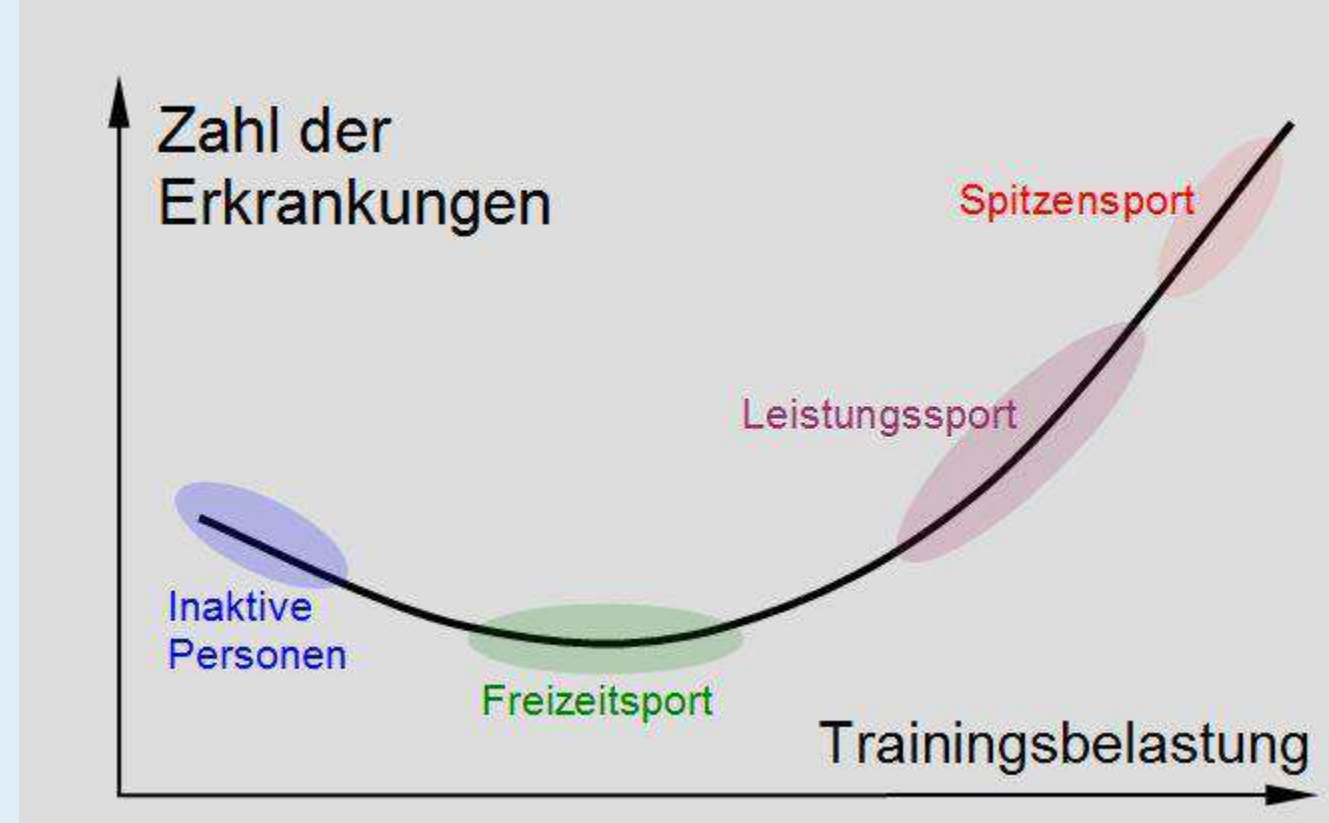
– Jain N. The early life education of the immune system: Moms, microbes and (missed) opportunities. Gut Microbes. 2020 Nov 9;12(1):1824564. doi: 10.1080/19490976.2020.1824564.



Stärkt Ausdauersport das Immunsystem?

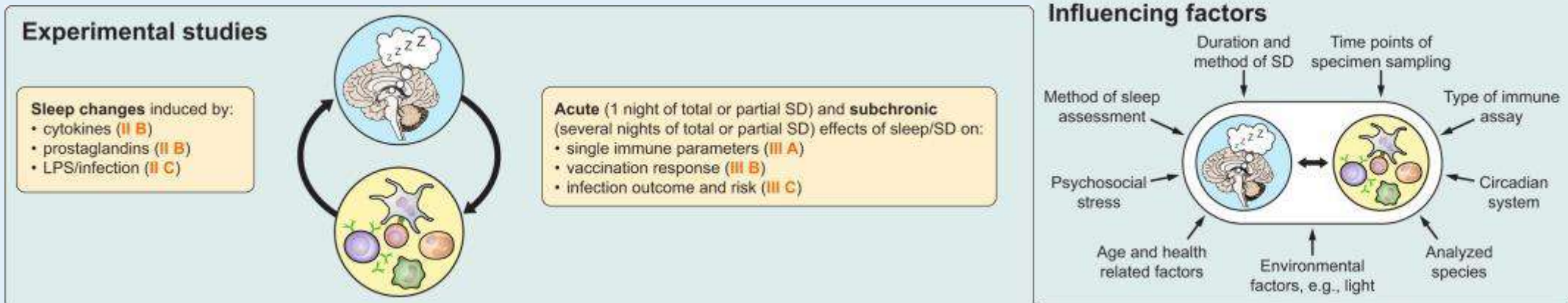
- Grundsätzlich stärkt maßvolles Ausdauertraining die Widerstandsfähigkeit des Organismus.
 - Übersteigt der Trainingsaufwand eines Sportlers jedoch die gewohnte und damit gut verträgliche Belastung über längere Zeit, dann wächst auch das Infektrisiko.
- Untersuchungen an wenig aktiven Menschen, Freizeit- und Leistungssportlern haben diesen als so genannte „J-Kurve“ bekannt gewordenen Zusammenhang nachgewiesen

– Jürgen Weineck: Sportbiologie (2010), Seiten 223 – 247



Der Schlaf – & Immuncrosstalk bei Gesundheit und Krankheit.

- Schlaf und Immunität sind wechselseitig miteinander verbunden
 - Tatsächlich beeinflusst Schlaf verschiedene Immunparameter
 - Er ist mit einem verringerten Infektionsrisiko verbunden und kann den Infektionsverlauf und die Impfreaktion verbessern.
 - Die Induktion einer hormonellen Konstellation, die die Immunfunktionen unterstützt, ist ein wahrscheinlicher Mechanismus, der den immununterstützenden Wirkungen des Schlafs zugrunde liegt.
 - Besedovsky L, Lange T, Haack M. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2019 Jul 1;99(3):1325-1380. doi: 10.1152/physrev.00010.2018. PMID: 30920354;

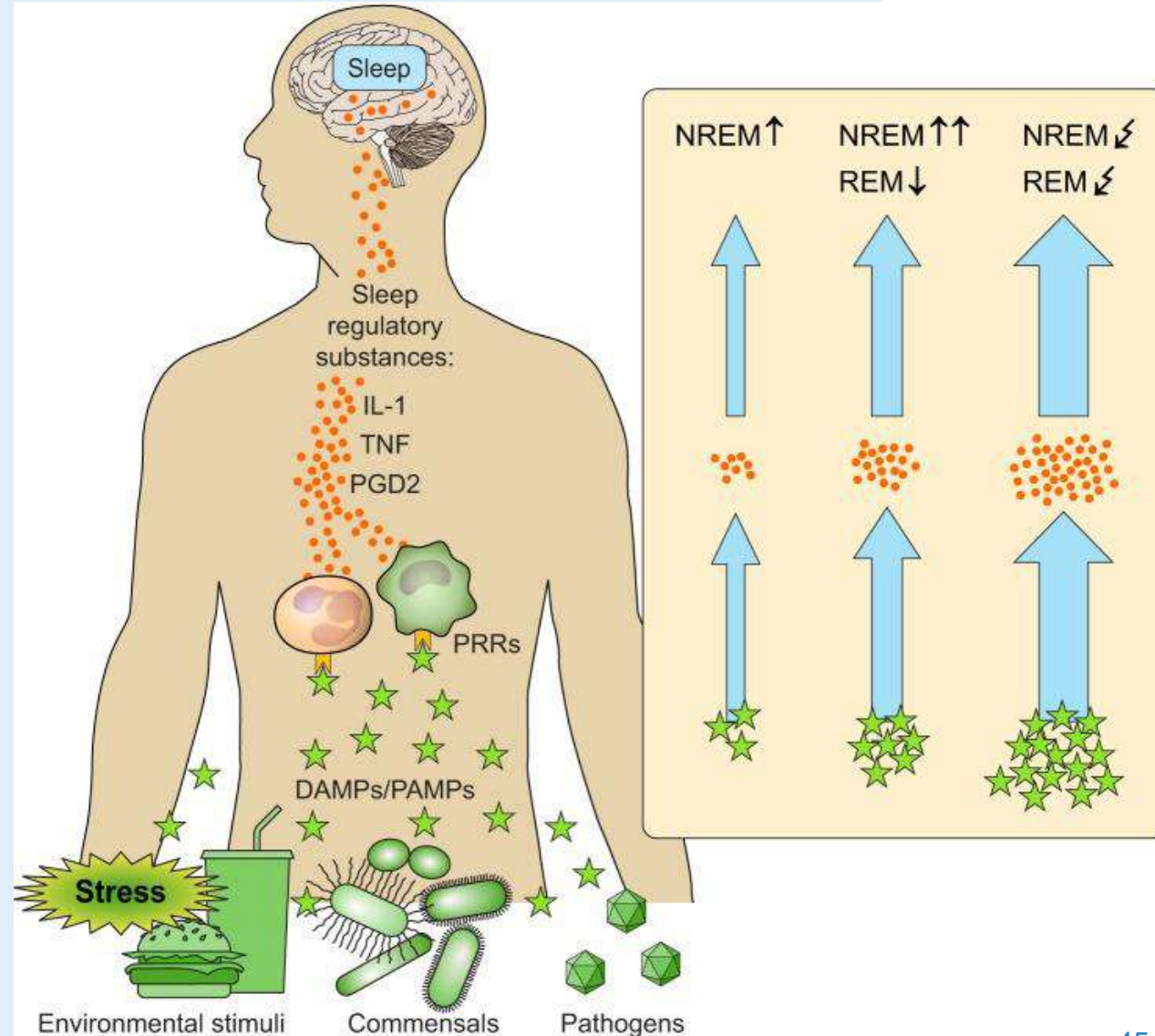


Entzündungsmediatoren sind an der physiologischen Schlafregulierung beteiligt



DR. MED. RAINER SPICHALSKY
FACHARZT FÜR ALLGEMEINMEDIZIN

- Immunaktivierung fördert den REM-Schlaf
- Eine Infektion stört den REM-Schlaf
- Eine schwere Infektion stört sowohl den NREM- als auch den REM-Schlaf
 - Was häufig mit Schlaffragmentierung, dem Gefühl nicht erholsamen Schlafs und Tagesmüdigkeit einhergeht.
 - Bemerkenswerterweise basiert der Großteil unseres Wissens auf Tierversuchen, und eine Bestätigung am Menschen ist noch erforderlich.
 - Besedovsky L, Lange T, Haack M. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2019 Jul 1;99(3):1325-1380. doi: 10.1152/physrev.00010.2018. PMID: 30920354;



Ausreichende Schlafdauer und -qualität tragen zur Erhaltung einer gesunden Immunabwehr bei.

- Patienten sollten darauf hingewiesen werden, nach einer Impfung ausreichend zu schlafen, um die Impfwirkung zu verstärken
- Eine ausreichende Schlafdauer kann den Ausgang einer Infektion verbessern und ist mit einem verringerten Risiko von Infektionskrankheiten verbunden
 - Viele Krankheiten gehen mit Schlafstörungen einher
 - Durch die Produktion von Entzündungszytokinen nimmt die NonREM-Schlafmenge zu
 - Zytokine regulieren den Schlaf
 - Verschiedene Medikamente können den Schlaf stören (z. B. Betablocker, Kortikosteroide, Analgetika, Antidepressiva), was bei Behandlungsentscheidungen berücksichtigt werden muss
 - Schuld A, et al. . Experimentelle Untersuchungen der Interaktion zwischen Schlaf und Immunsystem beim Menschen [Experimental studies on the interaction between sleep and the immune system in humans]. Psychother Psychosom Med Psychol. 2005 Jan;55(1):29-35. German. doi: 10.1055/s-2004-834561. PMID: 15647993.
- Neurotransmitter und Hormone interagieren mit Immunzellen, um Immunfunktionen, einschließlich der Zytokinproduktion, zu verändern
 - Lorton D, et al. . Bidirectional communication between the brain and the immune system: implications for physiological sleep and disorders with disrupted sleep. Neuroimmunomodulation. 2006;13(5-6):357-74. doi: 10.1159/000104864. Epub 2007 Aug 6. PMID: 17709958.
- Auf diese Weise fungieren Immunzellen als Sinnesorgan und informieren das ZNS über periphere Ereignisse im Zusammenhang mit Infektionen und Verletzungen.



Einfluss von Melatonin auf das Immunsystem

- Melatonin hat den potenziellen therapeutischen Wert, die Immunfunktion bei älteren Menschen zu verbessern
 - Cardinali DP, Esquifino AI, Srinivasan V, Pandi-Perumal SR. Melatonin and the immune system in aging. *Neuroimmunomodulation*. 2008;15(4-6):272-8. doi: 10.1159/000156470. Epub 2008 Nov 26. PMID: 19047804.
- Melatonin spielt eine grundlegende Rolle bei der Neuroimmunmodulation
- Neben der Regulierung des zirkadianen Rhythmus
 - wirkt es als natürliches Antioxidans mit immunstimulierenden und krebshemmenden Eigenschaften.
 - Melatonin ist ein Regulator der Hämatopoese und modifiziert verschiedene Zellen und Zytokine des Immunsystems.
 - Darüber hinaus ruft Melatonin onkostatistische Eigenschaften in einer Vielzahl verschiedener Tumorzelllinien hervor.
 - Vinther AG, Claësson MH. Melatonins indvirkning på immunsystem og cancer [The influence of melatonin on the immune system and cancer]. *Ugeskr Laeger*. 2015 May 18;177(21):V10140568. Danish. PMID: 26027592.



Deutschland, wie es isst!

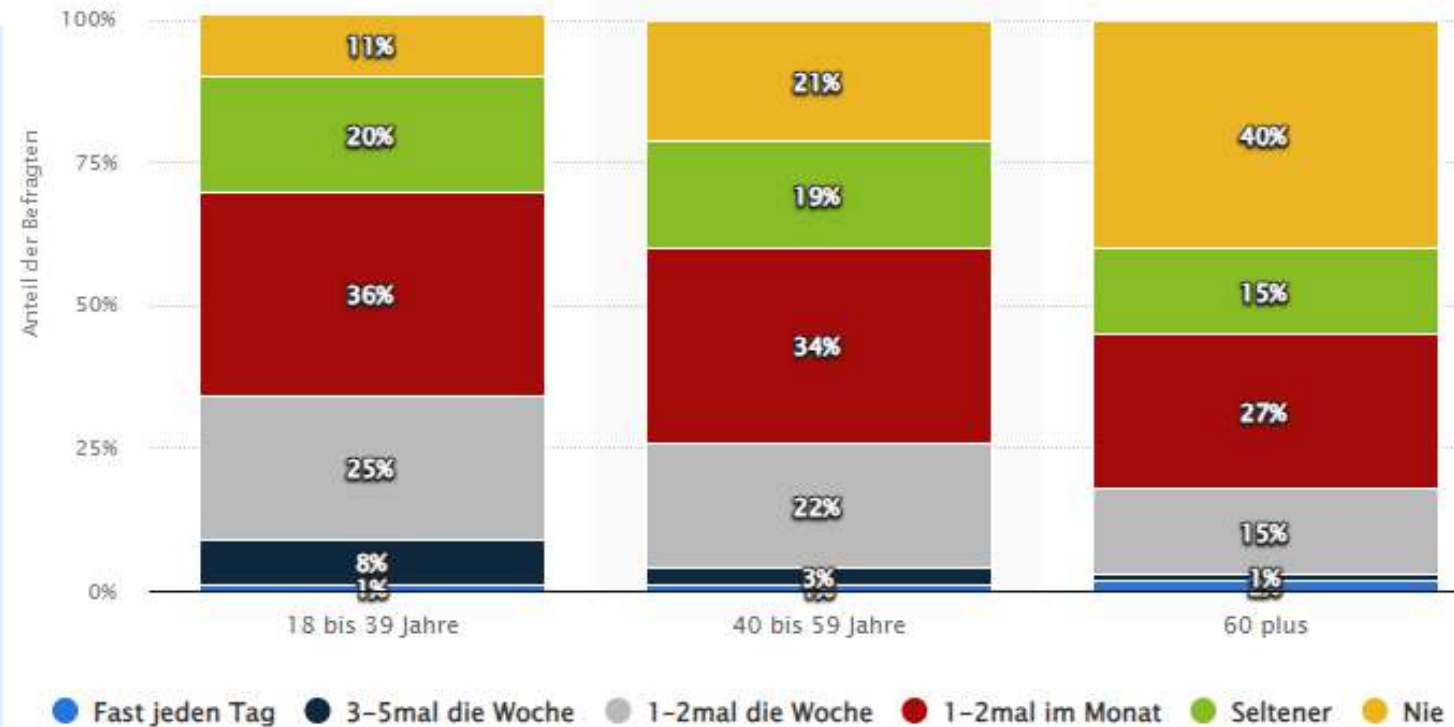
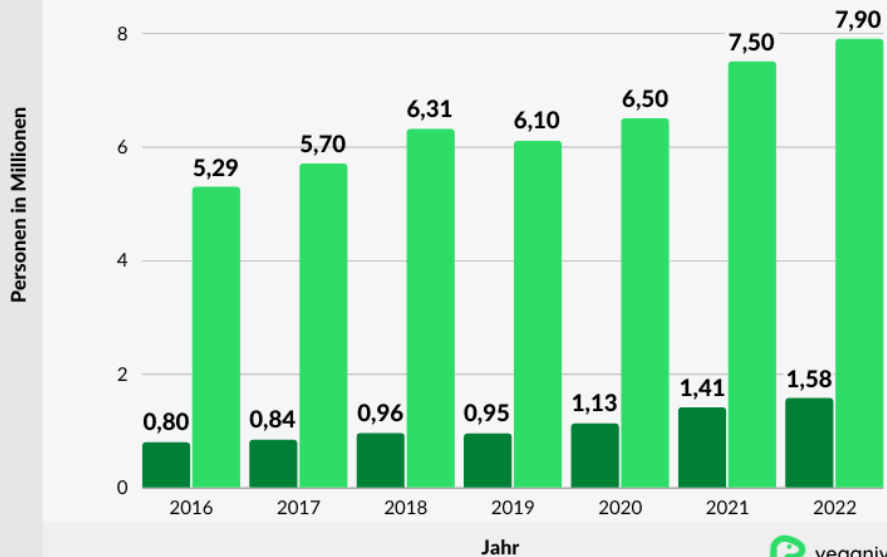
Der BMEL-Ernährungsreport 2022

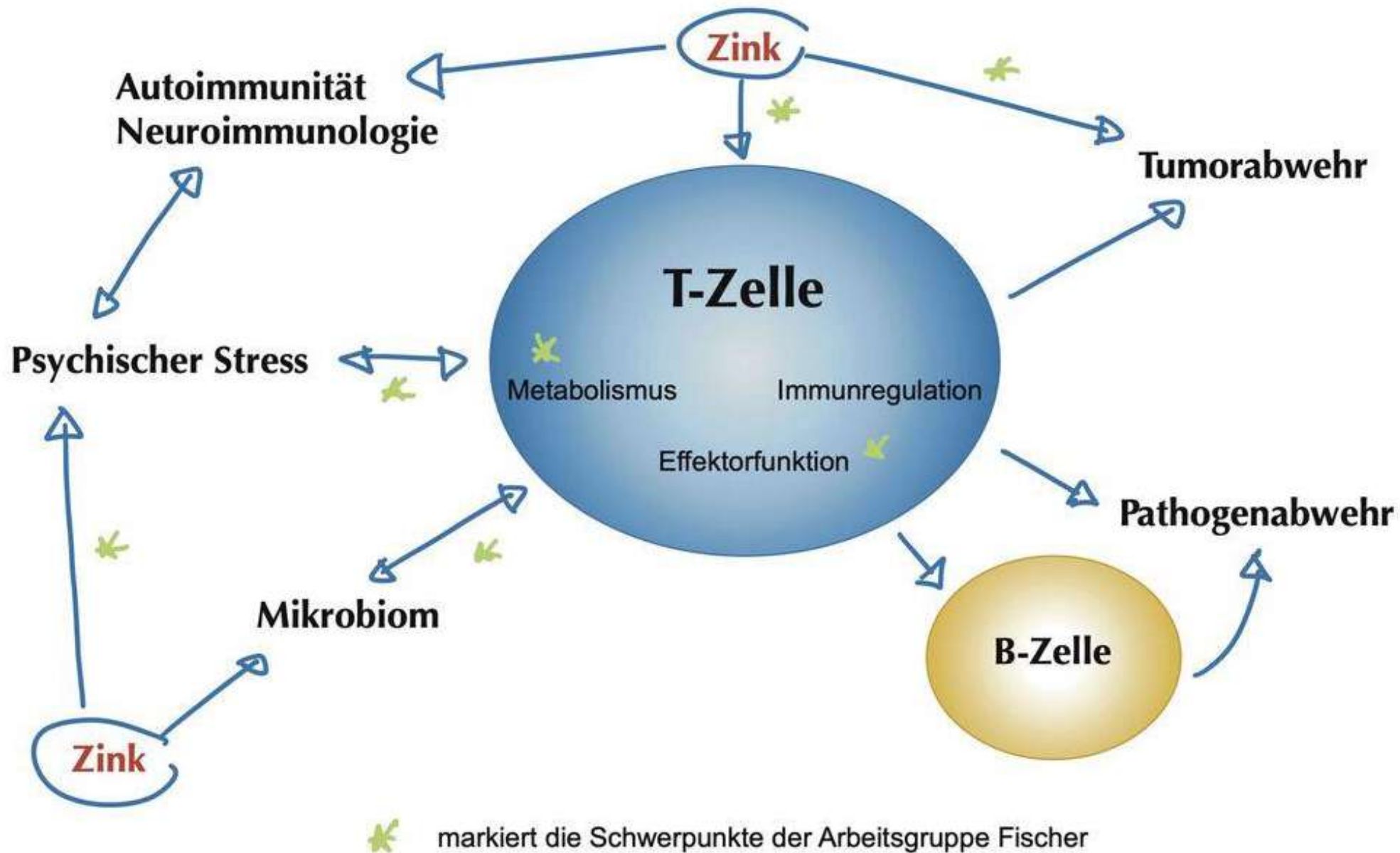
Wie viele Menschen nutzen mindestens einmal in der Woche exeterne Essensangebote?



- Anteil der Bevölkerung nach Altersgruppen beim Verbrauch von Fertig Mahlzeiten

Anzahl der Veganer & Vegetarier in Deutschland 2015 - 2022





So einfach ist eine gesunde Ernährung!?

Dann kam der Supermarkt, es kam Fast-Food, es gab Zucker und Salz in rauen Mengen, hochkonzentrierte Nahrungsmittel, potente Pillen gegen den Schmerzlss frisch und unverarbeitet!

- Iss viel Gemüse!
- Variiere deine Mahlzeiten!
- Trinke viel Wasser!
- Wenn Fertiglernsmittel, dann achte auf die Inhaltsstoffe!
- Versuche an jedem Tag feste Essenszeiten einzuhalten!
- Achte auf Qualität!
- Nimm dir mehr Zeit fürs Essen!
- Wenn du etwas Ungesundes genießt, dann genieße in Maßen!
- Beziehe dein Umfeld mit ein!
- What gets measured, gets managed!
 - Tipps von Till Ebener (Dipl. Sportwissenschaften) · Geprüft: Janina Dapprich (B.Sc. Ökotrophologie)
<https://upfit.de/coach/tipps-gesunde-ernaehrung/#1610469756544-a09ff1ed-be2e1611671513216>



Vitamine A, C, D sowie Zink

- **Mikronährstoffe mit den stärksten Anzeichen für eine Immununterstützung sind die Vitamine C, D sowie Zink**
 - Nutritions. 2020, 16. Januar; 12 (1). pii: E236. doi: 10.3390 / nu12010236. Eine Überprüfung der Mikronährstoffe und des Immunsystems, die harmonisch zusammenarbeiten, um das Infektionsrisiko zu verringern. Gombart AF
 - Zink, Vitamin D und Glutamin sind für die antivirale Abwehr essentiell
 - Schwerpunkt auf der Beteiligung dieser Nährstoffe an der IFN-Signalübertragung liegt
 - Name JJ et al. Vitamin D, zinc and glutamine: Synergistic action with OncoTherad immunomodulator in interferon signaling and COVID-19 (Review). Int J Mol Med. 2021 Mar;47(3):11. doi: 10.3892/ijmm.2021.4844.
 - Die Nahrungsergänzung mit Zink kann eine nützliche Strategie sein, um die globale Infektionslast bei älteren Menschen zu reduzieren.
 - de Almeida Brasiel PG. The key role of zinc in elderly immunity: A possible approach in the COVID-19 crisis. Clin Nutr ESPEN. 2020 Aug;38:65-66. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.06.003 .
 - Die tägliche Aufnahme von Mikronährstoffen, die zur Unterstützung der Immunfunktion erforderlich ist, kann jedoch höher sein als die derzeit empfohlene Nahrungsergänzungsmittelsupplementation
 - J Virol. 2017, 13. April; 91 (9). pii: e00088-17. doi: 10.1128 / JVI.00088-17. Drucken 2017 1. Mai. TRIM25 wird für die antivirale Aktivität von antiviralem Zinkfingerprotein benötigt .Zheng X et al.

Quelle: Medical Tribune 7.4.20





Fragerunde

Stellen Sie jetzt mit der **Chat-Funktion** Ihre Fragen zum Vortrag.

Fragen, für die in dieser Runde keine Zeit bleibt, beantworten wir gerne per E-Mail. Tragen Sie diese dafür am Ende des Unterrichtstages im Feedbackbogen unter Punkt 5 „... Anmerkungen und Wünsche?“ inkl. Name und Mail-Adresse ein.

AMINOSÄUREN FÜR DAS IMMUNSYSTEM

Dr. med. Elke Mantwill
Ärztin für Allgemeinmedizin
Sportmedizin, Ernährungsmedizin, Akupunktur
Diplom Sportwissenschaftlerin

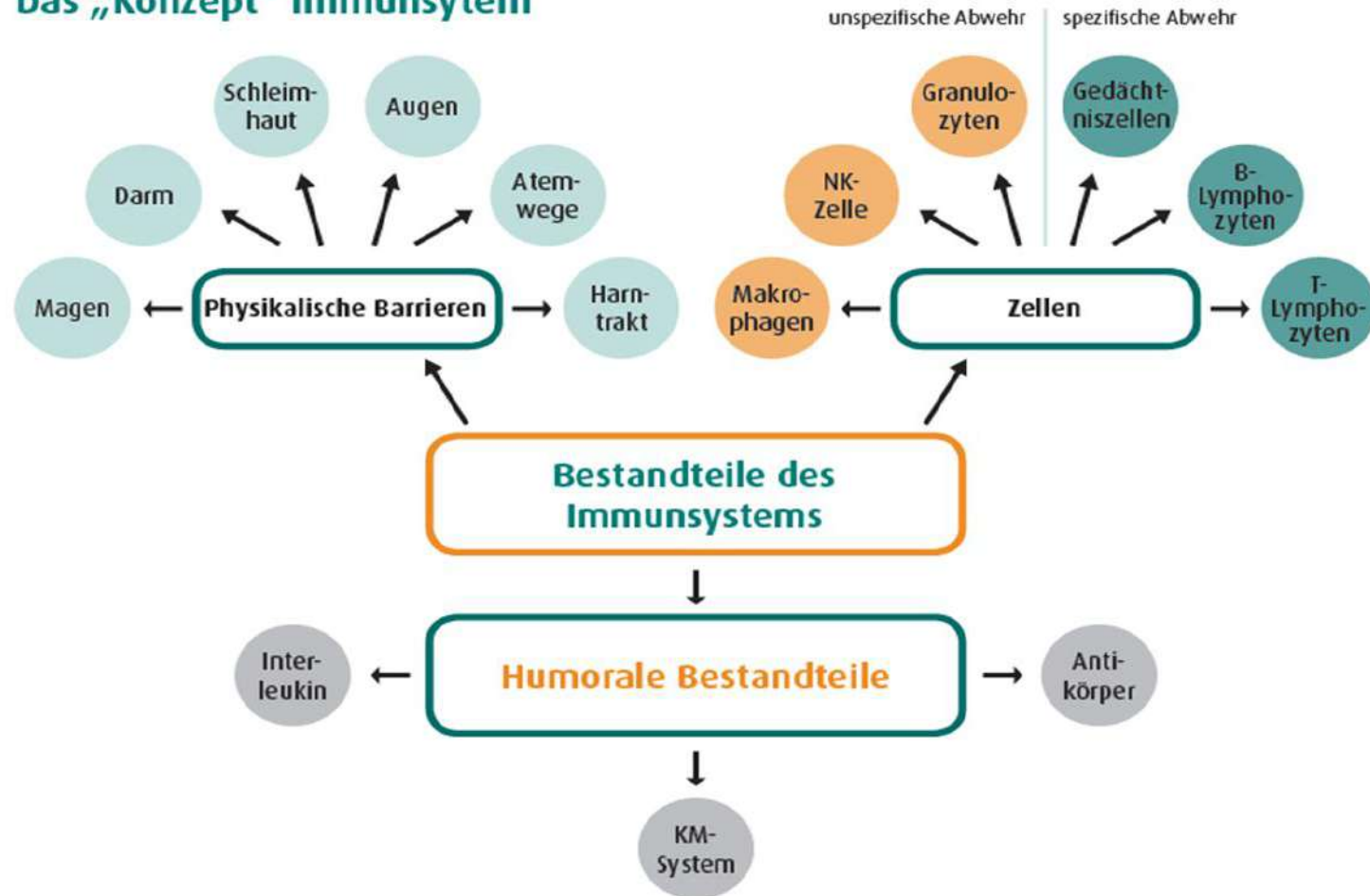
Kontakt: mantwill-med@gmx.de



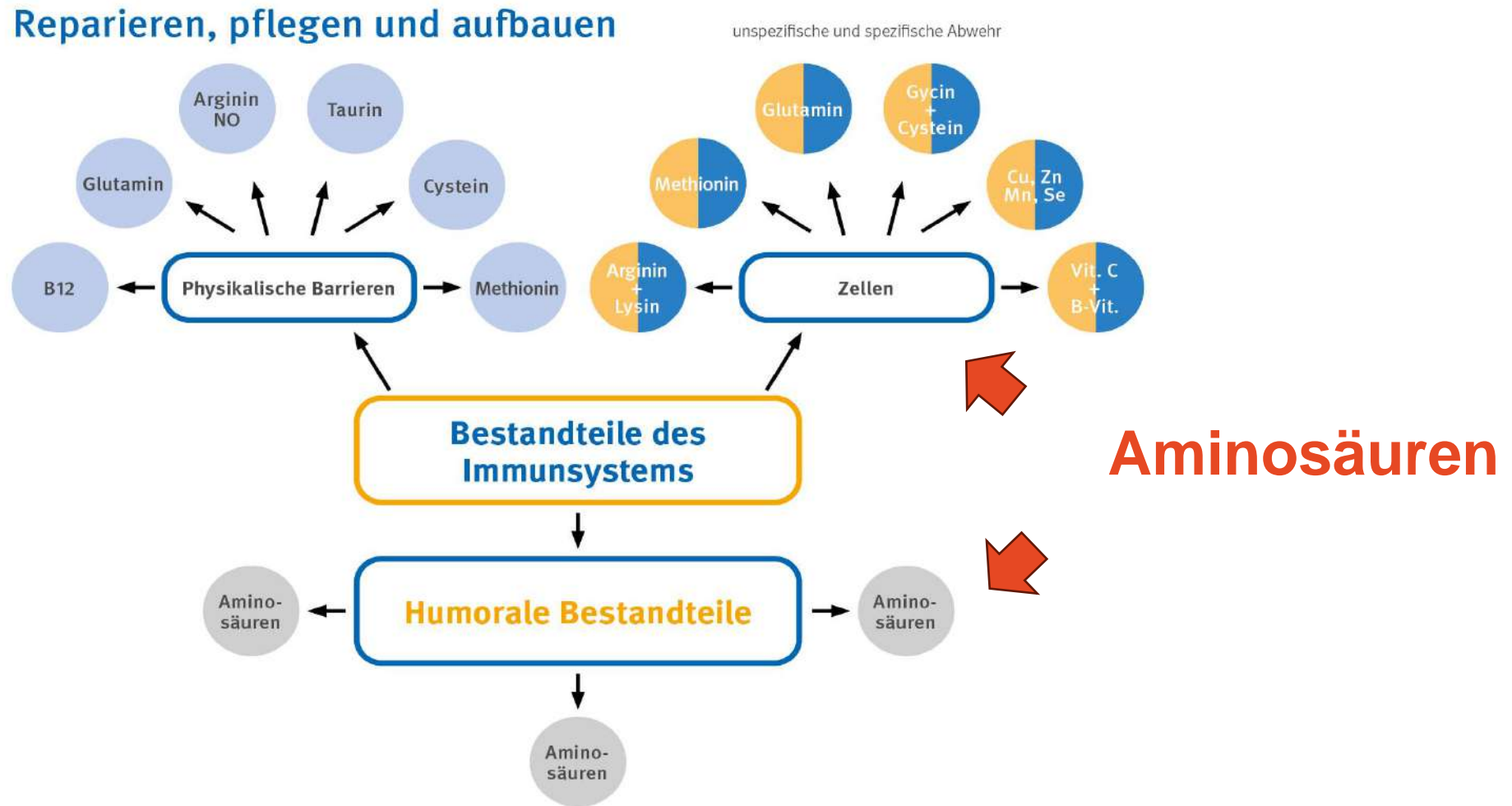
Immuntherapeut

Das Konzept Immunsystem

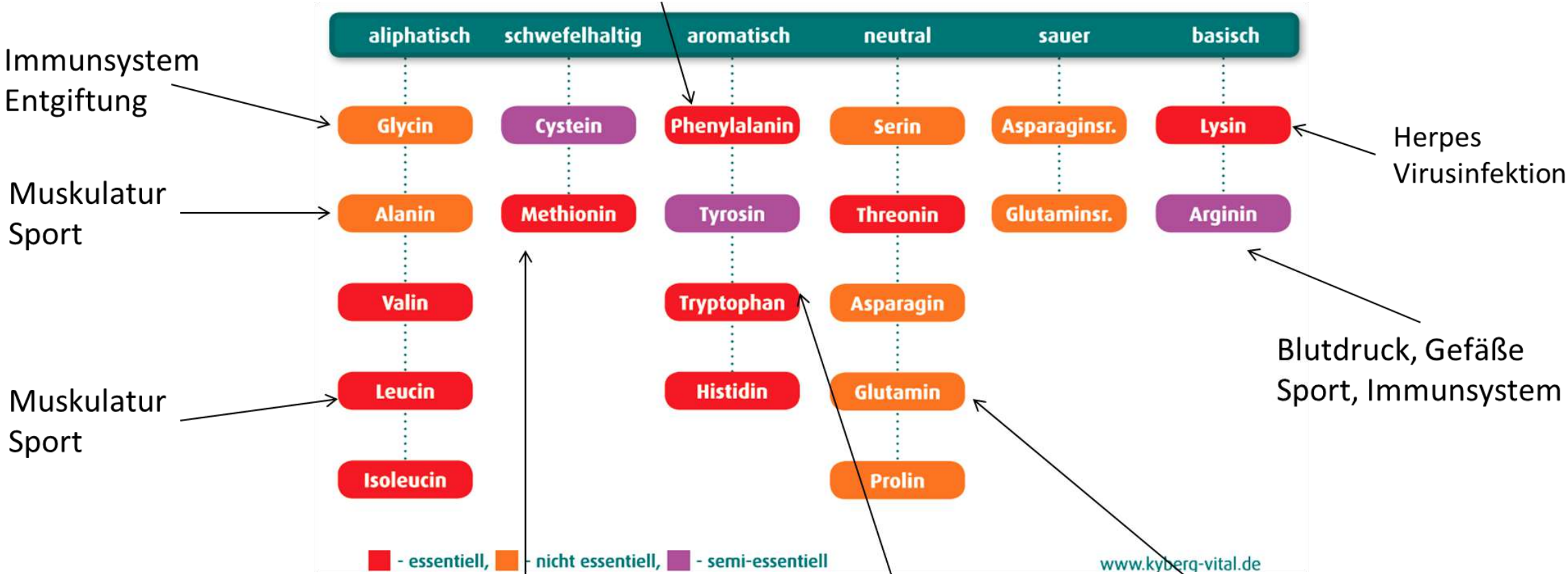
Das „Konzept“ Immunsystem



Das Konzept Immunsystem



Stress, Burn out
Depression



Herpes
Virusinfektion

Blutdruck, Gefäße
Sport, Immunsystem

Immunsystem
Harnwegsinfektionen

Schlafstörungen
Depression

Immunsystem,
Sport, Kachexie,
Leaky gut

Quelle: Kyberg Vital

Ausreichende Versorgung mit Aminosäuren- Eiweißbedarf

Grundbedarf:	1 – 1,2 g pro kg Körpergewicht
Im Sport:	1,2 – 2 g pro kg Körpergewicht
Während eines Infektes:	1,4 – 1,6 g pro kg Körpergewicht

Laut der nationalen Verzehrsstudie II aus 2008 beträgt die tägliche Proteinzufuhr im Schnitt **55 g/Tag**



Cave: Vegetarier, Veganer

Der Bedarf ist abhängig von der Lebensphase; gerade ältere Erwachsene nehmen zu wenig Eiweiß zu sich!



Typische Eiweiß-Mangelsymptome

Schwäche,
Muskelabbau (v. a. im
Alter)

Schwächung des
Immunsystems,
Infektneigung

Ödeme (Tränensäcke)

Konzentrations-
störungen

Verdauungs-
störungen,
Blähungen,
Darmflorastörungen

Stoffwechsel- und
Entgiftungsstörungen
der Leber

Parodontose

Haarausfall, frühes
Ergrauen

Verringerung der
Libido

Ursachen für einen Eiweiß und Aminosäuremangel

- Unzureichende Zufuhr
- Zu wenig qualitativ hochwertiges Eiweiß (z. B. bei Veganern)
- Verdauungsstörungen
- Hypo- oder Anacidität

Eiweißverdauung im Magen

Durch Dehnungsreiz wird **Gastrin**
ausgeschüttet



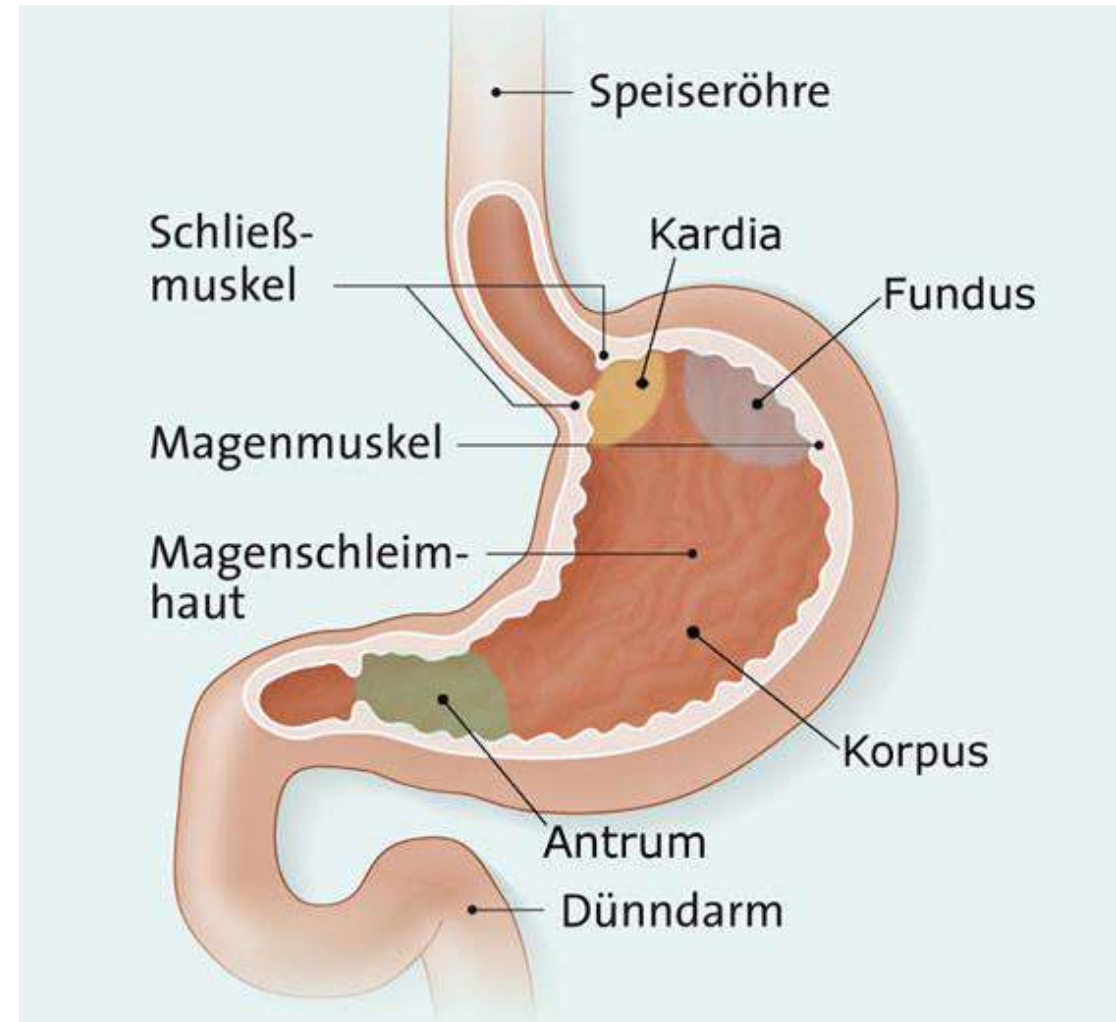
Belegzellen: Produktion von HCL (pH-Wert 1)
und intrinsic factor (Bindung von Vitamin B12)



Hauptzellen: Bildung von Pepsinogen,
Pepsinbildung durch Säure



Denaturierung von Proteinen (Proteolyse)



Eiweißverdauungsstörungen

Diarrhoe, übel
riechende
faulige
Blähungen

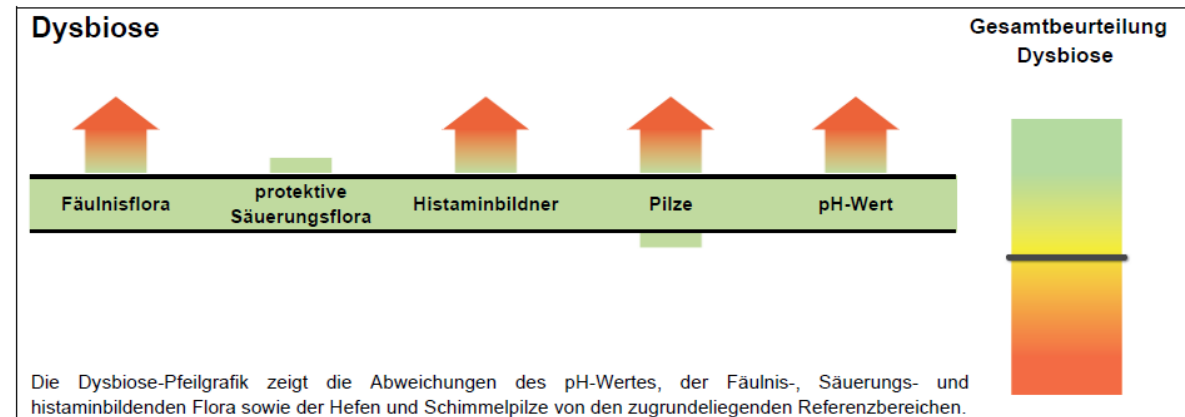


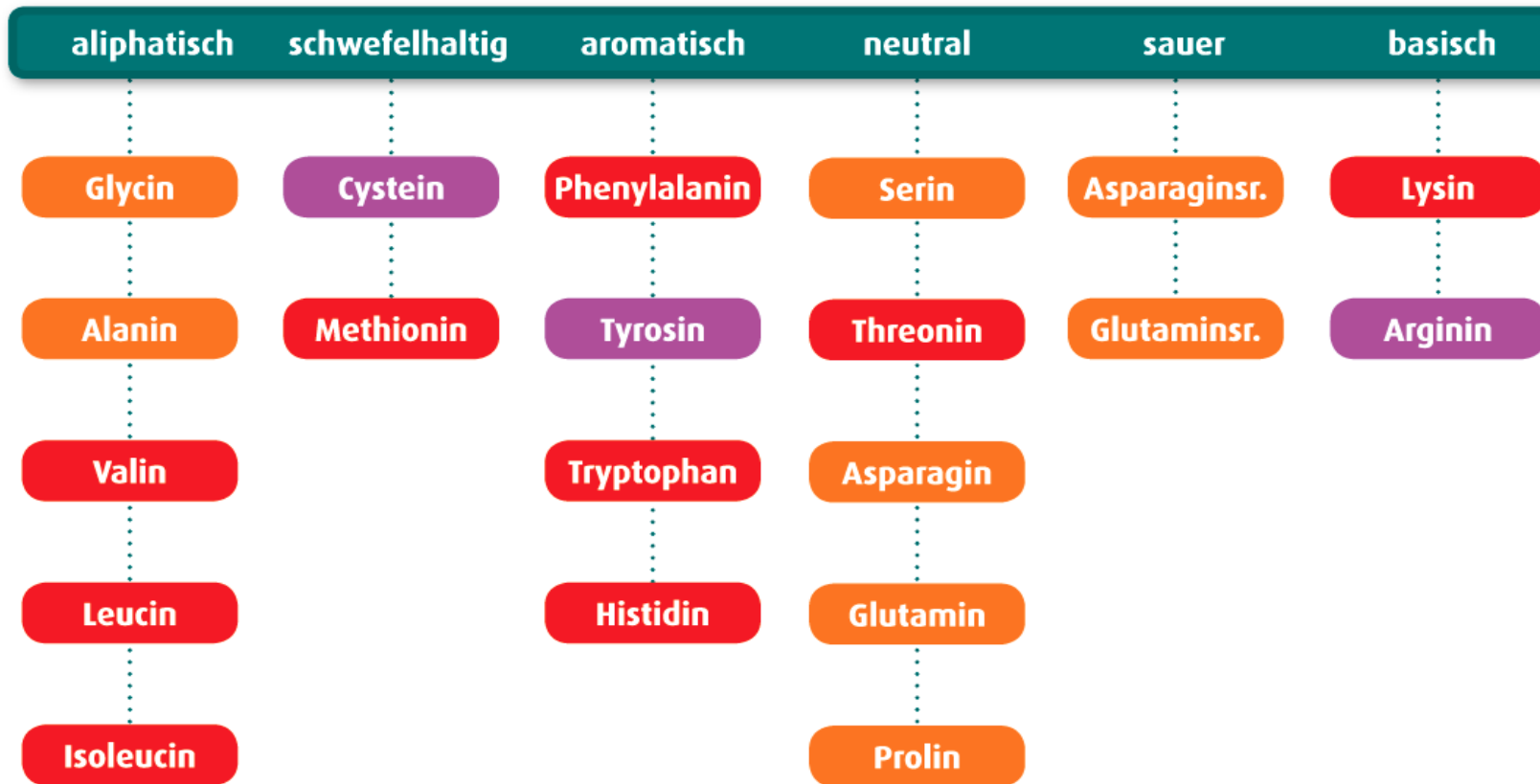
Aminosäure-
mangel

Dieses Bild wurde mit Hilfe von künstlicher Intelligenz (ChatGPT von OpenAI) erstellt.

Fallbeispiel:

- 20-jähriger Mann
- Kraftsportler
- Eiweißkonsum 3-4 g Eiweiß pro kg Körpergewicht
- Entspricht bei 80 kg bis **300 g Eiweiß!**
- Beschwerden: Krämpfe, faulig riechende Blähungen, Stuhunregelmäßigkeiten, Müdigkeit, mangelnder Kraftzuwachs





■ - essentiell, ■ - nicht essentiell, ■ - semi-essentiell

➤ und: proteinogen, glucogen, ketogen

Essenzielle, semi-essenzielle und nicht essenzielle Aminosäuren

Essenzielle Aminosäuren:

- Diese Aminosäuren müssen **zwingend** über die Nahrung zugeführt werden, da der Körper sie nicht selber synthetisieren kann (Leucin, Isoleucin, Valin, Methionin, Tryptophan, Phenylalanin, Histidin, Threonin und Lysin)

Semi-essenzielle Aminosäuren:

- Diese AS können aus anderen AS gebildet werden
- Übersteigt der Bedarf aber die Möglichkeiten der Bildung wird diese AS dann essenziell (z.B. L-Arginin für Säuglinge oder bei Stress oder Gefäßerkrankungen)
- Cystein, Arginin und Tyrosin

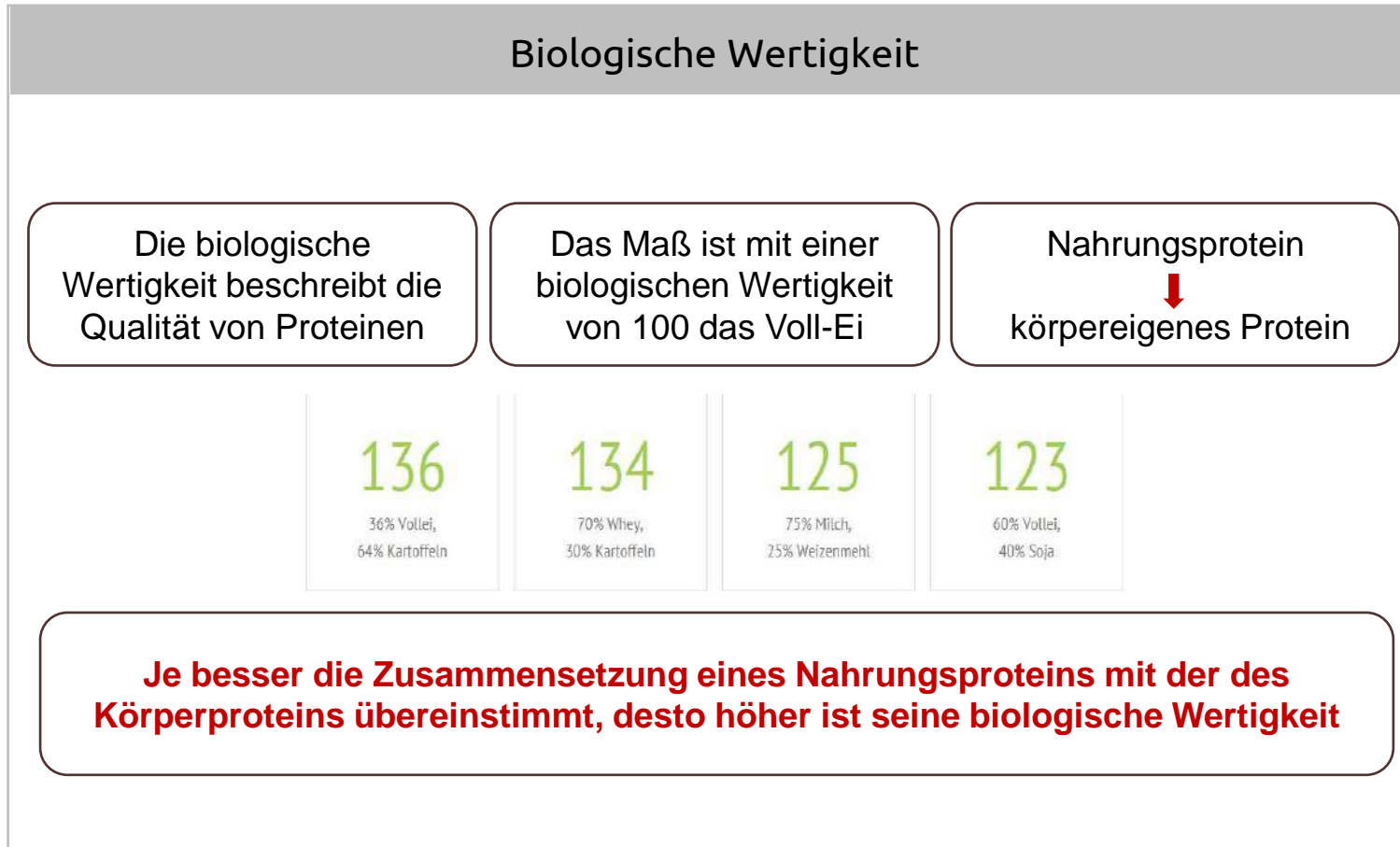
Nicht essenzielle Aminosäuren:

- Diese AS kann der Körper selbst synthetisieren

SCAN ME



Proteine



Biologische Wertigkeit

Lebensmittel	Biologische Wertigkeit
Ei-Protein	100
Sojaprotein	85
Weizenmehl	58
Erbsen	59
Molkeprotein	100-104
Casein	77
Weizen	56
Thunfisch	92
Schweinefleisch	85
Haselnuss	50
Edamer Käse	85
Soja	84
Gelantine	0 (es fehlt an Tryptophan!)
Kuhmilch	82

Lebensmittel	Biologische Wertigkeit
Magerquark	81
Roggenmehl	80
Geflügel	80
Kartoffel	76
Forelle	75
Kabeljau	75
Lachs	75
Karotten	36
Mais	74
Sojabohnen	72
Roggen	67
Hafer	60
Linsen	60
Quinoa	82
Reis	83

Biologische Wertigkeit bei Lebensmittelkombinationen

- 34% Vollei + 66% Kartoffeln = **136**
- 70% Molkenprotein + Kartoffeln = **134**
- 60% Vollei + 40% Soja = 123
- 75% Vollei + 25% Milch = 121
- 68% Vollei + 32% Weizen = 120
- 55% Vollei + 45% Erbsen = 120
- 55% Soja + 45% Reis = 111
- 77% Rindfleisch + 23% Kartoffeln = 113
- 88% Vollei + 12% Mais = 114
- 75% Milch + 25% Weizenmehl = 12
- 51% Milch + 49% Kartoffeln = 114
- 75% Milch + 25% Weizen = 105
- 45% Soja + 55% Kartoffeln = 103
- 51% Bohnen + 49% Mais = 99

Risikogruppen und Eiweißmangel



Im Alter

Sportler

Veganer/Vegetarier

Stress

Besonderheiten im Alter

der Gesamt-Energiebedarf eines älteren Menschen sinkt um rund 25 Prozent, während der Proteinbedarf steigt.

Das bedeutet, ältere Menschen müssen bei einer kleineren Gesamtnahrungszufuhr mehr Protein aufnehmen als jüngere Menschen

So verlieren gesunde Menschen ab einem Alter von 45 Jahren etwa die Hälfte ihrer Muskelmasse, bis sie 90 sind

Dabei werden die Muskelfasern durch Fett- und Bindegewebe ersetzt, die Muskeln werden dadurch schwächer und ermüden schneller.

Eiweißmangel bedeutet im Alter:

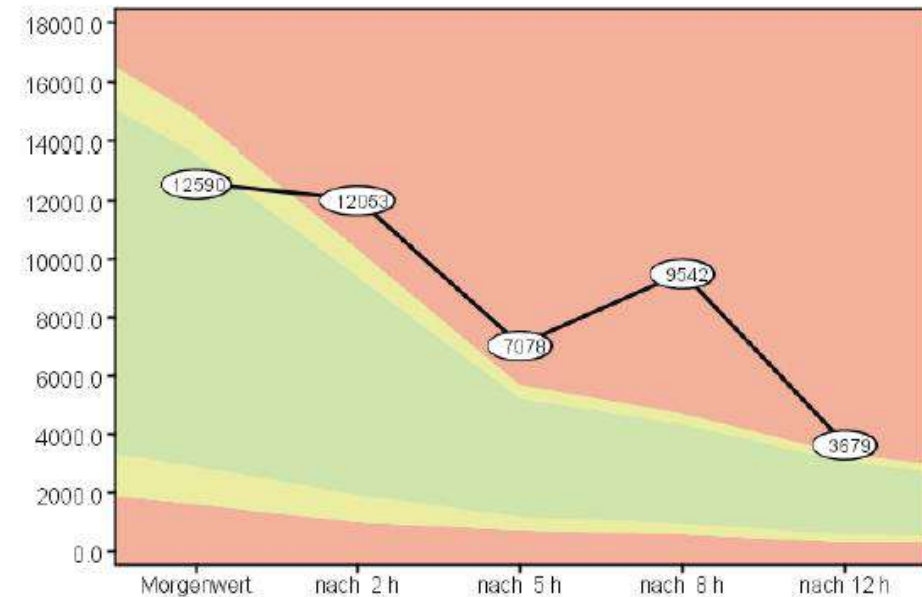
- Muskelabbau wird begünstigt
 - steigender Gebrechlichkeit
 - **Schwächung des Immunsystems**
 - Sturz- und Verletzungsrisiko steigt
-
- Eiweißaufnahme erhöhen
 - Zufuhr von einzelnen Aminosäuren

Stress und intensiver Sport als Eiweißräuber

Cortisol wirkt katabol:

- Abbau von Muskelmasse
- **Schwächung des Immunsystems**

Cortisol im Tagesverlauf:

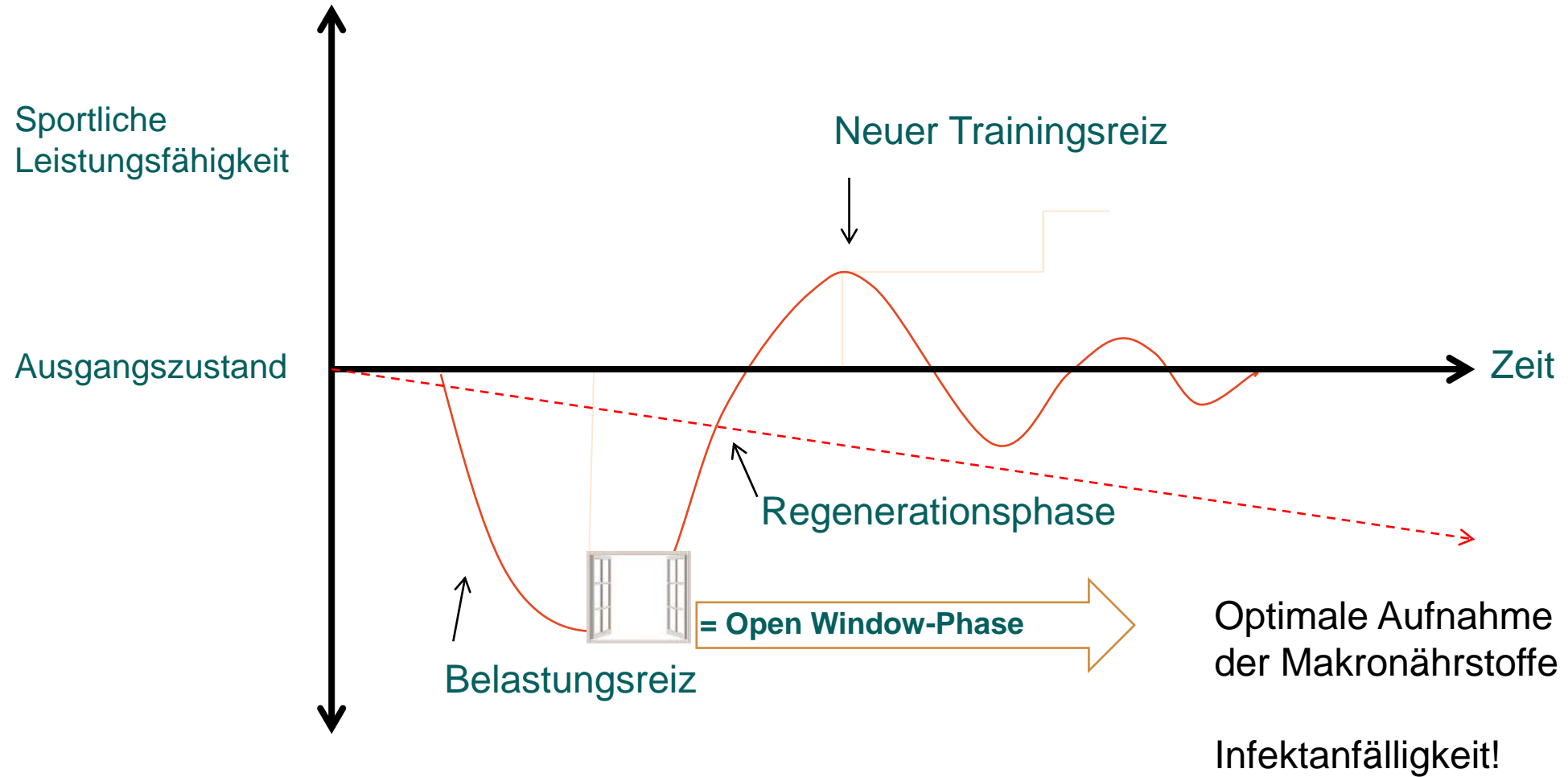


Sport und Immunsystem

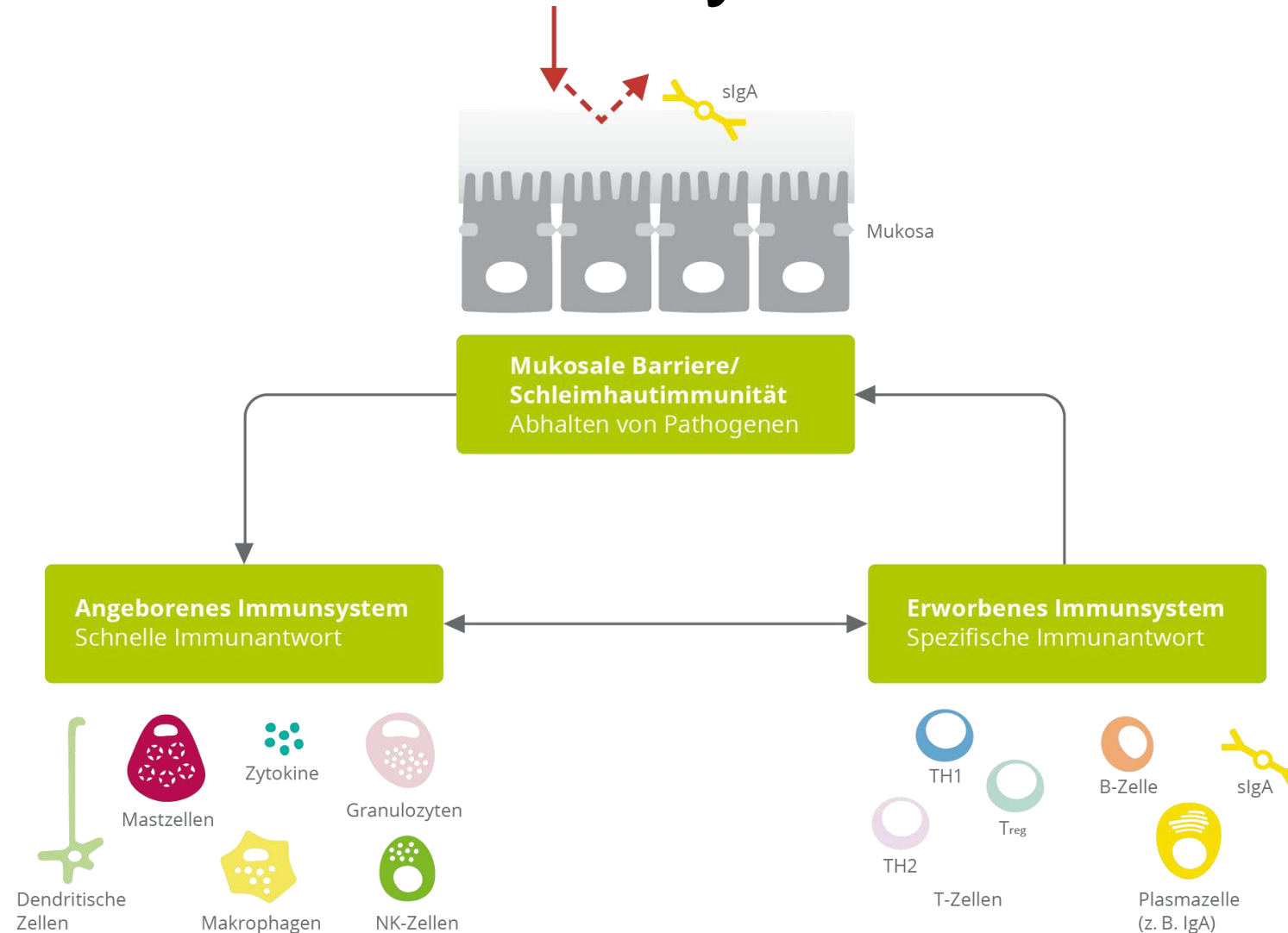
- Durch lange und intensive Belastungen **verschleiß**en **Muskelzellen**
 - Sie müssen vom Immunsystem beseitigt werden
- **moderat trainierende Ausdauersportler** haben in der Regel ein **besseres (trainierteres) Immunsystem** als inaktive Menschen
- Für die **Regeneration** braucht der Körper regelmäßig Eiweiß



Open window: Erhöhte Infektanfälligkeit und Optimale Nährstoffaufnahme

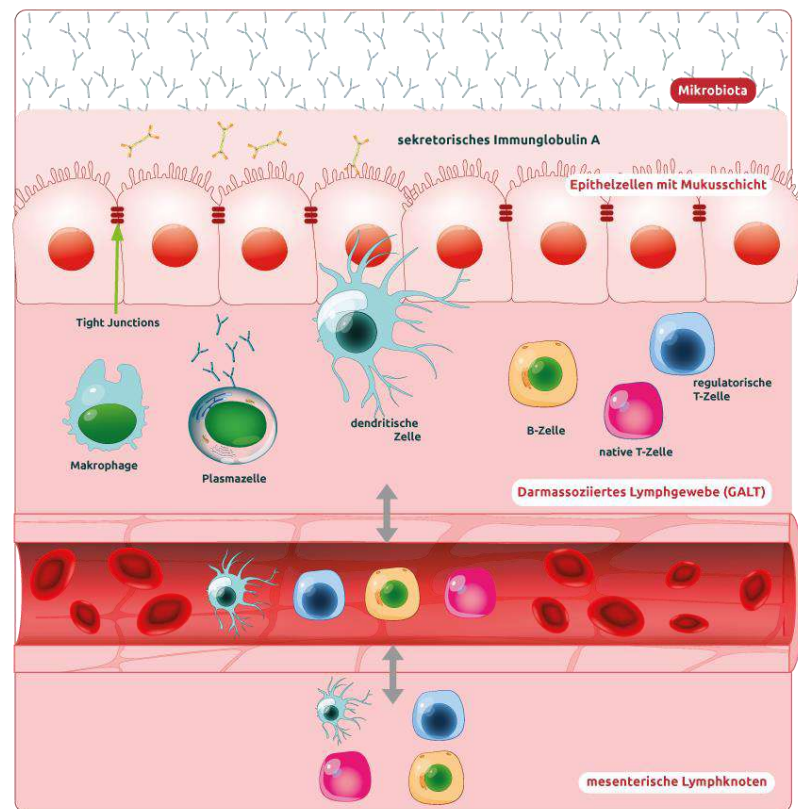


Das Darm-Immunsystem



Wirkung von Aminosäuren auf das Immunsystem

- Aufbau und Ernährung der Immunzellen
- Darm-Immunsystem wird gestärkt
- Tight junctions müssen gestärkt werden
- Verbesserung der Darmbarriere
- Antiinflammatorische Wirkung
- Stärkung der Entgiftung



Aminosäuren und Immunsystem

- Bei einem Infekt steigt der Eiweißbedarf **schlagartig** um **30-40%** an. Um die Ausbreitung der viralen oder bakteriellen Erreger zu stoppen, müssen sehr schnell riesige Mengen an Abwehrzellen und Immunfaktoren produziert werden.
- Der **Glutamin-Verbrauch steigt** dabei auf das **5- bis 10-fache**.
- Der Körper holt sich die dafür benötigten Aminosäuren aus dem freien Pool im Blut und vor allem aus den Muskeln, dem größten Speicher für diese Eiweißbausteine.
 - **Jeder Infekt bedeutet auch einen Verlust an Muskelmasse.**
- **Der Eiweißkonsum sollte um 30% erhöht werden**
 - Das ist auch **nach einer Operation oder vergleichbaren Belastungssituationen** für das Immunsystem sinnvoll

Aminosäuren für das Immunsystem

Aminosäure	Eigenschaften
L-Glutamin	<ul style="list-style-type: none">• Das wichtigste Energiesubstrat für die Schleimhautzellen• Stärkt die Tight-Junctions (wichtig für die Bildung von Antikörpern)
L-Arginin	<ul style="list-style-type: none">• T- & B-Zell-Bildung ↑• Entgiftung
L-Lysin	<ul style="list-style-type: none">• Antiviral: v. a. kompetitive Hemmung v.a. bei Herpes-simplex-Infektionen
Taurin	<ul style="list-style-type: none">• Antiinflammatorisch• TNF-α ↓
L-Cystein	<ul style="list-style-type: none">• Vorstufe von L-Glutathion• Aktivität der T- und NK-Zellen ↑
L-Methionin	<ul style="list-style-type: none">• Entgiftung• Harnansäurend• Histaminspiegel ↓
L-Glycin	<ul style="list-style-type: none">• Schutz von Immunzellen, Synthese von Immunglobulinen• Entgiftung

Einfluss der AS L-Glutamin auf das Immunsystem

- bedeutendste Aminosäure-Vorkommen im Körper: in den Muskeln
- In den Muskeln wird in Zeiten der **Krankheitsabwehr** der Glutamin-Abbau um das **5- bis 10-fache** gesteigert
 - Das ist nötig, weil Glutamin nicht nur als **Baustoff** herhält, sondern auch als **Brennstoff**
- Energiesubstrat für alle Schleimhaut Zelle, Verbesserung der Regeneration
- Verbesserung der Resorptionsfähigkeit
- Entgiftung (Vorstufe von Glutathion)
- Integrität der Mukosa, GALT /MALT



Dosierung L-Glutamin

Bis zu einer Tagesdosis
von 30 g unbedenklich

In der Prävention:
0,5 bis 2 g/Tag

Infekt:
2 x 5 g/ Tag
bis 2 x 10 g/Tag

Im Sport:
bis 30 g/Tag

Wundheilungsstörungen:
2 x 5 g/Tag

Darmsanierung:
2 x 3g/Tag
bis 2 x g/Tag

L-Glutamin und Krebs



A glutamine tug-of-war between cancer and immune cells: recent advances in unraveling the ongoing battle

Bolin Wang^{1,2,3}, Jinli Pei^{2,3}, Shengnan Xu^{2,3}, Jie Liu^{2,3*}  and Jinming Yu^{2,3*}

- L-Glutamin spielt eine signifikante Rolle im Zellstoffwechsel, insbesondere in **schnell wachsenden Zellen**, einschließlich **Krebszellen**.
 - Krebszellen nutzen L-Glutamin als **Energiequelle** und zur **Glutaminolyse**
- Krebszellen benötigen oft eine große Menge L-Glutamin, um ihr rasches Wachstum zu unterstützen
 - Durch die **Blockierung der Glutamin Aufnahme** oder der Enzyme, die an der Glutamin Verwertung beteiligt sind, könnte eine **gezielte Aushungerung von Krebszellen** und eine **Hemmung des Wachstums** erreicht werden, **ohne dabei gesunde Zellen zu schädigen**
- **Rolle von L-Glutamin in der Krebstherapie ist komplex**
 - die Aminosäure wird auch für das **Immunsystem** und den **Darm** essenziell wichtig
 - Entwicklung **spezifischer Therapien**, welche die Krebszellen angreifen, während die normalen Zellen geschützt bleiben

Weiterführend: L-Glutamin und Krebs



Targeting glutamine metabolism as a therapeutic strategy for cancer

[Jonghwa Jin](#), [Jun-Kyu Byun](#), [Yeon-Kyung Choi](#)  & [Keun-Gyu Park](#) 

Experimental & Molecular Medicine **55**, 706–715 (2023) | [Cite this article](#)



Glutamine reliance in cell metabolism

[Hee Chan Yoo](#), [Ya Chun Yu](#), [Yulseung Sung](#) & [Jung Min Han](#) 

Experimental & Molecular Medicine **52**, 1496–1516 (2020) | [Cite this article](#)



Dem Tumor das Futter wegnehmen

22.03.2022

Cystein und Glycin für das Immunsystem

Glutaminsäure

+

Cystein

+

Glycin

=

L-Glutathion

Glutathion als stärkster
Baustein in der Entgiftung

Glycin und Cystein für das Immunsystem

Glycin

- **Glycin** ist Bestandteil des Kollagens
- Bestandteil von Glutathion
- Schützt die Schleimhäute
- Ist beteiligt an der Regeneration
- Dosierung: 0,5 – 1 g/Tag

Cystein

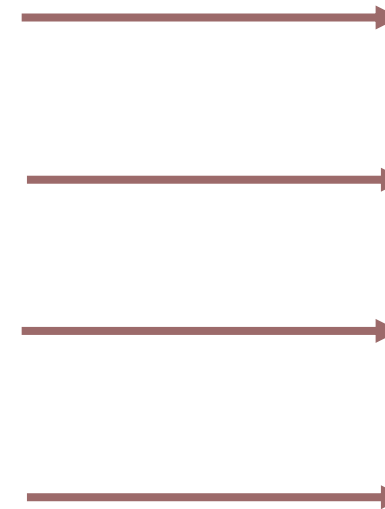
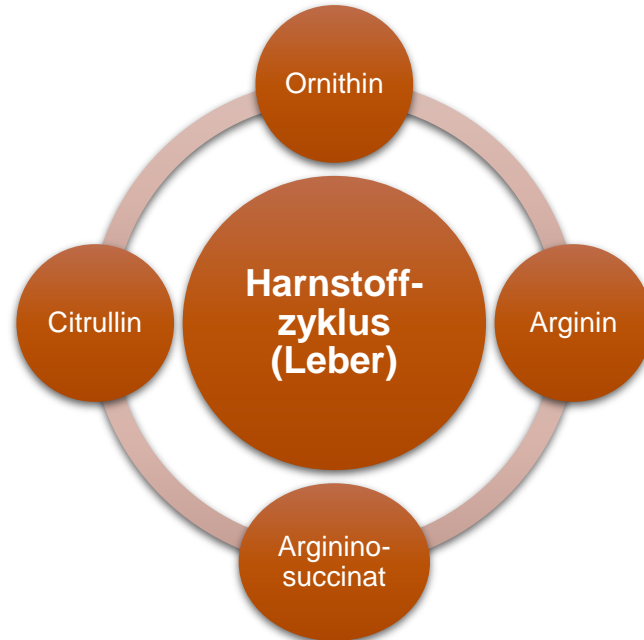
- Stärkung der NK-Zell Funktion
- Antioxidanz, mucolytisch
- Antidot bei Paracetamolvergiftung
- Dosierung: 2 x 500 mg



Einfluss der AS L- Arginin auf das Immunsystem



Arginin scheint Infektionen nach Operationen reduzieren zu können



NO wirkt antibakteriell

Harnstoffzyklus
Entgiftung

Hormonfreisetzung
positiv für die Aufrechterhaltung
des Thymus

Dosierung: 3 g/Tag
Cave: Herpes labialis
Arginin/Lysin 2:1

Arginin reiche Lebensmittel: Soja, Nüsse, Schokolade

Arginin-Lieferanten	mg pro 100 kcal	mg pro 100 g
Gelatine	2.172	7.450
Putenfleisch (Brust)	1.579	2.226
Schnitzel (Kalb)	1.412	1.991
Kürbiskerne	909	5.137
Sojamehl	888	3.200

Einfluss von L- Lysin auf das Immunsystem



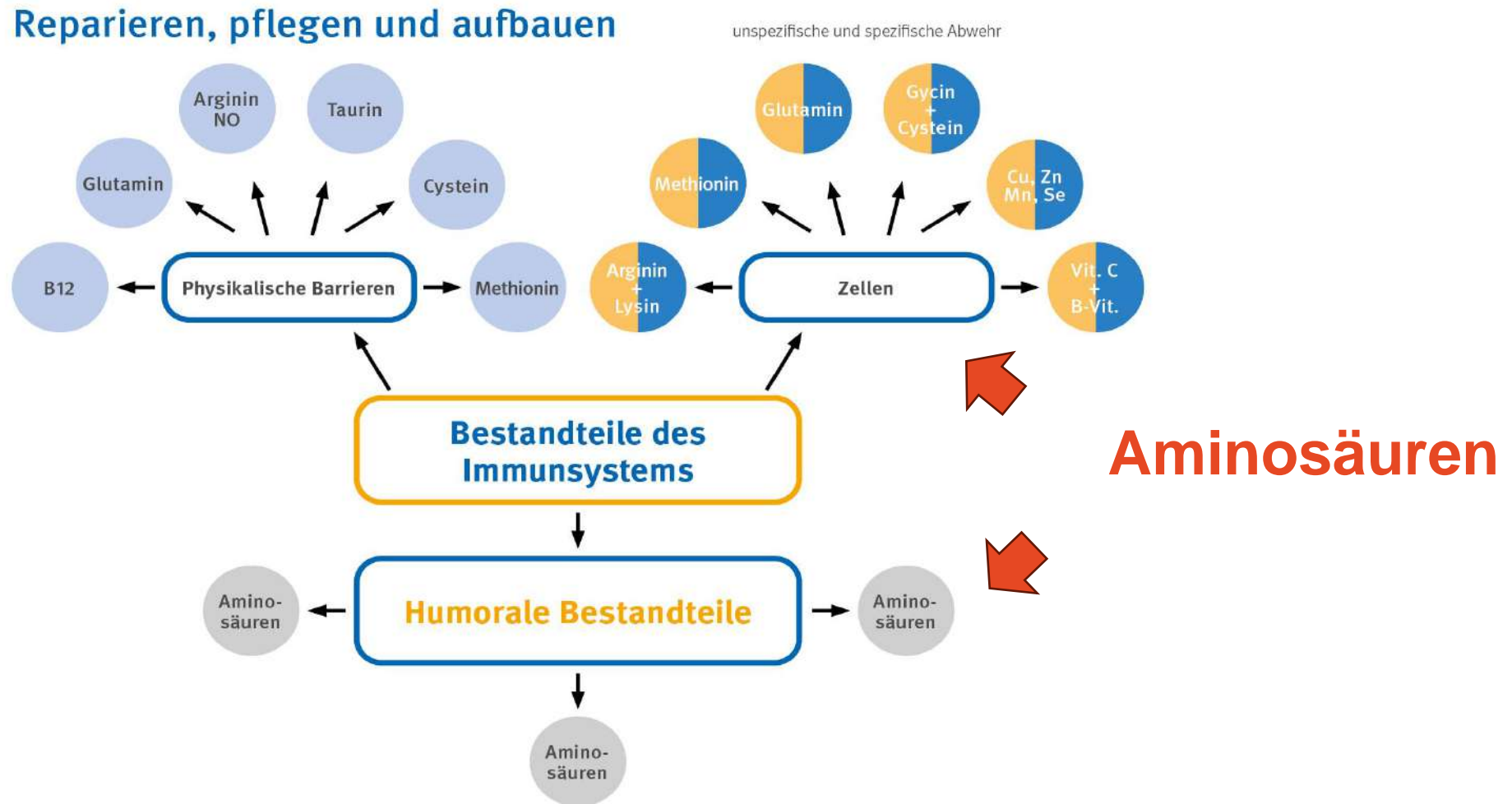
- Wirkt **Herpesinfektionen** entgegen, indem der **Arginin Transportweg besetzt** wird
 - **Anti-virale Wirkung**
 - Wichtigster Baustoff des Kollagens
 - Dosierung:
 - in der Prävention 1-2 g/Tag
 - bei Herpesinfektionen: 3 x 2 g/Tag
- In pflanzlichen Lebensmitteln ist relativ wenig Lysin enthalten. Daher wertet die Einnahme von Lysin die Qualität fast aller pflanzlichen Proteine auf

Einfluss von Methionin auf das Immunsystem

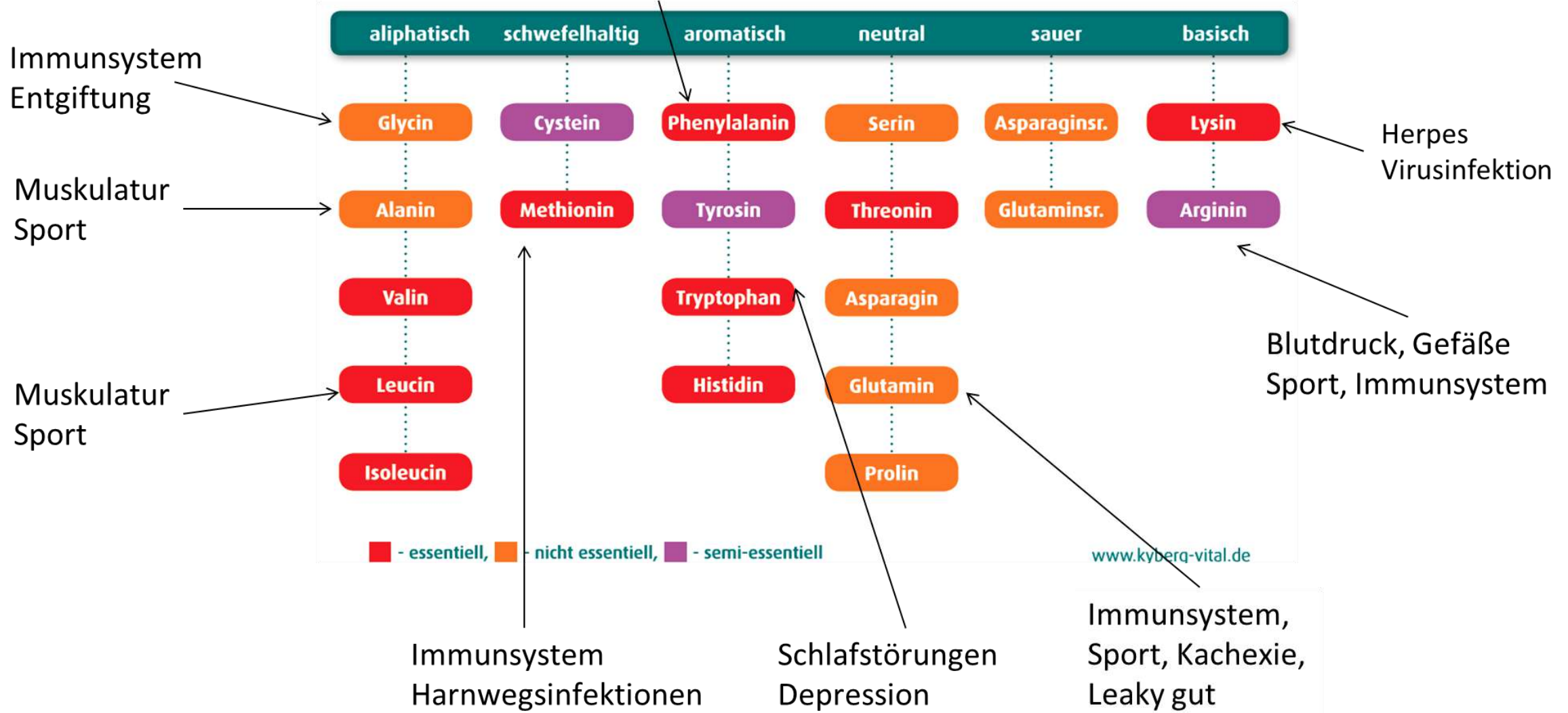
- essenziell, proteinogen
- Schwefelhaltig
- Methylgruppendonator
- Methionin senkt den Histamin Spiegel und hilft bei entzündlichen und allergischen Reaktionen.
- Hilft den Knorpelaufbau zu stimulieren
- Einnahme 125 mg – 1500 mg, immer mit B- Vitaminen kombinieren



Das Konzept Immunsystem



Stress, Burn out
Depression












Das Aminosäureprofil










Das Aminosäureprofil im Blut bezieht sich auf die Konzentration einzelner Aminosäuren im Blutplasma und kann Aufschluss über den Ernährungszustand, den Proteinumsatz sowie die Gesundheit eines Menschen geben.

Mikronährstoffe		Bereich	
Aminosäuren Stoffwechsel [®] (LC-MS/MS)			
Valin	54.3	mg/l	21.4 - 60.9
Leucin	14.7	mg/l	14.4 - 34.4
Isoleucin	4.2	mg/l	5.3 - 14.2
Taurin	20.4	mg/l	5.4 - 31.3
Lysin	15.4	mg/l	19.7 - 48.5
Glutamin	100	mg/l	62.1 - 110
Methionin	1.3	mg/l	2.5 - 6.3
Histidin	17.9	mg/l	9.4 - 16.8
Prolin	45.8	mg/l	19.0 - 37.9
4-Hydroxyprolin	0.4	mg/l	0.9 - 6.4
Serin	13.7	mg/l	9.6 - 19.0

Essentielle Aminosäuren:

Leucin	72,4	nmol/ml		85 - 200
Isoleucin	40,0	nmol/ml		40 - 110
Threonin	100,2	nmol/ml		80 - 195
Valin	152,4	nmol/ml		140 - 360
Lysin	161,6	nmol/ml		125 - 300
Methionin	18,0	nmol/ml		10 - 40
Phenylalanin	39,7	nmol/ml		45 - 90
Tryptophan	58,9	nmol/ml		35 - 70
Histidin	55,1	nmol/ml		50 - 110

Nicht essentielle Aminosäuren:

Glycin	284,8	nmol/ml		165 - 475
Alanin	511,0	nmol/ml		260 - 615
Serin	127,2	nmol/ml		65 - 180
Arginin	62,7	nmol/ml		40 - 140
Cystein	76,7	nmol/ml		30 - 95
Tyrosin	53,9	nmol/ml		38,5 - 84,3
Prolin	204,1	nmol/ml		85 - 325
Hydroxyprolin	14,6	nmol/ml		< 30,0
Glutaminsäure	90,1	nmol/ml		10 - 105

FALL- BEISPIEL

Glutamin	431,9	nmol/ml		355 - 800
Asparaginsäure	2,5	nmol/ml		< 25
Asparagin	43,3	nmol/ml		40 - 105
Nicht proteinogene Aminosäuren:				
Citrullin	38,4	nmol/ml		20 - 50
Taurin	42,2	nmol/ml		40 - 270
Ornithin	88,3	nmol/ml		45 - 155

FALL- BEISPIEL

Aminosäurestatus				
Einfache neutrale Aminosäuren				
Glycin (Gly)	2,83	mg/dl	1,2 - 3,2	
Alanin (Ala)	5,88	mg/dl	2,1 - 5,3	
Serin (Ser)	1,61	mg/dl	0,8 - 1,9	
Threonin (Thr)	1,75	mg/dl	1,1 - 3,2	
Verzweigkettige Aminosäuren				
Valin (Val)	2,88	mg/dl	1,9 - 4,5	
Leucin (Leu)	2,00	mg/dl	1,2 - 3,5	
Isoleucin (Ile)	0,99	mg/dl	0,6 - 2	
Schwefelhaltige Aminosäure				
Cystin (CysCys)	0,85	mg/dl	0,3 - 1,8	
Methionin (Met)	0,39	mg/dl	0,2 - 0,7	
Taurin	0,97	mg/dl	0,5 - 3,4	



FALL- BEISPIEL

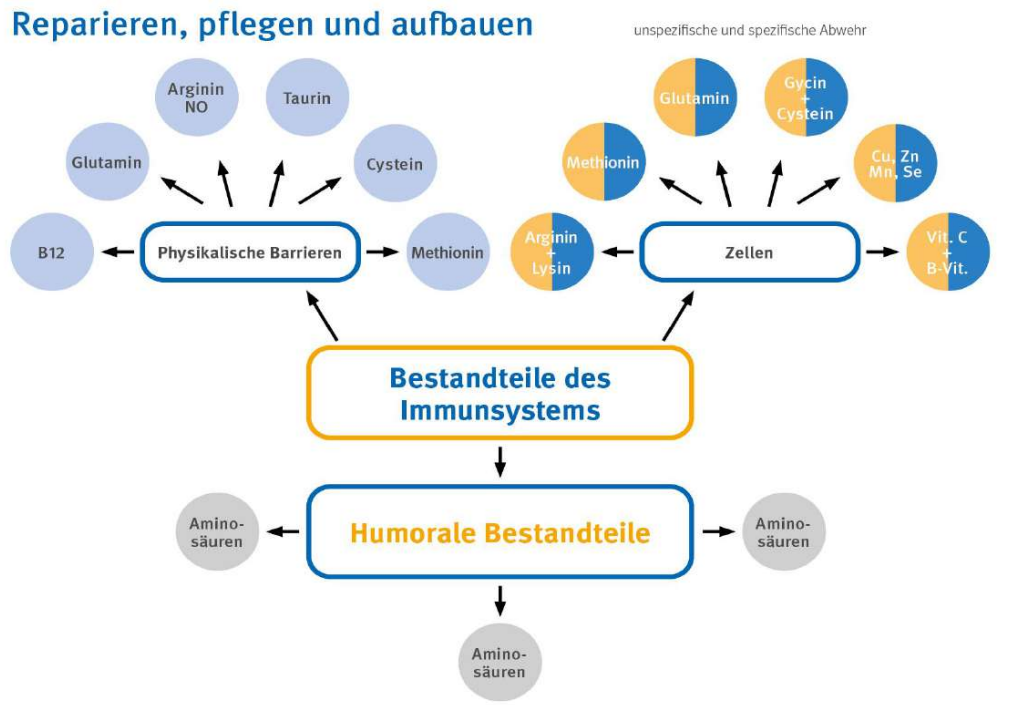
Phenylalanin (Phe)	1,13	mg/dl	0,6 - 2,5	
	Präventivmedizinischer Optimalbereich		> 1,8	
Tyrosin (Tyr)	1,65	mg/dl	0,7 - 1,8	
	Präventivmedizinischer Optimalbereich		> 1,8	
Heterocyclische Aminosäuren				
Prolin (Pro)	3,57	mg/dl	1,1 - 5,4	
Hydroxyprolin (Hyp)	0,10	mg/dl	0,2 - 0,6	
Histidin (His)	1,33	mg/dl	0,8 - 1,9	
Tryptophan (Trp)	1,17	mg/dl	1,2 - 1,8	
	Präventivmedizinischer Optimalbereich		> 1,8	
Saure Aminosäuren und deren Amide				
Asparaginsäure (Asp)	0,14	mg/dl	0,1 - 0,4	
Asparagin (Asn)	0,85	mg/dl	0,5 - 2,2	
Glutaminsäure (Glu)	0,98	mg/dl	0,7 - 4,6	
Glutamin (Gln)	10,40	mg/dl	4,7 - 11,1	
Basische Aminosäuren				
Arginin (Arg)	0,09	mg/dl	1 - 2,3	
	Präventivmedizinischer Optimalbereich		> 1,2	
Lysin (Lys)	3,36	mg/dl	1,6 - 4,0	
Ornithin	2,46	mg/dl	0,5 - 1,8	
Citrullin	0,54	mg/dl	< 1	

FALL- BEISPIEL

Aminosäuren für das Immunsystem

Aminosäure	Eigenschaften	Dosierung pro Tag
L-Glutamin	<ul style="list-style-type: none">• Das wichtigste Energiesubstrat für die Schleimhautzellen• Stärkt die Tight-Junctions (wichtig für die Bildung von Antikörpern)	3.000–10.000 mg
L-Arginin	<ul style="list-style-type: none">• T- & B-Zell-Bildung ↑• Entgiftung	3.000–10.000 mg
L-Lysin	<ul style="list-style-type: none">• Antiviral: v. a. kompetitive Hemmung bei Herpes-simplex-Infektionen	1.000–3.000 mg
Taurin	<ul style="list-style-type: none">• Antiinflammatorisch• TNF-α ↓	500–1.000 mg
L-Cystein	<ul style="list-style-type: none">• Vorstufe von L-Glutathion• Aktivität der T- und NK-Zellen ↑	600 mg
L-Methionin	<ul style="list-style-type: none">• Entgiftung• Harnsäurend• Histaminspiegel ↓	500–1.000 mg
Glycin	<ul style="list-style-type: none">• Schutz von Immunzellen, Synthese von Immunglobulinen• Entgiftung	50 mg

Cofaktoren für das Immunsystem



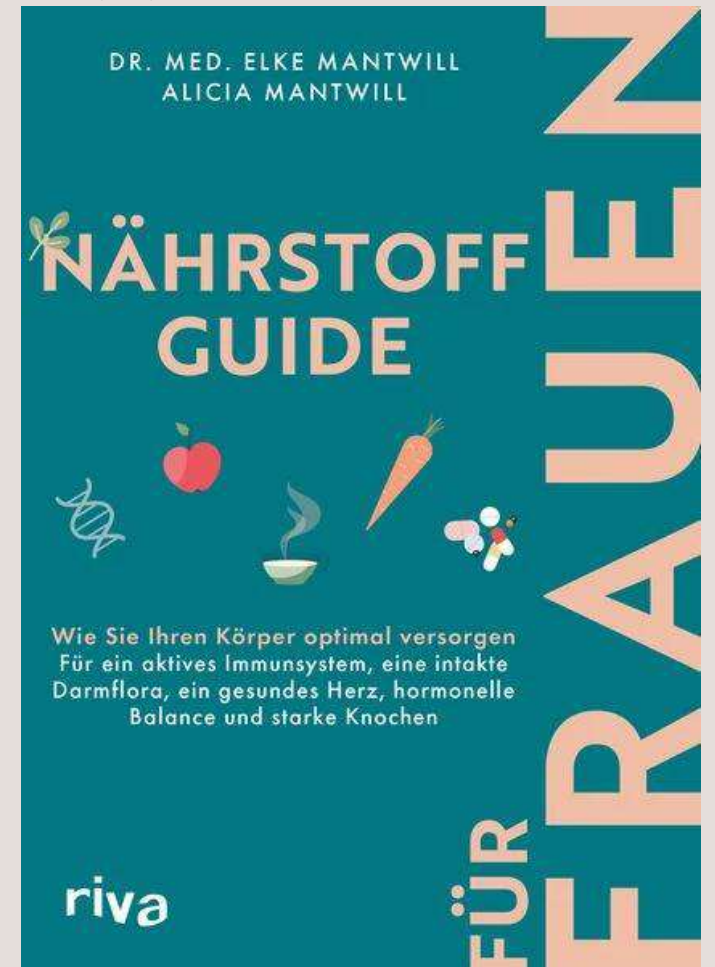
- Unterstützung der enzymatischen Aktivität und des Gesamtstoffwechsels
- Cu, Zn, Mg für dem SOD-Stoffwechsel
- Selen und B2 für den GSH-Stoffwechsel
- B12 für den Schleimhautstoffwechsel
- Zink
 - T-zell-, NK- und Thymusbildend
 - Zellproliferation (Schleimhaut)
- Vitamin C
 - Als Antioxidanz
 - Stimulierung des zellulären und humoralen Immunsystems
 - Verlängerte Funktionsdauer der Immunzellen
 - Zentraler Baustein der Redoxkette
 - Eisenstoffwechsel: Bildung der Immunzellen im Knochenmark

HERZLICHEN DANK

Dr. med. Elke Mantwill
Ärztin für Allgemeinmedizin
Sportmedizin,
Ernährungsmedizin, Akupunktur
Diplom Sportwissenschaftlerin

Kontakt: mantwill-med@gmx.de

Werbung in eigener Sache



SCAN ME



bestellbar unter:

Fortbildung zum Immun-Experten 2024

FormMed Health Care GmbH

Vitamine als Regulatoren des Immunsystems



Referent

Dr. med. Rainer Spichalsky (wissenschaftliche Ltg.)

Damit es stark und ausdauernd für uns arbeitet, muss es gehegt und gepflegt werden.



Ernährungsepigenetik

- Dieses epigenetische Gedächtnis beeinflusst nicht nur die vorübergehende Genexpression
 - Sondern stellt auch langfristige Entscheidungen über das Schicksal der Zelle dar.
- Die Beobachtung, dass Ernährungsmoleküle das Epigenom modulieren können, leitete die neue nutrigenomische Subdisziplin der Ernährungsepigenetik ein.
- Das Konzept, dass das epigenetische Gedächtnis und die epigenetische Programmierung durch unsere Ernährung gesteuert werden, hat zahlreiche Auswirkungen auf die Interpretation von Krankheitsrisiken, einschließlich deren Prävention

– Carlberg C, Velleuer E. Nutrition and epigenetic programming. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2023 May 1;26(3):259-265. doi: 10.1097/MCO.0000000000000900. Epub 2022 Dec 23. PMID: 36728887.



Oxidativer Stress und Nahrungsergänzung mit Antioxidantien bei Therapiehunden

- Mit Antioxidantien ergänzte Diät reguliert den oxidativen Stress und den allgemeinen Gesundheitszustand von Hunden, die an tiergestützten Interventionsprogrammen (AAI) beteiligt sind
 - Belastungsbedingter oxidativer Stress kann Muskelermüdung und Faserschäden erhöhen und schließlich zu einer Beeinträchtigung des Immunsystems führen
 - Zusammenfassend kann eine kontrollierte, ausgewogene antioxidative Ernährung ein gültiger Ansatz zur Wiederherstellung eines guten Zellstoffwechsels und zur Neutralisierung überschüssiger freier Radikale bei Therapiehunden sein
 - Sechi S, Fiore F, Chiavolelli F, Dimauro C, Nudda A, Cocco R. Oxidative stress and food supplementation with antioxidants in therapy dogs. Can J Vet Res. 2017 Jul;81(3):206-216. PMID: 28725111; PMCID: PMC5508397.



Akuter Stress kurbelt das Immunsystem kurz an, chronischer Stress schwächt es hingegen stark

- IS ein komplexes System, das uns vor schädlichen Erregern schützt und körpereigene Zellen, die sich bei der Zellteilung fehlerhaft entwickelt haben, erkennt und eliminiert.
 - Die unspezifische Immunabwehr umfasst natürliche Barrieren für potenzielle Erreger und löst entzündliche Reaktionen aus.
 - Sie ist angeboren und unveränderbar
 - im Gegensatz zur spezifischen Immunabwehr:
Diese ist "lernfähig" und bildet z.B. Antikörper gegen Erreger, mit denen der Körper in Kontakt tritt.
 - Unter starkem Stress verändert sich jedoch die Aktivität des Immunsystems.



Wie wirkt Stress auf das Immunsystem?

- Bei akutem Stress – z.B. in einer Prüfungssituation – verstärkt das Immunsystem die unspezifische Abwehr.
 - Aus evolutionärer Sicht hat dies durchaus einen Sinn: Da Stress früher vor allem aus lebensgefährlichen Situationen hervorgegangen ist, bereitet sich der Körper darauf vor, drohende körperliche Schäden schnell wieder zu heilen.
 - Die spezifische Abwehr hingegen wird dabei heruntergefahren – sie wird in bedrohlichen Situationen weniger gebraucht, als die unspezifische.
 - Bei akutem Stress erhöht sich die Zahl der weißen Blutkörperchen, Fresszellen und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), letztere werden gleichzeitig aktiver. Bestandteile der spezifischen Abwehr, wie etwa T-Lymphozyten, vermehren sich hingegen langsamer



Was passiert bei chronischem Stress?

- Bei chronischem Stress leidet sowohl die spezifische als auch die unspezifische Immunabwehr.
 - Es teilen sich also nicht nur die spezifischen Immunzellen langsamer, sondern auch weiße Blutkörperchen, Fresszellen und NK-Zellen
 - Gleichzeitig werden Stresshormone ausgeschüttet, die eine angemessene Immunantwort des Organismus unterdrücken
 - Wunden etwa heilen langsamer
 - Bei Prüfungsstress 40%, bei feindselig agierenden Ehepartnern 60% langsamer
 - Walburn, J., et al., Psychological stress and wound healing in humans: a systematic review and meta-analysis. J Psychosom Res 67 (2009) 253-271.
 - Impfungen sind weniger effektiv
 - Bei chronischem Stress ist die Zahl und Aktivität der NK-Zellen jedoch erniedrigt – Krebszellen können sich also eher vermehren
 - Bauer et al.: Human monocytes are severely impaired in base and DNA double-strand break repair that renders them vulnerable to oxidative stress. In: PNAS Vol. 108 No. 52, 2011
 - Glaser et al.: Stress-induced immune dysfunction: implications for health. In: Nature Reviews: Immunology, Vol. 5, März 2005
 - Chronischer Stress führt zu einer Glukokortikoidrezeptorresistenz, die wiederum dazu führt, dass die Entzündungsreaktion nicht herunterreguliert wird.
 - Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS, Turner RB. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Apr 17;109(16):5995-9. doi: 10.1073/pnas.1118355109. Epub 2012 Apr 2. PMID: 22474371; PMCID: PMC3341031.



Leichtes Spiel für Viren

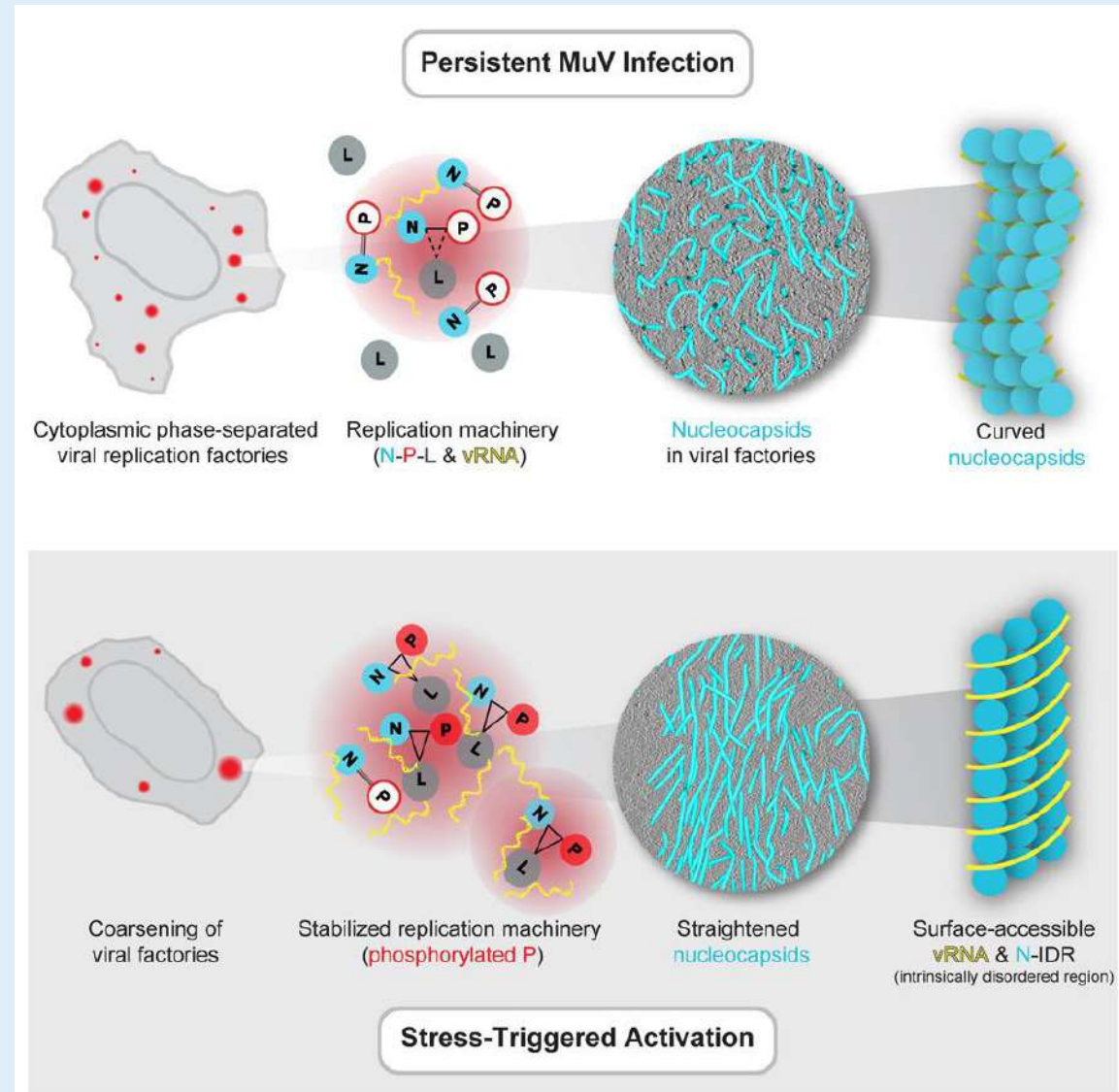
- Stressbedingte Aktivierung latenter Infektionen mit Herpes- oder Epstein-Barr-Viren
 - Stress kann sogar das Ansprechen der hochaktiven antiviralen Therapie (HAART) bei HIV-positiven Patienten negativ beeinflussen:
 - Je höher die psychische Belastung zu Beginn der Behandlung war, desto höher war in einer Untersuchung die verbleibende Viruslast nach sechs Monaten.
 - Schubert, C., Selbsterstörung bei Stress? Dtsch Heilpraktiker-Zeitschrift 11 (2016) 30-34
 - Kerr JR. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors. J Clin Pathol. 2019 Oct;72(10):651-658.
- Das Immunsystem funktioniert dabei wie ein sechster Sinn. Lange bevor sich die immunologische Reaktion körperlich manifestiert, spüren wir ein Krankheitsgefühl
 - Erhöhte Spiegel an proinflammatorischen Zytokinen und ganz ähnliche Symptome wie beim Sickness Behaviour
 - Bei krebsassoziiertes Fatigue wurde ebenfalls ein Anstieg von Entzündungsmarkern (IL-6, Neopterin) nachgewiesen
 - Schubert, C., et al., The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: A quantitative review. Brain, Behaviour, and Immunity 21 (2007) 413-427.



Stressinduzierte Reaktivierung in Mumpsvirus-Kondensaten

- Zellulärer Stress provoziert die Aktivierung der Virusreplikation in einem RNA-Virusmodell
- Die viralen Replikationsfabriken sind flüssigkeitsähnliche Kondensate, die unter Stress vergrößern
- Durch Stress ausgelöste IDR-Phosphorylierung stabilisiert die virale Replikationsmaschinerie
- Zellinterne Nukleokapsidstrukturen zeigen Veränderungen in der Zugänglichkeit von genomischer RNA und IDR

– Francesca Di Nunzio Stress-induced condensate switch awakens sleeping viruses Cell Host & Microbe, Volume 31, Issue 5, 10 May 2023, Pages 679-680



Mikronährstoffe an der Schnittstelle zwischen Entzündung und Infektion

- Vitamine C und D haben eine signifikante Immunfunktion
 - Wechselwirkungen zwischen Mikronährstoffen und dem Immunsystem
 - Folge eines Vitamin C-Mangels ist eine beeinträchtigte Resistenz gegen verschiedene Pathogene
 - Während eine verbesserte Versorgung die Antikörperaktivität und die Infektionsresistenz erhöht
 - Vitamin-D-Defizit erhöht das Risiko für Autoimmunerkrankungen
 - Wie Typ-1-Diabetes mellitus, Multiple Sklerose, Psoriasis und rheumatoide Arthritis
 - Ströhle A, Wolters M, Hahn A. Micronutrients at the interface between inflammation and infection--ascorbic acid and calciferol: part 1, general overview with a focus on ascorbic acid. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2011 Feb;10(1):54-63.
 - Ströhle A, Wolters M, Hahn A. Micronutrients at the interface between inflammation and infection--ascorbic acid and calciferol. Part 2: calciferol and the significance of nutrient supplements. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2011 Feb;10(1):64-74.
 - Korf H, Decallonne B, Mathieu C. Vitamin D for infections. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014 Dec;21(6):431-6.
- Eine Erhöhung der Ω_3 und spez. Mikronährstoffe (Se, Zn und Vi.t D) kann sich positiv auf die systemische Immunfunktion bei gesunden Erwachsenen auswirken.
 - Es gibt Hinweise darauf, dass diese Nährstoffe immunmodulatorische Eigenschaften fördern, die bei der Lösung akuter Infektionen nützlich sind.
 - Patel D, Evanchuk J, et al. Regulation of immune function in healthy adults: one-stop guide on the role of dietary fatty acids, gut microbiota-derived short chain fatty acids, and select micronutrients in combination with physical activity. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2023 May 12. doi: 10.1139/apnm-2022-0456. PMID: 37172326.

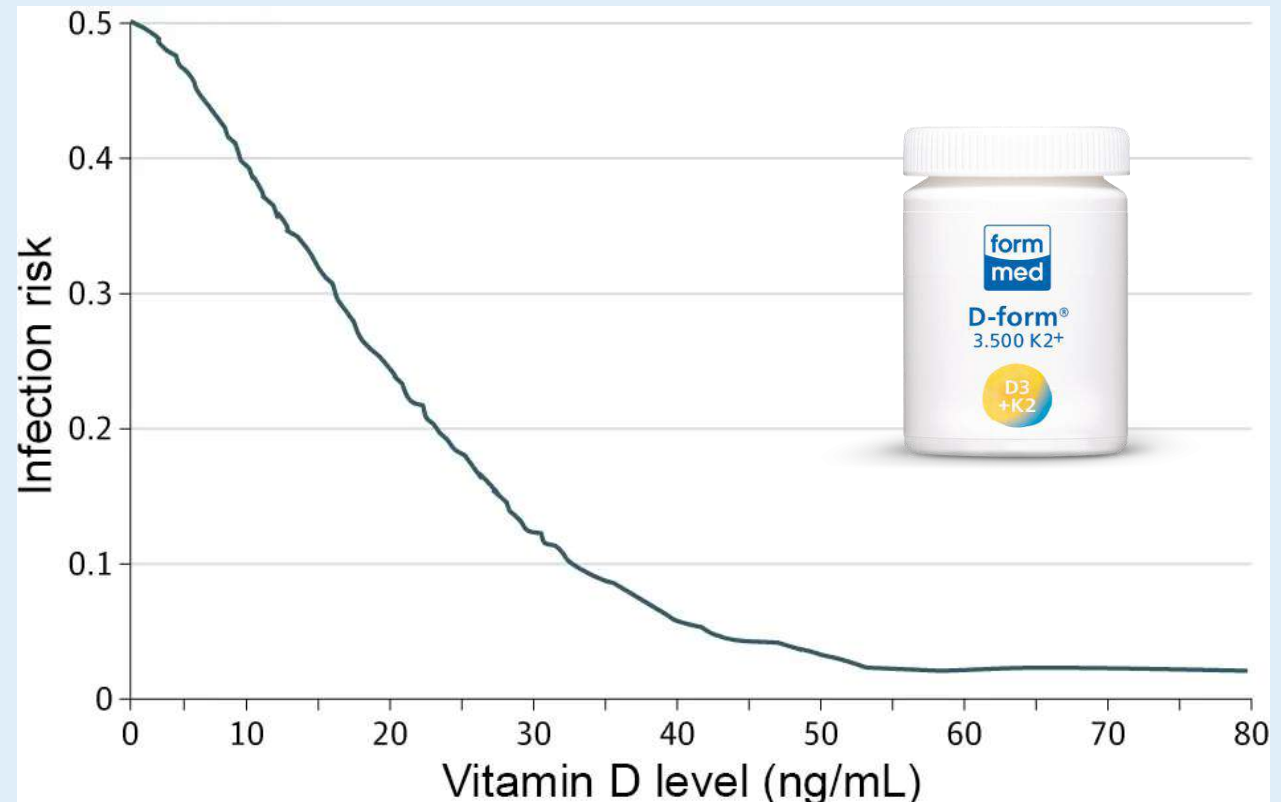


Vitamin-D-Mangel - ein Prädiktor für die Sterblichkeit

- Vitamin-D-Mangel war bei Patienten mit septischem Schock mit Mortalität verbunden
 - Prospektive Interventionsstudie mit >300 Sepsis Pat
 - Chae B, Kim YJ, et al. Vitamin D deficiency on admission to the emergency department is a mortality predictor for patients with septic shock treated with early protocol-driven resuscitation bundle therapy. Am J Med Sci. 2023 Apr;365(4):361-367. doi: 10.1016/j.amjms.2022.10.005. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36265656.

- Risiko von im Krankenhaus erworbenen Infektionen als Funktion des präoperativen Vitamin-D-Spiegels,

- Quraishi SA et al. Zusammenhang zwischen präoperativem 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel und im Krankenhaus erworbenen Infektionen nach Roux-en-Y-Magenbypass-Operation. JAMA Surg. 2014;149(2):112–118. doi:10.1001/jamasurg.2013.3176

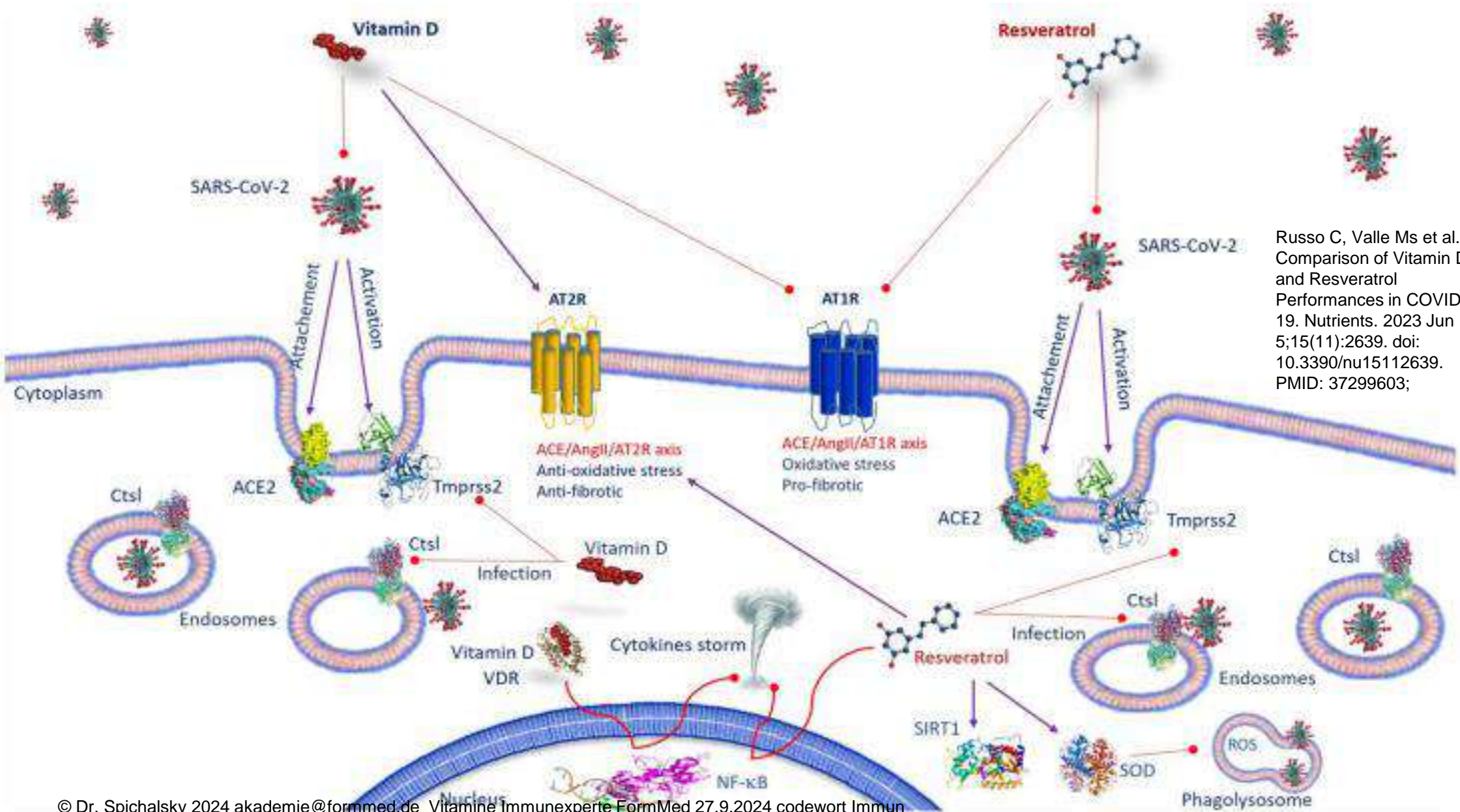


Vitamin D und Resveratrol 2 starke Immunmodulatoren

- Beide nur starke immunmodulatorische Wirkstoffe
 - Wirken auch als enzymatische Inhibitoren
 - Sie nutzen die gleichen Interaktionsmechanismen gegen das Virus
 - Es fanden sich nur wenige geringfügige Unterschiede zwischen den verwendeten Signalwegen.
 - Russo C, Valle MS, Malaguarnera L, Romano IR, Malaguarnera L. Comparison of Vitamin D and Resveratrol Performances in COVID-19. *Nutrients*. 2023 Jun 5;15(11):2639. doi: 10.3390/nu15112639. PMID: 37299603; PMCID: PMC10255599.
- Einige Verbindungen kommunizieren direkt mit unserem Epigenom über die Regulierung des Transkriptionsfaktors und der Chromatin-Modifikatoraktivität
 - Vitamin D und seine Metaboliten sind eine besondere Gruppe von Nahrungsmolekülen, die direkte Auswirkungen auf die Genregulation haben und daher ein Meisterbeispiel der Nutrigenomik darstellen
 - Carlberg C, Raczyk M, Zawrotna N. Vitamin D: A master example of nutrigenomics. *Redox Biol*. 2023 Jun;62:102695. doi: 10.1016/j.redox.2023.102695. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37043983; PMCID: PMC10119805.
- Hohe Vit. D Sp gehen mit einem erhöhten Anteil an nützlichen Bakterien und einem geringeren Anteil an pathogenen Bakterien einher
 - Aggeletopoulou I, Marangos M, Assimakopoulos SF, Mouzaki A, Thomopoulos K, Triantos C. Vitamin D and Microbiome: Molecular Interaction in Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis. *Am J Pathol*. 2023 Jun;193(6):656-668. doi: 10.1016/j.ajpath.2023.02.004. Epub 2023 Mar 1. PMID: 36868465.



Anti-SARS-CoV-2-Wirkmechanismen von Vitamin D und Resveratrol.

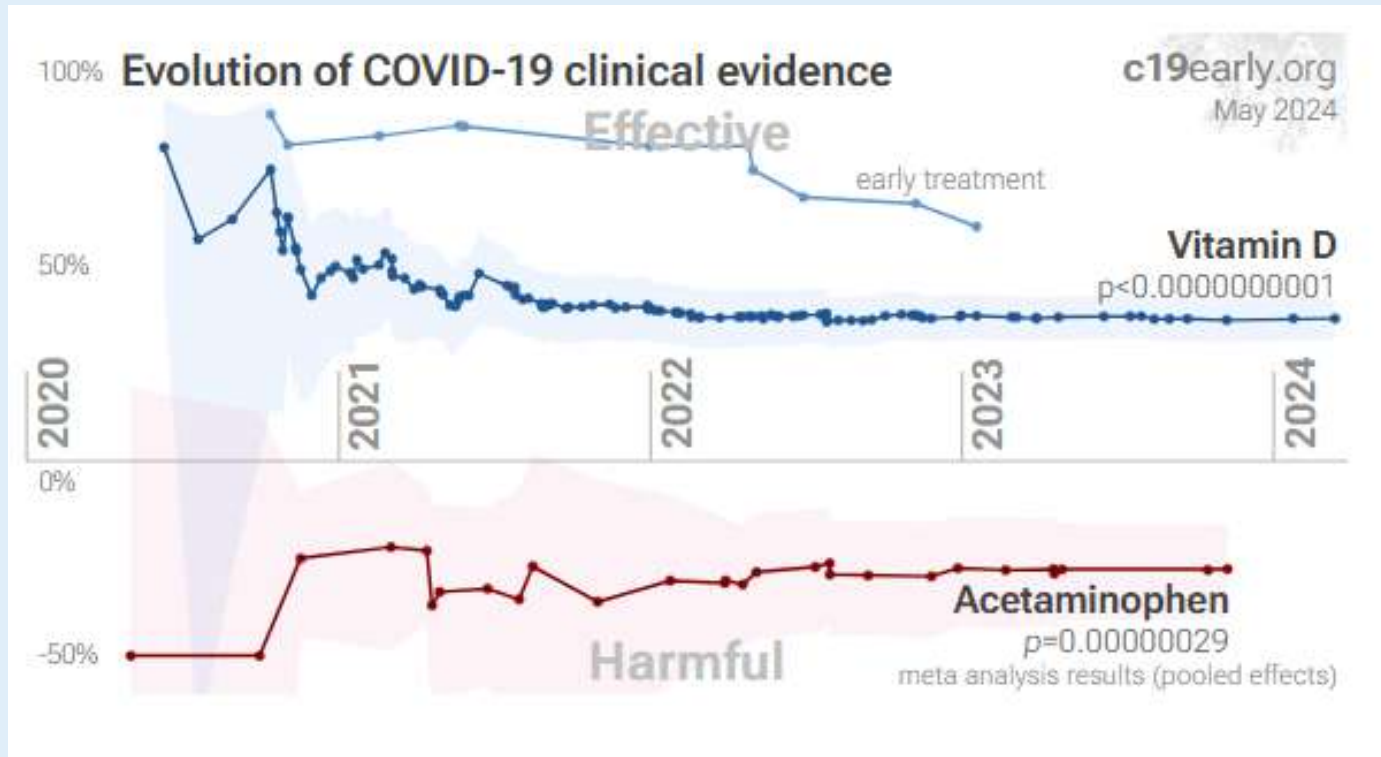


Russo C, Valle Ms et al. Comparison of Vitamin D and Resveratrol Performances in COVID-19. *Nutrients*. 2023 Jun 5;15(11):2639. doi: 10.3390/nu15112639. PMID: 37299603;

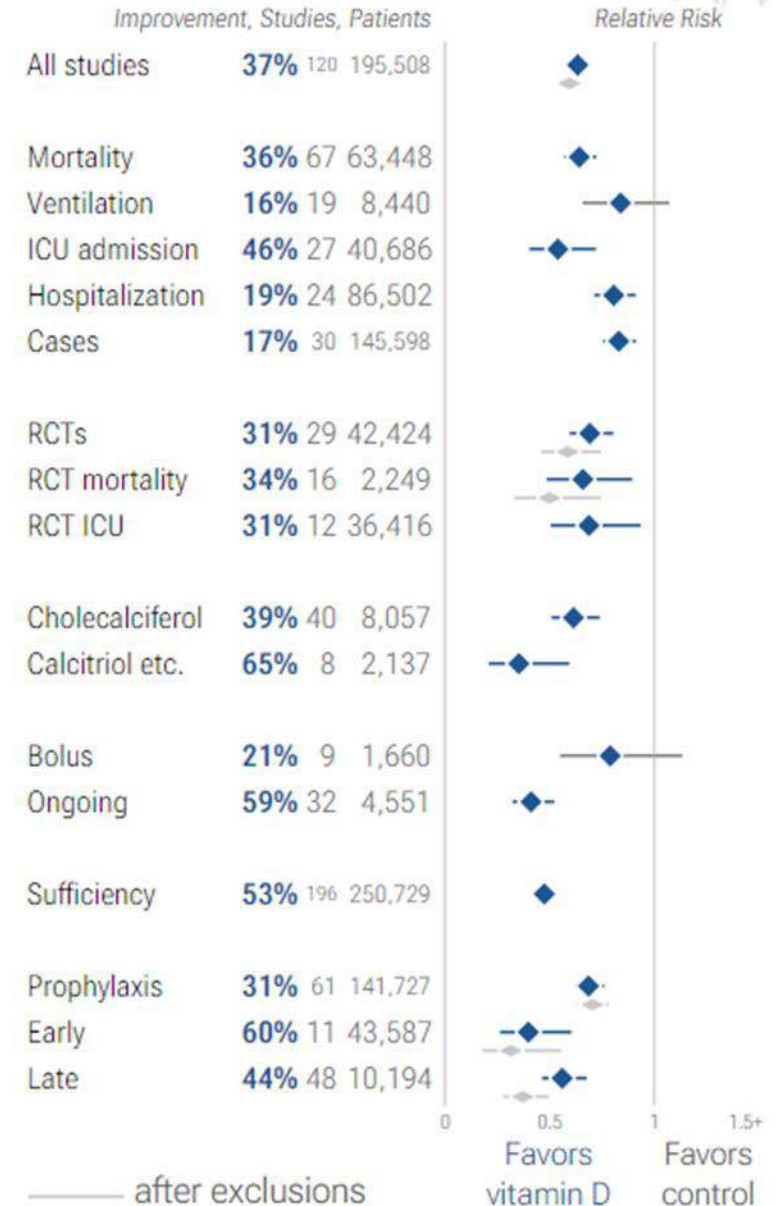


Vitamin D ist wirksam für COVID-19

- **Echtzeit-Metaanalyse von 316 Studien**
 - 120 Behandlungsstudien und 196 Suffizienzstudien
 - 250.729 Pat.
- Covid-Analyse, 17. Dezember 2020 (Version 283 28.May 2024)
 - <https://vdmeta.com/#top>



Vitamin D for COVID-19



Keine Behandlung , kein Impfstoff oder keine Intervention ist zu 100 % wirksam und verfügbar.

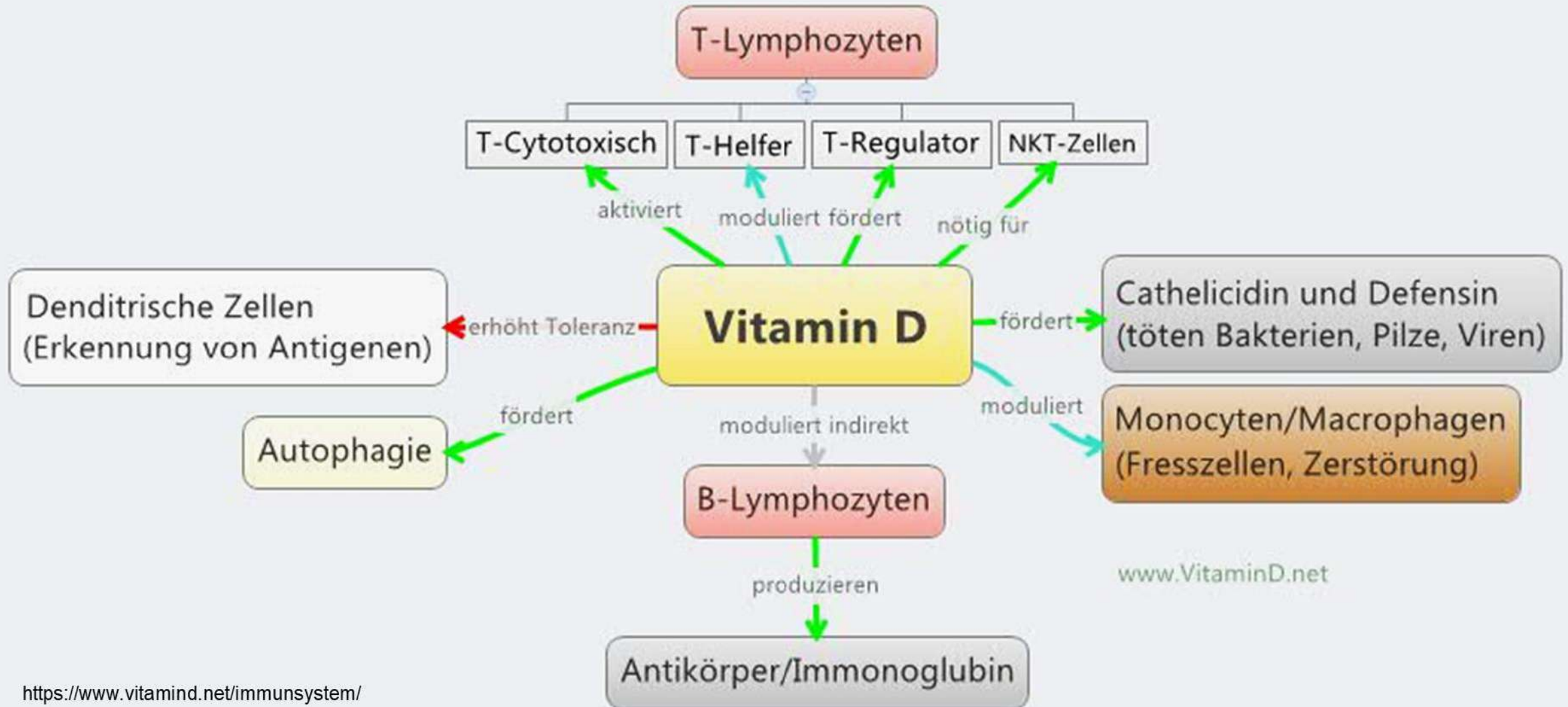
- Vitamin D verringert das Risiko mit sehr hoher Sicherheit in Bezug auf Mortalität , Aufnahme auf die Intensivstation , Krankenhausaufenthalt , Genesung , Fälle und Virusbeseitigung .
 - In der gepoolten Analyse besteht eine hohe Sicherheit in Bezug auf das Fortschreiten der Krankheit
- **Behandlung , deren Wirksamkeit in ≥ 3 klinischen Studien gezeigt hat, jetzt mit $p < 0,000000000001$ aus 120 Studien und in 8 Ländern anerkannt .**
 - Ergebnisspezifische Analysen und kombinierte Beweise aus allen Studien, einschließlich der Behandlungsverzögerung, einem primären Störfaktor.
 - Echtzeit- Updates und -Korrekturen , transparente Analyse mit allen Ergebnissen im gleichen Format, einheitliches Protokoll für 72 Behandlungen
 - Weitere Metaanalysen zur Vitamin-D-Behandlung finden sich in
 - [D'Ecclesiis , Hosseini , Nikniaz , Shah , Tentolouris , Varikasuvu]



Vitamin D und seine Rolle im Immunsystem

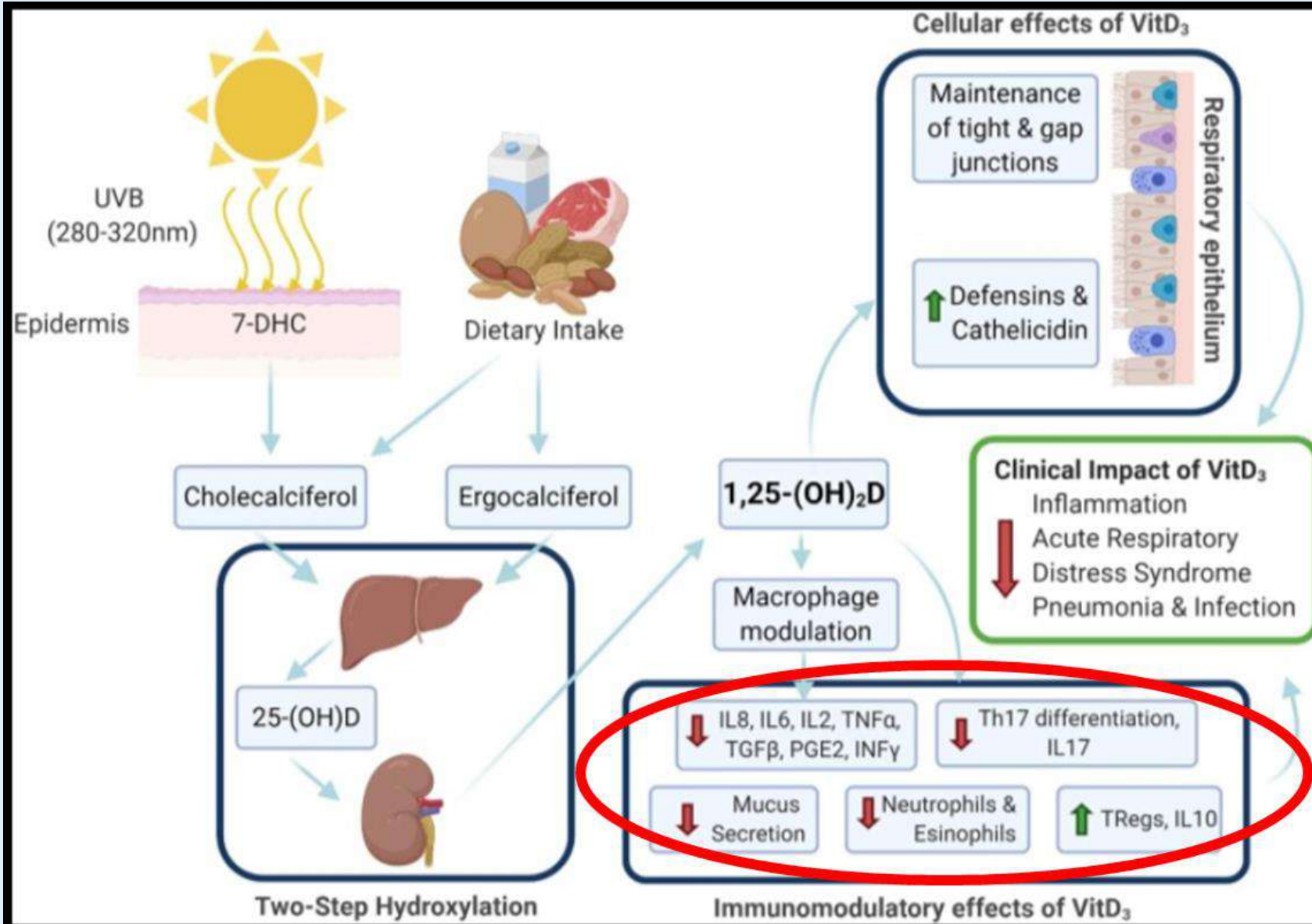


DR. MED. RAINER SPICHALSKY
FACHARZT FÜR ALLGEMEINMEDIZIN



<https://www.vitamind.net/immunsystem/>

Immunmodulatorische Wirkungen von Vitamin D



Shakoor H, et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? Maturitas. 2021 Jan;143:1-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.003



Vitamin D und Vitamin D-bindendes Protein: das untrennbare Duo bei COVID-19

- Wirkung von Vitamin D auf das Immunsystem sollte für die klinische Praxis voll ausgeschöpft werden
 - Die Quintessenz ist, dass es keinen Nachteil gibt, unsere Vitamin-D-Aufnahme zu erhöhen, um das Serum-25(OH)D bei mindestens 30 ng/ml (75 nmol/l) und vorzugsweise bei 40–60 ng/ml (100– 150 nmol/L), um einen optimalen allgemeinen gesundheitlichen Nutzen von Vitamin D zu erzielen
 - Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020 Jul 15;12(7):2097. doi: 10.3390/nu12072097.
 - In vitro ist die überwältigende Wirkung supraphysiologischer Vitamin-D-Dosen auf die einzelnen Komponenten des Immunsystems sehr deutlich.
 - Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu AC. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients*. 2020 Apr 28;12(5):1248. doi: 10.3390/nu12051248
 - Unter den immunstärkenden Therapien werden einige positive Effekte für Vitamin D beschrieben
 - Wittebole X, Montiel V, Mesland JB. Is there a role for immune-enhancing therapies for acutely ill patients with coronavirus disease 2019? *Curr Opin Crit Care*. 2021 Oct 1;27(5):480-486. doi: 10.1097/MCC.0000000000000862. PMID: 34334626; PMCID: PMC8452248.
 - 1. Mazziotti G, et al. , Humanitas COVID19 Task Force Vitamin-D-Mangel, sekundärer Hyperparathyreoidismus und respiratorische Insuffizienz in Krankenhauspatienten mit COVID-19. *J Endocrinol Invest* (im Druck) 2021 doi: 10.1007/s40618-021-01535-2.
 - Speeckaert MM, et al. Vitamin D and Vitamin D binding protein: the inseparable duo in COVID-19. *J Endocrinol Invest*. 2021 Oct;44(10):2323-2324. doi: 10.1007/s40618-021-01573-w. Epub 2021 Apr 11. PMID: 33840080; PMCID: PMC8038533.



Vitamin D unser wichtigster Immunmodulator

- Der Unterstützungstherapie zur Verbesserung der Symptome kommt dem Vitamin D und der Vitamin D-Gabe bei Patienten mit allergischer Rhinitis eine besondere Bedeutung zukommt.
 - Egypt J Immunol. 2019 Jul; 26 (2): 87 & ndash; 93. Der Serumspiegel von IL 10 ist bei Patienten mit allergischer Rhinitis unter subkutaner Immuntherapie und Vitamin-D-Supplementierung signifikant erhöht.
- Vitamin D erhöht die zellvermittelnde Immunität und ist als Ergänzungstherapie während der Tuberkulosetherapie angewendet worden
 - Indischer J Tuberc. 2019 Jul; 66 (3): 337 & ndash; 345. doi: 10.1016 / j.ijtb.2018.05.018. Epub 2018 Jun 28. Untersuchung von IL-6 und Vitamin D3 bei Patienten mit Lungentuberkulose. Dalvi SM et al.
- Da Vitamin-D-Rezeptoren im ganzen Körper vorhanden sind, kann ein mit Immundefunktionsstörungen korrelieren
 - Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. Pediatr Neonatol. 2019 Jun;60(3):237-244. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.04.007.
- Vitamin D kommt eine entscheidende Rolle bei der Modulation der Immunfunktion zu
 - Nutritions. 2018, 3. November; 10 (11). pii: E1656. doi: 10.3390 / nu10111656. Vitamin D : Nährstoff, Hormon und Immunmodulator. Sassi F et al.
- Die Supplementierung mit Vitamin D fördert die systemische Immunität bei Jugendlichen beeinflussen kann
 - Front Nutr. 2019, 23. Oktober; 6: 166. doi: 10.3389 / fnut.2019.00166 Auswirkungen der Vitamin D- Supplementierung und Saisonalität auf zirkulierende Zytokine bei Jugendlichen: Analyse von Daten aus einer Machbarkeitsstudie in der Mongolei. Yegorov S et al.



Vitamin D dient als zusätzliche Schutzmaßnahme, wenn die Wirksamkeit des Impfstoffs nachlässt

- Barcelona Studie (n=76) 50 COVID Pat bekamen zwischen 60.000 und 30.000 i.E. Vit. D Tag 1,3,+7 und dann wöchentl.
 - Nur 1 von 50 mit Calcifediol behandelten Patienten benötigte eine Behandlung auf der Intensivstation, im Gegensatz zu 13 von 26, die kein Calcifediol erhielten (von denen 2 starben).
 - Die empfohlene Serum-25(OH)D-Konzentration zur Vorbeugung beträgt 40 bis ≥ 60 ng/ml, die mit 5000 bis 10.000 IE/d Vitamin D erreicht werden könnte
 - Die Positivität korreliert umgekehrt mit der saisonal angepassten 25(OH)D-Konzentration,
 - Was ein Risiko für Patienten mit Konzentrationen von ~ 55 ng/ml darstellt, die etwa halb so positiv sind wie Patienten mit Konzentrationen von < 20 ng/ml.
 - Grant WB. Vitamin D's Role in Reducing Risk of SARS-CoV-2 and COVID-19 Incidence, Severity, and Death. *Nutrients*. 2021 Dec 31;14(1):183. doi: 10.3390/nu14010183. PMID: 35011058; PMCID: PMC8747054.
 - Entrenas Castillo M, Entrenas et al. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020 Oct;203:105751.
 - McCullough PJ, Lehrer DS, Amend J. Daily oral dosing of vitamin D3 using 5000 TO 50,000 international units a day in long-term hospitalized patients: Insights from a seven year experience. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019 May;189:228-239. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.12.010.
 - Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One*. 2020 Sep 17;15(9):e0239252. doi: 10.1371/journal.pone.0239252. PMID: 32941512; PMCID: PMC7498100.



Fazit

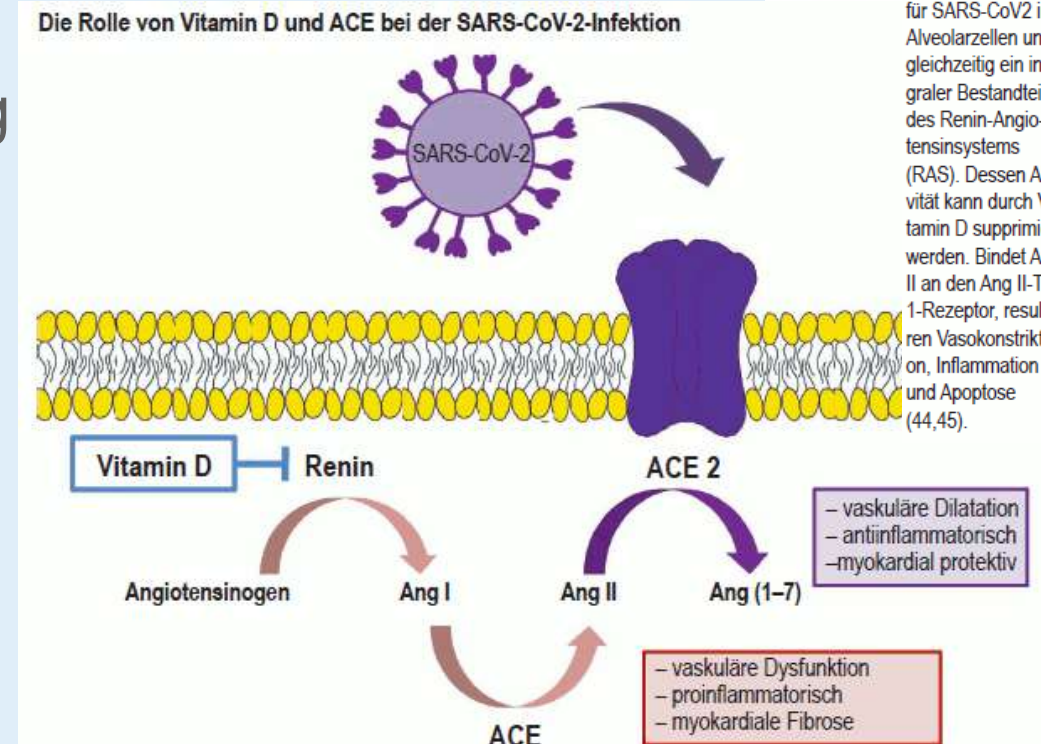
Mission possible für Vitamin D

- Ein Vitamin-D-Mangel erhöht die Wahrscheinlichkeit einer schweren Erkrankung nach einer Infektion mit SARS Cov-2 deutlich.
- Die Intensität der Entzündungsreaktion ist auch bei COVID-19-Patienten mit Vitamin D-Mangel höher.
- Dies alles führt zu einer Erhöhung der Morbidität und Mortalität bei COVID-19-Patienten mit Vitamin D-Mangel.
- Wenn die derzeitige COVID-19-Pandemie im Auge behalten wird, empfehlen die Autoren die Verabreichung von Vitamin D-Präparaten an COVID-19-gefährdete Personen

– Jain, A., Chaurasia, R., Sengar, N.S. et al. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. Sci Rep 10, 20191 (2020).

Vitamin D, ACE2 und COVID: Der Angiotensin Converting Enzyme 2-Rezeptor (ACE2) ist der Eintrittsrezeptor für SARS-CoV2 in Alveolarzellen und gleichzeitig ein integraler Bestandteil des Renin-Angiotensinsystems (RAS). Dessen Aktivität kann durch Vitamin D supprimiert werden. Bindet Ang II an den Ang II-Typ 1-Rezeptor, resultieren Vasokonstriktion, Inflammation und Apoptose (44,45).

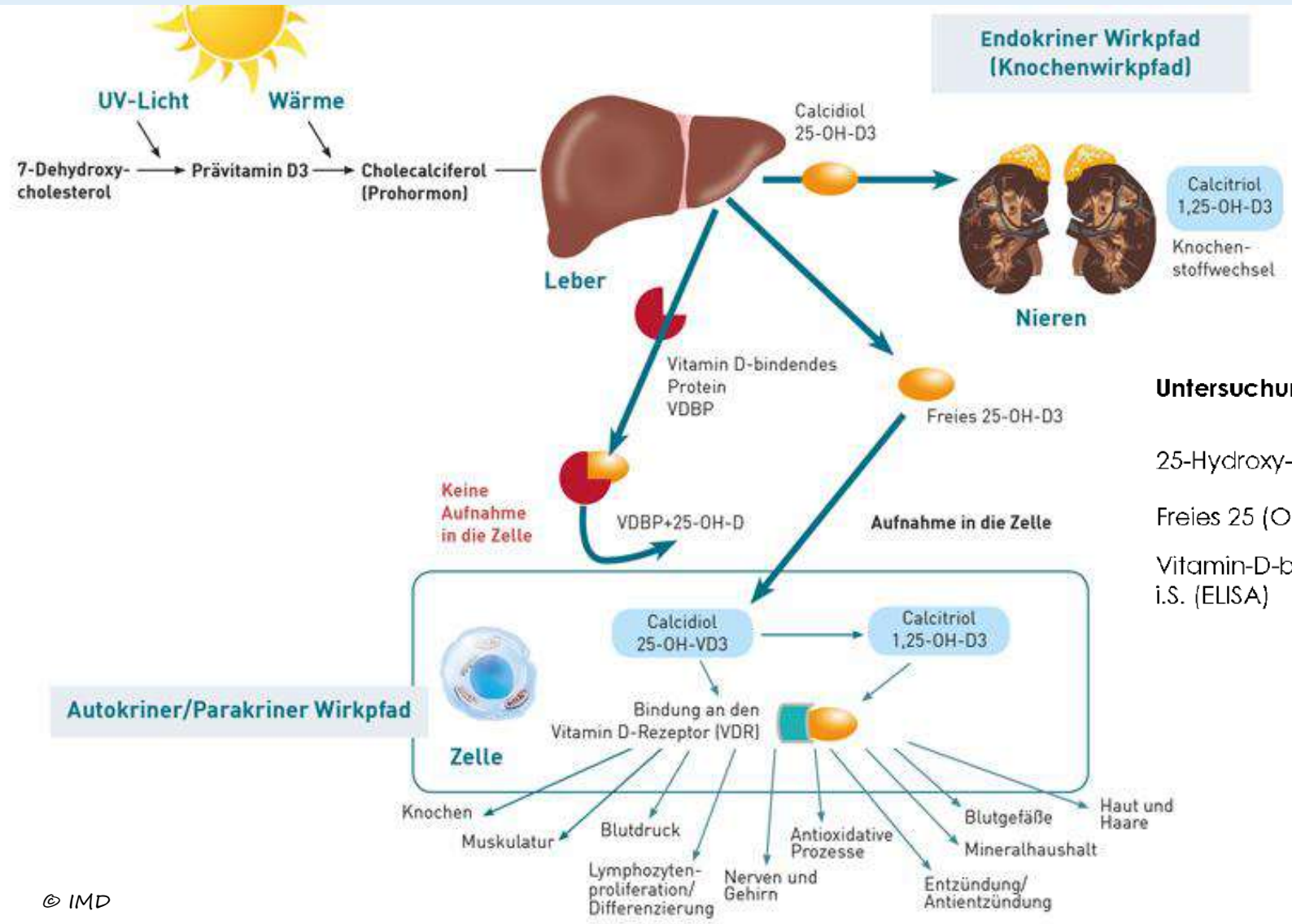
DR. MED. RA
FACHARZT FÜR



Dtsch Arztebl 2021; 118(22): A-1108 / B-911



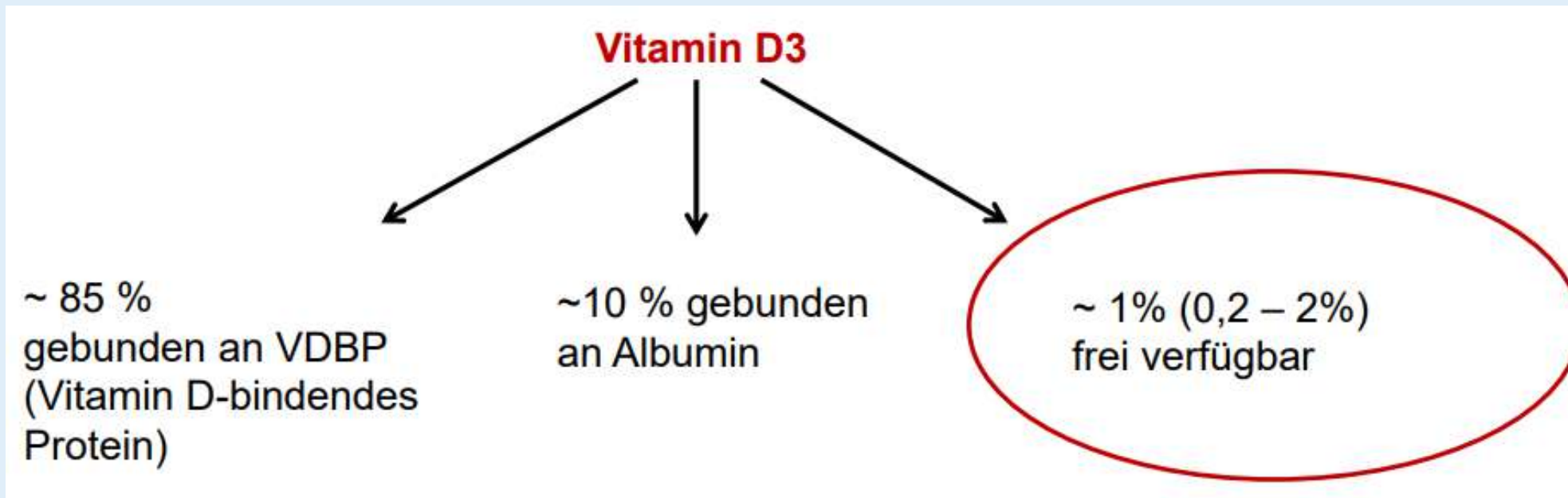
Vitamin D-Stoffwechsel, Bedeutung des freien Vitamin D



Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
25-Hydroxy-Vitamin-D i.S. (ECLIA)	56	ng/ml	30 - 100
Freies 25 (OH) - Vitamin D (ELISA)	2.22	pg/ml	8.63 - 28.8
Vitamin-D-bindendes Protein i.S. (ELISA)	532	µg/ml	66 - 473

Nur ca. 1 % des Gesamt-Vitamin D ist frei verfügbar

- Vitamin D ist kein Vitamin im eigentlichen Sinne, sondern ein Hormon.
 - Analog zum Estrogen-, Testosteron- und Schilddrüsen-Stoffwechsel gilt auch für Vitamin D die sogenannte „Freie- Hormon-Hypothese“.
 - Nur freies, nicht gebundenes Vitamin D ist biologisch aktiv, weil es die Zellmembran passieren kann und den nukleären Vitamin D-Rezeptor stimuliert.
 - An DBP gebundenes Vitamin D kann das nicht.



VDBP

- Serumprotein
 - Fast ausschließlich in der Leber gebildet
- Keine Regulation (Feedback) von VDBP durch Vitamin-D-Metabolite
- Verminderung bei Lebererkrankungen und Mangelernährung
 - Verminderte Bildung
 - Bei Nierenerkrankungen vermehrte Ausscheidung
- Erhöhung bei Schwangerschaft und Östrogenhormontherapie
- VDBP Gen auf Chromosom 4 (Exon 13, Codon420)
 - Der Polymorphismus T420K hat den größten Einfluss auf den VDBP Spiegel und seine Bindungsaffinität
 - Møller UK, et al. Increased plasma concentrations of vitamin D metabolites and vitamin D binding protein in women using hormonal contraceptives: a cross-sectional study. *Nutrients*. 2013 Sep 5;5(9):3470-80
 - . Gozdzik A, et al. Association of vitamin D binding protein (VDBP) polymorphisms and serum 25(OH)D concentrations in a sample of young Canadian adults of different ancestry. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011 Nov;127(3-5):405-12. doi: 10.1016/j.jsbmb.2011.05.009.



Vitamin D-Labordiagnostik

- 25-Hydroxy-Vt.D i.S. HWZ gebunden an DBP 15-30 Tage
 - Eine Diät mit hohem Proteingehalt/niedrigem Fettgehalt interagiert mit dem rs7041-Polymorphismus
 - wobei T-Allel-Träger eine größere Prävalenz von mittelschweren und schweren Depressionen aufweisen.

„Da Hormone im Blut überwiegend an Proteine gebunden sind, korrelieren Mangelsymptome weniger zum Gesamtspiegel als vielmehr zum freien (bioverfügbaren) Anteil“

- Pooyan S, et al. A High-Protein/Low-Fat Diet May Interact with Vitamin D-Binding Protein Gene Variants to Moderate the Risk of Depression in Apparently Healthy Adults. *Lifestyle Genom.* 2018;11(1):64-72. doi: 10.1159/000492497. .
- Wilkinson, M. & Brown, R.E.. (2015). *An introduction to neuroendocrinology*, second edition. 10.1017/CBO9781139045803.
- Chun RF, et al. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014 Oct;144 Pt A:132-7.

	frei verfügbar	Halbwertszeit
Kortisol	ca. 4%	ca. 100 Min.
Aldosteron	ca. 40%	ca. 10 Min.
Progesteron	ca. 2-3%	ca. 5 Min.
Testosteron	ca. 2%	ca. 10 Min.
Östradiol	ca. 2%	ca. 20 Min.
Thyroxin T4	ca. 0,05%	ca. 10 Min.
Vitamin D (25-OH VD3)	ca. 0,1 – 1%	ca. 120 Min.

Messung von freiem Vitamin D

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
25-Hydroxy-Vitamin-D i.S.	(ECLIA) 56	ng/ml	30 - 100
Freies 25 (OH)-Vitamin D	(ELISA) 2,22	pg/ml	> 4.40
Vitamin-D-bindendes Protein i.S.	(ELISA) 743	µg/ml	66 - 473

Nachweis eines erniedrigten freien Vitamin D , bedingt durch ein erhöhtes Vitamin-D-bindendes Protein bei normalem Gesamt-25-OH-Vitamin D3

Ärztlicher Befundbericht



Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
25-Hydroxy-Vitamin-D i.S.	(ECLIA) 43	pg/ml	30 - 100
Freies 25 (OH)-Vitamin D	(ELISA) 7.75	pg/ml	> 4.40
Vitamin-D-bindendes Protein i.S.	(ELISA) 123	µg/ml	66 - 473

Nachweis eines normalen freien Vitamin D trotz grenzwertigem Gesamt-25-OH-Vitamin D3, bedingt durch ein relativ niedriges Vitamin-D-bindendes Protein.

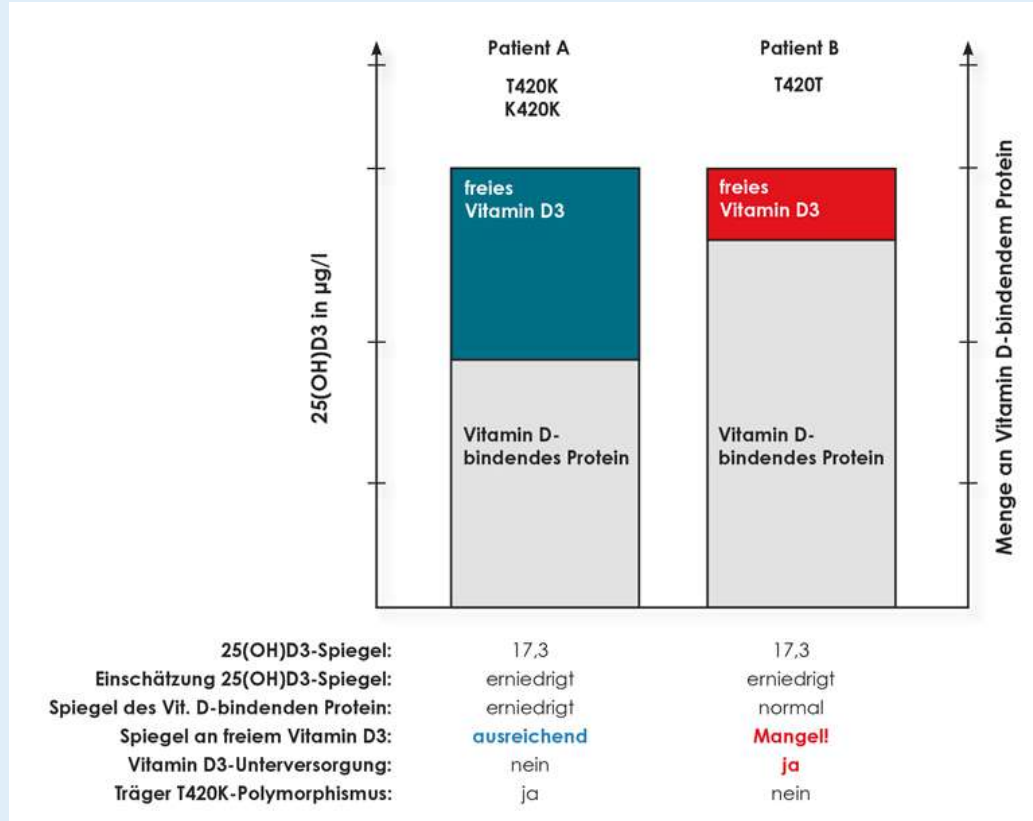


T420K-Polymorphismus im VDBP Gen

- Vitamin D-Mangel ist insbesondere in unseren sonnenarmen nördlichen Breiten weit verbreitet.
 - Wie groß ist der Vitamin D-Bedarf des Menschen?
 - Sind bestehende Empfehlungen im Hinblick auf neue Forschungsergebnisse noch angemessen
- Aktuelle Studien zeigen, dass von einem Polymorphismus abhängig ist, wie viel des Gesamtvitamin D letztlich biologisch aktiv ist.
 - Ob bei einem erniedrigtem Gesamt-Vitamin D-Spiegel tatsächlich eine Unterversorgung mit freiem, bioaktivem Vitamin D anzunehmen ist, hängt somit von diesem Polymorphismus ab
- **Der T420K-Polymorphismus führt zu einem erniedrigten VDBP-Spiegel**
 - Der T420K-Polymorphismus ist evolutiv in sonnenarmen Breiten entstanden – er garantiert eine ausreichende Vitamin D-Wirkung bei geringeren Ressourcen
 - Träger des T420K Polymorphismus sprechen weniger auf eine Supplementierung mit Vitamin D an
 - Rozmus D, et al. rs7041 and rs4588 Polymorphisms in Vitamin D Binding Protein Gene (VDBP) and the Risk of Diseases. Int J Mol Sci. 2022 Jan 15;23(2):933. doi: 10.3390/ijms23020933. PMID: 35055118; PMCID: PMC8779119.
 - Daffara V, et al. Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Impact of polymorphism rs7041 and rs4588 of Vitamin D Binding Protein on the extent of coronary artery disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2017 Sep;27(9):775-783. doi: 10.1016/j.numecd.2017.06.002.



T420K-Polymorphismus im VDBP Gen → VDBP↓



- Keine erhöhten PTH Spiegel
- Niedrigste Frequenz an prämenopausalen Frakturen
- **Keine Zeichen eines Vit. D Mangels**
- Das Problem betrifft 20% unserer Bevölkerung
- T420K Polymorphismus sprechen weniger auf eine Supplementierung mit Vit. D an

1. Lauridsen AL, Vestergaard P, Nexø E. Mean serum concentration of vitamin D-binding protein (Gc globulin) is related to the Gc phenotype in women. Clin Chem. 2001 Apr;47(4):753-6. PMID: 11274031.
2. Lauridsen AL, et al Plasma concentrations of 25-hydroxy-vitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D are related to the phenotype of Gc (vitamin D-binding protein): a cross-sectional study on 595 early postmenopausal women. Calcif Tissue Int. 2005 Jul;77(1):15-22



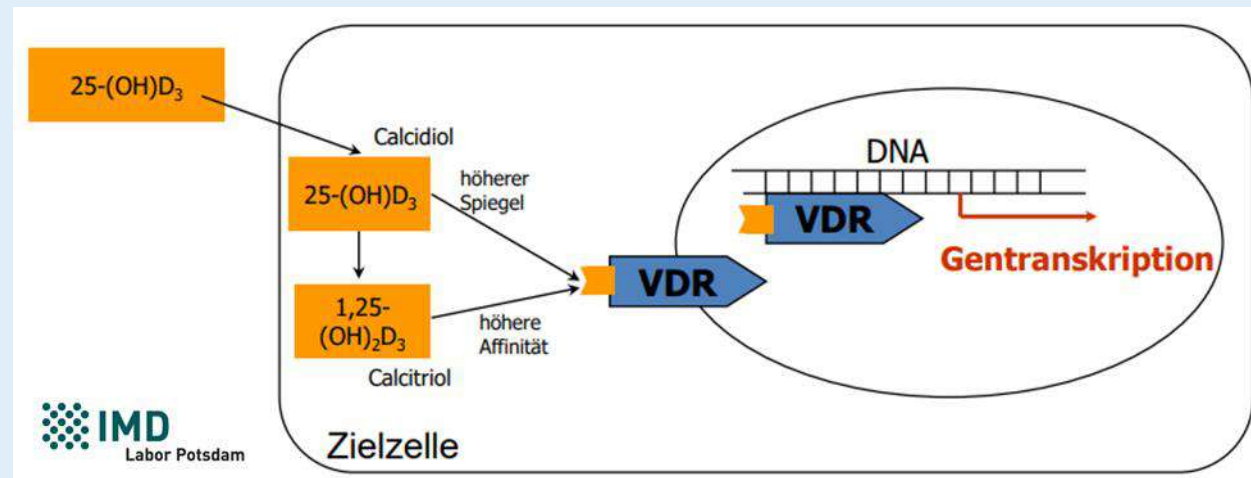
Aktuelle Algorithmen zur Berechnung von freiem 25(OH)D sind möglicherweise nicht genau.

- Die berechneten Konzentrationen von freiem 25(OH)D unterschieden sich erheblich von direkten Messungen von freiem 25(OH)D
 - Wobei die Diskrepanzen bei den Daten für Afroamerikaner am größten waren.
- **Alle Studien bei denen das freie Vitamin D lediglich kalkuliert wurden, müssen kritisch revidiert werden!**
- Eine weitere Bewertung der direkt gemessenen Konzentrationen von freiem 25(OH)D ist erforderlich, um ihre Rolle in der Forschung und im klinischen Management von Patienten zu bestimmen.
 - Schwartz JB, et al. . A comparison of measured and calculated free 25(OH) vitamin D levels in clinical populations. J Clin Endocrinol Metab. 2014 May;99(5):1631-7.



Das 25-OH-Vitamin D spiegelt die „Versorgung“ wieder

- Nur freies, nicht gebundenes Vitamin D3 kann in Zielzellen aufgenommen werden und ist biologisch aktiv
 - intrazelluläre Umwandlung in 1,25-Vitamin D3
 - Bindung an den Vitamin D-Rezeptor (Transkriptionsfaktor)
 - VDBP hemmt dosisabhängig die intrazelluläre Aktivierung von Cathelicidin durch Vitamin D
 - Das an Transportproteine gebundene Vitamin D gilt als inaktives – aber schnell verfügbares – Reservoir
- Bouillon R, et al. Vitamin D Binding Protein: A Historic Overview. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Jan 10;10:910. doi: 10.3389/fendo.2019.00910
- Bikle DD, Schwartz J. Vitamin D Binding Protein, Total and Free Vitamin D Levels in Different Physiological and Pathophysiological Conditions. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 May 28;10:317. doi: 10.3389/fendo.2019.00317. PMID: 31191450; PMCID: PMC6546814.



Was zeigt das Labor?

- 25-OH-Vit D:>50ng/ml
→ freies Vit D in 100% der Fälle normal (>6,9pg/ml)
- 25-OH-Vit D:<25ng/ml
→ freies Vit D in 98% der Fälle erniedrigt (<6,9pg/ml)
- 25-OH-Vit D:25-30ng/ml
→ freies Vit D in **64%** der Fälle erniedrigt
- 25-OH-Vit D:30-40ng/ml
→ freies Vit D in **37%** der Fälle erniedrigt
- 25-OH-Vit D:40-50ng/ml
→ freies Vit D in **15%** der Fälle erniedrigt

Der Vitamin D3-Substitutionsbedarf sollte sich nach dem freien und damit funktionell verfügbarem Vitamin D richten.

Vitamin D Status?

- Beurteilung der Mg/Ca- Homöostase
- Therapieüberwachung bei Vit. D Gabe
 - 1,25-OH-Vitamin D sollte nicht ansteigen da möglicherweise proentzündliche Wirkung
 - Löffler, Die Calcium-Magnesium defiziente Bevölkerung: Vitamin D3 allein ist nicht genug. OM & Ernährung 2014; 148: 2-11.

IMD Labor Berlin		Ärztlicher Befundbericht	
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
25-Hydroxy-Vitamin-D i. S.	44.0	ng/ml	30 - 100
1,25-Dihydroxy-Vitamin-D3 i. S.	78.3	pg/ml	19.9 - 79.3
Vitamin D Status	1.78		< 1.0



Blockierter-Vitamin-D-Rezeptor-als-neue-Diagnose?

- Laborkonstellationen, die auf eine VDR – Blockade hindeuten, sind selten.
- Wenn es eine VDR – Blockade gibt, so scheint sie kompetitiv zu sein: diejenige Substanz, die in der höchsten Konzentration vorliegt, gewinnt das Rennen um den Rezeptor.
- Folglich ist eine Vitamin D – Gabe bei erniedrigten / niedrigen Calcidiol – Werten richtig und notwendig!
- Borrelien führen nicht (zwangsläufig) zu einer VDR – Blockade

Eine Blockade von biologischen Rezeptoren ist möglich und ist dann stets über eine Dosis-Steigerung zu beherrschen.

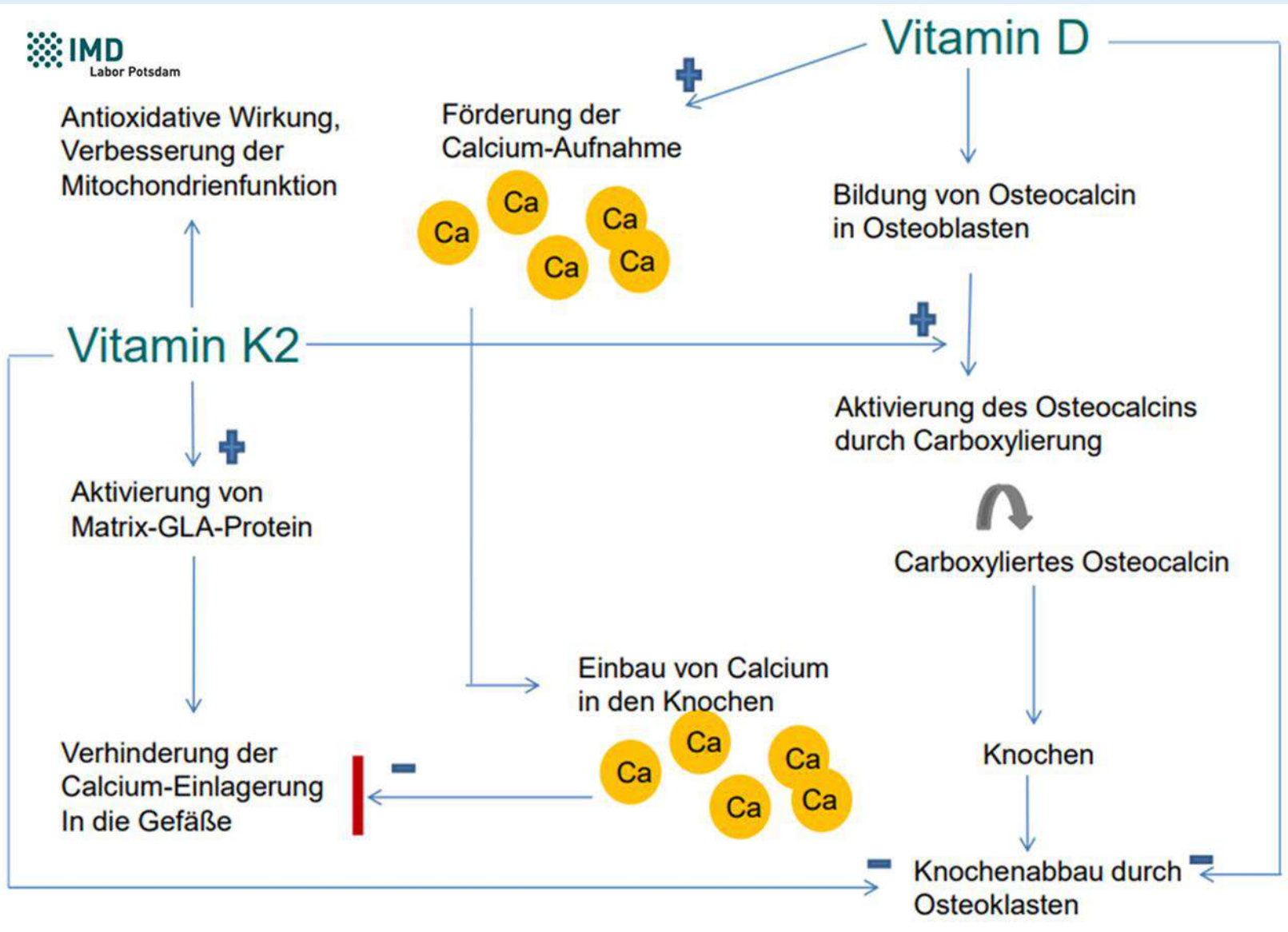
Fazit:

Die Verbesserung des Vitamin-D-Status in einer Bevölkerung mit unzureichendem Vitamin-D-Status könnte eine wirksame Strategie zur Senkung der jährlichen Sterblichkeitsraten sein

- Zittermann A, et al. . An estimate of the survival benefit of improving vitamin D status in the adult german population. *Dermatoendocrinol.* 2009 Nov;1(6):300-6. doi: 10.4161/derm.1.6.10970. PMID: 21572875; PMCID: PMC3092570.



Vitamin K2 ist ein mitochondrialer Elektronen Carrier



1. Vitamin K2 zeigt strukturelle und funktionelle Homologie zum Coenzym Q10
2. Vitamin K2 verbessert die kardiovaskuläre Funktion bei erkrankten Patienten

1. Vos M, et al. . Vitamin K2 is a mitochondrial electron carrier that rescues pink1 deficiency. Science. 2012 Jun 8;336(6086):1306-10. doi: 10.1126/science.1218632.
2. McFarlin BK, et al. Oral Consumption of Vitamin K2 for 8 Weeks Associated With Increased Maximal Cardiac Output During Exercise. Altern Ther Health Med. 2017 Jul;23(4):26-32. PMID: 28646812.



Blutspiegel K2 – kein Biomarker

untercarboxyliertes Osteocalcin hoch → K2 ↓

- Fettlösliches Vitamin → Spiegel erfasst nur die tagesaktuelle Zufuhr, nicht die Speicher
- Starke Spiegelschwankungen (HWZ MK4 1h, MK7 72h)
- Routinemessungen nur MK4+MK7
- Instabiles Molekül → schwierige Präanalytik
 - Zentrifugieren und sofort einfrieren
 - Dann erst ins Labor
- Vitamin K2 Mangel → Osteocalcin wird nicht genügend carboxyliert
 - Suzuki Y, et al. Level of serum undercarboxylated osteocalcin correlates with bone quality assessed by calcaneal quantitative ultrasound sonometry in young Japanese females. Exp Ther Med. 2017 May;13(5):1937-1943.
- **ucOC gilt als Widerspiegelung des Vitamin-K-Status,**
 - Emaus N, et al. . Serum level of under-carboxylated osteocalcin and bone mineral density in early menopausal Norwegian women. Eur J Nutr. 2013 Feb;52(1):49-55

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
uc Osteocalcin (ucOC) i. S. <small>Untercarboxyliertes Osteocalcin</small>	7.81	ng/ml	0.6 - 3.3

Der Befund spricht für einen funktionellen Mangel an Vitamin K2.



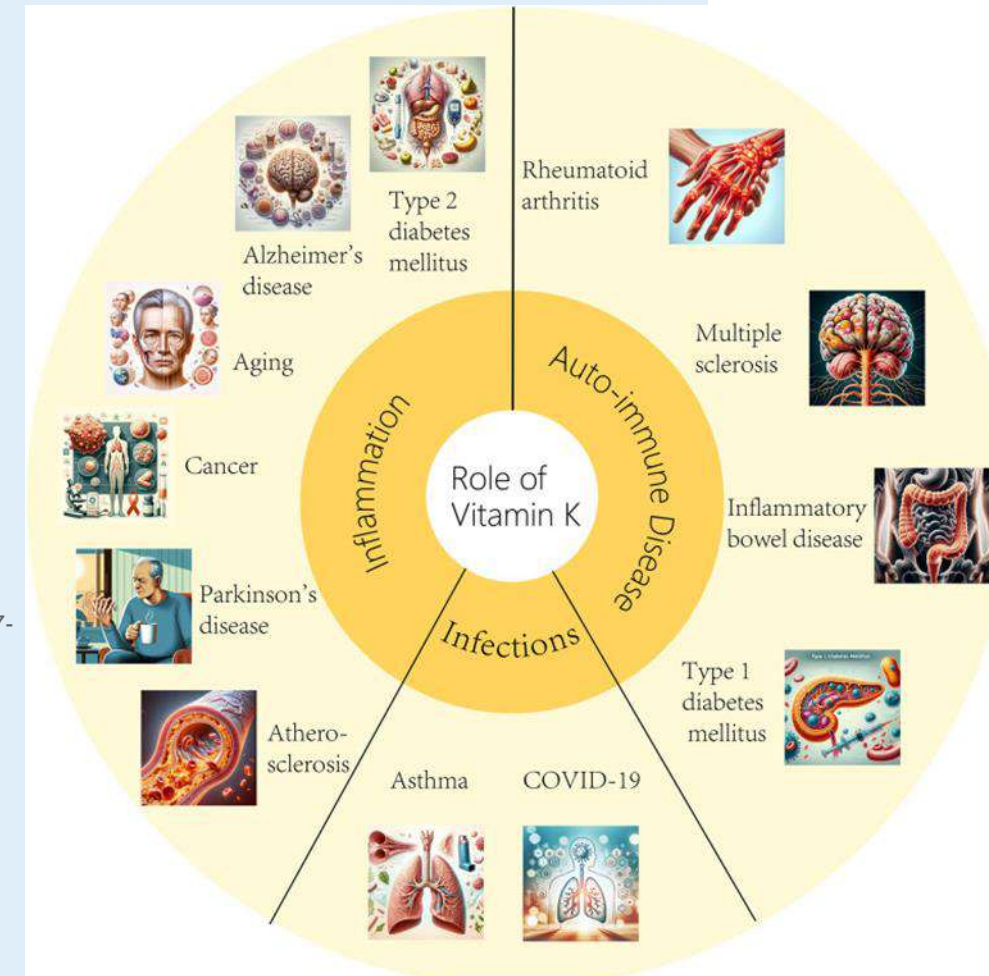
Serumspiegel von untercarboxyliertem Osteocalcin (ucOC) und Knochenmineraldichte

- ucOC im Serum korreliert mit der Knochendichte und erhöhtem Frakturrisiko
 - Tanaka N, et al. Vitamin K deficiency, evaluated with higher serum ucOC, was correlated with poor bone status in women. J Physiol Anthropol. 2020 Apr 10;39(1):9.
 - Hu L, et al. The combined effect of vitamin K and calcium on bone mineral density in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Orthop Surg Res. 2021 Oct 14;16(1):592
- Hoher Gehalt an ucOC im Serum bei Patienten mit inzidenten Frakturen während der Behandlung mit Bisphosphonaten (bessere Korrelation als mit der Knochendichte)
 - Shiraki M, et al. . High level of serum undercarboxylated osteocalcin in patients with incident fractures during bisphosphonate treatment. J Bone Miner Metab. 2010 Sep;28(5):578-84. doi: 10.1007/s00774-010-0167-2
- Vitamin-K-Antagonisten erhöhen ucOC und das Risiko von Frakturen
 - Veronese N, et al. Vitamin K antagonists' use and fracture risk: results from a systematic review and meta-analysis: reply. J Thromb Haemost. 2016 Jan;14(1):221-3.
 -
- Veränderung der ucOC-Produktion ist möglicherweise an der diabetesbedingten Osteopenie beteiligt
 - Kacso A, et al. . EFFECT OF EXPERIMENTAL DYSGLYCEMIA ON UNDER-CARBOXYLATED OSTEOCALCIN PRODUCTION IN HUMAN PRIMARY OSTEOBLAST-LIKE CELL CULTURES. Acta Endocrinol (Buchar). 2018 Jan-Mar;14(1):11-15. doi: 10.4183/aeb.2018.11



Vitamin K Zufuhr für die Erhaltung der Gesundheit wichtig

- Die potenzielle Wirksamkeit von VK, insbesondere VK2, bei der Behandlung von Infektionen, Entzündungen und Autoimmunerkrankungen wurde vollständig bestätigt
 - Die positiven Auswirkungen von VK auf
 - Infektionen z. B. Asthma, COVID-19
 - Entzündungen z. B. bei Diabetes mellitus Typ 2, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Krebs, Alterung, Arteriosklerose
 - Autoimmunerkrankungen z. B. entzündliche Darmerkrankungen, Diabetes mellitus Typ 1, Multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis
 - Xie Y, Li S, Wu D, et al. Vitamin K: Infection, Inflammation, and Auto-Immunity. J Inflamm Res. 2024 Feb 20;17:1147-1160. doi: 10.2147/JIR.S445806. PMID: 38406326;
- VK2 positive Auswirkungen auf die Glukosekonzentration und die Qualität der Spongiosa bei T1DM
 - Iwamoto J, Seki A, Sato Y, Matsumoto H, Takeda T, Yeh JK. Vitamin K₂ prevents hyperglycemia and cancellous osteopenia in rats with streptozotocin-induced type 1 diabetes. Calcif Tissue Int. 2011 Feb;88(2):162-8. doi: 10.1007/s00223-010-9441-5. Epub 2010 Dec 7. PMID: 21136047.



Xie Y, Li S, Wu D, et al. Vitamin K: Infection, Inflammation, and Auto-Immunity. J Inflamm Res. 2024 Feb 20;17:1147-1160. doi: 10.2147/JIR.S445806. PMID: 38406326;

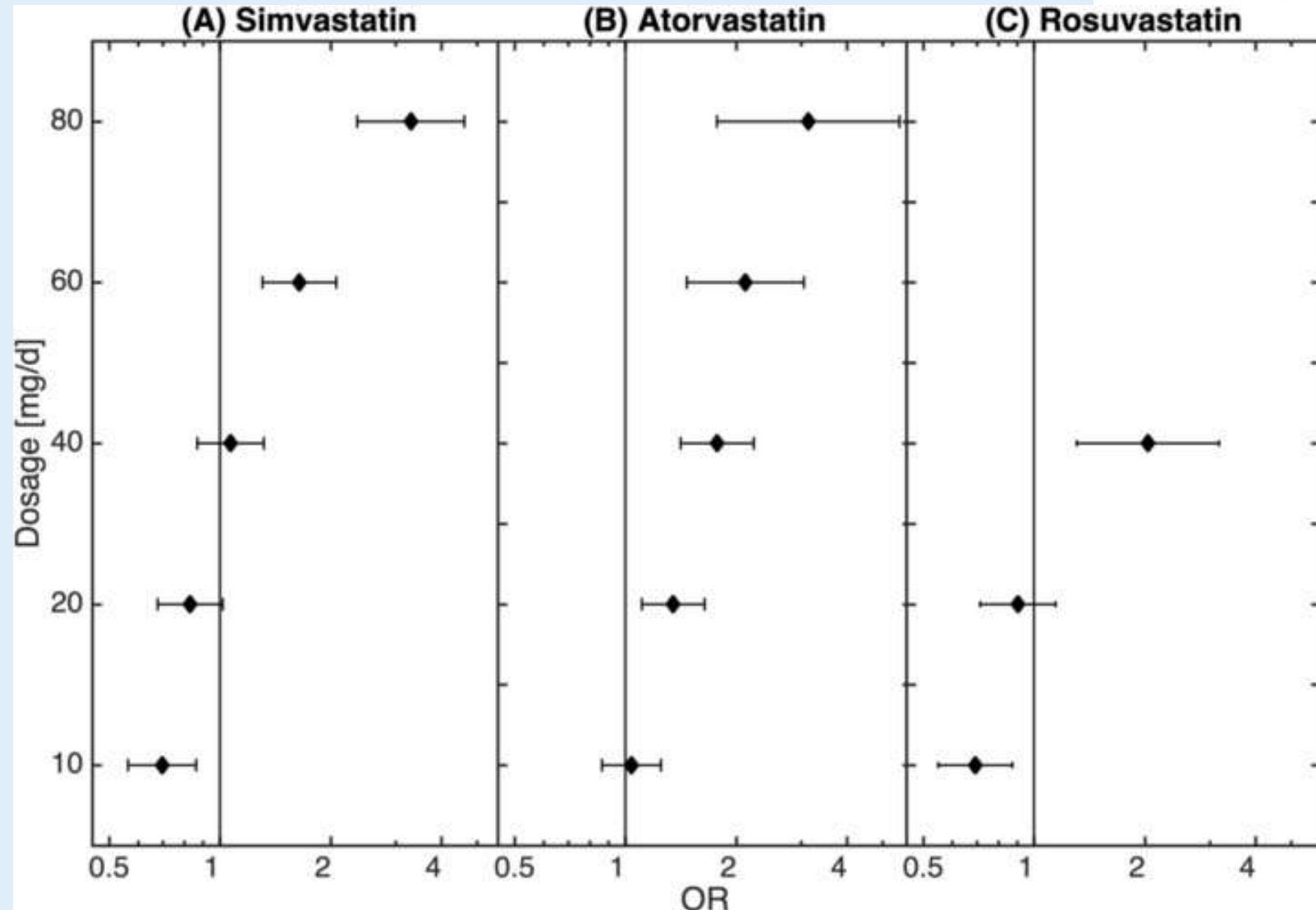
Dosierungsabhängigkeit des Statin - Osteoporose-Zusammenhangs



DR. MED. RAINER SPICHALSKY
FACHARZT FÜR ALLGEMEINMEDIZIN

- Während niedrige Statindosen sogar mit einem verringerten Osteoporoserisiko in Zusammenhang stehen können, steigt das Krankheitsrisiko bei höheren Dosen deutlich an

– Leutner M, et al. Diagnosis of osteoporosis in statin-treated patients is dose-dependent. *Ann Rheum Dis.* 2019 Dec;78(12):1706-1711. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215714. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31558481; PMCID: PMC6900255.



Statine fördern Arteriosklerose und Herzinsuffizienz

- Im Gegensatz zur gängigen Ansicht, dass eine Cholesterinsenkung mit Statinen die Arteriosklerose verringert, vertreten einige Autoren aus Japan die Ansicht, dass Statine möglicherweise die Verkalkung der Koronararterien verursachen und als mitochondriale Toxine wirken können
- Statine hemmen die Synthese von Vitamin K2,
 - Cofaktor für die Aktivierung des Matrix-Gla-Proteins, das wiederum die Arterien vor Verkalkung schützt
 - Okuyama H, et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. Expert Rev Clin Pharmacol. 2015 Mar;8(2):189-99. doi: 10.1586/17512433.2015.1011125.
- Vitamine K 1 , K 2 und K 3 sind potenzielle P. aeruginosa -Quorum-Sensing-Inhibitoren (QSIs) mit immunmodulierenden Funktionen
 - Jia T, et al. The AhR ligand phthiocol and vitamin K analogs as Pseudomonas aeruginosa quorum sensing inhibitors. Front Microbiol. 2022 Sep 14;13:896687. doi: 10.3389/fmicb.2022.896687. PMID: 36187967; PMCID: PMC9515472.



Schlüsselprobleme der Statine

- Pharmakologische und biochemische Studien zeigen, dass Statine die Arterienbildung und Herzinsuffizienz stimulieren
 - Einige klinische Studien stützen diese Interpretation
 - Okuyama, H., et al. . (2015). Statine stimulieren Arteriosklerose und Herzinsuffizienz: pharmakologische Mechanismen. Expert Review of Clinical Pharmacology , 8 (2), 189–199. <https://doi.org/10.1586/17512433.2015.1011125>
- Statine sind bei Diabetikern kontraindiziert
 - Da die Gabe von Statinen bei Diabetikern eine koronare Herzkrankheit (ASPEN nicht verhinderte) und die Diabeteskontrolle verschlechtert
- **Die „informierte Zustimmung“ zu Statinen sollte neben den bekannten Nebenwirkungen auch ein erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankheit, Herzversagen, Karzinogenität, Teratogenität und zentrale und periphere Nervenstörungen umfassen**
 - Es wurden mehrere klinische Artikel veröffentlicht, deren Zusammenfassungen nicht mit den Daten im Text übereinstimmen
 - Okuyama H, et al. Risiken von Diabetes mellitus und Krebs durch cholesterinsenkende Medikamente. Lipid Technology 2014; 26 (3):55-9; 10.1002/lite.201400010



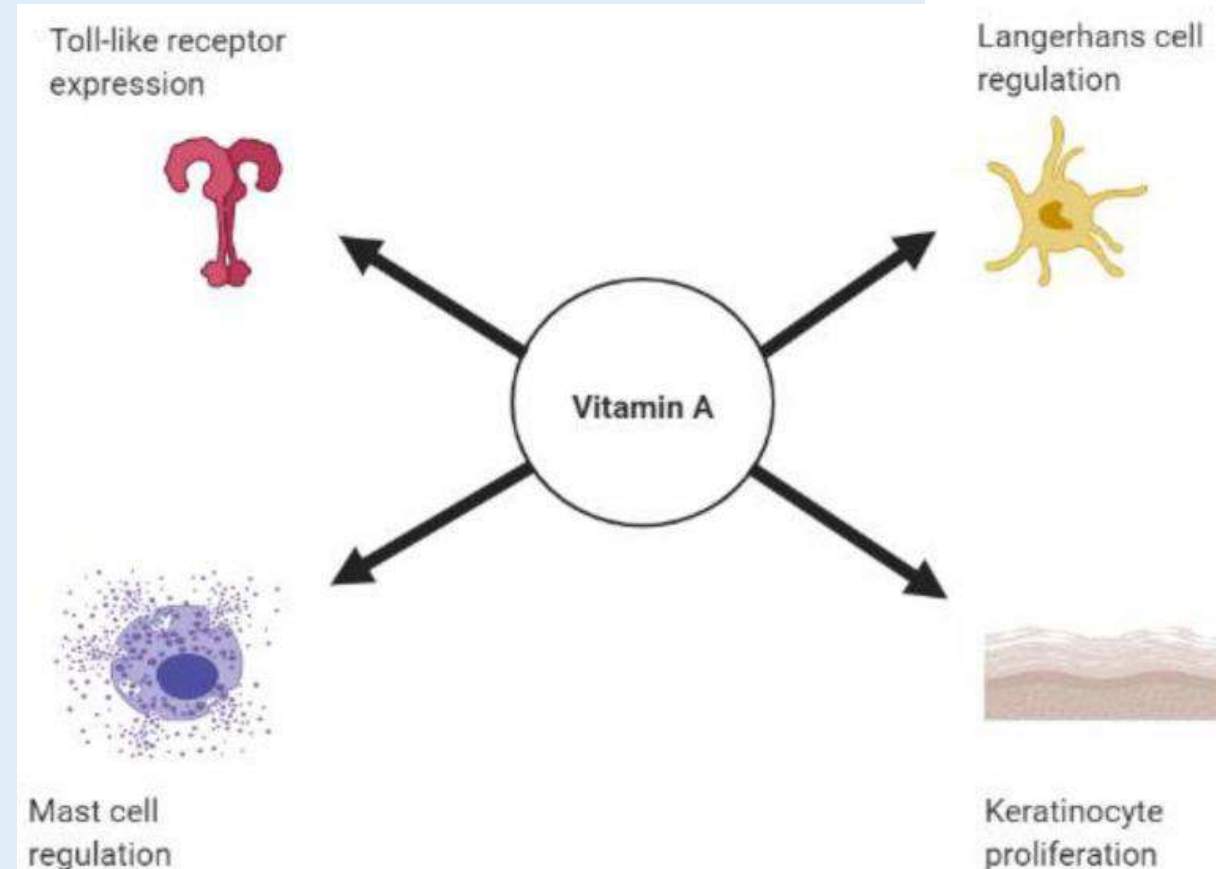
Vitamin A spielt eine wichtige Rolle bei der Immunität der Haut



DR. MED. RAINER SPICHALSKY
FACHARZT FÜR ALLGEMEINMEDIZIN

- Ein Mangel an Vitamin A steht im Zusammenhang mit einer geschwächten Immunreaktion und einer erhöhten Anfälligkeit für Hautinfektionen und entzündliche Hauterkrankungen
- Schematische Darstellung der Rolle von Vitamin A bei der Förderung der Expression von Toll-like-Rezeptoren, der Regulierung von Mastzellen und Langerhans-Zellen sowie der Keratinozytenproliferation.

– Roche FC, Harris-Tryon TA. Illuminating the Role of Vitamin A in Skin Innate Immunity and the Skin Microbiome: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021 Jan 21;13(2):302. doi: 10.3390/nu13020302. PMID: 33494277; PMCID: PMC7909803.



Epigenetische Rolle von Vitamin A

- Retinsäure ein potenter Wirkstoff ist, der Veränderungen in epigenetischen Modifikationen herbeiführen kann, die verschiedene Auswirkungen auf den Phänotyp haben.
 - Der medizinische Nutzen von Vitamin A als epigenetischer Modulator, insbesondere im Hinblick auf seine chronische Verwendung als Nahrungsergänzungsmittel wurde hier gezeigt
 - Bar-El Dadon S, Reifen R. Vitamin A and the epigenome. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017 Jul 24;57(11):2404-2411. doi: 10.1080/10408398.2015.1060940.
- VA-Supplementierung kann den negativen Auswirkungen von SARS-CoV2 auf das Angiotensinsystem entgegenwirken und die Nebenwirkungen einiger COVID-19-Therapien minimieren.
 - Stephensen CB, Lietz G. Vitamin A in resistance to and recovery from infection: relevance to SARS-CoV2. Br J Nutr. 2021 Dec 14;126(11):1663-1672. doi: 10.1017/S0007114521000246. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33468263; PMCID: PMC7884725.



Vitamin-A-Mangel (VAD) erhöht die Schwere von Infektionserkrankungen

- VAD beeinflusst die Immunantwort auf Virusinfektionen
 - Penkert RR, et al. Vitamin A deficient mice exhibit increased viral antigens and enhanced cytokine/chemokine production in nasal tissues following respiratory virus infection despite the presence of FoxP3+ T cells. *Int Immunol.* 2016 Mar;28(3):139-52. doi: 10.1093/intimm/dxv064
- VAD führt zu einer Beeinträchtigung der Epithelintegrität, was das Risiko einer Infektionsanfälligkeit bei Säuglingen erhöht
 - VAD führt zu einer tiefgreifenden Dysregulation lokaler und systemischer antiviraler Immunantworten, die entzündungsfördernde Reaktionen begünstigt
- VAD beeinflusst die Immunantwort auf parasitäre Infektionen
 - Während letztere den VA-Metabolismus und die Bioverfügbarkeit modulieren
 - Amimo JO, et al. . Immune Impairment Associated with Vitamin A Deficiency: Insights from Clinical Studies and Animal Model Research. *Nutrients.* 2022 Nov 26;14(23):5038. doi: 10.3390/nu14235038. PMID: 36501067; PMCID: PMC9738822.
 - Zusammenhang zwischen bodenübertragenden Helmintheninfektionen/ *Ascaris lumbricoides* -Infektionen und dem VAD-Status bei Kindern
 - Suchdev PS, et al. Soil-transmitted helminth infection and nutritional status among urban slum children in Kenya. *Am J Trop Med Hyg.* 2014 Feb;90(2):299-305. doi: 10.4269/ajtmh.13-0560. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24343884; PMCID: PMC3919237.
 - Verringerung der Gesamtzahl parasitärer Infektionen und *Giardia* spp. Infektionen bei Kindern, die mit VA ergänzt wurden
 - Lima AA, et al. Effects of vitamin A supplementation on intestinal barrier function, growth, total parasitic, and specific *Giardia* spp infections in Brazilian children: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Mar;50(3):309-15. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181a96489.



Vitamine A, C, D, Ω_3 , Glutamin sowie Zink

- **Mikronährstoffe mit den stärksten Anzeichen für eine Immununterstützung sind die Vitamine C, D sowie Zink**

- Nutritions. 2020, 16. Januar; 12 (1). pii: E236. doi: 10.3390 / nu12010236. Eine Überprüfung der Mikronährstoffe und des Immunsystems, die harmonisch zusammenarbeiten, um das Infektionsrisiko zu verringern. Gombart AF
- Zink, Vitamin D und Glutamin sind für die antivirale Abwehr essentiell
- Name JJ et al. Vitamin D, zinc and glutamine: Synergistic action with OncoTherad immunomodulator in interferon signaling and COVID-19 (Review). Int J Mol Med. 2021 Mar;47(3):11. doi: 10.3892/ijmm.2021.4844.
- Basierend auf den Ergebnissen von In-vitro-, Tier- und Humanstudien kann man wohl mit Sicherheit sagen, dass Nahrungsergänzungsmittel als ergänzende Behandlung für Endometriose eingesetzt werden können
- Yalçın Bahat P, et al. Dietary supplements for treatment of endometriosis: A review. Acta Biomed. 2022 Mar 14;93(1):e2022159. doi: 10.23750/abm.v93i1.11237. **S** existieren hochwertige Beweise in Bezug auf die synergistischen oder antagonistischen Wechselwirkungen zwischen Mikronährstoffmangel, Krankheitserregern und Morbidität oder Mortalität zusammen, die für die Kindergesundheit in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen relevant sind
- Palmer AC, Bedsaul-Fryer JR, Stephensen CB. Interactions of Nutrition and Infection: The Role of Micronutrient Deficiencies in the Immune Response to Pathogens and Implications for Child Health. Annu Rev Nutr. 2024 May 9. doi: 10.1146/annurev-nutr-062122-014910. Epub ahead of print. PMID: 38724105.



Wesentliche Therapieansätze in meiner Praxis bei Pat., die vorher NEM einnahmen

- Omega₃
- Melatonin
 - Minich DM, et al. Is Melatonin the "Next Vitamin D"? A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. *Nutrients*. 2022 Sep 22;14(19):3934. doi: 10.3390/nu14193934. PMID: 36235587; PMCID: PMC9571539.
- Zink, Selen & Spurenelemente
- Vitamin D
- Vitamin C
- Vitamin A
- Pro- & Präbiotika
- Gabe eines Multipräparates zur Sicherstellung der gesamten Mikronährstoffversorgung
 - Naureen Z, et al. . Proposal of a food supplement for the management of post-COVID syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Dec;25(1 Suppl):67-73. doi: 10.26355/eurrev_202112_27335. PMID: 34890036.
 - Nimer RM et al. The impact of vitamin and mineral supplements usage prior to COVID-19 infection on disease severity and hospitalization. *Bosn J Basic Med Sci*. 2022 Sep 16;22(5):826-832. doi: 10.17305/bjbms.2021.7009. PMID: 35238285; PMCID: PMC9519159.



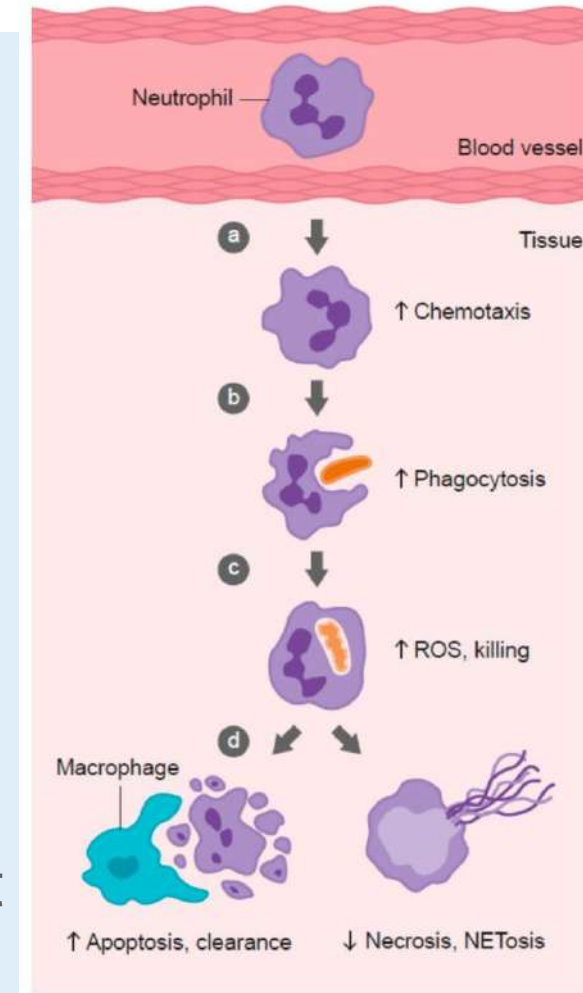
Fazit

- Vitamin D als Schlüsselement für Immunabwehr und Regeneration
- Unausgewogene Ernährung kann schwere Folgen für das Immunsystem haben und damit das Risiko der chronischen Erkrankungen steigern
 - L. Corzo et al., “Nutrition, Health, and Disease: Role of Selected Marine and Vegetal Nutraceuticals,” *Nutr.* 2020, Vol. 12, Page 747, vol. 12, no. 3, p. 747, Mar. 2020.



Vitamin C und Immunfunktion

- Ein erhöhter Bedarf entsteht aufgrund von Umweltverschmutzung und Rauchen, Bekämpfung von Infektionen und Krankheiten mit oxidativen und entzündlichen Bestandteilen, z. B. Typ-2-Diabetes usw.
 - Die prophylaktische Vorbeugung von Infektionen erfordert eine Vitamin C-Zufuhr über die Nahrung (>200mg/d)
 - Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 2017 Nov 3;9(11):1211.
- Vitamin C verbessert die antiviralen Funktionen der Lungenepithelzellen
 - Teafatiller T et al. Vitamin C Enhances Antiviral Functions of Lung Epithelial Cells. *Biomolecules*. 2021 Aug 3;11(8):1148.
- Befunde aus der CITRIS-ALI-Studie bei Patienten mit Sepsis und schwerer akuter Ateminsuffizienz
 - Zeigten eine reduzierte Mortalität an Tag 28 in der Vitamin-C-i.v.-Gruppe (29.8 %) im Vergleich zur Placebogruppe (46,3 %)
 - Fowler AA 3rd, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Oct 1;322(13):1261-1270. doi: 10.1001/jama.2019.11825.



Influenza (Grippe) und Vitamin C

- Jetzt – 2011 erscheinen endlich erste Studien, die dieses wirklich bewährte Behandlungskonzept bestätigen:
 - Molecules. 2011 Feb 28;16(3):2032-52. doi: 10.3390/molecules16032032. Antioxidant therapy as a potential approach to severe influenza-associated complications. Uchide N, Toyoda H
- Hochdosiertes intravenöses Vitamin C bei Patienten mit verschiedenen Viruserkrankungen wie Influenza als wirksam erwiesen
 - In Bezug auf COVID-19 kann Vitamin C unter anderem den Zytokinsturm unterdrücken, thrombotische Komplikationen reduzieren und alveoläre und vaskuläre Schäden verringern
 - Miranda-Massari JR, et al. The Effects of Vitamin C on the Multiple Pathophysiological Stages of COVID-19. Life (Basel). 2021 Dec 3;11(12):1341. doi: 10.3390/life11121341
- **Glutathion und Vitamin C nicht zusammen verabreichen**
 - Pankreas-Karzinom-Zell-Transplantate in Mäuse: Ausbreitung wird sowohl durch Glutathion als auch Vitamin C gehemmt, jedoch beide zusammen nicht so effektiv. Daher sollten sie nicht gemeinsam (am selben Tag) verabreicht werden
 - Free Radic Biol Med. 2011 Aug 1;51(3):681-7.. Epub 2011 May 30. Anti-cancer effect of pharmacologic ascorbate and its interaction with supplementary parenteral glutathione in preclinical cancer models. Chen P



Vitamin C und Influenza

- Es reduzierte auch die durch eine Virusinfektion verursachte Lungenentzündung, wodurch die Überlebensrate erhöht wurde.
 - Die Verabreichung von rotem Ginseng und Vitamin C verstärkte die Aktivierung von Immunzellen wie T- und NK-Zellen und unterdrückte den Fortschritt des lytischen Viruszyklus.
 - J Pharm Pharmacol. 2016 Mar;68(3):406-20. Red ginseng and vitamin C increase immune cell activity and decrease lung inflammation induced by influenza A virus/H1N1 infection. Kim H et al
 - Eur J Med Chem. 2016 Mar 3;110:376-88. Design, synthesis and biological evaluation of novel L-ascorbic acid-conjugated pentacyclic triterpene derivatives as potential influenza virus entry inhibitors. Wang H et al
 - Laryngorhinootologie. 2018 Aug;97(8):529-536 [Prevention of Infections of the Upper Respiratory Tract]. Voß S1, et al
- Vitamin C in parenteraler Form mit 7,5g dazu 50ml Nabi und 1 Amp. Zink in 200ml NaCl 0,9%. 2-3x wöchentlich für 4-6 Wochen
 - Vollbracht C, Kraft K. Feasibility of Vitamin C in the Treatment of Post Viral Fatigue with Focus on Long COVID, Based on a Systematic Review of IV Vitamin C on Fatigue. Nutrients. 2021 Mar 31;13(4):1154. doi: 10.3390/nu13041154. PMID: 33807280; PMCID: PMC8066596
- Die antiviralen Eigenschaften von Vitamin C
 - Colunga Biancatelli RML, et al. The antiviral properties of vitamin C. Expert Rev Anti Infect Ther. 2020 Feb;18(2):99-101. doi: 10.1080/14787210.2020.1706483.
 - Abobaker A, et al. Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19. Pharmacol Rep. 2020 Dec;72(6):1517-1528. doi: 10.1007/s43440-020-00176-1.
- Studie zur Ernährungssituation in den USA zeigt, dass jeder Fünfte unter einem subklinischen Vitamin-C-Mangel leidet, einer von 14 war sogar im Skorbut-Bereich.
 - Besonders gefährdet sind Raucher: Ihr Blut enthält im Durchschnitt 30% weniger Vitamin C.
 - Dionne, C.E., et al., Serum vitamin C and spinal pain: a nationwide study. Pain, 2016
 - Cahill L, Corey PN, El-Sohehy A. Vitamin C deficiency in a population of young Canadian adults. Am J Epidemiol. 2009;170(4): 464-471

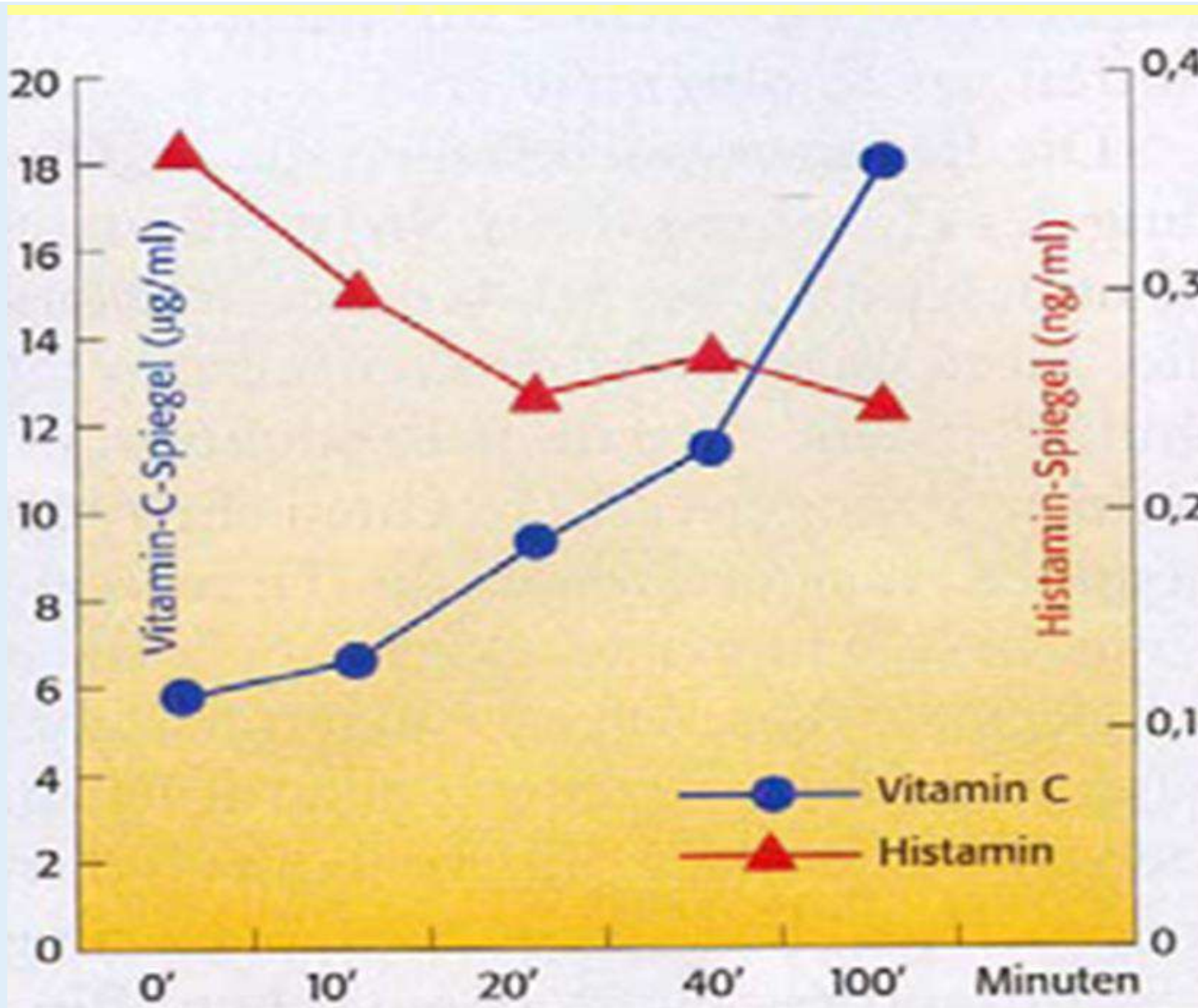


Friedberger Grippeinfusion seit >20Jahren

- An drei bis vier aufeinanderfolgenden Tagen je eine Infusion mit:
 - 7,5 g-15g Vitamin C
 - 100ml Natriumhydrogencarbonat (100ml 8,4% 8€) = Nabic (Natriumbicarbonat)
 - 1 Amp Zink 30mg
 - 1 Amp Magnesium
 - In NaCl 0,9%200ml
 - Evtl. zusätzlich 100.000 i.E. Vit. D i.m.
 - Bereits nach der ersten Infusion spürt der Patient eine Wirkung, je früher die Therapie einsetzt um so besser
 - Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31;(1):CD000980.
 - Abioye AI, Bromage S, Fawzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. BMJ Glob Health. 2021 Jan;6(1):e003176. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003176. PMID: 33472840; PMCID: PMC7818810
 - Aschauer S, Gouya G, et al. Effect of systemic high dose vitamin C therapy on forearm blood flow reactivity during endotoxemia in healthy human subjects. Vascul Pharmacol. 2014 Apr;61(1):25-9. doi: 10.1016/j.vph.2014.01.007



Allergie und Vitamin C

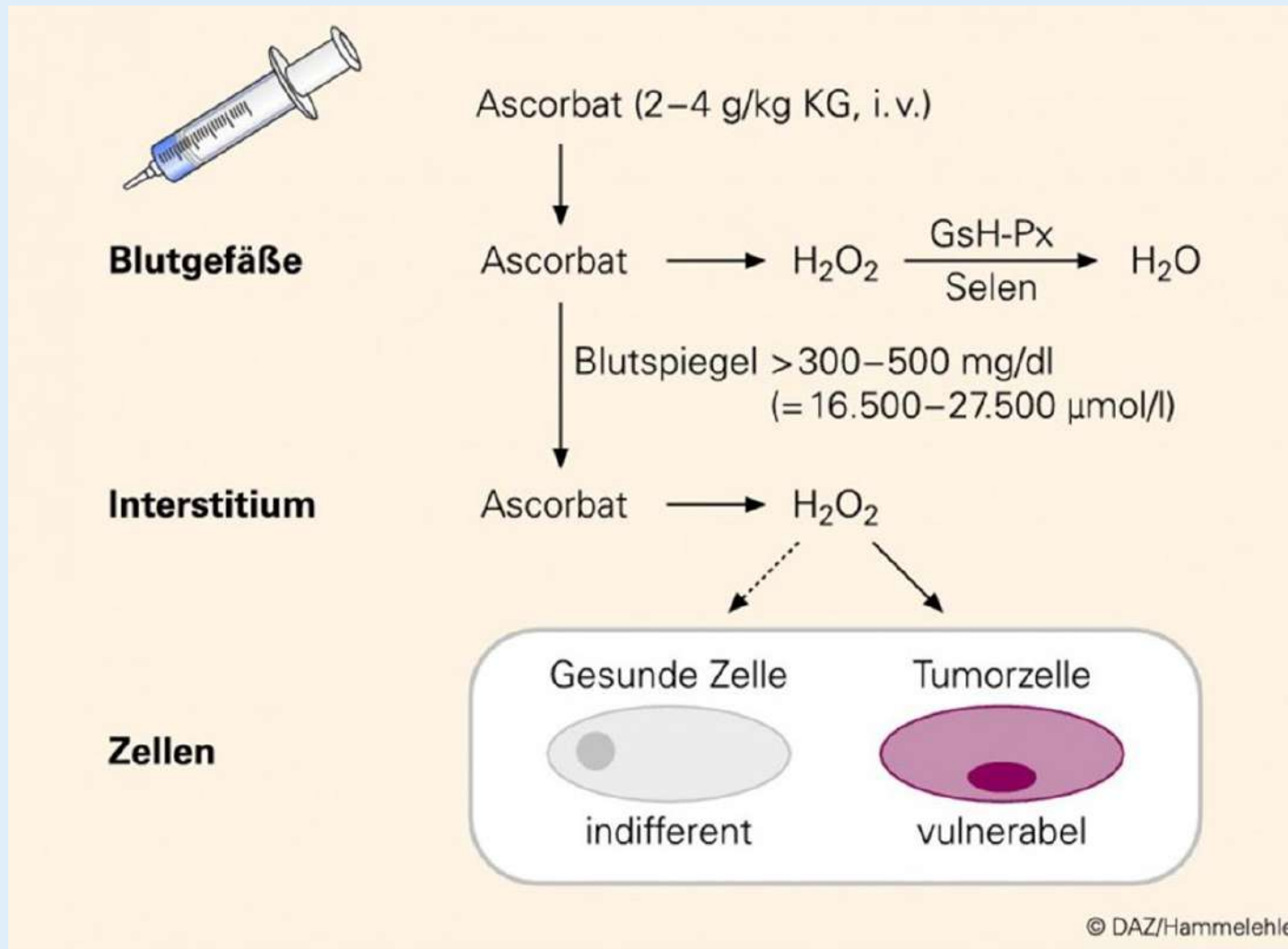


- Johnston CS, Martin LJ, Cai X. Antihistamine effect of supplemental ascorbic acid and neutrophil chemotaxis. *J Am Coll Nutr.* 1992 Apr;11(2):172-6.
- Johnston CS et al. Vitamin C depletion is associated with alterations in blood histamine and plasma free carnitine in adults. *J Am Coll Nutr.* 1996 Dec;15(6):586-91.
- Jarisch R, et al. Impact of oral vitamin C on histamine levels and seasickness. *J Vestib Res.* 2014;24(4):281-8.
- Johnston CS, et al. Antihistamine effect of supplemental ascorbic acid and neutrophil chemotaxis. *J Am Coll Nutr.* 1992 Apr;11(2):172-6. PMID: 1578094.
- Johnston CS, Solomon RE, Corte C. Vitamin C depletion is associated with alterations in blood histamine and plasma free carnitine in adults. *J Am Coll Nutr.* 1996 Dec;15(6):586-91.
- Hemilä H. Vitamin C and common cold-induced asthma: a systematic review and statistical analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013 Nov 26;9(1):46. doi: 10.1186/1710-1492-9-46. PMID: 24279478; PMCID: PMC4018579.
- Clemetson CA. Histamine and ascorbic acid in human blood. *J Nutr.* 1980;110(4):662-668.
- Jarisch R et al. Impact of oral vitamin C on histamine levels and seasickness. *J Vestib Res.* 2014;24(4):281-288
- Clemetson CA. Elevated blood histamine caused by vaccinations and Vitamin C deficiency may mimic the shaken baby syndrome. *Med Hypotheses.* 2004;62(4):533-536
- Bates CJ, et al.. The effect of vitamin C supplementation on lactating women in Keneba, a West African rural community. *Int J Vitam Nutr Res.* 1983;53(1):68-76.
- Hagel AF, et al. Intravenous infusion of ascorbic acid decreases serum histamine concentrations in patients with allergic and non-allergic diseases. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2013;386(9):789-793



Selektiver zytotoxischer Effekt von Vitamin C i.v.

Gröber U. Vitamin C in complementary oncology– Update 2009. Med Monatsschr Pharm 2009; 37: 263–267

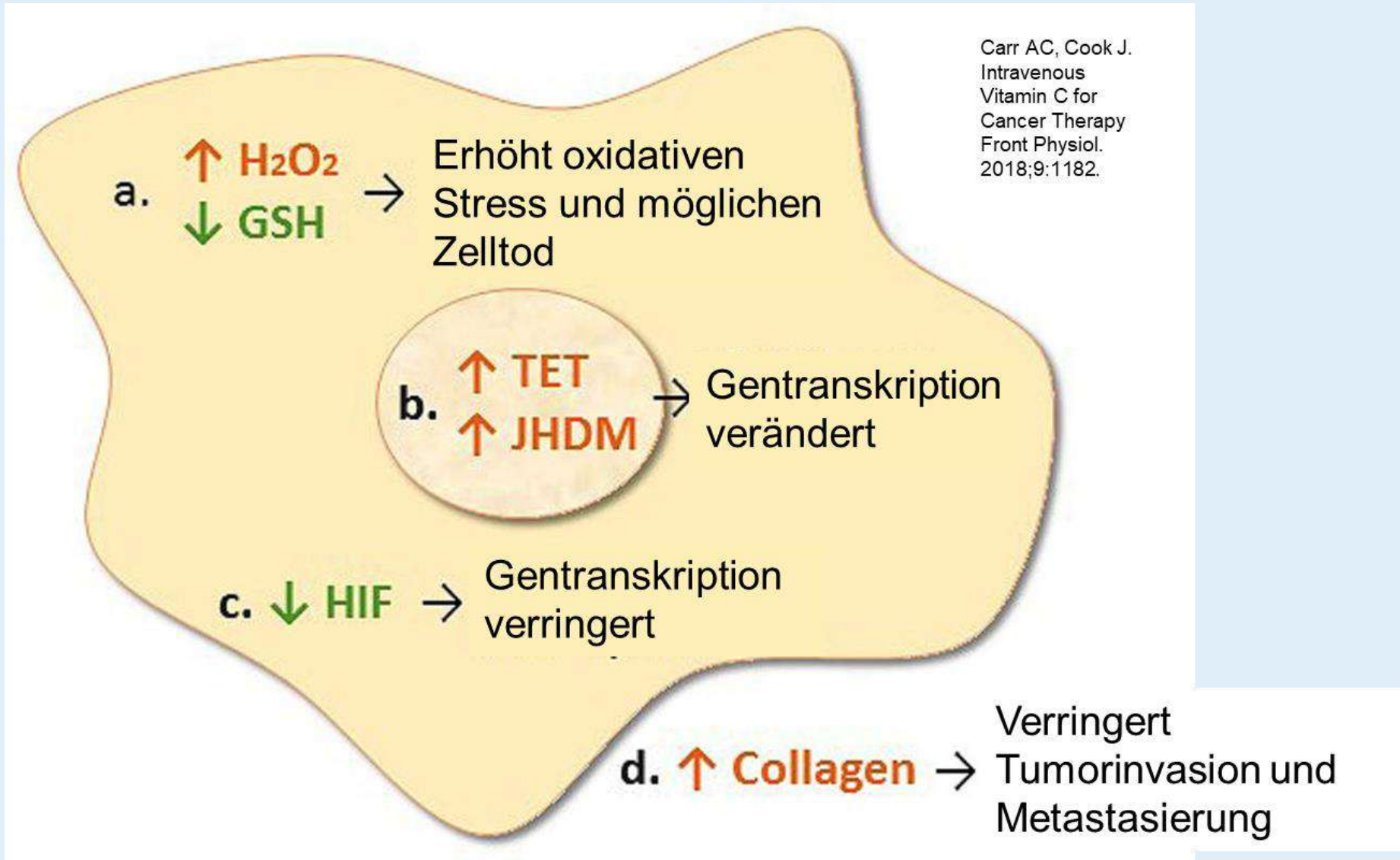


Hoch dosiertes Vitamin C = pro oxidativ

- **Kurz zusammengefasster Wirkmechanismus:**
Tumorzellen haben pervertierten mitochondrialen Energiestoffwechsel, der anstatt SUPEROXID (O_2^{*-}) v.a. NITROXID (NO^*) Radikale und intrazelluläres iNO produziert.
 - iNO hat sich in vielfältigster Weise als Krebs-Induktor/Mediator/Modulator usw erwiesen
 - Curr Cancer Drug Targets. 2005 Mar;5(2):103-15. NO news is not necessarily good news in cancer. Ekmekcioglu S, et al
 - Nitric Oxide. 2008 Sep;19(2):192-8. Nitric oxide--a novel therapeutic for cancer. Coulter JA et al
 - Nitric Oxide. 2008 Sep;19(2):205-16. Solid tumor physiology and hypoxia-induced chemo/radio-resistance: novel strategy for cancer therapy: nitric oxide donor as a therapeutic enhancer. Yasuda H
- Bei kritisch kranken Patienten sollte sich die Forschung künftig auf die Verwendung von kurzfristig hochdosiertem intravenösem Vitamin C als Wiederbelebungsmedikament konzentrieren und damit so früh wie möglich in die Oxidationsmittelkaskade einzugreifen, um die Makrozirkulation und die Mikrozirkulation zu optimieren und die Zellschädigung zu begrenzen.
 - Crit Care. 2014 Aug 6;18(4):460. Vitamin C revisited. Oudemans-van Straaten HM, et al



Wirkmechanismen von intravenösem Vitamin C in Krebszellen.



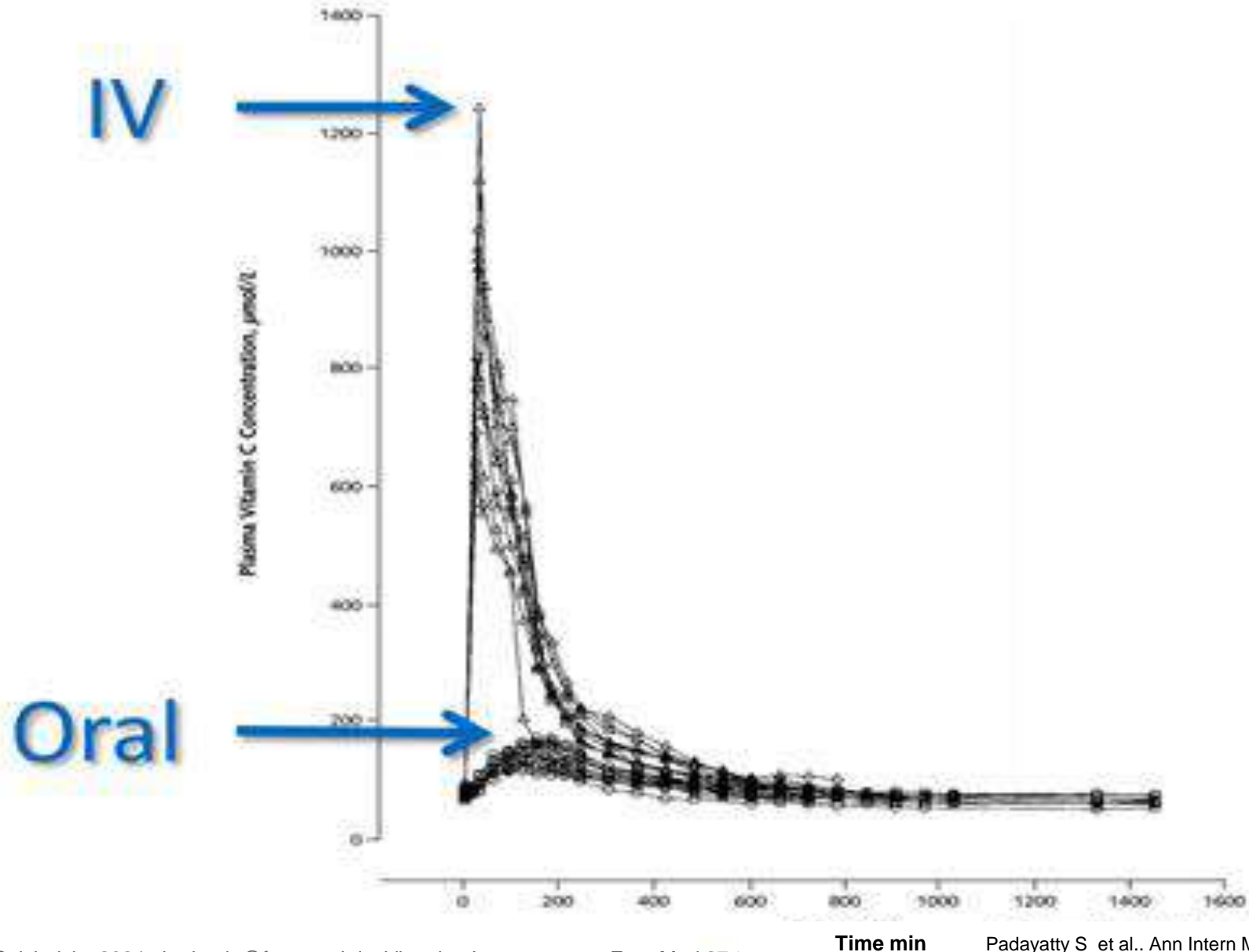
Im Tumorgewebe AUGMENTIERT Ascorbin-Säure die Wirkung der Chemotherapie

- Hochdosiertes Vitamin C
 - In mmol/l Konzentrationen wie es nur durch Infusionen ab 15g i.v. erreicht werden können
- Wirkt “paradox oxidativ” – nur in Tumorzellen, und führt **nur in Tumorzellen** zur Bildung von H₂O₂,
 - welches mit dem Tumoreigenen NO* zu Peroxinitrit reagiert – dieses Peroxinitrit wirkt stark Tumortoxisch
 - Free Radic Biol Med. 2009 Jul 1;47(1):32-40. Pharmacologic concentrations of ascorbate are achieved by parenteral administration and exhibit antitumoral effects. Verrax J et al
 - J Biophys. 2012;2012:921653.. Redox regulation of calcium signaling in cancer cells by ascorbic Acid involving the mitochondrial electron transport chain. Martinovich GG et al
 - Curr Drug Targets. 2012 Dec 1;13(14):1757-71. Ascorbic Acid in cancer chemoprevention: translational perspectives and efficacy. Ullah MF, Bhat SH
- Vitamin C HD kann vorteilhafte Wirkungen auf den Knochen ausüben
 - Curr Drug Targets. 2018;19(5):439-450. Vitamin C and Bone Health: Evidence from Cell, Animal and Human Studies. Chin KY et al



Oral versus IVC

Nur die intravenöse Verabreichung von Vitamin C führt zu hohen Plasma- und

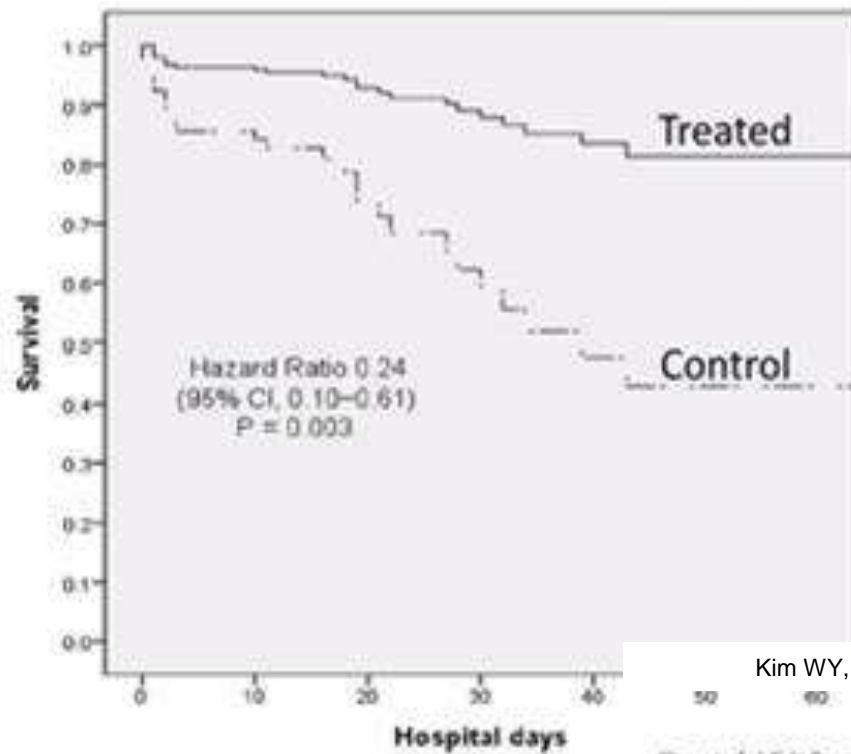


IVC und Sepsis Mortalität

Eine kombinierte Therapie mit Vitamin C, Hydrocortison und Thiamin kann Patienten mit schwerer Lungenentzündung zugute kommen.

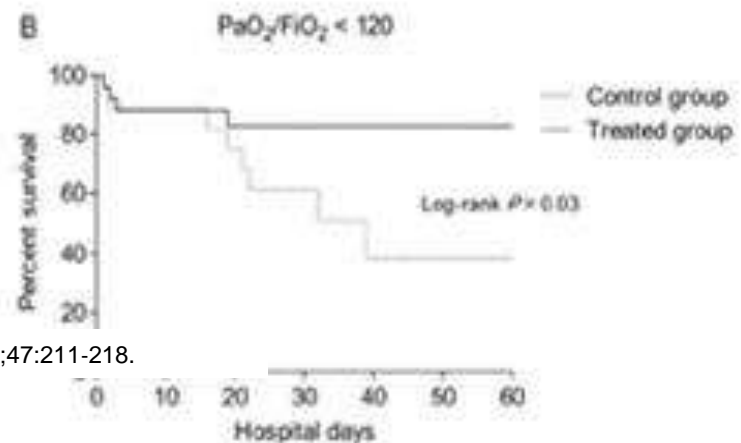
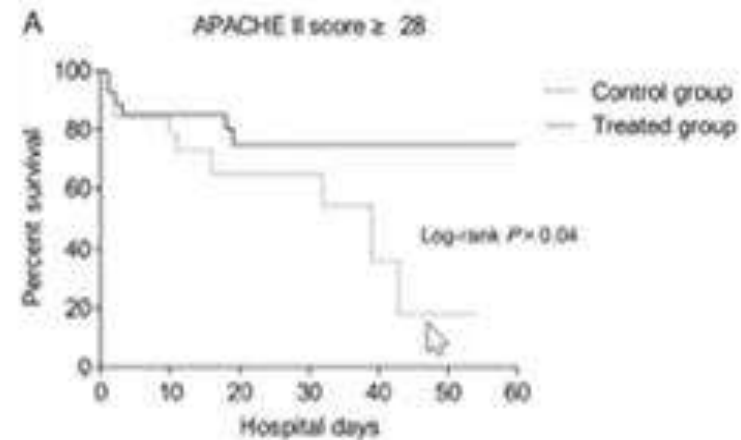
Patients: 72 with severe pneumonia

Vitamin C: 6 g/d (+ HC, thiamine)

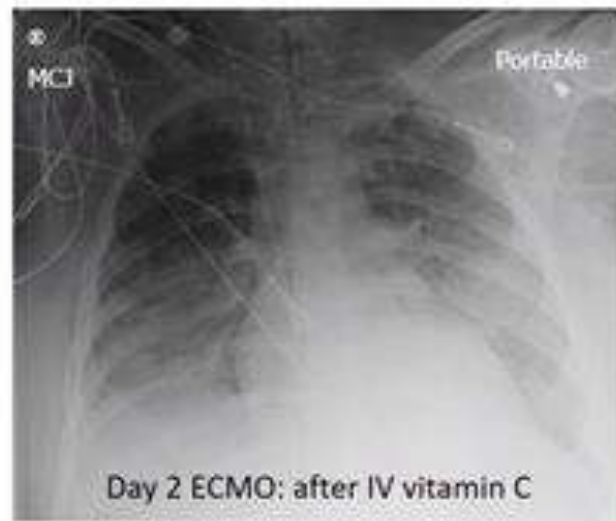
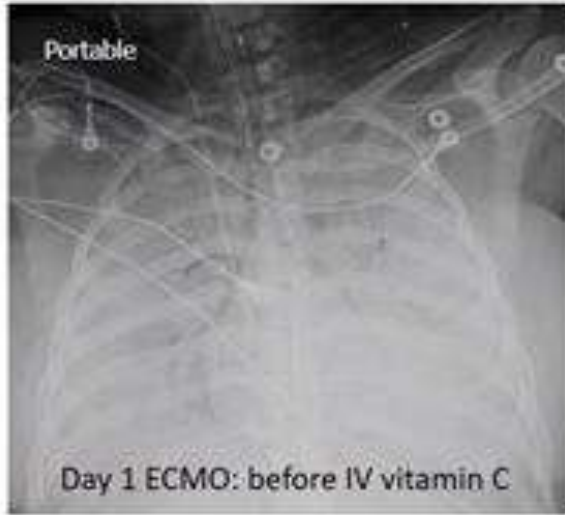


Kim WY, et al. J Crit Care. 2018;47:211-218.

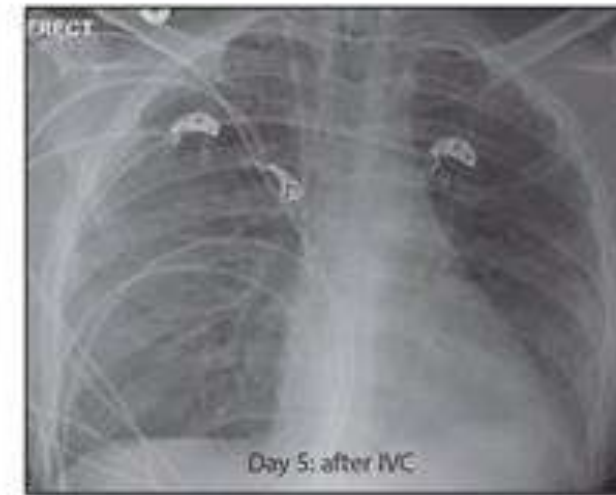
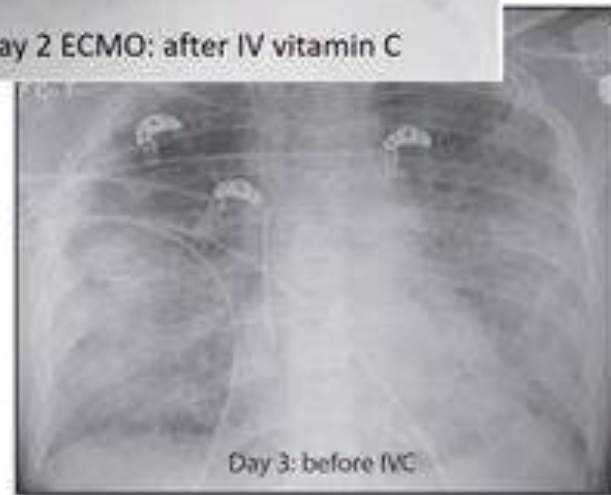
Kim et al, J Crit Care, 2018.



IVC und akute Pneumonie und ARDS



Fowler Iii et al
World J Crit Care Med.
2017;6(1):85-90



Bharara A, et al
Case Rep Crit Care.
2016;2016:8560871.

„Intravenöses Vitamin C, das 96 Stunden lang alle 6 Stunden mit 50 mg pro Kilogramm Körpergewicht infundiert wurde, wurde als Hilfsmittel in die Versorgung dieses Patienten aufgenommen.“



Fazit

- Diese neuen Ergebnisse unterstützen eine mögliche Bedeutung von hochdosiertem Vitamin C als adjuvante Therapie des septischen Schocks.
 - Mehr als 20 große RCTs werden derzeit durchgeführt, um diese Daten zu belegen
 - IV-Megadose Natriumascorbat kehrte die pathophysiologischen und Verhaltensreaktionen auf Gram-negative Sepsis ohne nachteilige Nebenwirkungen um
 - Lankadeva YR, et al. Reversal of the Pathophysiological Responses to Gram-Negative Sepsis by Megadose Vitamin C. Crit Care Med. 2021 Feb 1;49(2):e179-e190. doi: 10.1097/CCM.0000000000004770.
 - Intravenöse hochdosierte VC können die Nephrotoxizität von Vancomycin signifikant verringern und die Dauer des Krankenhausaufenthalts verkürzen
 - He J, et al. High dose vitamin C significantly reduces the nephrotoxicity of vancomycin in critically ill patients. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2020 Apr;32(4):468-472.
- Die intravenöse Ascorbattherapie ist sicher, gut verträglich und hat im Vergleich zu den meisten Standardmitteln nur minimale Nebenwirkungen
 - Wie sowohl Fallstudien als auch frühe klinische Studien bestätigen.
 - Parrow NL, Leshin JA, Levine M. Parenteral ascorbate as a cancer therapeutic: a reassessment based on pharmacokinetics. Antioxid Redox Signal. 2013 Dec 10;19(17):2141-56. doi: 10.1089/ars.2013.5372. .



Erhöhter Bedarf

- Unter diesen Bedingungen sollten mindestens 500 bis 1.000 mg Vitamin C/Tag eingenommen werden.
- Bewährte Tagesdosen sind:
 - Bei erhöhtem Stress 1 bis 2 g,
 - bei Infekten 2 bis 3 g,
 - bei Diabetes mellitus 1,5 bis 2,5 g,
 - bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen 1 bis 2g,
 - bei Krebs 2 bis 4 g oder als Infusion mehr,
 - bei Rheuma 1 bis 2 g,
 - bei Allergien 1 g.
- In der täglichen Praxis sind Gaben von ca. 1.000 mg Vitamin C mit 200 IE Vitamin E zu empfehlen.



Quellen zu Covid-19

1. Carfi, A., Bernabei, R. and Landi, F. (2020) Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. JAMA 324(6):603-605 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768351>
2. NHS England (2020) After-care needs of inpatients recovering from COVID-19 www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/after-care-needs-of-inpatients-recovering-from-covid-19/
3. Murray, A., Gerada, C., Greenhalgh, T. (2020) We need a Nightingale model for rehab after covid-19 HSJ April 8 www.hsj.co.uk/commissioning/we-need-a-nightingale-model-for-rehab-after-covid-19-7027335.article
4. Public Health England (2020) COVID-19: long-term health effects www.gov.uk/government/publications/covid-19-long-term-health-effects/covid-19-long-term-health-effects
5. Patient-Led Research Team (2020) What Does COVID-19 Recovery Actually Look Like? An Analysis of the Prolonged COVID-19 Symptoms Survey <https://patientresearchcovid19.com>
6. COVID Symptom Study <https://covid.joinzoe.com/post/covid-long-term>
7. Royal College of General Practitioners (2020) General practice in the post Covid world Challenges and opportunities for general practice www.rcgp.org.uk/-/media/Files/News/2020/general-practice-post-covid-rcgp.ashx?la=en
8. Wade, D.T. (2020) Rehabilitation after COVID-19: an evidence-based approach. Clinical Medicine Vol 20, No 4
9. NICE Coronavirus - COVID 19 Scenario: Management of other medical conditions <https://cks.nice.org.uk/coronavirus-covid-19#!scenario:1> accessed August 2020
10. Hui DS, Joynt GM, Wong KT, et al. (2005) Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors Thorax 60(5):401-409.
11. Das KM et al. Follow up chest radiographic imaging in patients with MERS-CoV after recovery. Indian J Radiol Imaging 2017;27(3)342-349
12. Dasgupta, A., Kalha, A. and Kalra, S. (2020) Long term complications and rehabilitation of COVID-19 patients. The Journal of the Pakistan Medical Association, 70(5), pp.S131-S135.
13. Chan, K.S., Zheng, J.P., Mok, Y.W., Li, Y.M., Liu, Y.N., Chu, C.M. and Ip, M.S. (2003) SARS: prognosis, outcome and sequelae. Respirology, 8, pp.S36-S40.
14. Tansey, C.M., Louie, M., Loeb, M., Gold, W.L., Muller, M.P., de Jager, J., Cameron, J.I., Tomlinson, G., Mazzulli, T., Walmsley, S.L. and Rachlis, A.R. (2007) One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. Archives of internal medicine, 167(12), pp.1312-1320
15. Gardner, P.J. and Moallem, P. (2015) Psychological impact on SARS survivors: Critical review of the English language literature Canadian Psychology 56(1), p.123-5
16. Gordon, A., Goodman, C. Achterberg, W., Barker, R., Burns, E., Hanratty, B., Martin, F., Meyer, J., O'Neill, D., Schols, J., Spilsbury, K. (2020) Commentary: COVID in Care Homes—Challenges and Dilemmas in Healthcare Delivery Age and Ageing, 49:5. 701-705 <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa113>
17. Marra, A., Pandharipande, P.P., Girard, T.D., Patel, M.B., Hughes, C.G., Jackson, J.C., Thompson, J.L., Chandrasekhar, R., Ely, E.W. and Brummel, N.E. (2018) Co-occurrence of post-intensive care syndrome problems among 406 survivors of critical illness Critical Care Medicine 46(9), p.1393.



Fortbildung zum Immun-Experten 2024

FormMed Health Care GmbH

Medikamenteninteraktionen und Mikronährstoffe
NEM - Sehen aus wie Arzneimittel, sind aber keine



Unsere verschreibungspflichtigen Medikamente töten uns in großer Zahl

- Unsere verschreibungspflichtigen Medikamente sind die dritthäufigste Todesursache nach Herzerkrankungen und Krebs in den USA und in Europa

- Gøtzsche PC. Our prescription drugs kill us in large numbers. Pol Arch Med Wewn. 2014;124(11):628-34. doi: 10.20452/pamw.2503. Epub 2014 Oct 30
- Todesfälle aufgrund von Überdosierungen sind die häufigste Ursache für die Arzneimittel bedingte Mortalität in Sterbeurkundendaten
- Wysowski DK. Surveillance of prescription drug-related mortality using death certificate data. Drug Saf. 2007;30(6):533-40. doi: 10.2165/00002018-200730060-00007.

Ca. 25.000 bis 48.000 Todesfälle pro Jahr durch falsch eingenommene Arzneimittel oder Arzneimittel-Kombinationen

Ca. 30 % der Einweisungen ins Krankenhaus durch unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) oder eine -wechselwirkungen

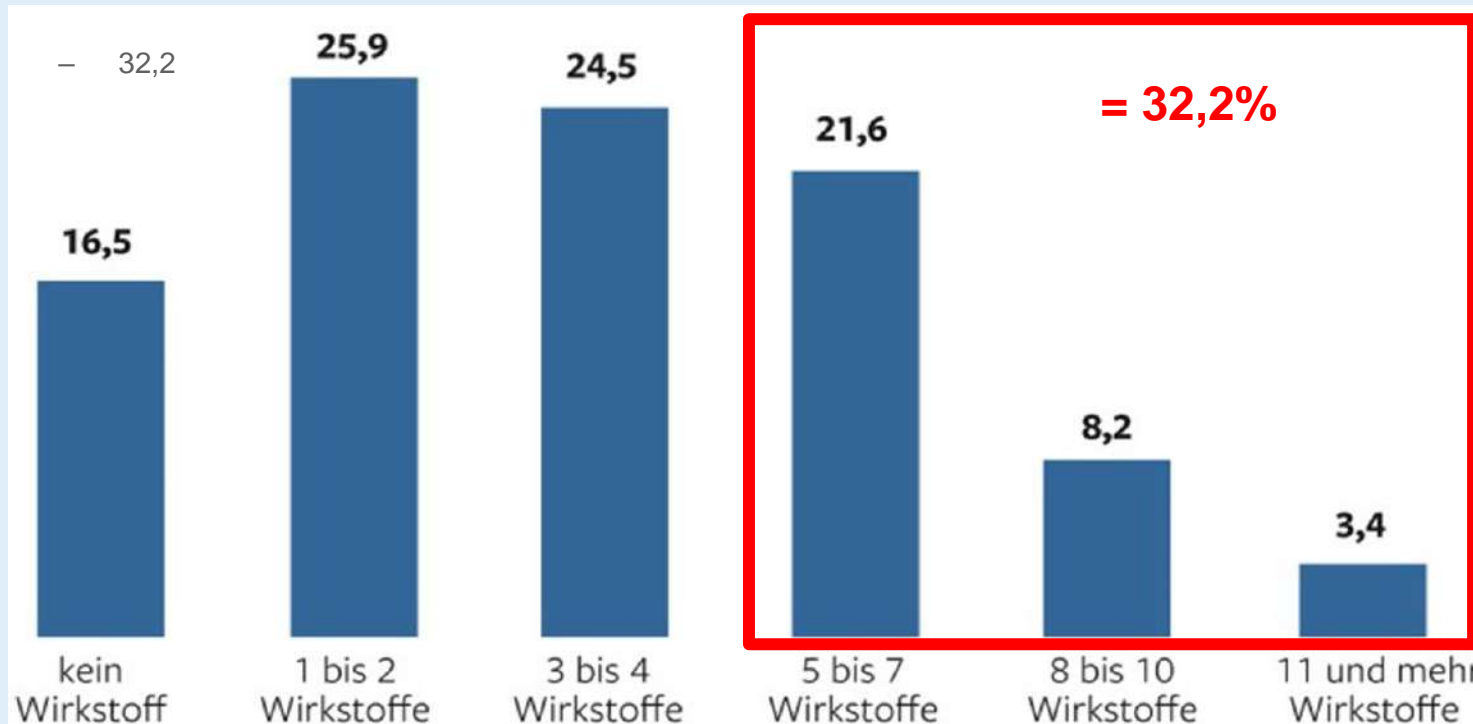
Durch konsequente Beachtung der dokumentierten Fälle von UAW könnten ca. 10.000 Todesfälle und ca. 250.000 Fälle von schweren Nebenwirkungen vermieden werden

→ Einsparpotenzial für Volkswirtschaft: 3 Mrd. € pro Jahr

Quelle gelbe Liste

Arzneimittelwechselwirkungen bei Polypharmakotherapie

- Aus der Multimorbidität resultiert häufig eine Polypharmazie gleichzeitige Verordnung von ≥ 5 verschiedenen Arzneimittel/d
- Die Multimedikation stellt im Allgemeinen einen Risikofaktor für UAW dar,
 - die zu Krankenhausaufnahmen und sogar Todesfällen führen können
 - Ca. 5,3 % (0,16–15,5 %) aller Krankenhausaufnahmen sind UAW-assoziiert
 - 11% bei Pat. Mit Multimorbidität und PolypharmakaTherapie



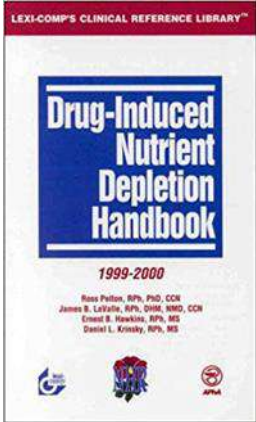
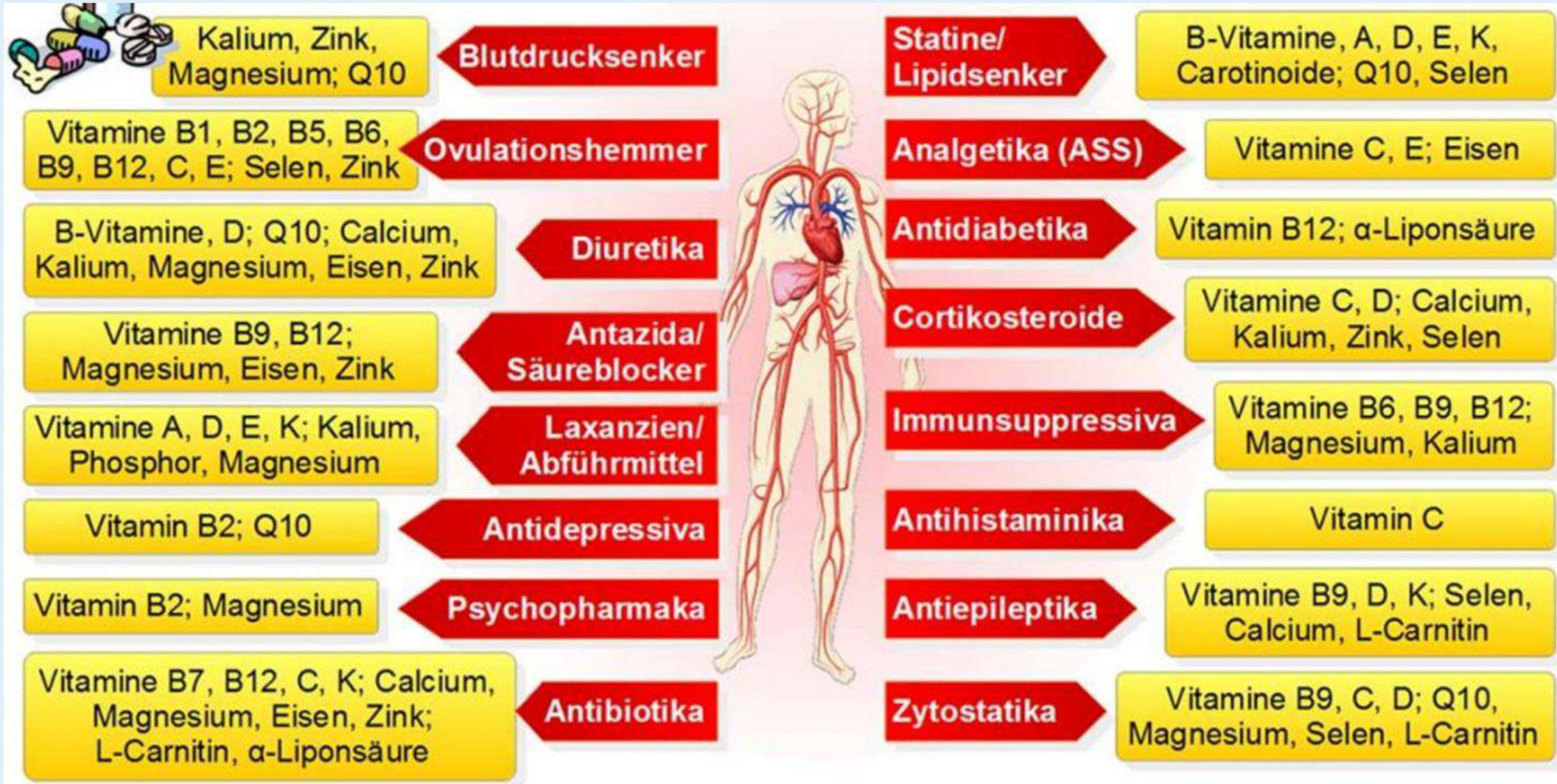
Multimedikation bei über 65-jährigen in % 2.Quartal 2012

Quelle: BARMER GEK Arzneimittelreport 2013

- Knopf H, Grams G: Bundesgesundheitsbl 2013; 56: 868-877.
- Thürmann PA: Polypharmazie. MMW Fortschr Med 2014; 156 (10): 56-63.
- Marengoni A, et al.: Eur J Intern Med 2014; 25: 843-846. Dechanont S, et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2014; 23: 489-497. Alhawassi TM, et al. Clin Interv Aging 2014; 9: 2079-2086.
- Weiler S et al. Swiss Medical Forum 2015; 15: 152-156.



Rund 30% der über 50-jährigen nimmt regelmäßig 4-5 Medikamente ein

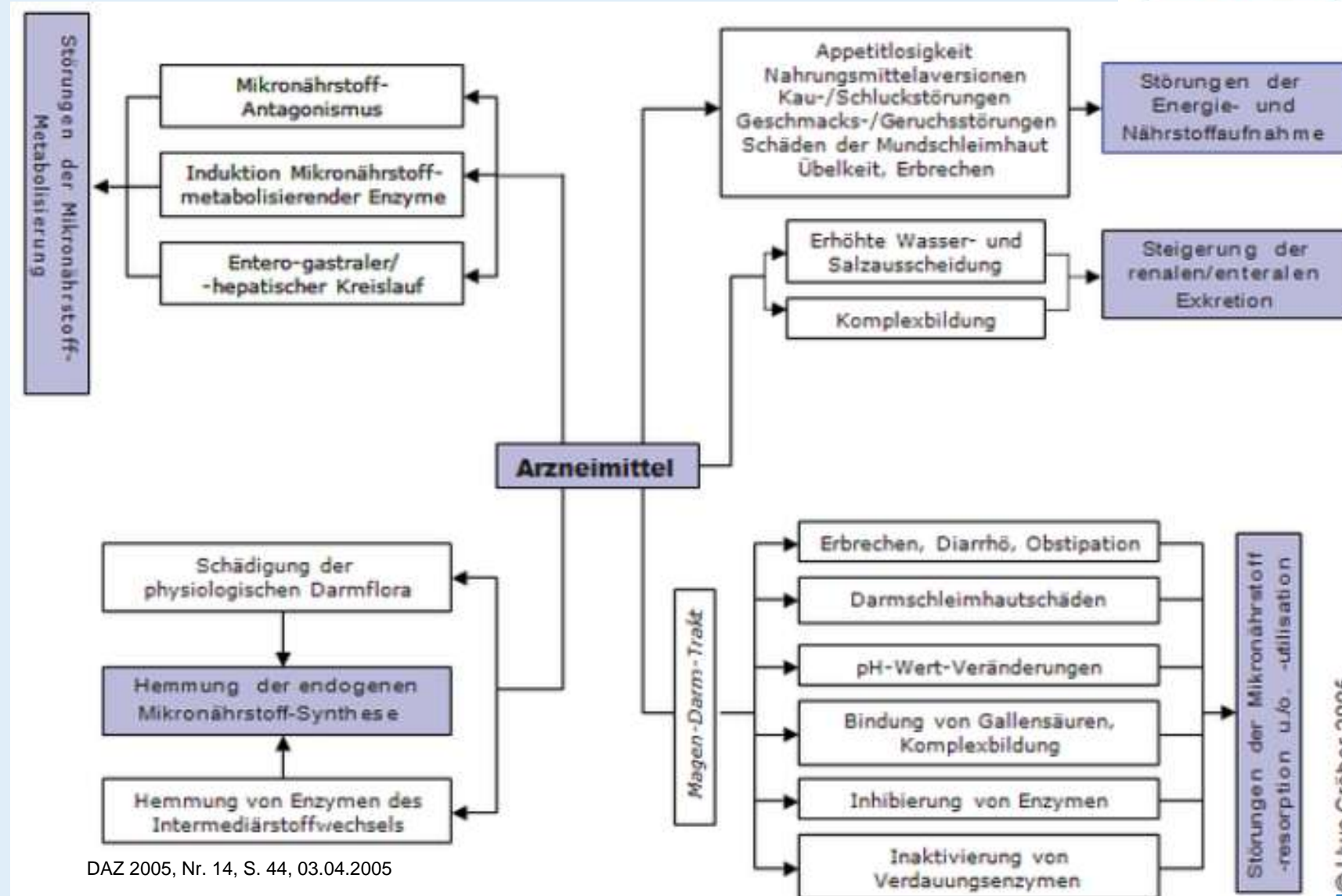


Wie Arzneimittel den Mikronährstoffhaushalt stören



DR. MED. RAINER SPICHALSKY
FACHARZT FÜR ALLGEMEINMEDIZIN

- Pharmakokinetische Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Mikronährstoffen zeigen sich u. a. bei ihrer Resorption, Biotransformation und Elimination.
 - Die meisten pharmakokinetischen Wechselwirkungen ereignen sich im Magen-Darm-Trakt.



DAZ 2005, Nr. 14, S. 44, 03.04.2005

Steigerung der Bioverfügbarkeit durch Kombination mit Grapefruit

- Benzodiazepine:
 - Diazepam, Midazolam, Triazolam
- Calciumantagonisten:
 - alle, incl. Diltiazem und Verapamil
- CSE-Hemmer:
 - Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin
 - 240ml G.Saft → 1,9fache Erh.
- Immunsuppressiva:
 - Cyclosporin A, Tacrolimus, Sirolimus
- Antikonvulsiva:
 - Carbamazepin, Phenytoin, Primidon
- Psychopharmaka:
 - Pimozid, Quetiapin, Ziprasidon, Buspiron
- Lifestyle-Drugs:
 - Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil
- HIV-Virostatika:
 - praktisch alle
- Antihistaminika:
 - alle, insbesondere Terfenadin

Ob die Einnahme von Arzneimitteln zu Mikronährstoffdefiziten führt, hängt nicht nur vom pharmakologischen und toxikologischen Wirkprofil des Arzneistoffs ab, sondern auch von der Therapiedauer und vom Ernährungsstatus vor Therapiebeginn



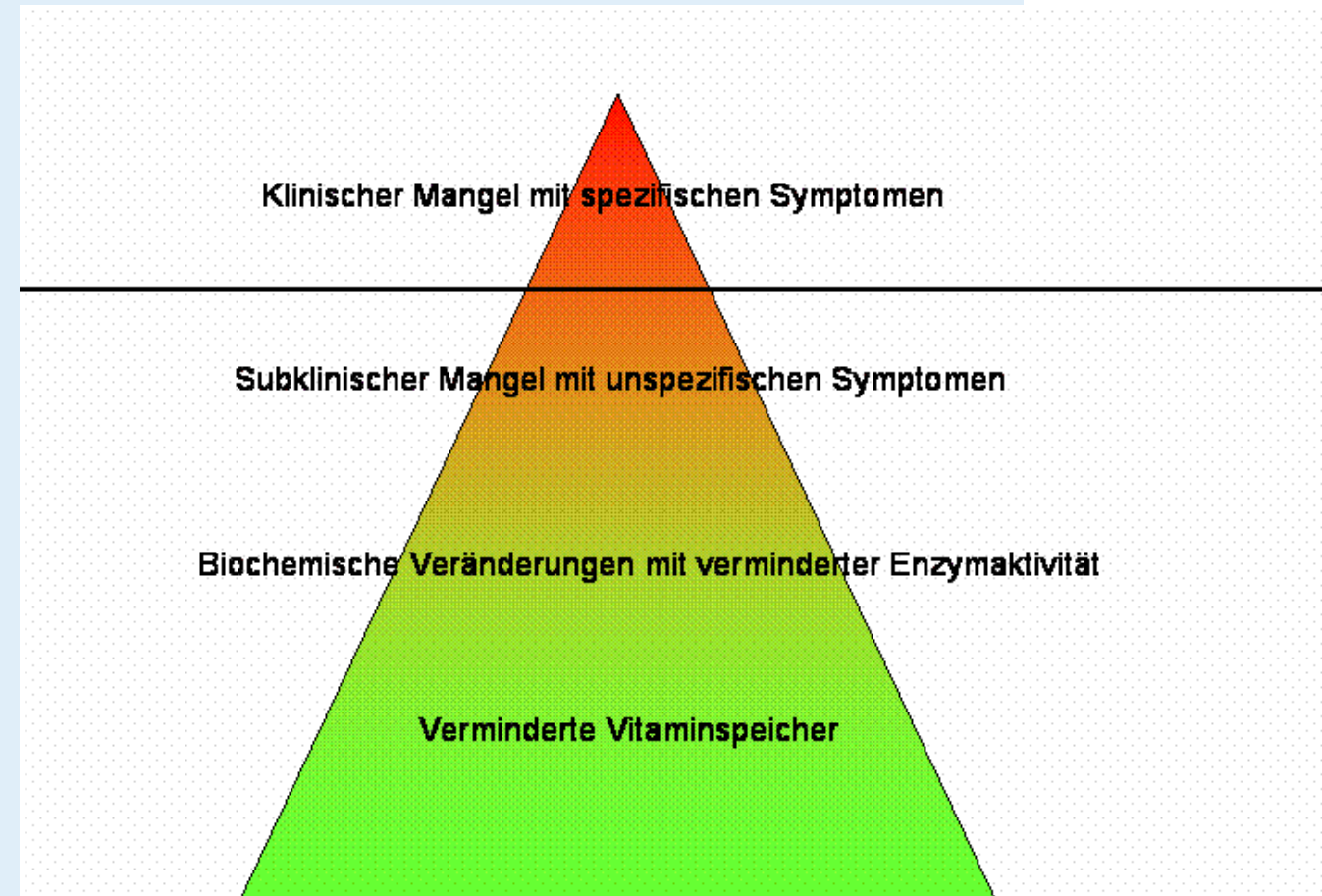
Fallbeispiel:

- Eine 65-jährige Patientin nimmt ein blutdrucksenkendes Medikament ein.
- Wegen Rückenschmerzen erhält sie vom Hausarzt Diclofenac
- Zusätzlich erhält sie ein sehr gering dosiertes Antidepressivum, zur Unterstützung der Schmerzlinderung
- Fünf Tage später klagt sie über extreme Müdigkeit, einen trockenen Mund und schwere Verstopfung.
- Rücken und Bein tun immer noch weh.
- Das Problem:
 - Diclofenac wird wie ihre anderen Medikamente auch über das Cytochrom P450 abgebaut.
 - Es entsteht ein Engpass, so dass die Medikamente nicht vollständig umgesetzt werden und die Schmerzen der Patientin nicht gelindert werden.
 - Zusätzlich häuft sich das Antidepressivum trotz der geringen Dosierung im Blut an und verursacht Mundtrockenheit, Müdigkeit und Verstopfung
 - Bei einem nicht geringen Teil von Patienten kommt erschwerend hinzu, dass die Aktivität des Cytochrom P450 erblich bedingt vermindert ist.



Fehlendes klinisches Bild bedeutet \neq ausreichende Mikronährstoffversorgung

- Latente Mangelzustände können bei größeren Belastungen rasch in einen klinisch manifesten Mangel übergehen, z.B.:
 - Grippaler Infekt
 - Physischer und/oder psychischer Stress
 - Medikation
 - Risikogruppen wie Kinder, Senioren, Sportler, Schwangere, Berufstätige
- Z.B. 25% Verminderung der zellulären Mg Versorgung
→ 50% Aktivitätsverringering der Mg abhängigen Enzymsysteme



Schwangerschaft

- Vorher geraucht - daher schlechter Nährstoffstatus
 - B6,B9,B12 Mangel (Homocystein)
 - Selen, Zink
 - Vitamin C und E
 - Betacarotin
 - 80 bis 90% der Schwangeren nehmen vor allem im ersten Trimenon (40-65%) Medikamente ein von denen nur 30% ärztlich verordnet sind
- **Folsäure** (Neuralrohrdefekte) **Supplementierung korreliert aber auch invers mit dem Auftreten ALL** (akut lymphoblastischen Leukämie = häufigste Krebserkrankung bei Kindern)



Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.)

- Pflanzliche Präparate (insbesondere Ginseng, *Rhodiola rosea*, *Ginkgo biloba*, Mariendistel) sind mit einem signifikanten Risiko für pharmakokinetische und pharmakodynamische Wechselwirkungen mit Psychopharmaka verbunden.
- Aufgrund der daraus resultierenden Komplikationen und Nebenwirkungen sollte jeder Entscheidung, ein pflanzliches Präparat aufzunehmen, eine detaillierte Sicherheitsanalyse mit Nutzen- und Risikobewertung vorausgehen
 - Analyse von 147 Fällen unerwünschter Ereignisse mit klinischem Bild
 - In 132 Fällen führte der Entzug des Pflanzenpräparats zu einer Abnahme der Schwere der gemeldeten Nebenwirkungen oder zu einer vollständigen Auflösung der beschriebenen Symptome.
 - Woron J, Siwek M. Unwanted effects of psychotropic drug interactions with medicinal products and diet supplements containing plant extracts. *Psychiatr Pol.* 2018 Dec 29;52(6):983-996. doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/80998.



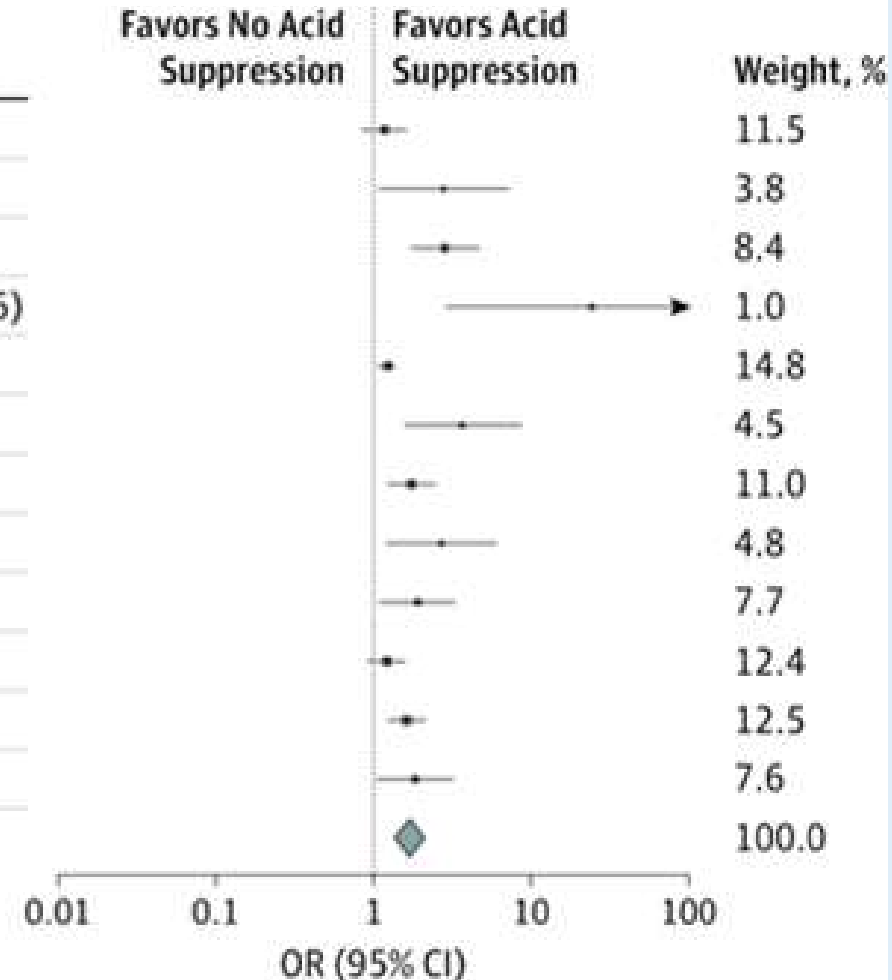
Antibiotika-induzierte Diarrhö (AAD)

- Assoziation der Besiedlung multiresistenter Mikroorganismen mit Säuresuppression

Study or Subgroup	log (OR)	SE	OR (95% CI)
Arcilla et al, 2017 ⁸	0.1579	0.1682	1.17 (0.84-1.63)
Ben-Ami et al, 2006 ³⁷	1.0296	0.4863	2.80 (1.08-7.26)
Cheng et al, 2016 ³⁹	1.0438	0.2570	2.84 (1.72-4.70)
Falk et al, 2000 ⁴⁰	3.1864	1.0825	24.20 (2.90-201.96)
Hamprecht et al, 2016 ⁴³	0.1989	0.0686	1.22 (1.07-1.40)
Huizinga et al, 2017 ⁹	1.3059	0.4391	3.69 (1.56-8.73)
Latour et al, 2019 ⁴⁵	0.5536	0.1810	1.74 (1.22-2.48)
McNeil et al, 2006 ⁴⁷	0.9933	0.4148	2.70 (1.20-6.09)
Reuland et al, 2016 ¹⁰	0.6419	0.2803	1.90 (1.10-3.29)
Søgaard et al, 2017 ⁵⁴	0.1906	0.1440	1.21 (0.91-1.60)
Tan et al, 2018 ⁵⁵	0.4886	0.1404	1.63 (1.24-2.15)
Wielders et al, 2017 ⁵⁷	0.6098	0.2867	1.84 (1.05-3.23)
Total (95% CI)			1.74 (1.40-2.16)

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.08$; $\chi^2 = 34.77$, $df = 11$ ($P < .001$); $I^2 = 68\%$

Test for overall effect: $z = 5.05$ ($P < .001$)

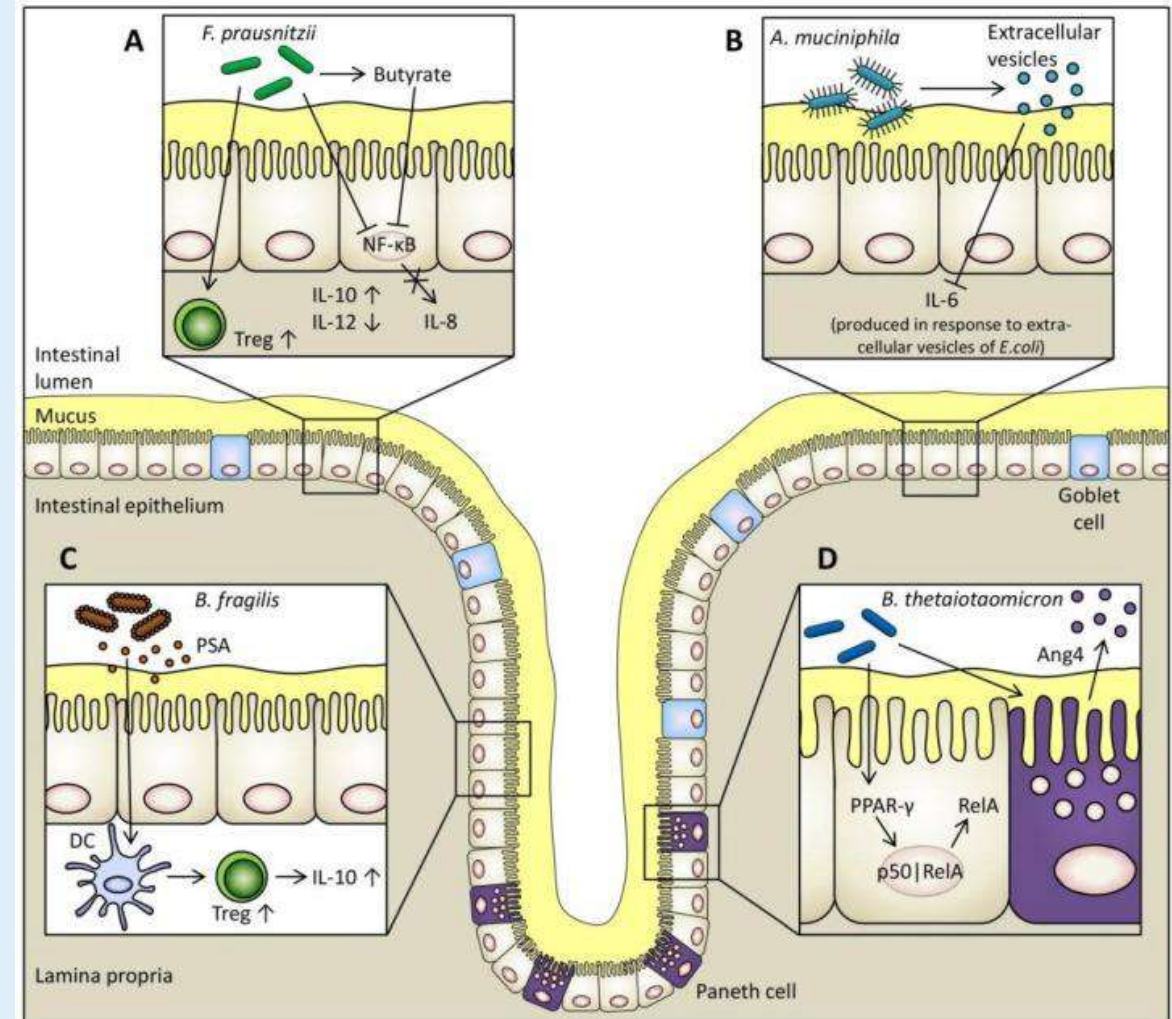


Probiotika und Darmprotektion



DR. MED. RAINER SPICHALSKY
HEIMMEDIZIN

- F. prausnitzii* blockiert die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B
- Von *A. muciniphila* produzierte extrazelluläre Vesikel blockieren die Produktion von proinfl. IL-6
- Ein Oberflächenmolekül von *B. fragilis*, Polysaccharid A (PSA), übt immunmodulatorische Funktionen innerhalb der GIT aus.
- B. thetaiotaomicron* bewirkt den PPAR- γ -abhängigen Kernexport wodurch die proinfl. Zytokinexp. abgeschwächt wird

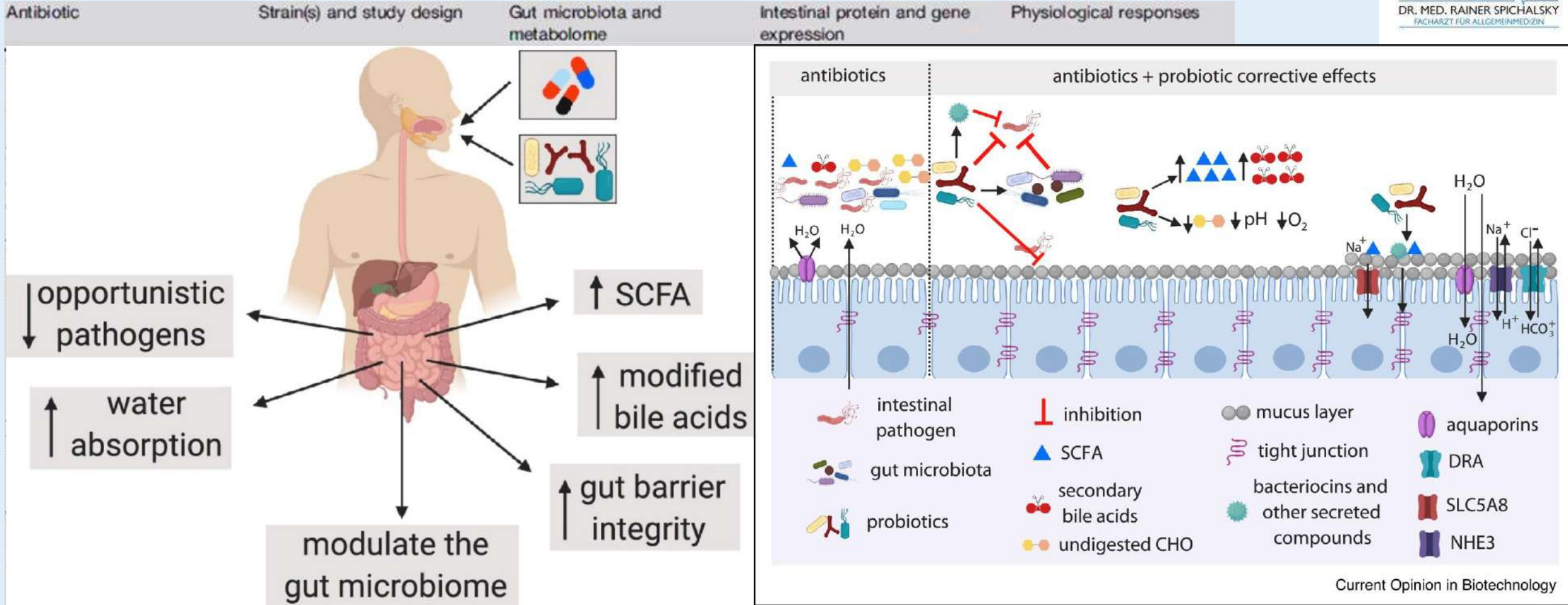


Maier E, Anderson RC, Roy NC. Understanding how commensal obligate anaerobic bacteria regulate immune functions in the large intestine. *Nutrients*. 2014;7(1):45-73.

Probiotische Prävention von AAD



DR. MED. RAINER SPICHALSKY
FACHARZT FÜR ALLGEMEINMEDIZIN



Current Opinion in Biotechnology

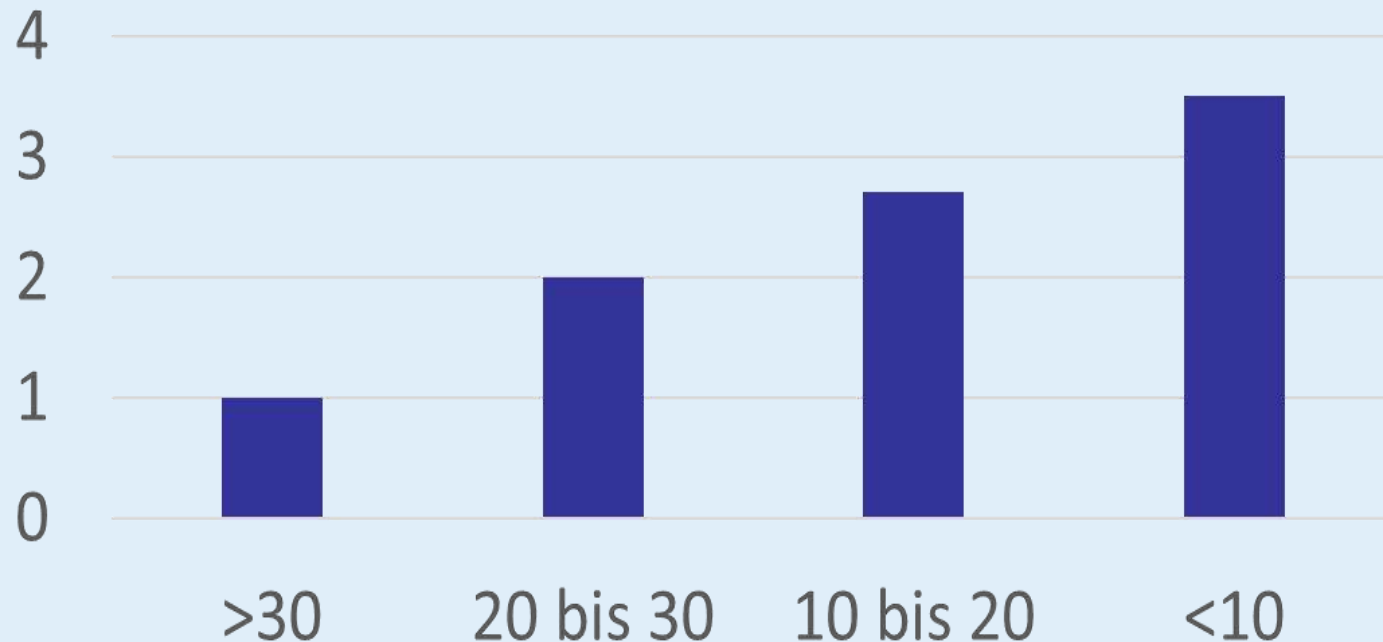
Antibiotic	Strain(s) and study design	Gut microbiota and metabolome	Intestinal protein and gene expression	Physiological responses
Metronidazole; <i>C. difficile</i> treatment	<i>L. plantarum</i> 299V; concurrent with antibiotics	Bacterial load; ↓ <i>Clostridiales</i> Non-significant reductions in SCFA	ND	Slight reduction in recurrence of clinical symptoms (small sample size)

Mekonnen SA, Merenstein D, Fraser CM, Marco ML. Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Curr Opin Biotechnol.* 2020;61:226-234. doi:10.1016/j.copbio.2020.01.005

Risiko für ältere Personen (>65J) innerhalb der nächsten 5 J. in ein Altersheim zu kommen in Abhängigkeit vom Vitamin D (Gröber 2013 S43)

Ob die Einnahme von Arzneimitteln zu Mikronährstoffdefiziten führt, hängt nicht nur vom pharmakologischen und toxikologischen Wirkprofil des Arzneistoffs ab, sondern auch von der Therapiedauer und vom Ernährungsstatus vor Therapiebeginn

Relatives Risiko





UV-B-Strahlung
290-315 nm
UV-Index > 3

Vitamin D
Cholecalciferol
HWZ- 24 h

Nahrung/
Nahrungsergänzung

Vitamin-D-Stoffwechsel in Gewebe/Zellen

Brust, Darm, Haut, Gehirn,
Eierstock, Prostata usw.

25 Hydroxylase

25(OH)D = Calcidiol

1- α Hydroxylase

1,25(OH)2D = Calcitriol

Prävention und Therapie

Atemwegserkrankungen (z.B. Covid-19, Grippe, Asthma),
Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z.B. Bluthochdruck,
Herzinsuffizienz, PAVK), Diabetes, Krebs,
Autoimmunerkrankungen, Gebrechlichkeit

autokriner/parokriner Wirkpfad

Vitamin-D-Stoffwechsel über Leber und Niere



25 Hydroxylase

25(OH)D = Calcidiol
HWZ- 3 Wochen

freies 25(OH)D ohne VDBP

Knochenaufbau und
Erhalt



verbesserte
Kalziumaufnahme
im Darm



1- α Hydroxylase

1,25(OH)2D = Calcitriol
HWZ- 2 h

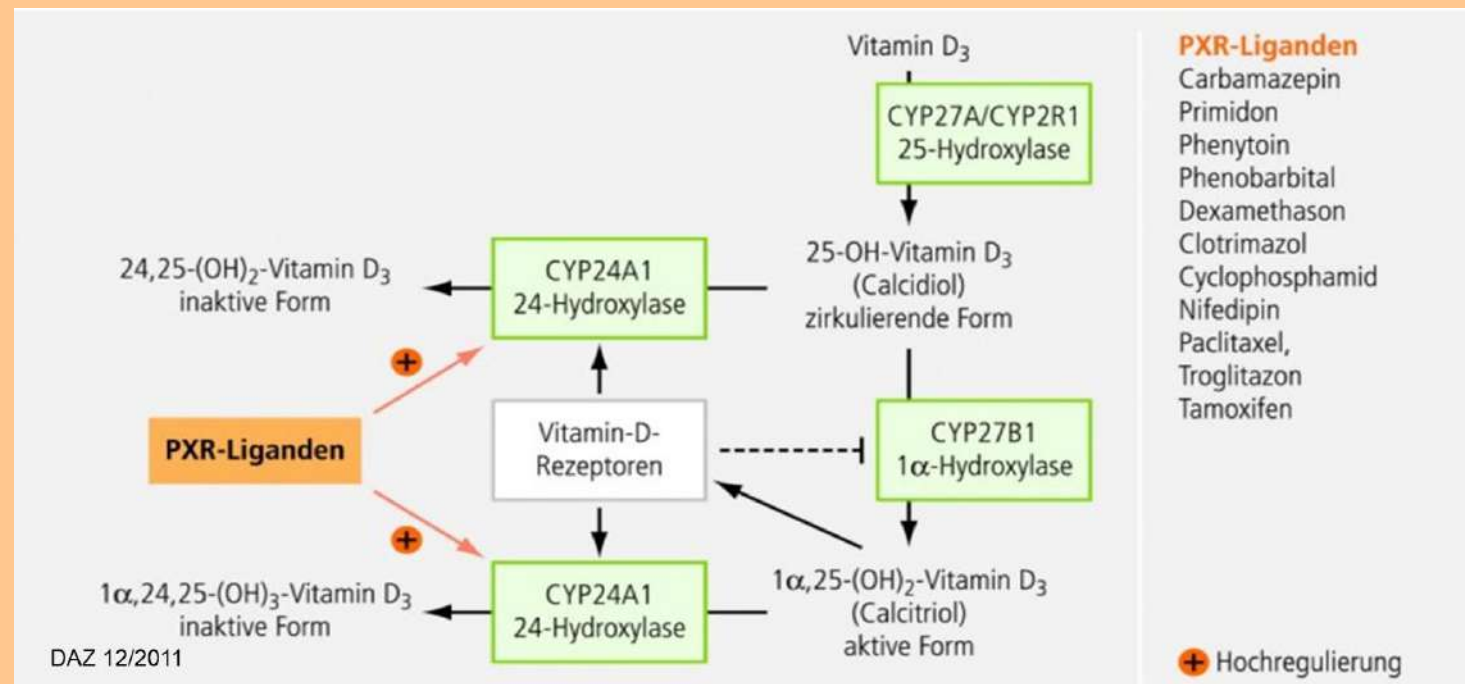
endokriner Wirkpfad



Das Potenzial für Arzneimittel-Vitamin-D-WW wird selten beachtet

- Potenzielle Vitamin-D-Vitamin-Wechselwirkungen, insbesondere für Arzneimittel, die durch Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert werden
- Gesundheitsdienstleister sollten sich des Potentials für Arzneimittel-Vitamin-D-Wechselwirkungen bewusst sein.

- Nutr Clin Pract. 2013 Apr;28(2):194-208. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. Robien K
- Healan-Greenberg C, et al. A human immunodeficiency virus protease inhibitor is a novel functional inhibitor of human pregnane X receptor. Drug Metab Dispos. 2008 Mar;36(3):500-7



Entwicklung der Vitamin-D-Toxizität aufgrund einer Überkorrektur des weltweiten Vitamin-D-Mangels

- Diese Überprüfung basiert auf einer Pubmed-Suche nach Artikeln, die zwischen 1936 und 2018 veröffentlicht wurden und Fälle von Vitamin-D-Toxizität beschreiben
- Dreizehn Artikel aufgenommen, die Intoxikation war stark
- Galior K, et al. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients*. 2018 Jul 24;10(8):953. doi: 10.3390/nu10080953.

Autor, Jahr (Referenz)	Land	Angegebene Dosis	Tatsächlich erhaltene Dosis	Anzahl der betroffenen Pat
Koutkia <i>et al.</i> , 2001 27	UNS	2000 IE	156 000–2,6 Mio. IE Tag ⁻¹	1 Erwachsener
Klontz <i>et al.</i> , 2007 28	UNS	400 IE	188 000	1 Erwachsener +3 Kinder
Kaptein <i>et al.</i> , 2010 34	Niederlande	150 IE	15 000–150 000 IE	2 Erwachsene
Lowe <i>et al.</i> , 2011 35	Dominikanische Republik	600 000 IE/5 ml	900 000–1 Mio. IE	9 Erwachsene
Araki <i>et al.</i> , 2011 21	UNS	1600 IE	186 000 IE	2 Erwachsene
Granado-Lorencio <i>et al.</i> , 2012 41	Ecuador	Nicht angegebene Ampulle Tag ⁻¹ für 4 Wochen	600 000 IE/Durchstechflasche	1 Erwachsener
Kara <i>et al.</i> , 2014 31	Truthahn	2000 IE/5 ml	800 000 IE	7 Kinder
Bell <i>et al.</i> , 2013 42	Australien	300 IE Tag ⁻¹	300 000 IE	1 Erwachsener
Anik <i>et al.</i> , 2013 32	Truthahn	10 IE ml ⁻¹	Unbekannt	3 Kinder
Benemei <i>et al.</i> , 2013 29	Italien	600 IE	52 800 IE	3 Erwachsene
Marins <i>et al.</i> , 2014 43	Brasilien	2000 Tag ⁻¹	4 M IE Tag ⁻¹	1 Erwachsener
Ketha <i>et al.</i> , 2015 30	UNS	2000 IE/Tropfen	6000 IE/Tropfen	1 Kind
Zighorn <i>et al.</i> , 2016 37	Niederlande		78× angegebene Dosis	1 Erwachsener
Guerra <i>et al.</i> , 2016 36	Brasilien	2000 IE	Unbekannt	1 Erwachsener

Taylor PN, Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Jun;84(6):1121-1127. doi: 10.1111/bcp.13573. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29498758; PMCID: PMC5980613.



AM Wechselwirkung mit B-Vitaminen

Medikament	Vitamin B ₁ (Thiamin)	Vitamin B ₆ (Pyridoxin)	Folsäure (Vitamin B ₉)	Biotin (Vitamin B ₇ Vitamin H)	Vitamin B ₁₂ (Cobal- amine)
Antazida, H ₂ -Blocker		✓	✓		✓
Antibiotika				✓	
Antiepileptika		✓	✓	✓	
Azathioprin			✓		✓
Furosemid	✓		✓		
H ₂ -Blocker					
Levodopa		✓			✓
Metformin			✓	✓	✓
Methotrexat			✓		
Neuroleptika	✓				
NRTI/Virustatika	✓	✓			✓
Orale Kontrazeptiva	✓	✓	✓		✓
PPI					✓
SSRI			✓		
Trimethoprim			✓		



f) Medikamente: z.B. Langzeittherapie mit PPI, Metformin



Zinkmangel: Ursache Medikamente

Sie können dafür verantwortlich sein, dass zu wenig Zink bei uns im Körper ankommt oder wir das Spurenelement vermehrt ausscheiden

- entwässernde Medikamente (Diuretika)
- ACE Hemmer
- Abführmittel,
- Cortison,
- spezielle Rheuma-Medikamente (z. B. Penicillamin)
- sowie bestimmte Antibiotika (sog. Fluorchinolone).

Durch bestimmte Erkrankungen steigt das Risiko für einen Zinkmangel

- Diabetes
- Chronische Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts, der Nieren, der Leber oder der Haut



B-Vitamine spielen eine Rolle bei der Prävention von CIPN

Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy.

- Die Humanstudien variierten unter Verwendung eines Vitamin B-Komplexes, nur Vitamin B12 und Vitamin B6.
 - 105 Zeitschriftenartikel wurden ausgewertet und neun Manuskripte beigelegt.
 - Curr Oncol Rep. 2017 Oct 5;19(12):76. B Vitamin Complex and Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Schloss J, Colosimo M.
- Beweise aus der Humanforschung zeigen deutlich, dass ein erheblicher Teil der Bevölkerung der Industrieländer an Defiziten oder Unzulänglichkeiten bei den B Vitaminen leidet
 - Dosen, die weit über den aktuellen Regierungsempfehlungen liegen, wären ein vernünftiger Ansatz zur Erhaltung der Gesundheit des Gehirns.
 - Nutrients. 2016 Jan 27;8(2):68. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy--A Review. Kennedy DO.
- Inverse Korrelation zwischen DN und dem Plasmaspiegel von B12 gefunden
 - Höhere Dosen von Metformin und männliches Geschlecht waren Faktoren, die mit niedrigeren Vitamin B12-Spiegeln zusammenhängen.
 - Alvarez M, et al. . Vitamin B12 deficiency and diabetic neuropathy in patients taking metformin: a cross-sectional study. Endocr Connect. 2019 Oct 1;8(10):1324-1329. doi: 10.1530/EC-19-0382.



Metformininduzierte Störungen der Vitamin B12-Resorption

Mechanismus

- Metformin verringert die intestinale Verfügbarkeit der zur Absorption von Vitamin B12 notwendigen freien Kalziumionen und antagonisiert damit die Kalzium-abhängige Rezeptor-vermittelte Endozytose des Intrinsic-Factor-Vitamin B12-Komplexes im terminalen Ileum.

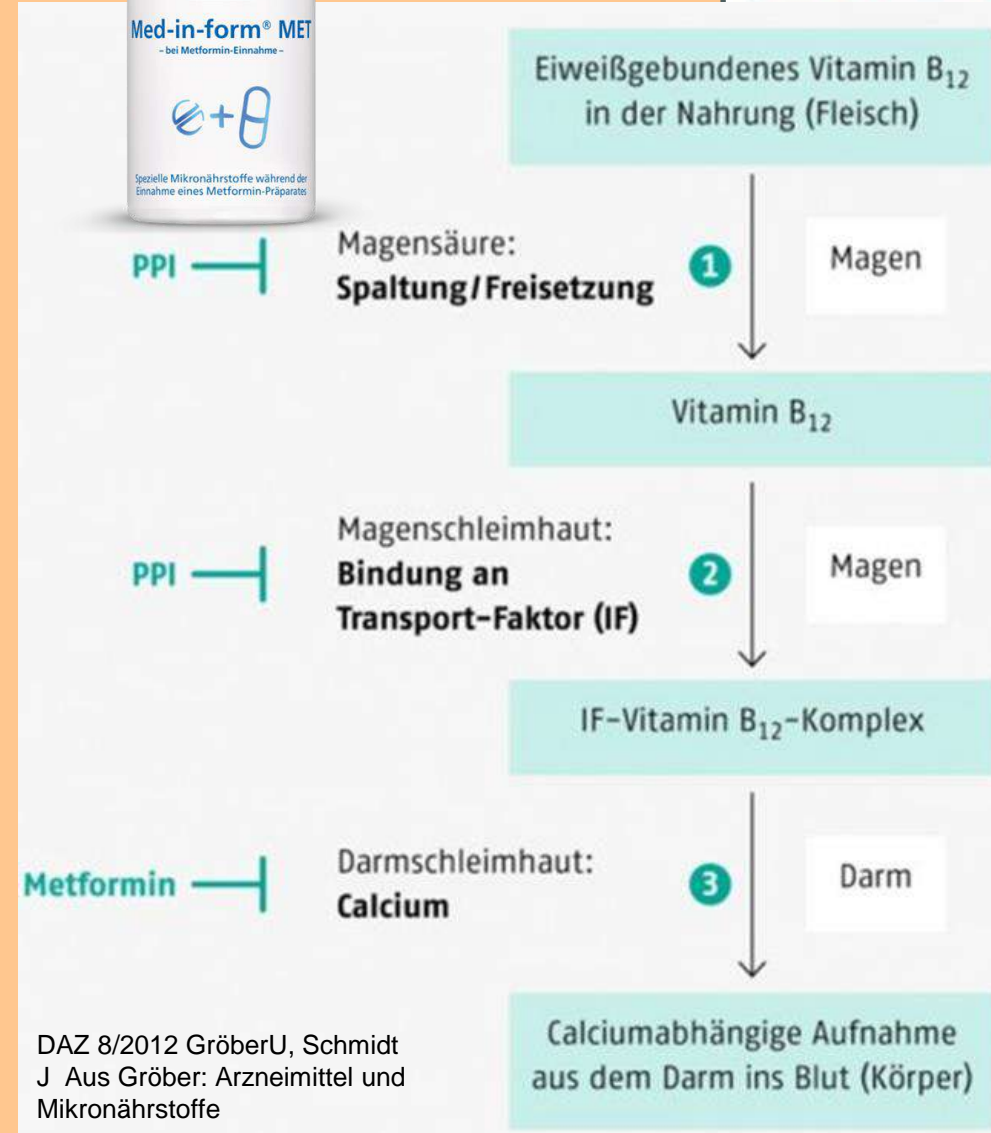
Folgen

- Abfall der Vitamin B12-Serumspiegel (Mangel: < 300 ng/l bzw. 222 pmol/l; Serum-Methylmalonsäure > 372 nmol/l);
- Hyperhomocysteinämie (≥ 10 μ mol/l); auch der Folsäure-Status kann durch Metformin verschlechtert werden;
- Neuropsychiatrische (z.B. Beeinträchtigung der geistigen Leistungsfähigkeit, depressive Verstimmungen, Demenzen) und neurologische Störungen (z.B. Neuropathien).
 - Ahmed MA. Metformin and Vitamin B12 Deficiency: Where Do We Stand? J Pharm Pharm Sci. 2016 Jul-Sep;19(3):382-398. doi: 10.18433/J3PK7P
 - Aroda VR, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Apr;101(4):1754-61. doi: 10.1210/jc.2015-3754.



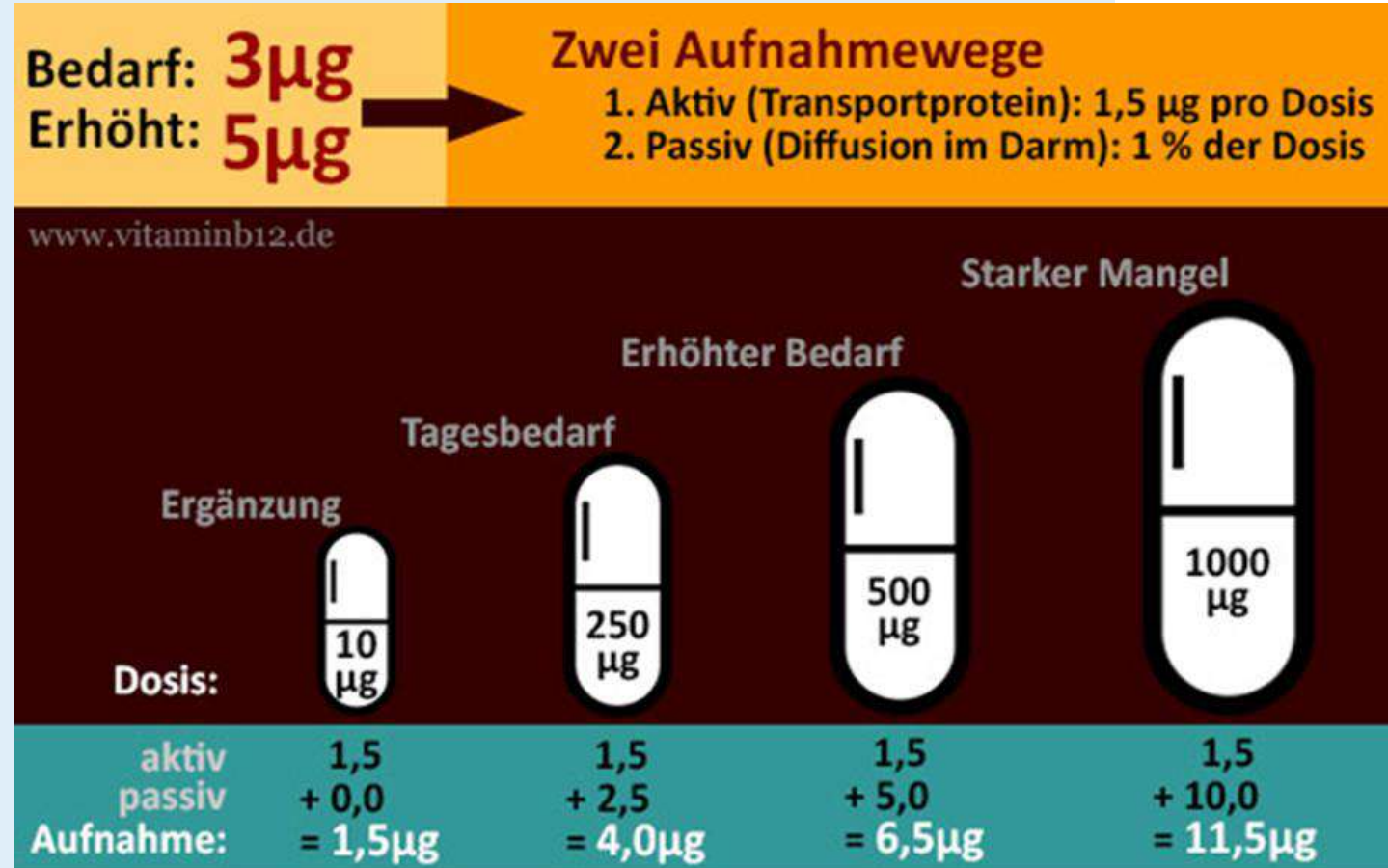
Metformininduzierte Störungen der Vitamin B12-Resorption

- Bei T2DM-Pat. sind die Behandlung mit Metformin und die gleichzeitige Anwendung von PPI / H2-Antagonisten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen B12-Mangel verbunden
 - Sao Paulo Med J. 2016 Nov-Dec;134(6):473-479 Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study. Damião CP et al
- Unter der Langzeittherapie mit dem Biguanid Metformin sollte regelmässig Vitamin B12 (50 bis 400 µg/d) zusammen mit Folsäure und Vitamin B6 supplementiert werden
- Die 12M Behandlung von Pat. mit DN mit 1 mg oralem Methylcobalamin verbesserte alle neurophysiologischen Parameter



Resorption von Vitamin B₁₂

- Die Kapazität dieses aktiven Resorptionsmechanismus liegt bei 1,5 µg Vitamin B12 pro Tag.
- Vitamin B12 kann zusätzlich durch passive Diffusion aufgenommen werden;
 - allerdings beträgt hier die Resorptionsrate nur etwa 1%
 - Bor MV, Cetin M, Aytac S, Altay C, Nexo E. Nonradioactive vitamin B12 absorption test evaluated in controls and in patients with inherited malabsorption of vitamin B12. Clin Chem. 2005;51(11):2151-2155
 - Loew D, Wanitschke R, Schroedter A. Studies on vitamin B12 status in the elderly--prophylactic and therapeutic consequences. Int J Vitam Nutr Res. 1999;69(3):228-233



Antazida und Säureblocker

weltweite Umsätze 14Mrd.\$ US FDA

- PPI vermindert Resorption von Vitamin D und Ca
 - Ph abhängige Resorption
 - Drugs Aging. 2014 Feb;31(2):111-23. The association between drugs frequently used by the elderly and vitamin d blood levels: a review of observational and experimental studies.van Orten-Luiten AC^{et al}
 - Bone. 2013 Dec;57(2):437-42 Use of proton pump inhibitors is associated with lower trabecular bone density in older individuals. Maggio M^{et al}
- PPI vermindert Resorption von Fe
- Die Literatur legt nahe, dass bei Patienten, die längere Therapiezeiten mit PPIs ausgesetzt sind, ein erhöhtes Risiko besteht, einen Vitamin-B12-Mangel zu entwickeln
 - J Pharm Pract. 2017 Dec;30(6):639-642 Drug-Induced Vitamin B12 Deficiency: A Focus on Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Antagonists. Linder L et al
- Langzeit-Anwender von PPI zu 16 bis 21 % häufiger an **Herzinfarkten** erkranken
 - PLoS One 2015; 10: e0124653
- Kritiker glauben, dass 70 % aller PPI-Verordnungen unangemessen sind.
 - Ned Tijdschr Geneesk. 2016;160:D487.[Proton pump inhibitors: not as safe as they seem].[Article in Dutch] van Herwaarden N



Antazida und Säureblocker

(PPI 60% des Umsatzes der Magenmittel)

- Zinkmangel → Infekte, Geruchs- und Geschmacksstrg.
 - Konsequenz möglicherweise Enzephalopathie
 - Mind. 2h Abstand zu Nabic da sonst B₉ + B₁₂ Resorption ↓
 - Milch-Alkali-Syndrom bei exzessivem Gebrauch Ca-carbonat-haltiger Antazida + Milch → Alkalose
- Bei der PPI-Therapie wurde ein erhöhtes Risiko für:
 - Vitamin-B12-Mangel
 - Chronische Nierenerkrankung
 - Anstieg des Risikos einer Rebare-Hypersekretion, eines bakteriellen Dünndarm-Darmwachstums und enterischer Infektionen einschließlich Clostridium difficile
 - Der Zusammenhang von PPI mit Demenz und spontaner bakterieller Peritonitis ist nicht klar und bedarf weiterer Untersuchungen
 - Nutr Clin Pract. 2018 Oct;33(5):614-624 Proton Pump Inhibitors: Risks and Rewards and Emerging Consequences to the Gut Microbiome. Singh A et al



Protonenpumpenhemmer und Hypomagnesiämie

- Die neuseeländische AMB warnt vor Hypomagnesiämie unter Omeprazol
 - Begleitend auch schwere Ca & K Mangel
- Langzeit-PPI Anwendung kann zu einem signifikanten Vitamin führen (B₁₂ und C) und Mineralstoffmängel (Eisen, Calcium und Magnesium)
 - Die Magensäure für ihre Absorption und Bioverfügbarkeit benötigen
 - Koyyada A. Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. Therapie. 2021 Jan-Feb;76(1):13-21. doi: 10.1016/j.therap.2020.06.019. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32718584.
- Ein Klasseneffekt wahrscheinlich
 - EMA 65 Berichte zu Omeprazol, 15 zu Esomeprazol
 - **Bei Langzeiteinnahme Substitution 300-900mg/d**
 - Shabajee, N., et al.: BMJ 2008, **337**, 173.
 - Epstein, M., et al.: N. Engl. J. Med. 2006, **355**, 1834.
 - Subbiah, V., und Tayek, J.A.: Ann. Intern. Med. 2002, **137**, 219.
 - Alfrey, A.C.: Normal and abnormal magnesium metabolism. In Schrier, R.W.: Renal and electrolyte disorders, 6th edition; Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2003.
 - AMB 2008, **42**, 49. + 2010, **41**, 9/10



Analgetika

- Magenmukosa 25fache Vit.C Konzentration als im Plasma, damit größtes C Depot, unter ASS fallen diese Spiegel
- → durch Kombination ASS und C Inzidenz NW ↓
 - Bjørklund G, et al. Insights on Nutrients as Analgesics in Chronic Pain. Curr Med Chem. 2020;27(37):6407-6423. doi: 10.2174/0929867326666190712172015
- NSAR Dauertherapie → B₉+B₁₂-Mangel
 - (B₉ 500-1000mg/d + B₁₂ 50-100mg/d)
- FE ↓ durch Malabsorption und Mikrobltg.
 - Serumferritin <25µg/L,
- Dauerhafte NSAR Gabe immer begleiten mit
 - Omega3 2-4g/d
 - Vitamin E 400-800 i.E./d
 - Vitamin C 1-2g/d
 - Se 200-300µg/d
 - B Komplex.



Antiasthmatika

- Antientzündliche MN wie EPA/DHA, Vit. D, Se können den Bedarf an Antiasthmatika verringern
 - Ebenso Vitamin C und Magnesium
- **Inhalative Corticoide** (800µg Budesonid) stören Vitamin D und Knochenstoffwechsel
 - Kontrollen D und Ca Spiegel insbes. bei Jugendlichen
 - Bei Dauertherapie Substitution von Vit. D 2000 i.E./d und Ca 600-1200mg/d
- **Theophyllin** stört P_5P -stoffwechsel
 - Bei Dauertherapie Substitution von 25-50mg P_5P /d
 - Typische NW wie Übelkeit, Unruhe, Cephalgie, Schlaflosigkeit werden verstärkt



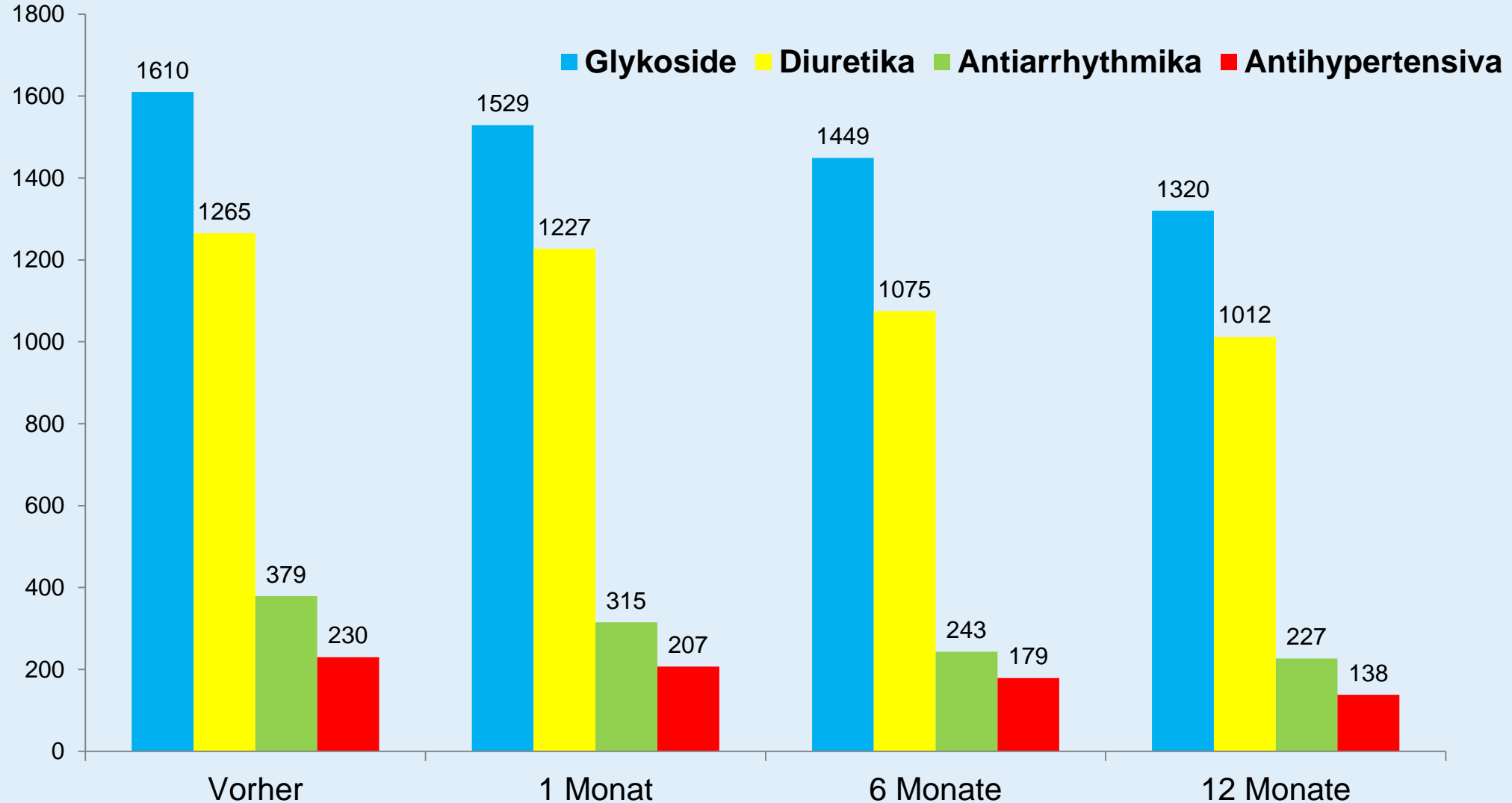
Antidiabetika

- 30% aller Diabetiker weisen erhöhte Homocysteinspiegel auf
 - Nach Hoorn-Studie 2-faches Mortalitätsrisiko für kardiovaskuläre Erkr. Bei Typ 2
 - Circulation, 101(13)1506-1511, 2000
 - B₍₁₊₆₊₉₊₁₂₎ zentrale Bedeutung für Diabetiker
- Chrom kann die blutzuckersenkende Wirkung von oralen Antidiabetika verbessern
 - Diabetiker haben erhöhte Chromexkretion
 - Chrom 200-1000µg/d verbessern Glukosetoleranz, NBZ, und HBA_{1c}
 - (Diabetes.46(11),1786-1791,1997)
- Metformin verringert Verfügbarkeit von B₁₂ (Herold 2020)
 - 100-500mg B₁₂/d



Reduktion des Verbrauchs herzwirksamer Med. durch L-Carnitin (2g/d p.o.) bei 2300 Pat. mit KHK

Clin.Terap,140(4), 353-377, 1992 / Life Sci. 2018 Feb 1;194:88-97 L-Carnitine and heart disease. Wang ZY et al

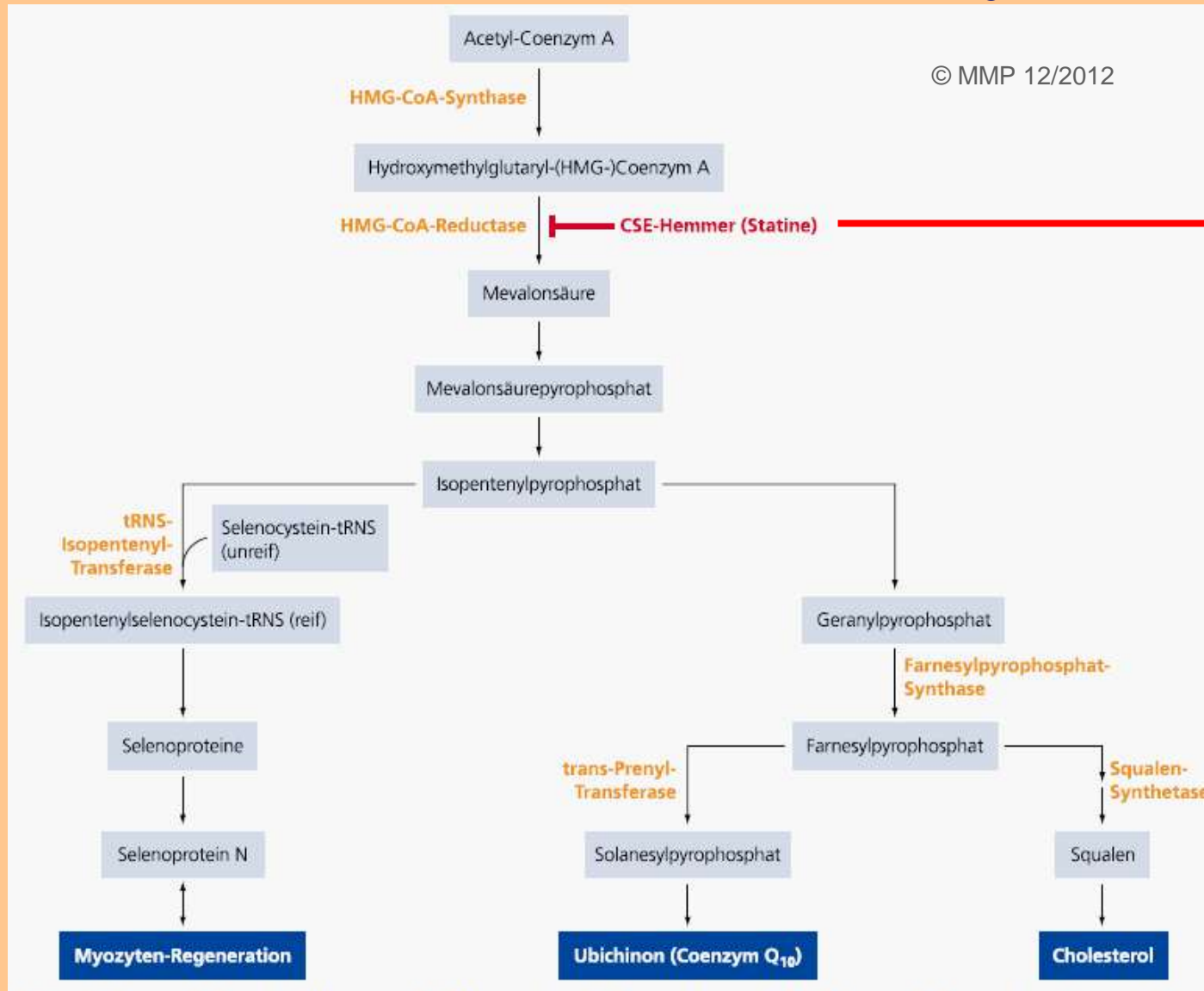


Statine (CSE-Hemmer) und Coenzym Q10

- Mittlerweile liegen über 8 kontrollierte Studien am Menschen vor, die eine Beeinträchtigung des Q10-Status unter Statingabe belegen.
 - Studien an Patienten mit Hypercholesterinämie zeigen eine signifikante und dosisabhängige Reduktion der Q10-Spiegel im Serum unter einer Therapie mit Pravastatin oder Lovastatin.
 - Die 30-tägige Supplementierung von Coenzym Q10 führte zu einem deutlichen Rückgang der Schmerzen um 40% ($p < 0,001$) und der damit verbundenen Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten um 38% ($p < 0,02$).
 - Caso G, et al. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol* 2007;99(10): 1409 –1412
 - Mollazadeh H, et al. . Effects of statins on mitochondrial pathways. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021 Apr;12(2):237-251. doi: 10.1002/jcsm.12654
 - Sood B, Keenaghan M. Coenzyme Q10. 2021 Feb 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 30285386.
- Statin Konsumenten hatten niedrigere CoQ10- und HMGCR-Spiegel im Serum, die mit Nervenleitungsdefiziten assoziiert waren, was auf eine Rolle von CoQ10 beim Auftreten der neurologischen Nebenwirkungen hinweist.
 - Gurha N, et al.. Association of statin induced reduction in serum coenzyme Q10 level and conduction deficits in motor and sensory nerves: An observational cross-sectional study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Sep;196:106046. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106046.



CSE-Hemmer hemmen auch die Synthese anderer, aus Isopentenylpyrophosphat aufgebauter Biomoleküle z.B. Selenoprotein N und des Coenzym Q₁₀

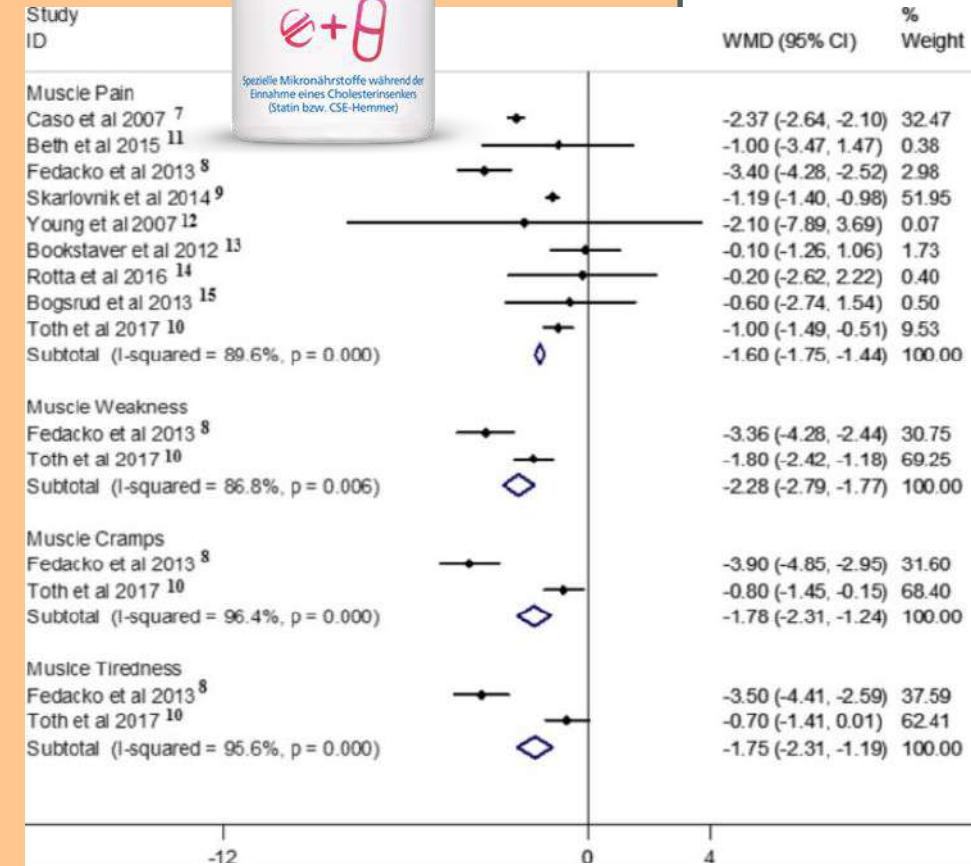


38
Schritte
ohne
Kollateral-
schaden?



CSE Hemmer

- Das Nebenwirkungsprofil der Statine beinhaltet neben gastrointestinalen Beschwerden vor allem Störungen des muskulären Energiestoffwechsels,
 - Die Supplementierung mit CoQ10 verbesserte die statinassozierten Muskelsymptome
 - Qu H, et al. Effects of Coenzyme Q10 on Statin-Induced Myopathy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Am Heart Assoc. 2018 Oct 2;7(19):e009835. doi: 10.1161/JAHA.118.009835
 - Nikolic D, et al. . An overview of statin-induced myopathy and perspectives for the future. Expert Opin Drug Saf. 2020 May;19(5):601-615. doi: 10.1080/14740338.2020.1747431 .
- Niacin und Omega 3 verstärken lipidsenkende und cardioprotektive Wirkung (HDL↑, Tgl.. ↓)
 - Aber pharmakologische Dosen von Niacin erhöhen den Homocysteinspiegel (Hemmung der Pyridoxalkinase)
 - Fibrate erhöhen ebenfalls den Homocysteinspiegel
- Q₁₀ + Vit. E Abfall auch durch Gemifibrozil
- B₉ Abfall auch durch Fibrate



Forest plot für statinassozierte Muskelsymptome: Coenzym Q10 vs. Placebo

Qu H et al. 2018 doi: 10.1161/JAHA.118.009835.

Warfarin (Coumadin), ähnliche Antikoagulanzen und Vitamin K

- Vitamin K kann eine schwerwiegende und potenziell gefährliche Wechselwirkung mit Antikoagulanzen wie Warfarin (Coumadin) sowie Phenprocoumon, Acenocoumarol und Tiocloamarol haben, die in einigen europäischen Ländern häufig verwendet werden
- Diese Medikamente antagonisieren die Aktivität von Vitamin K und führen so zum Abbau der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren.
- Menschen, die Warfarin und ähnliche Antikoagulanzen einnehmen, müssen eine gleichmäßige Zufuhr von Vitamin K aus Nahrungsmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln aufrechterhalten

-
- Suttie JW. Vitamin K. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, Hrsg. Moderne Ernährung in Gesundheit und Krankheit. 11. Aufl. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:305-16.
 - Ufer M. Vergleichende Pharmakokinetik von Vitamin-K-Antagonisten: Warfarin, Phenprocoumon und Acenocoumarol. Clin Pharmacokinet 2005;44:1227-46.
 - Sato Y, Murata M, Chiba T, Umegaki K. [A Systematic Review of the Acceptable Intake Level of Vitamin K among Warfarin Users]. Shokuhin Eiseigaku Zasshi. 2015;56(4):157-65. Japanese. doi: 10.3358/shokueishi.56.157. PMID: 26346860.



Vitamin K2 während der Therapie mit Antikoagulanzen

- Statt während der Therapie mit Antikoagulanzen Vitamin K2 zu vermeiden, plädieren neuere Ansätze deshalb dafür, gerade während solcher Behandlungen Vitamin K2 zu geben
- Es wird schon lange empfohlen, dauerhaft eine konstante Menge Vitamin K zu geben, um den INR-Wert stabil zu halten
- Auf diesem Weg kann auch die teilweise auftretende Koagulopathie vermieden werden, die sich unter der Therapie entwickeln kann und die zu gefährlichen Dauer-Blutungen führt

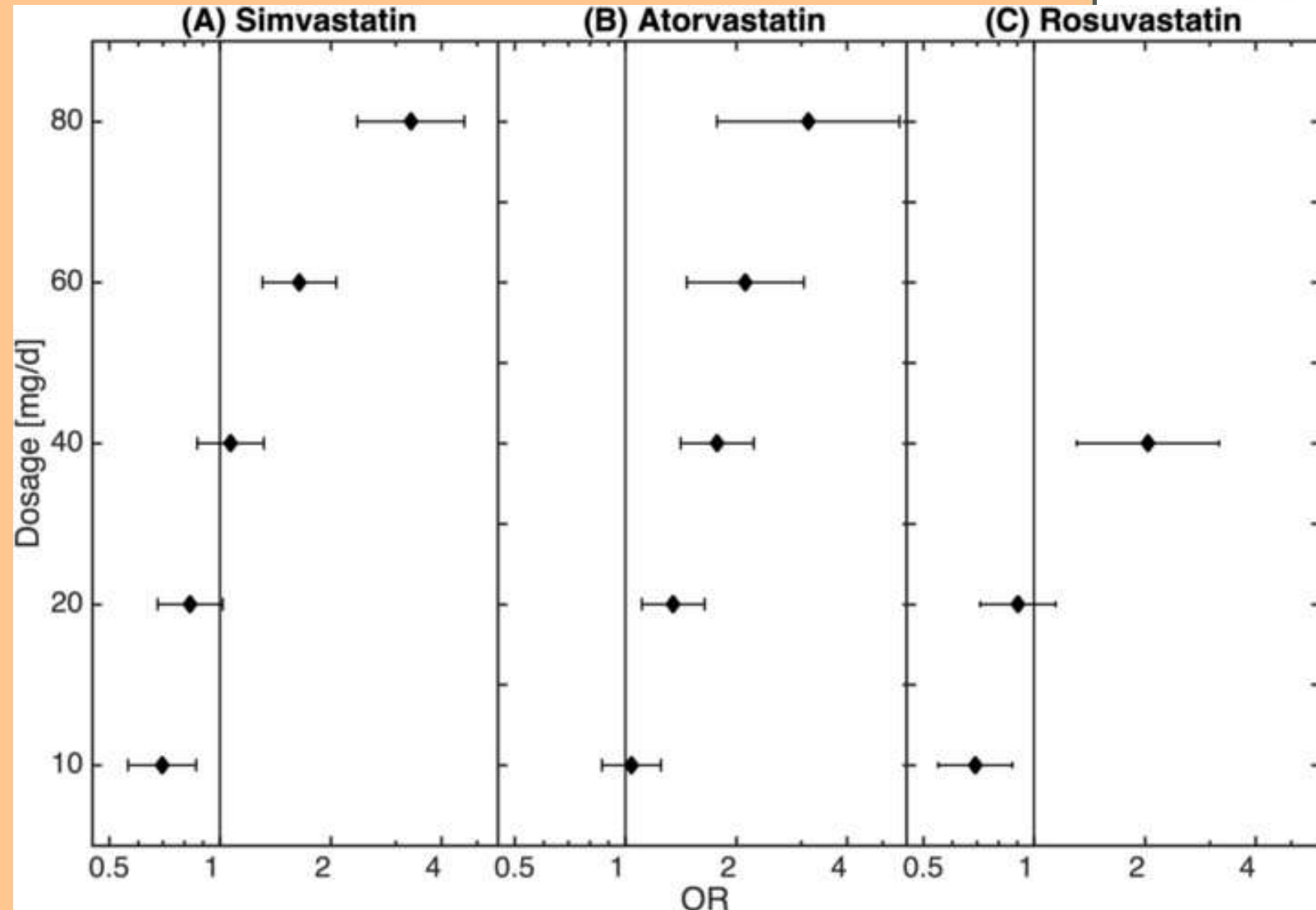
- Amiri SV, Sidelmann JJ, Bor MV. Does vitamin K supplementation improve vitamin K antagonist therapy? A case report and update of the literature. *J Cardiol Cases*. 2022 Jan 13;25(6):359-362. doi: 10.1016/j.jccase.2021.12.011. PMID: 35685257; PMCID: PMC9169004.
- Boonyawat K, Wang L, et al. The effect of low-dose oral vitamin K supplementation on INR stability in patients receiving warfarin. A randomised trial. *Thromb Haemost*. 2016 Aug 30;116(3):480-5. doi: 10.1160/TH16-04-0320. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27346552.
- Mahtani KR, Heneghan CJ, Nunan D, Roberts NW. Vitamin K for improved anticoagulation control in patients receiving warfarin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 15;(5):CD009917. doi: 10.1002/14651858.CD009917.pub2. PMID: 24832594.
- Stafford DW, Roberts HR, Vermeer C (2007) Vitamin K supplementation during oral anticoagulation: cautions. *Blood* 109:3607–360
- Lurie Y, Loebstein R, Kurnik D, Almog S, Halkin H. Warfarin and vitamin K intake in the era of pharmacogenetics. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Aug;70(2):164-70. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03672.x. PMID: 20653669; PMCID: PMC2911546.
- Violi F, Lip GY, Pignatelli P, Pastori D. Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists: Is It Really True?: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(10):e2895. doi: 10.1097/MD.0000000000002895. PMID: 26962786; PMCID: PMC4998867.



Dosierungsabhängigkeit des Statin - Osteoporose-Zusammenhangs

- Während niedrige Statindosen sogar mit einem verringerten Osteoporoserisiko in Zusammenhang stehen können, steigt das Krankheitsrisiko bei höheren Dosen deutlich an

– Leutner M, et al. Diagnosis of osteoporosis in statin-treated patients is dose-dependent. *Ann Rheum Dis.* 2019 Dec;78(12):1706-1711. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215714. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31558481; PMCID: PMC6900255.



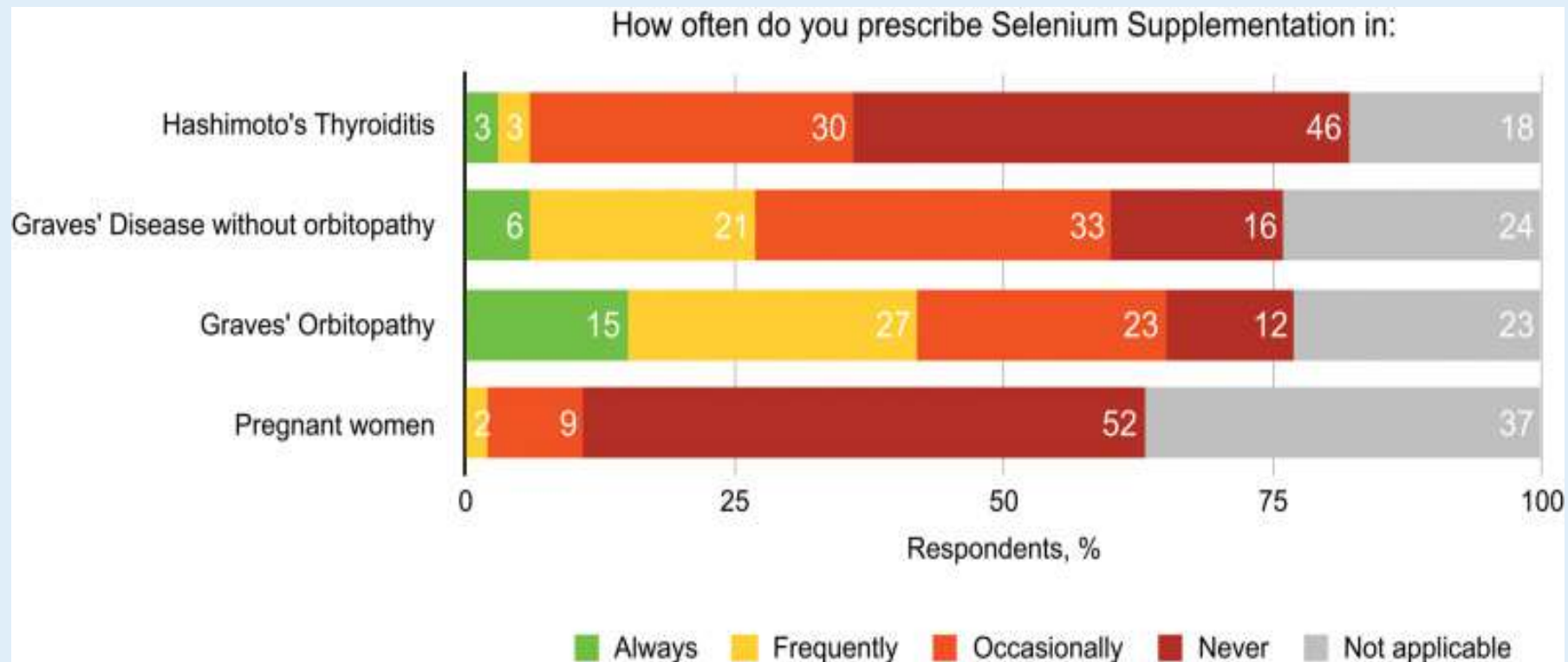
Selen und Schilddrüse

- Bei der Bildung der Schilddrüsenhormone entsteht Wasserstoffperoxid, das mit Hilfe der selenhaltigen Glutathionperoxidase entgiftet wird.
- Die Plasma-TSH-Konzentrationen schwangerer Frauen stiegen im frühen dritten Trimenon mit zunehmendem Jod-, Selen- und Zinkstatus an.
 - Zink und Selen waren für die Hormonkonzentrationen einflussreicher als Jod
 - Gustin K, Vahter M, et al. Assessment of Joint Impact of Iodine, Selenium, and Zinc Status on Women's Third-Trimester Plasma Thyroid Hormone Levels. J Nutr. 2022 Apr 6:nxac081. doi: 10.1093/jn/nxac081.
- Selen ist ein Baustein der Dejodasen, die Thyroxin (T4) in das aktive Hormon Trijodthyronin (T3) umwandeln.
 - In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Einnahme von 200 µg Selen die TPO-Antikörpertiter reduziert.
 - Auch beim M. Basedow, der mit einer Überfunktion der Schilddrüse einhergeht, können hohe Selenspiegel hilfreich sein.
 - Wertenbruck T et al.: Serum selenium levels in patients with remission and relapse of graves´ disease; Med Chem. 2007 May; 3(3): 281-4
 - Selen spielt eine wesentliche Rolle bei der Aufrechterhaltung normaler der Funktion der Schilddrüsenachse.
- Selenergänzung bietet neue Ideen für die klinische Praxis bei Schilddrüsenerkrankungen
 - Wang F, et al. . Selenium and thyroid diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Mar 24;14:1133000. doi: 10.3389/fendo.2023.1133000. PMID: 37033262; PMCID: PMC10080082.



Selen das neue Allheilmittel?

- Verschreibungsmuster der Befragten von Selenpräparaten bei jeder autoimmunen Schilddrüsenerkrankung (AITD)
 - Trotz der Empfehlungen, die sich nur auf Patienten mit leichter GO erstrecken, wird Se-Su von Klinikern im gesamten Spektrum von AITDs verwendet, da Studien durchweg eine Verbesserung der biochemischen Merkmale der Krankheit zeigen.
 - Santos LR, et al. Survey on selenium clinical supplementation in autoimmune thyroid disease. Eur Thyroid J. 2023 Feb 8;12(2):e220090. doi: 10.1530/ETJ-22-0090. PMID: 36622057;



Selen wird für die Umwandlung von T4 in T3 benötigt

- Selen zwischen 50 und 200 µg/d nach Blutspiegel (im Vollblut)
 - Hell J Nucl Med. 2017 Jan-Apr;20(1):51-56. Lontiris MI et al.
 - Hu S, et al.: Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis; Thyroid. 2017 May;27(5):597-610.
 - Dabbaghmanesh MH et al.: The role of iron deficiency in persistent goiter; Arch Iran Med. 2008 Mar; 11(2): 157-61
- Bei der Behandlung der Morbus Basedow (GD) wurde eine Supplementierung mit Selen (Se) vorgeschlagen.
 - Diese klinische Praxis stimmt teilweise nicht mit den aktuellen europäischen Behandlungsrichtlinien überein, in denen Se als 6-monatige Behandlung nur bei milder Orbitopathie empfohlen wird.
 - Eur Thyroid J. 2019 Jan;8(1):7-15. A 2018 European Thyroid Association Survey on the Use of Selenium Supplementation in Graves' Hyperthyroidism and Graves' Orbitopathy. Negro R et al
- Viele klinische Studien haben gezeigt, dass nach einer Behandlung mit Myo-Inositol plus Selen (MYO+Se) die TSH-Werte bei Patienten mit subklinischer Hypothyreose mit oder ohne Autoimmunthyreoiditis signifikant sanken
 - Benvenga S, et al. . The Role of Inositol in Thyroid Physiology and in Subclinical Hypothyroidism Management. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 May 10;12:662582. doi: 10.3389/fendo.2021.662582. PMID: 34040582; PMCID: PMC8143049.

Status	Serum	Vollblut
Erniedrigt	< 80 (1,0)	< 100 (1,3)
Optimal	101 – 139 (1,26 – 1,77)	121 – 168 (1,51 – 2,1)
Erhöht/unbedenklich	140– 190 (1,78 – 2,41)	169–230 (2,2–2,91)
Kontrolle erforderlich	> 190 (2,41)	> 230 (2,91)



Antidiabetika und Koenzym Q₁₀

- Sulfonylharnstoffe stören Q₁₀- Status
 - Hemmen Aktivität der Q₁₀-Oxidoreduktase
- Q₁₀ kann Störungen der oxidativen Phosphorylierung und einer intrazellulären ATP Depletion vorbeugen und die kardiale Bioenergetik verbessern
 - Die Zugabe von CoQ10 zu Metformin wirkt sich im Vergleich zu MET allein positiv auf Sirilon-induzierte DM aus
 - Sun IO, et al. The effects of addition of coenzyme Q10 to metformin on sirolimus-induced diabetes mellitus. Korean J Intern Med. 2019 Mar;34(2):365-374.
 - Behandlung mit Q10 + Pioglitazon zeigte eine signifikante Verringerung der FBS-, HbA1c-Spiegel und einen signifikanten Anstieg der Insulinspiegel
 - Maheshwari RA, et al. . Novel therapeutic intervention of coenzyme Q10 and its combination with pioglitazone on the mRNA expression level of adipocytokines in diabetic rats. Life Sci. 2020 Oct 1;258:118155. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118155
 - Gleichzeitige Verabreichung von Coenzym Q10 und Sitagliptin zeigte eine bessere renoprotektive Wirkung
 - Maheshwari R, et al. Effect of concomitant administration of coenzyme Q10 with sitagliptin on experimentally induced diabetic nephropathy in rats. Ren Fail. 2017 Nov;39(1):130-139. doi: 10.1080/0886022X.2016.1254659
 - Verringert bei Typ-2-D. das erhöhte kardiovaskuläre Risiko unter Sulfonylharnstoffen
 - intern. Jnl. Of Cardiol.,98,413-419,200)



Bei folgenden Medikamenten kommt es zu der genannten Verminderung eines lebenswichtigen Mikronährstoffes:

1. Statin → **Q10**, Selen
2. Metformin → **B₁₂**, Mg Folsäure
3. Laxantien → **Vitamin E**, Ca, Folsäure
4. ASS, Diclo → **Vitamin C**, **Fe**, Folsäure
5. Thyroxin → **Selen**
6. Omep. → **B₁₂**, **Mg**, D, Ca, Fe, B9
7. Pille → **B_{6,9,12}**
8. Furosemid → **Mg, B9, B1**, Ca, K
9. Ergenyl → **L-Carnitin**
10. Budes → **Vit. D**, **Ca**
11. HCT, → **Mg, B9**, B1, Zn, K
12. ACE → **Zink**
13. Digitalis → **Mg, B1**



Bei folgenden Medikamenten kommt es zu der genannten Verminderung eines lebenswichtigen Mikronährstoffes:

1. Amitriptilin, Imipramin → **B2**
2. Colchicin → **B₁₂**,
3. Antazida → **Fe, Zn, Ca, B9, B12, P**

Chemotherapeutika

1. 5-Fluoracil → **B1**
2. Cisplatin → **L-Carnitin**
3. Ifosfamid → **L-Carnitin**
4. Cyclophosphamid → **Vitamin D, L- Glutathion**
5. Methotrexat → **B9**
6. Pemetrexed → **B9, B12**



Uwe Gröber, XXVIII,
533 Seiten 2018 4.,
überarbeitete und
aktualisierte Auflage
Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft ISBN
978-3-8047-3719-8



Quellen

1. Frankel EH, Wolfe JJ, McCabe-Sellers B, Handbook of Food-Drug Interactions
2. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker, Sicher is(s)t sicher, Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Lebensmitteln
3. Biesalski HK, Bischoff SC, Puchstein C, Ernährungsmedizin: Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer und der DGE, 2010
4. Biesalski HK, Fürst P, Kasper H, Ernährungsmedizin Thieme Verlag, Januar 1999
5. Hahn A, Wolters M, Lexikon der Ernährung
6. Aktories K, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Elsevier, Urban und Fischer, München/Jena 2005
7. Lorenz M, Jochmann N, von Krosigk A et al., Addition of milk prevents vascular protective effects of tea. European Heart Journal 2007; 28:219–223
8. U.S. Food and Drug Administration, National Consumers League, Food and drug interactions, 1998
9. Gu CH, Li H, Levons J et al., Predicting effect of food on extent of drug absorption based on physicochemical properties. Pharmaceutical Research 2007; 24(6):1118–1130
10. Wunderer H, Wechselwirkungen: Nicht jeder Arzneistoff verträgt Grapefruitsaft. Pharm Ztg 1998; 143:2467–2478
11. Sörensen JM, Herb-drug, food-drug, nutrient-drug, and drug-drug interactions: mechanisms involved and their medical implications. J Alternative Complementary medicine 2002; 8(3): 293–308
12. Hahn A., Nahrungsergänzungsmittel und bilanzierte Diäten, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2. Auflage, 2006
13. Meckling, KA., Nutrient-Drug Interactions, CRC Press, Boca Raton, 2006



Fortbildung zum Immun-Experten 2024

FormMed Health Care GmbH

Omega₃ als Regulatoren des Immunsystems



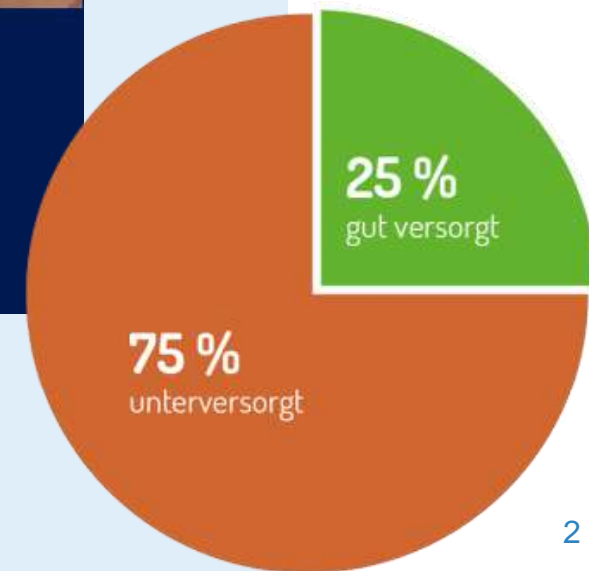
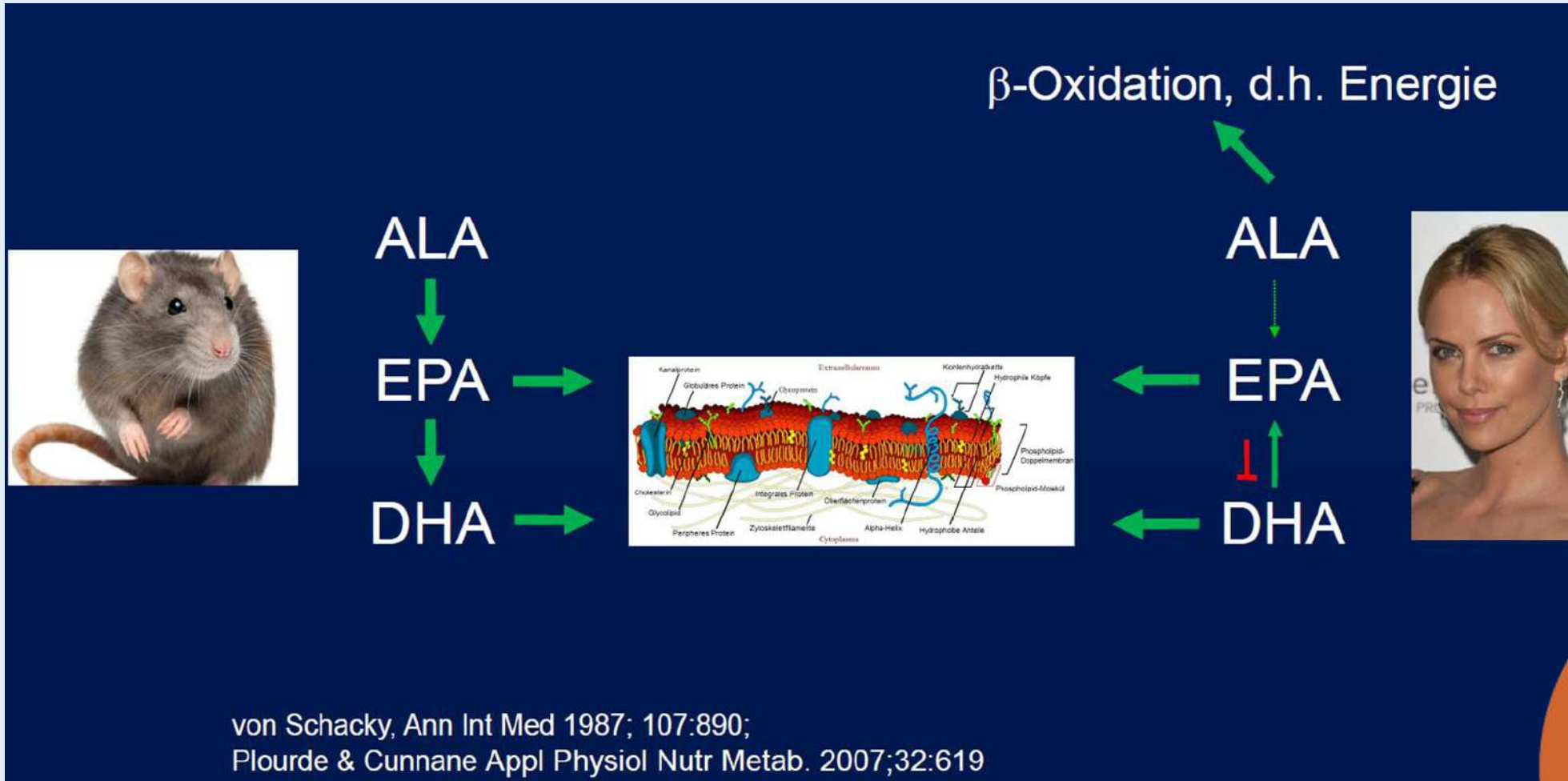
Referent

Dr. med. Rainer Spichalsky
(wissenschaftliche Ltg.)



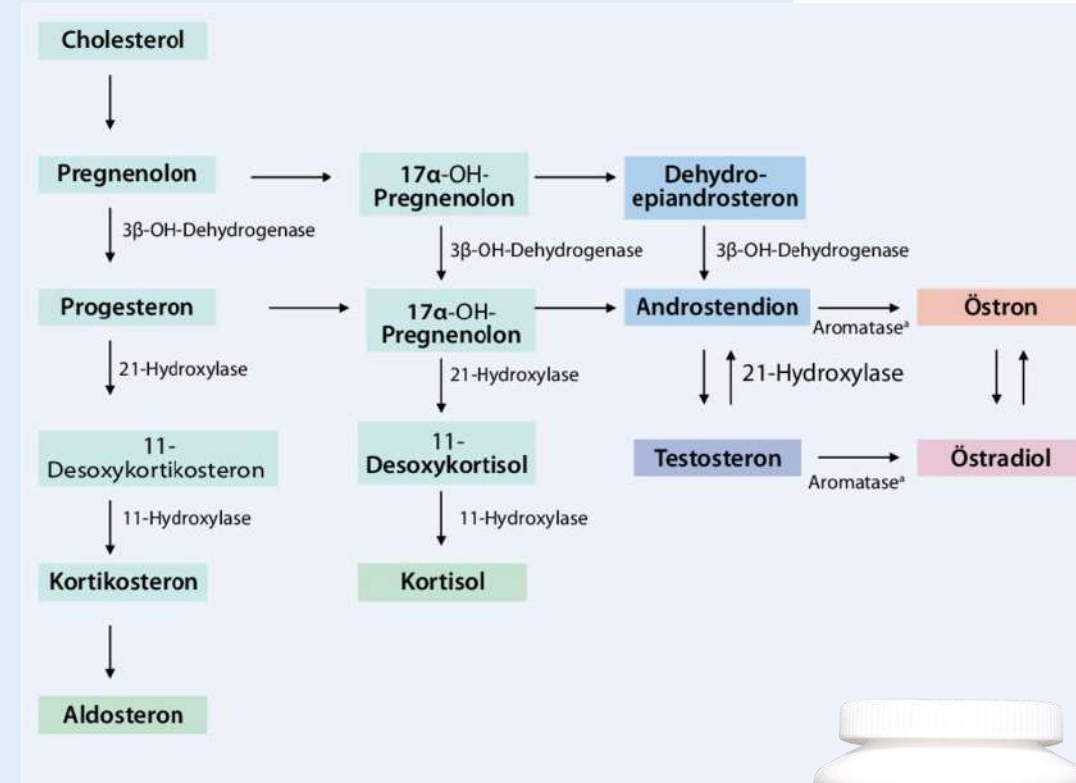
Damit es stark und ausdauernd für uns
arbeitet, muss es gehegt und gepflegt werden.

Mythen versus Fakten



Cholesterin - ein lebenswichtiger Stoff

- Lebenswichtiger Baustein von Membranen
 - Stabilisiert und verstärkt die Zelloberfläche
 - Bedarf 1-2g/d zu 70% endogen gebildet
- Ausgangspunkt verschiedener Syntheseleist.
 - Vitamine (Vitamin D)
 - Hormone
 - Schilddrüsenhormone induzieren die HMG-CoA-Reduktase
 - Gallensäuren
- Cholesterinbalance ist wichtig
 - Aufbau, Reparatur und Funktion des Gehirns (4% aus Chol.)
 - 15mg/g Gehirn, 25% des TC, 80% in Myelin-Scheiden
- Es gibt nicht gut und böse in der Biologie
 - Erst die Oxidation macht LDL pathogen
 - Methods Mol Biol. 2010;610:403-17. Oxidized low-density lipoprotein. Parthasarathy S et al



Gibt es eine Alternative zur Statinisierung der Gesellschaft?

- Im Jahr 2023 entwickelte die American Heart Association (AHA) die PREVENT-Gleichungen (Predicting Risk of Cardiovascular Disease Events)
 - Um das 10-Jahres-Risiko einer atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankung (ASCVD) abzuschätzen
 - Die PREVENT-Gleichungen wurden aus zeitgenössischen Kohorten abgeleitet, wobei die Rasse entfernt und Variablen für Nierenfunktion und Statingebrauch hinzugefügt wurden
- Die Verwendung der PREVENT-Gleichungen war damit verbunden, dass weniger Erwachsene in den USA für eine primärpräventive Statintherapie in Frage kamen
 - Anderson TS, Wilson LM, Sussman JB. Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Estimates Using the Predicting Risk of Cardiovascular Disease Events Equations. JAMA Intern Med. 2024 Jun 10:e241302. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.1302. Epub ahead of print. PMID: 38856978; PMCID: PMC11165411.



Wie wirkt sich die Ernährung auf die einzelnen Blutwerte aus?

Gesättigte Fettsäuren



Gesamt-Cholesterin



LDL-Cholesterin



HDL-Cholesterin

Ungesättigte Fettsäuren



Gesamt-Cholesterin



LDL-Cholesterin



HDL-Cholesterin



Transfette, die ungesündesten Fette

trans-Fettsäuren



Gesamt-Cholesterin



LDL-Cholesterin



HDL-Cholesterin

Kohlenhydrate



Gesamt-Cholesterin



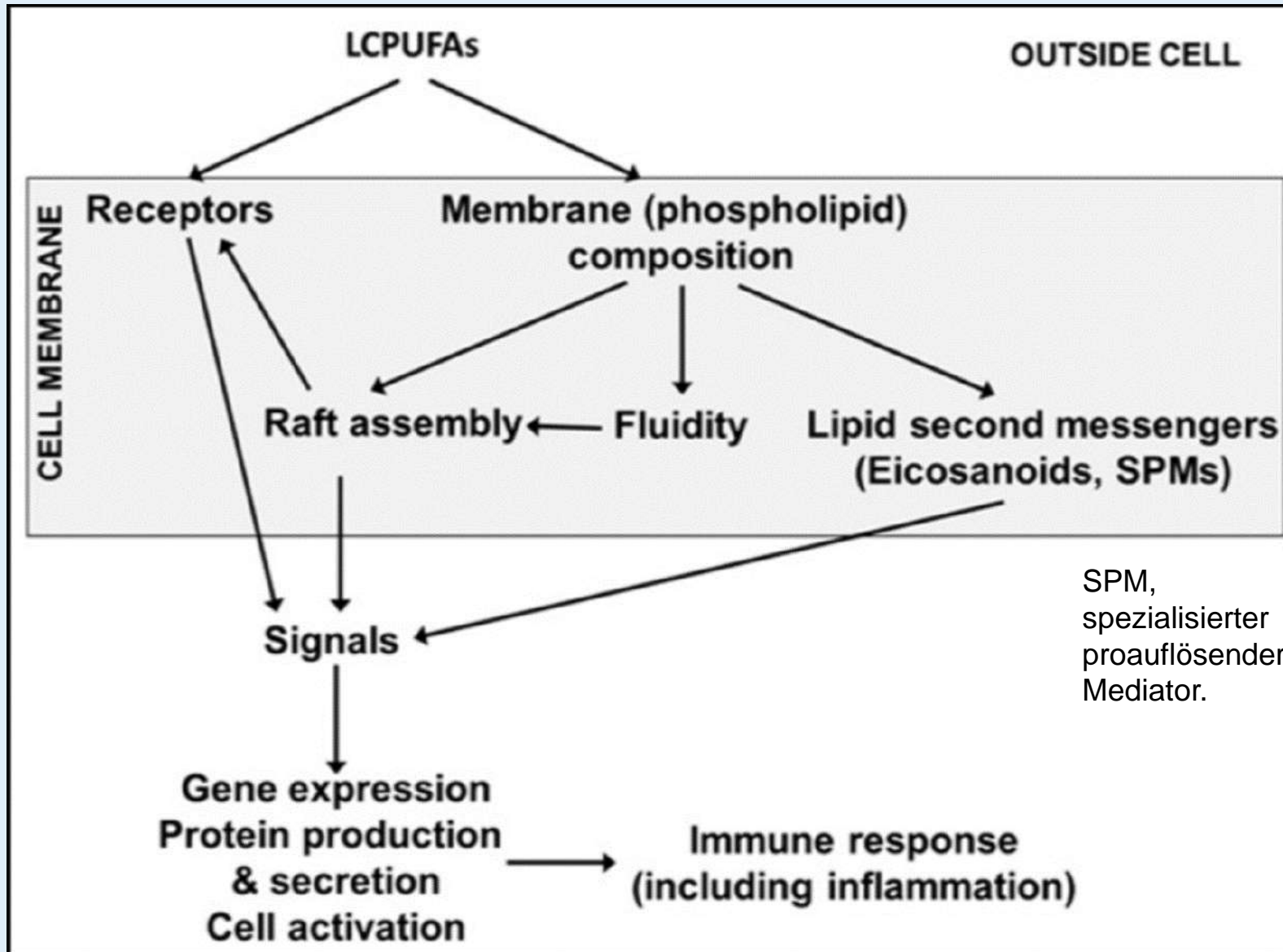
LDL-Cholesterin



HDL-Cholesterin



Mechanismen, durch die LCPUFAs die Funktion von Immunzellen beeinflussen können



Miles EA, Childs CE, Calder PC. Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids (LCPUFAs) and the Developing Immune System: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021 Jan 16;13(1):247. doi: 10.3390/nu13010247



Omega-3-Fettsäuren – hilfreich aber keine Wunderwaffe

- Ω -3 senken das LDL-Cholesterin und das Gesamtcholesterin nicht
- **Während HDL-Cholesterin hingegen angehoben wird**
- **Ω -3 senken aber besonders gut die Triglyceride**
 - Bei einer hohen Aufnahme von Ω -3 (4 g am Tag) können die Triglyceride durchaus um bis zu 50 % gesenkt werden.
 - Da können selbst Statine nicht mithalten.
 - Eine hohe Zufuhr von Ω -3 ist nicht schädlich
 - Bernstein AM, et al. A meta-analysis shows that docosahexaenoic acid from algal oil reduces serum triglycerides and increases HDL-cholesterol and LDL-cholesterol in persons without coronary heart disease. J Nutr. 2012 Jan;142(1):99-104
 - **Entzündungshemmende und Thrombozyten-aggregationshemmende Wirkung der Ω -3**
 - Skulas-Ray AC et al. Dose-response effects of marine omega-3 fatty acids on apolipoproteins, apolipoprotein-defined lipoprotein subclasses, and Lp-PLA2 in individuals with moderate hypertriglyceridemia. J Clin Lipidol. 2015 May-Jun;9(3):360-7
 - Li Z et al. ω 3-polyunsaturated fatty acids suppress lipoprotein-associated phospholipase A2 expression in macrophages and animal models. Mol Nutr Food Res. 2015 Sep;59(9):1771-9.
 - Die positiven Wirkungen beginnen dabei ab 2 g reinem EPA plus DHA
 - Langkettige mehrfach ungesättigten Fettsäuren spielen klinisch eine bedeutsame Rolle bei der Entwicklung des Immunsystems
 - Miles EA, Childs CE, Calder PC. Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids (LCPUFAs) and the Developing Immune System: A Narrative Review. Nutrients. 2021 Jan 16;13(1):247. doi: 10.3390/nu13010247. PMID: 33467123; PMCID: PMC7830895.



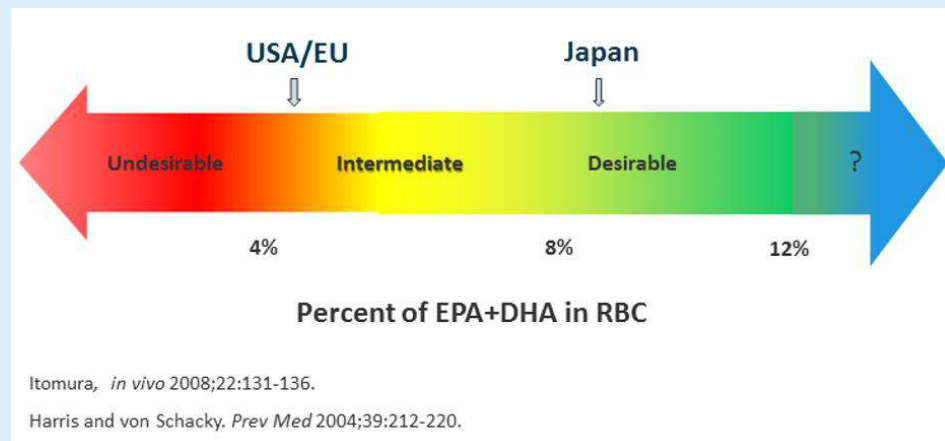
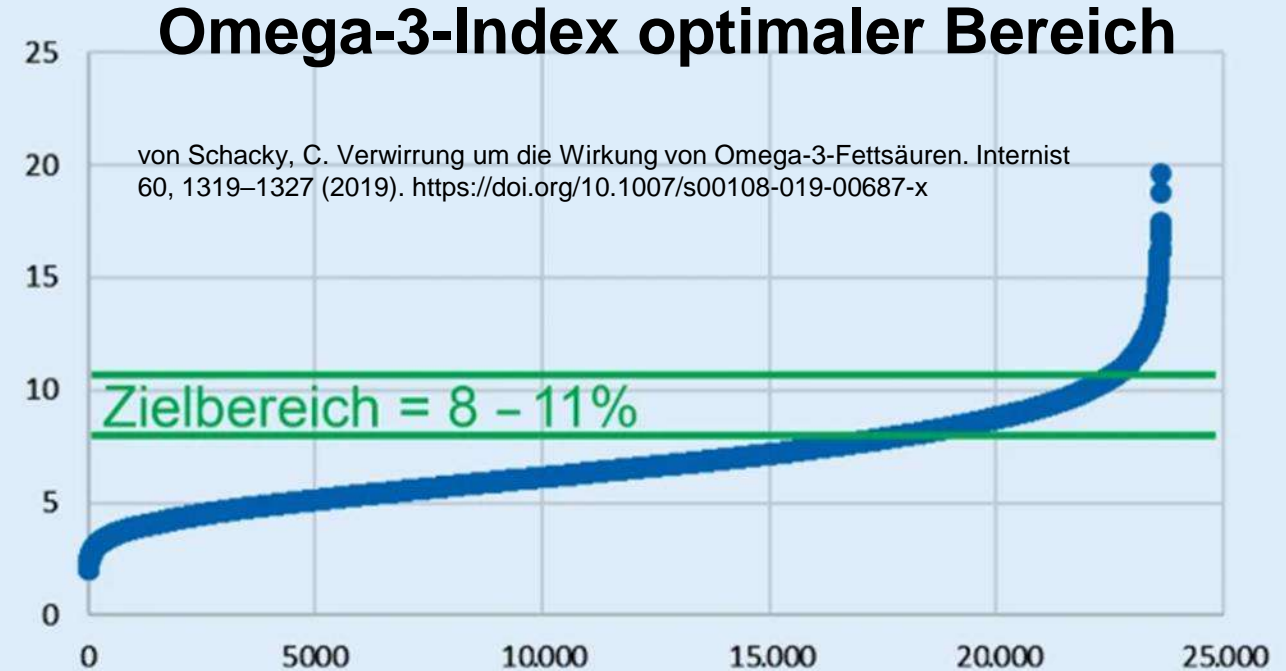
Nutraceuticals als Modulatoren der Immunfunktion

- NEM mit Ω_3 verringert die Häufigkeit und Dauer akuter viraler Atemwegsinfektionen bei Kindern
 - Ozerskaia IV, et al.[The role of ω -3 polyunsaturated fatty acids in child development]. Vopr Pitan. 2024;93(2):6-18. Russian. doi: 10.33029/0042-8833-2024-93-2-6-18.
- NEM mit Ω_3 wirken entzündungshemmend und verbessern die Mitochondrienfunktion
 - Die Gabe reduzierte bei Personen mit Adipositas auch zirkulierende entzündungsfördernde und entzündungshemmende Lymphozyten- und Monozyten –Subsets
 - Borja-Magno AI, et al. Supplementation with EPA and DHA omega-3 fatty acids improves peripheral immune cell mitochondrial dysfunction and inflammation in subjects with obesity. J Nutr Biochem. 2023 Oct;120:109415. doi: 10.1016/j.jnutbio.2023.109415.
 - Rodway LA, et al. . Distinct effects of α -linolenic acid and docosahexaenoic acid on the expression of genes related to cholesterol metabolism and the response to infection in THP-1 monocytes and immune cells of obese humans. Biomed Pharmacother. 2023 Mar;159:114167. doi: 10.1016/j.biopha.2022.114167
 - Medoro A, et al. Nutraceuticals as Modulators of Immune Function: A Review of Potential Therapeutic Effects. Prev Nutr Food Sci. 2023 Jun 30;28(2):89-107. doi: 10.3746/pnf.2023.28.2.89. PMID: 37416796; PMCID: PMC10321448.



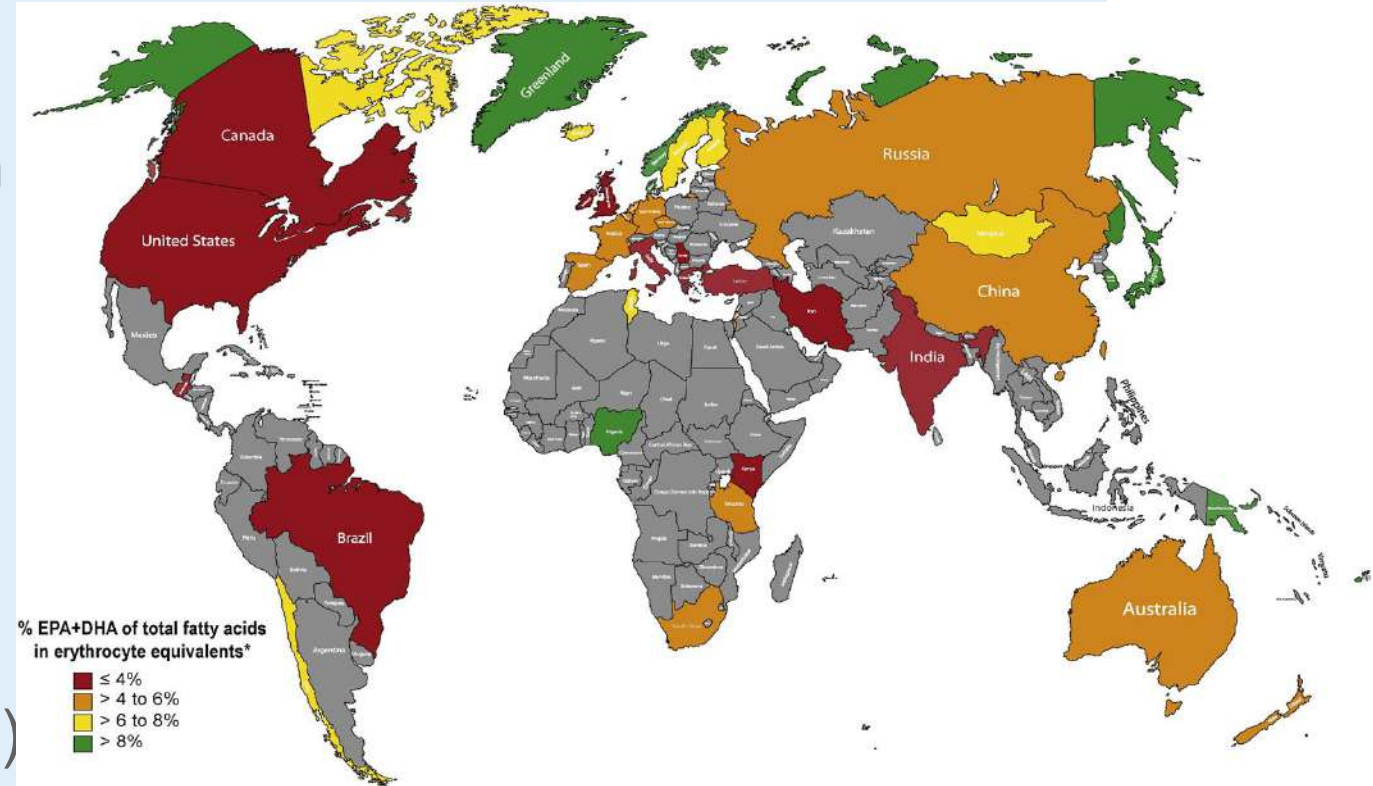
Der Körper benötigt ein Verhältnis 'Ω 3 zu 'Ω 6 von 1:1 bis max. 1:5, um Entzündung in Schach zu halten.

- Die meisten Menschen liegen bei einem Verhältnis zwischen 1:20 bis 1:30 oder gar höher
- Omega-3 sind für unseren Körper unentbehrlich, können die Immunabwehr stärken und Heilungsprozesse unterstützen
- Omega-3 kann zur Aufrechterhaltung der normalen Gehirnfunktion und des normalen Sehvermögens beitragen
 - Schmiedel V, Gröber U, Omega-3-Fettsäuren und ihre Wirkung auf unser Immunsystem Sonderdruck 2020, [file:///C:/Users/spichalsky/Downloads/Immunsystem_Omega-3-Fettsaeuren_Artikel%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/spichalsky/Downloads/Immunsystem_Omega-3-Fettsaeuren_Artikel%20(2).pdf)
- Laut einer aktuellen Studie senken Omega-3-Fettsäuren das Sterblichkeitsrisiko bei Covid-19-Erkrankten markant
 - Doaei, S. et al. Die Wirkung einer Omega-3-Fettsäure-Supplementierung auf klinische und biochemische Parameter von schwerkranken Patienten mit COVID-19: eine randomisierte klinische Studie. J Transl Med 19, 128 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02795-5>



Ein niedriger Omega-3-Index erfüllt die aktuellen Kriterien für einen neuartigen kardiovaskulären Risikofaktor.

- HS Omega-3-Index <4%
➔ 10faches Risiko für plötzlichen Herztod (148/100.000)
 - BRD \approx 6%, USA \approx 5-6%
- HS Omega-3-Index >8%
➔ normales Risiko
- HS Omega-3-Index >11%
➔ weniger Herztote (7,8/100.000)
 - Japaner und Korea \approx 10-12%



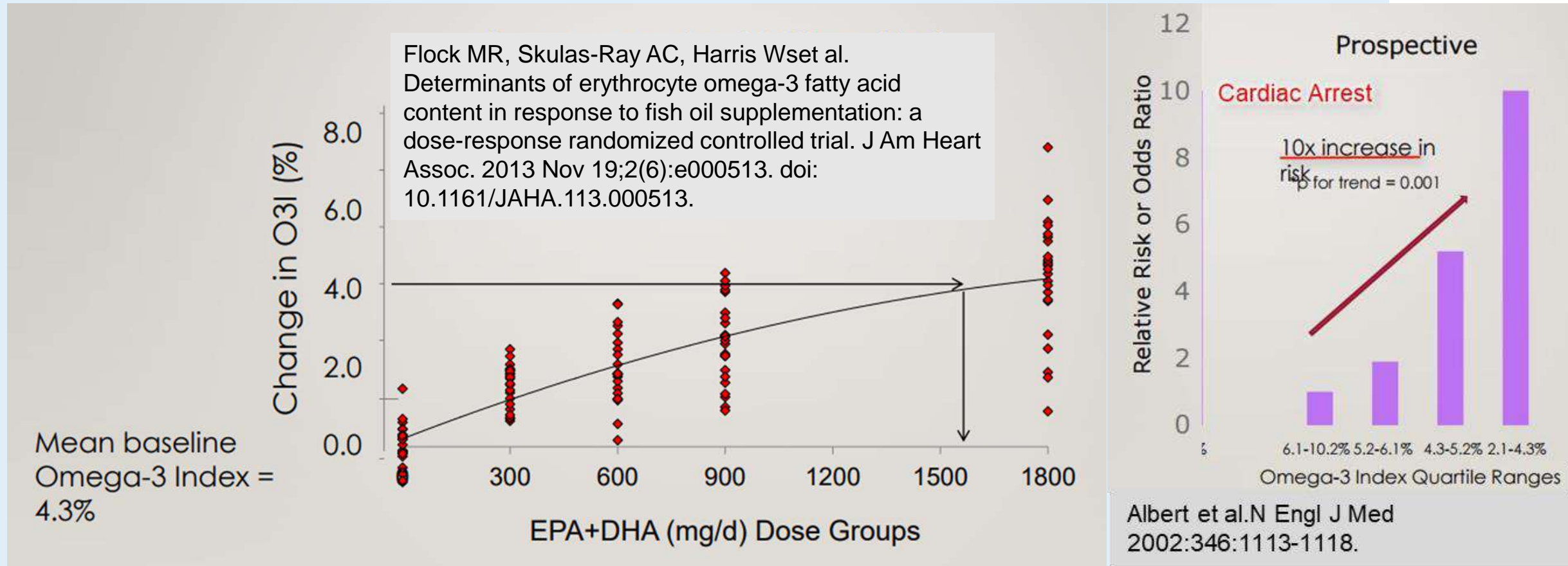
Stark et al. Progress in Lipid Research Volume 63, July 2016, Pages 132-152

- Dissertation Oliver Hüttinger Der Omega-3-Index als kardiovaskulärer Risikomarker - Gibt es Korrelationen mit traditionellen und neueren kardiovaskulären Risikomarkern Uni München 9.1.2020
- Dissertation Jochen Henn Viadrina März 2014



Wie viel Omega-3 wird benötigt, um einen Ω -3-Index von 4% auf 8,0% anzuheben?

- Im Durchschnitt wird 1500 mg/d EPA+DHA benötigt
 - Um den Omega3-Index in 5 Monaten um 4 Einheiten zu erhöhen
 - ABER es gibt eine hohe Variabilität – nur durch Testen erreicht man Sicherheit



Problem der Oxidation während des Resorptionsprozesses von Omega 3

- Veränderungsprozesse während der Resorption durch die Darmwand ins Blut
- Darüber hinaus sind marine Öle raffiniert.
 - Das Entfernen von Molekülen kann die sensorischen Eigenschaften oder die Sicherheit des Meeresöls verbessern
- Zerstören Sie starke Antioxidantien so entfernen Sie auch Komponenten mit potenziellem Nutzen
 - Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde damals eine Studie mit kombinierter Kaltpressung durchgeführt und es wurde gleichzeitig Olivenöl als Trägerfett zur besseren Resorption im Darm angewandt.
 - Erstaunlicherweise haben nun die im Olivenöl vorkommenden Phenole, ähnlich wie in der Pflanze, einen antioxidativen Effekt und es wurden mit der gleichzeitigen Gabe von Olivenöl die entzündungshemmenden Wirkungen der raffinierten Fischölprodukte wiederhergestellt.

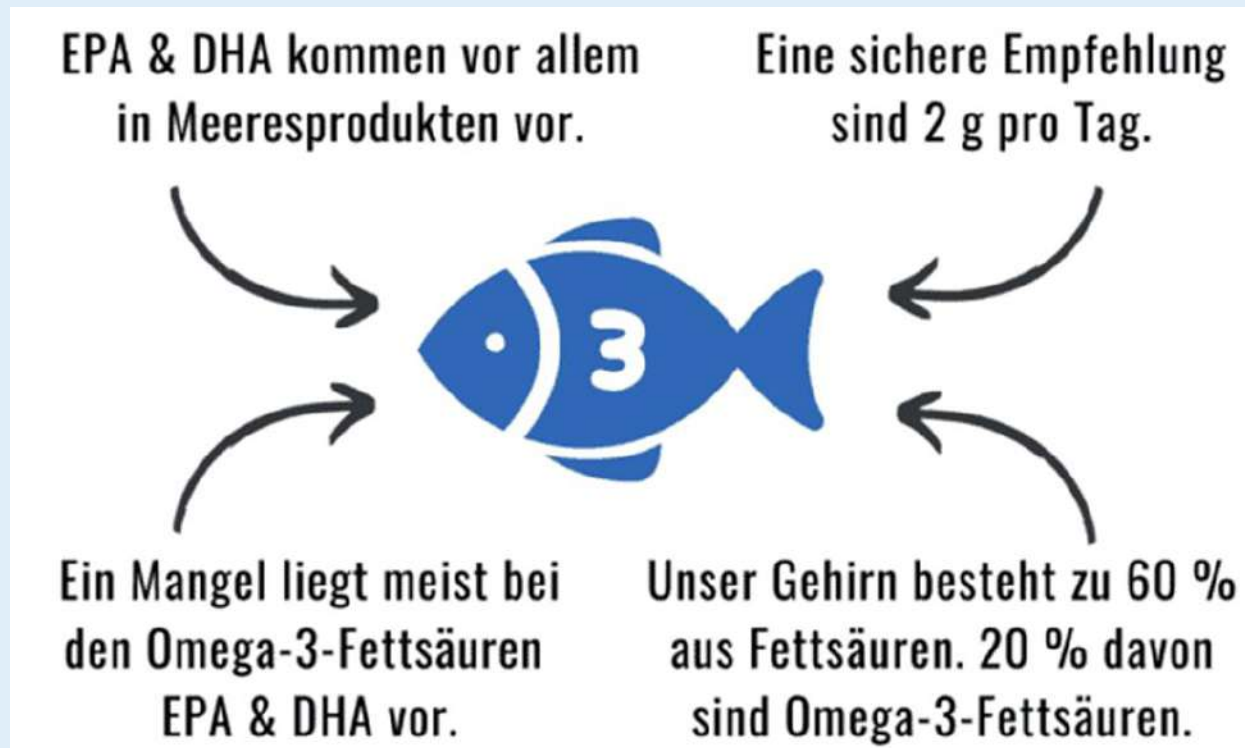
– The combination of virgin olive oils and refined marine oils – beneficial effects. Bjarne Østeruda and Edel O. Elvevollb PROGRESS IN NUTRITION VOL. 10, N. 4, 230-231, 2008



Auch gezeigt für den gleichzeitigen Einsatz von Rotweinpolyphenolen

- Es kam also zu einem erheblichen synergistischen Effekt zwischen den marinen Ω 3 EPA und DHA und dem gleichzeitig kombinierten Olivenöl und den Rotweinpolyphenolen als natürliches Konservierungsmittel

– Molecules. 2018 Nov 25;23(12). pii: E3080. doi: 10.3390/molecules23123080. Use of Red Wine Polyphenols as a Natural Preservative in Health-Promoting Omega-3 Fatty Acids-Enriched Lamb Patties. Muñío I



Variabilität der Resorption von EPA und DHA

nach Prof. Schacky 9/2019

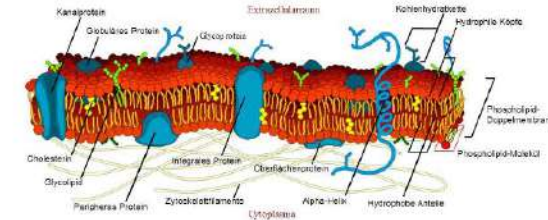
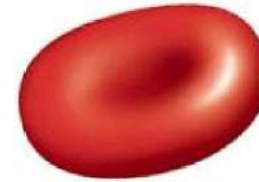
- **Fettarme/Fetteiche Mahlzeit** bis Faktor 13
 - von Schacky, C. Verwirrung um die Wirkung von Omega-3-Fettsäuren. Internist 60 , 1319–1327 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00108-019-00687-x>
- **Einfluss der n-3-Fettsäuren Dosis auf die KHK-Risiko Senkung**
 - Low dose (~1 g/Tag) EPA+DHA: offenbar keine signifikante Evidenz
 - Intermediate to high dose (1.8-4 g/Tag) EPA+DHA: gemischte Evidenz
 - High (and intermediate) dose EPA (Icosapent Ethylsäure): deutliche Evidenz
- **Primär- vs. Sekundärprävention**
 - Keine Risikosenkung für kardiovaskuläre Ereignisse, z.B. in der VITAL Studie mit primärpräventiver Anwendung von üblich dosierten Fischölkapseln(1 g/Tag)
 - Deutliche Risikosenkung in der REDUCE-IT Studie mit überwiegend sekundärpräventive Anwendung des hochdosierten EPA-EthylesterSupplements (4 g/Tag)
 - Bernasconi AA, Wiest MM, Lavie CJ, Milani RV, Laukkanen JA. Effect of Omega-3 Dosage on Cardiovascular Outcomes: An Updated Meta-Analysis and Meta-Regression of Interventional Trials. Mayo Clin Proc. 2021 Feb;96(2):304-313. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.08.034. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32951855.
 - Pirillo A, Catapano AL. Omega-3 for Cardiovascular Diseases: Where Do We Stand After REDUCE-IT and STRENGTH? Circulation. 2021 Jul 20;144(3):183-185. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053144. Epub 2021 Jul 19. PMID: 34279994.



Klinische Effekte korrelieren mit HS-Omega-3 Index, nicht mit Zufuhr

- EPA & DHA →
Am häufigsten untersuchte Nährstoffe
 - Omega-3-Fettsäuren sind die am besten untersuchten Nährstoffe in der Geschichte der Menschheit.
 - In durchschnittlich 82 % aller randomisierten, kontrollierten Studien, die in den letzten neun Jahren veröffentlicht wurden, kommen die Autoren zu dem Schluss, dass ein Nutzen für den Verzehr von Omega-3 besteht.
 - Wir haben all diese großartigen Beweise, also was wird die ganze Zeit in Frage gestellt?
 - Die Welt der Medien hat sich verändert und daran müssen wir uns anpassen.
 - Adam Ismail, GOED, 2016
 - Ismail, A., et al.. (2016), Oxidation in EPA- and DHA-rich oils: an Overview. Lipid Technology, 28: 55-59.

HS-Omega-3 Index®



Erstpublikation 2004

Biomarker für Fettsäurezusammensetzung, korreliert mit Gewebe

In Erythrozyten gemessen (niedrige biologische Variabilität)

Standardisierte und validierte Methode für 26 Fettsäuren

(niedrige analytische Variabilität)

>410 Publikationen, >50 laufende Forschungsprojekte

QM nach DIN ISO 15189



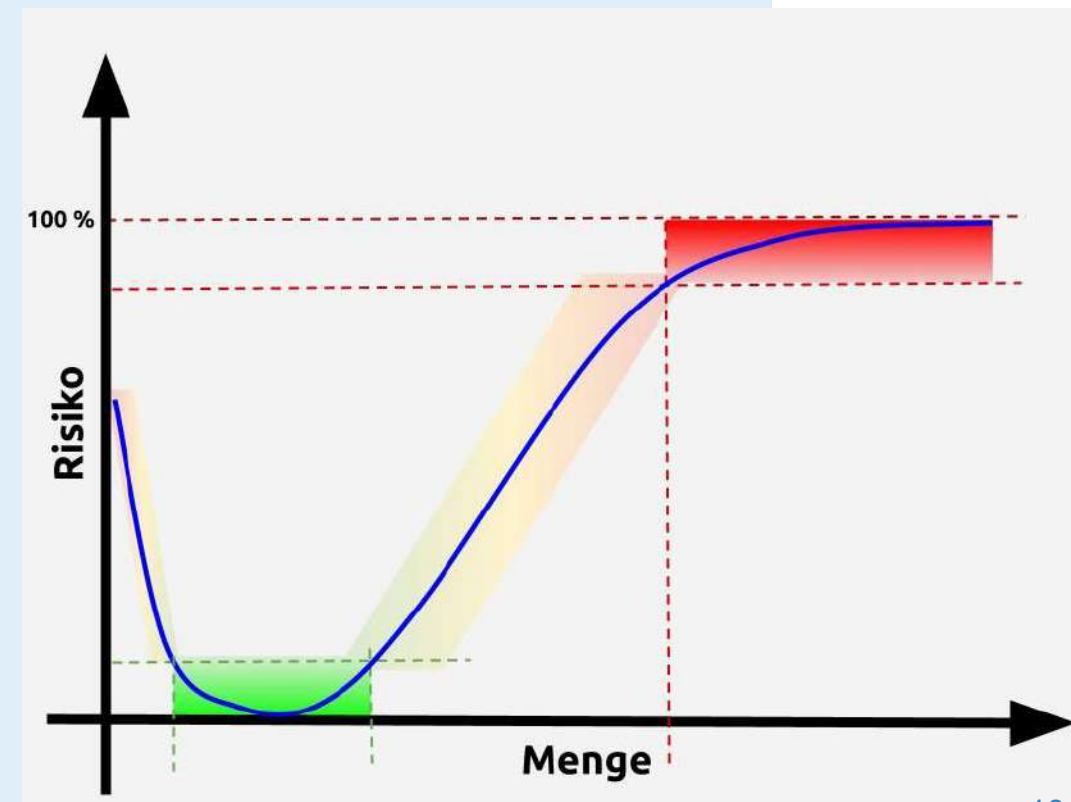
Omega₃ fast immer im Defizit

- Ω_3 und ihre Metaboliten (Resolvine) beschleunigen Prozess der Wiederherstellung der Gewebemöostase und chronische Entzündungen
 - Yang CP, et al. Long COVID and long chain fatty acids (LCFAs): Psycho-neuroimmunity implication of omega-3 LCFAs in delayed consequences of COVID-19. Brain Behav Immun. 2022 Jul;103:19-27. doi: 10.1016/j.bbi.2022.04.001. Epub 2022 Apr 4. PMID: 35390469; PMCID: PMC8977215.
- >1.550 Resolvin-Veröffentlichungen in PubMed.gov
- Funktionelle Rolle bei angeborenen Immunzellen und adaptiven Immunzellen
 - (sowohl Lymphozyten-T-Zell-Untergruppen als auch B-Zellen)
 - Serhan CN, et al. E-series resolvins: biosynthesis and critical role of stereochemistry of specialized pro-resolving mediators (SPMs) in inflammation-resolution: Preparing SPMs for long COVID-19, human clinical trials, and targeted precision nutrition. Semin Immunol. 2022 Feb 16:101597. doi: 10.1016/j.smim.2022.101597. Epub ahead of print. PMID: 35227568; PMCID: PMC8847098.
- Dosierung halte ich bei **3g/d für 4 Wochen** wobei ich Algen Präparate mit mehr DHA und Fischöl kombiniere. (1Eßl Fischöl+1Teel. Algen Öl, Kaps. Entsprechend)
 - Yang CP, et al. Long COVID and long chain fatty acids (LCFAs): Psycho-neuroimmunity implication of omega-3 LCFAs in delayed consequences of COVID-19. Brain Behav Immun. 2022 Jul;103:19-27. doi: 10.1016/j.bbi.2022.04.001. Epub 2022 Apr 4. PMID: 35390469; PMCID: PMC8977215.



Für OM gilt dasselbe wie für alle anderen Formen der Pharmakotherapie

- Bei allen orthomolekularen Substanzen, auch bei Omega-3-Fettsäuren, haben wir, was das Risiko dieser Präparate betrifft, eine U-Kurve,
 - d. h. wird nicht substituiert, wird eine Substitution zunächst das Risiko minimieren.
 - Erhöhe ich die Dosis dann immer weiter, wird sich das Ganze in Form einer U-Kurve umkehren und das Risiko wird sich wieder erhöhen
- HDL-Werte über 100 durchaus auch negative Auswirkungen haben könnten,
 - Ebenso wird dies für Omega-3-Indices von über 15 % diskutiert. (8-10)
- Der Nutzen von Omega-3-Fettsäuren ist nicht grundsätzlich durch diese Studien infrage gestellt
 - $\Omega_3 > 1$ g dosiert → Risikosteigerung
 - Therapie auch mit Omega-3-Fettsäuren gehört in fachkundige Hände



Resolvine: Aufstrebende Akteure bei Autoimmunerkrankungen

- Resolvine sind Stoffwechselprodukte von mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren (ω -3-PUFAs)
 - Werz, O., Gerstmeier, J., Libreros, S. et al. Menschliche Makrophagen produzieren differenziell spezifische Resolvin- oder Leukotrien-Signale, die von der bakteriellen Pathogenität abhängen. *Nat Commun* 9, 59 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02538-5>
- Sie werden in den Anfangsphasen akuter Entzündungsreaktionen synthetisiert, um die Auflösung der Entzündung zu fördern
 - Abdolmaleki Fet al. Resolvins: Emerging Players in Autoimmune and Inflammatory Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;58(1):82-91. doi:10.1007/s12016-019-08754-9
- CYP-abgeleitete Eicosanoide Therapiestrategie für rheumatoide Arthritis
 - Erhöhung der EET-Spiegel durch sEH-Inhibitoren haben entzündungshemmende Wirkung
 - Hoxha M, Zappacosta B. CYP-derived eicosanoids: Implications for rheumatoid arthritis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2020;146:106405. doi:10.1016/j.prostaglandins.2019.106405
- Resolvine können das Fortschreiten des SLE durch die Unterdrückung der Tfh-Zelldifferenzierung und die anschließende Hemmung der B-Zell-Reaktionen kontrollieren
 - Huang L, Wu J, Cao J, Sheng X, Wang M, Cheng T. Resolvin D1 inhibits T follicular helper cell expansion in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2024 Jul;53(4):276-283. doi: 10.1080/03009742.2024.2344906. Epub 2024 May 14. PMID: 38742879.



Wichtige Rollen von Ω_3 bei der Erhaltung des Gleichgewichts zwischen Darm-Immunität und -Mikrobiota

- Weitere Faktoren wie Fettleibigkeit und Krankheiten, die mit der Variabilität des Omega-3-PUFA-Stoffwechsels in Zusammenhang stehen, können die Wechselwirkungen zwischen Omega-3-PUFAs, Mikrobiom und Immunsystem im Darmtrakt beeinflussen und auch eine Rolle bei der Regulierung der Darmimmunität spielen
 - NAFLD, Magen-Darm-Malignome oder Krebs, bakterielle und virale Infektionen
 - Fu Y, et al. Associations among Dietary Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids, the Gut Microbiota, and Intestinal Immunity. *Mediators Inflamm.* 2021 Jan 2;2021:8879227. doi: 10.1155/2021/8879227. PMID: 33488295; PMCID: PMC7801035.
 - Erhebliche Veränderungen auf die Aktivierung von Zellen sowohl des angeborenen als auch des adaptiven Immunsystems durch Ω_3
 - Gutiérrez S, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Immune Cells. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 11;20(20):5028. doi: 10.3390/ijms20205028. PMID: 31614433; PMCID: PMC6834330.
 - Ω_3 klinisch bedeutsame Rolle bei der Entwicklung des Immunsystems spielen, insbesondere im Hinblick auf allergische Sensibilisierung und allergische Manifestationen wie Keuchen und Asthma
 - Miles EA, Childs CE, Calder PC. Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids (LCPUFAs) and the Developing Immune System: A Narrative Review. *Nutrients.* 2021 Jan 16;13(1):247. doi: 10.3390/nu13010247. PMID: 33467123; PMCID: PMC7830895.



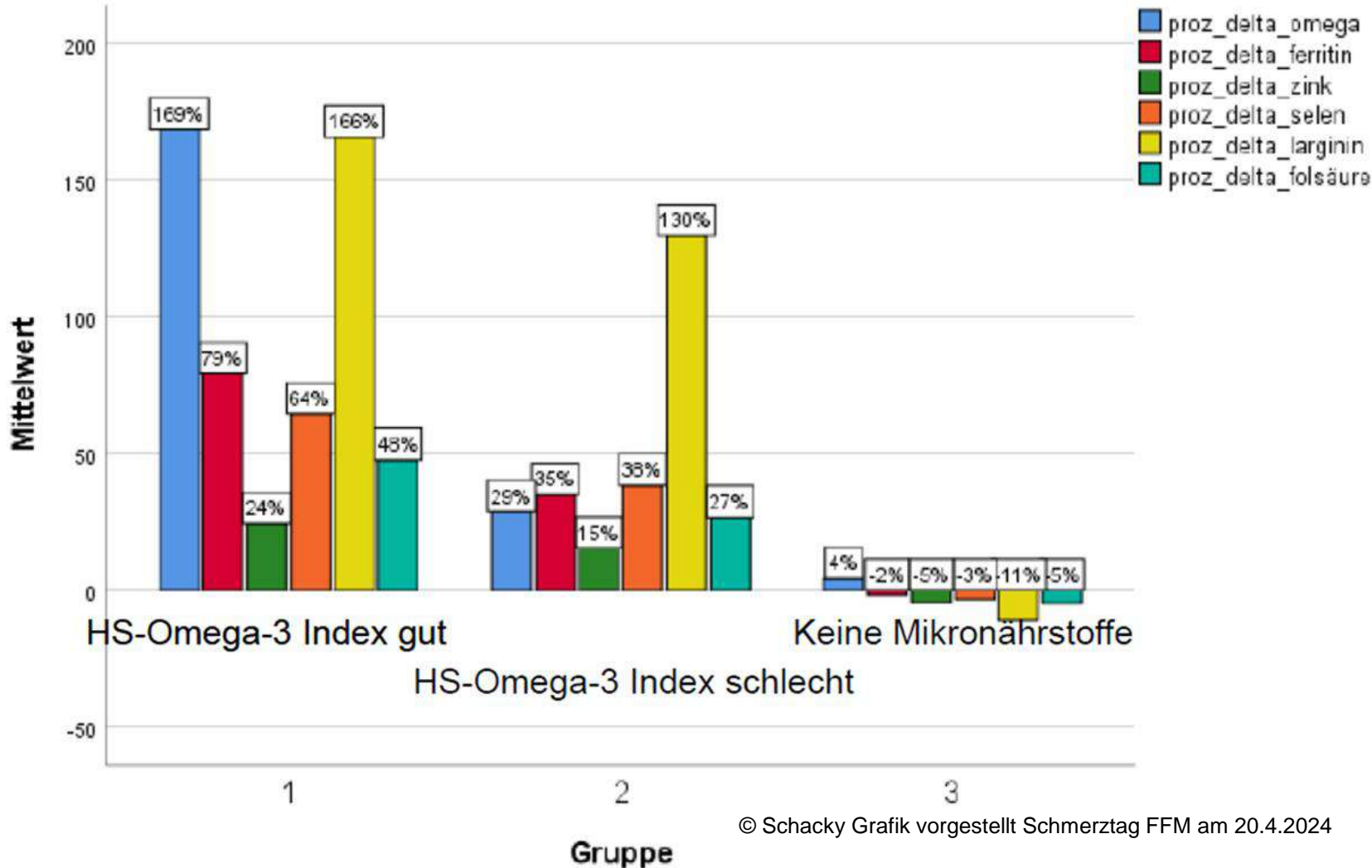
Und immer wieder antientzündlich

- DHA-Supplementierung aus der Perspektive der Immunmodulation schützt vor Krebswachstum, indem sie die durch PGC-1 α -Signalisierung vermittelte mitochondriale OXPHOS-Aktivität in NK-Zellen hochreguliert
 - Wu S, et al. The ω -3 Polyunsaturated Fatty Acid Docosahexaenoic Acid Enhances NK-Cell Antitumor Effector Functions. *Cancer Immunol Res.* 2024 Jun 4;12(6):744-758. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-23-0359. PMID: 38526128; PMCID: PMC11148550.
 - DHA senkte die pulmonale Il6- und Tnf- α -mRNA-Expression und erhöhte die entzündungshemmenden Oxylipine von mit Influenza infizierten Mäusen
 - Pennington ER, et al. Docosahexaenoic Acid Controls Pulmonary Macrophage Lipid Raft Size and Inflammation. *J Nutr.* 2024 Jun;154(6):1945-1958. doi: 10.1016/j.tjnut.2024.04.006. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38582385.
 - Geriatrie-Abteilung der Chinesischen Ärztevereinigung empfahl Ω_3
 - Bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen, chronischer Nierenerkrankung, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Atemwege, Sarkopenie, Gebrechlichkeit, Osteoporose, Tumor- und Autoimmunerkrankungen
 - Chinese Medical Association Geriatrics Branch. [Expert consensus on the application of ω -3 fatty acid prescription drugs in aging-related diseases (2024 edition)]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2024 Mar 5;104(9):635-649. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20231018-00809. PMID: 38418163.
 - Patienten mit rheumatoider Arthritis können möglicherweise durch die orale Einnahme von Ω_3 Ergänzungsmitteln einige SPM-Vorläufer reserven aufstocken
 - Marchand NE, et al. Over-the-counter fish oil supplementation and pro-resolving and pro-inflammatory lipid mediators in rheumatoid arthritis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2023 Mar;190:102542. doi: 10.1016/j.plefa.2023.102542. Epub 2023 Jan 26. PMID: 36773395; PMCID: PMC10027850.
 - Es handelt sich hierbei um Oxidationsprodukte von mehrfach ungesättigten Fettsäuren, die von ihren Entdeckern u. a. als Resolvine bezeichnet wurden, was in etwa „Entzündungsaflöser“ bedeutet. Im Fachjargon wurde diese Substanzklasse schließlich zusammenfassend als „specialized proresolving mediators“ (SPM) benannt.



Der Zusammenhang zwischen HS-Omega-3 Index und der Aufnahme von Mikronährstoffen

Veränderungsrate der Mikronährstoffkonzentrationen (Gruppe 1,2,3)



© Schacky Grafik vorgestellt Schmerztag FFM am 20.4.2024

Masterarbeit

Fachbereich: Personal, Gesundheit und Soziales

Studiengang: MMA-MR-02-TZ

Vorgelegt von: Maxi Joanna Müller

Matrikel-Nummer: 118100775

Studiengruppe: MMA-MR-02-TZ

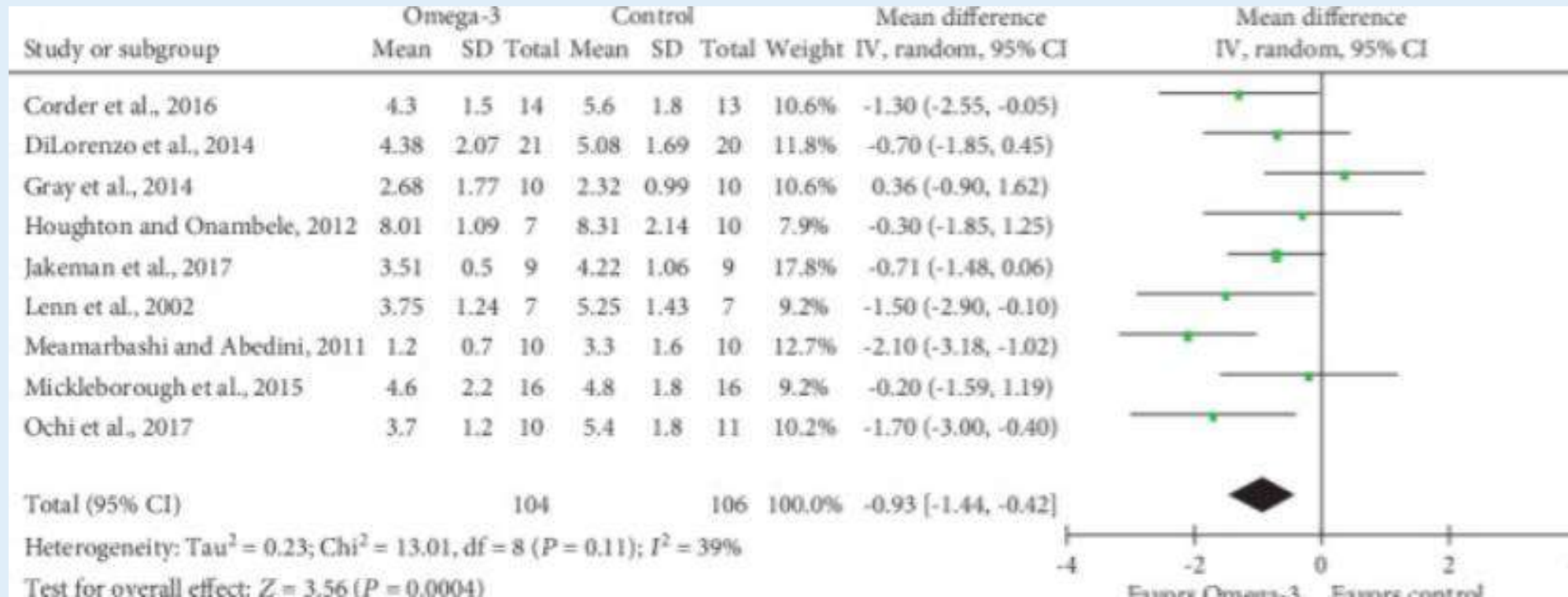
Abgabetermin: 31.07.2020

Erstprüfer: Prof. Dr. Wienecke, E.



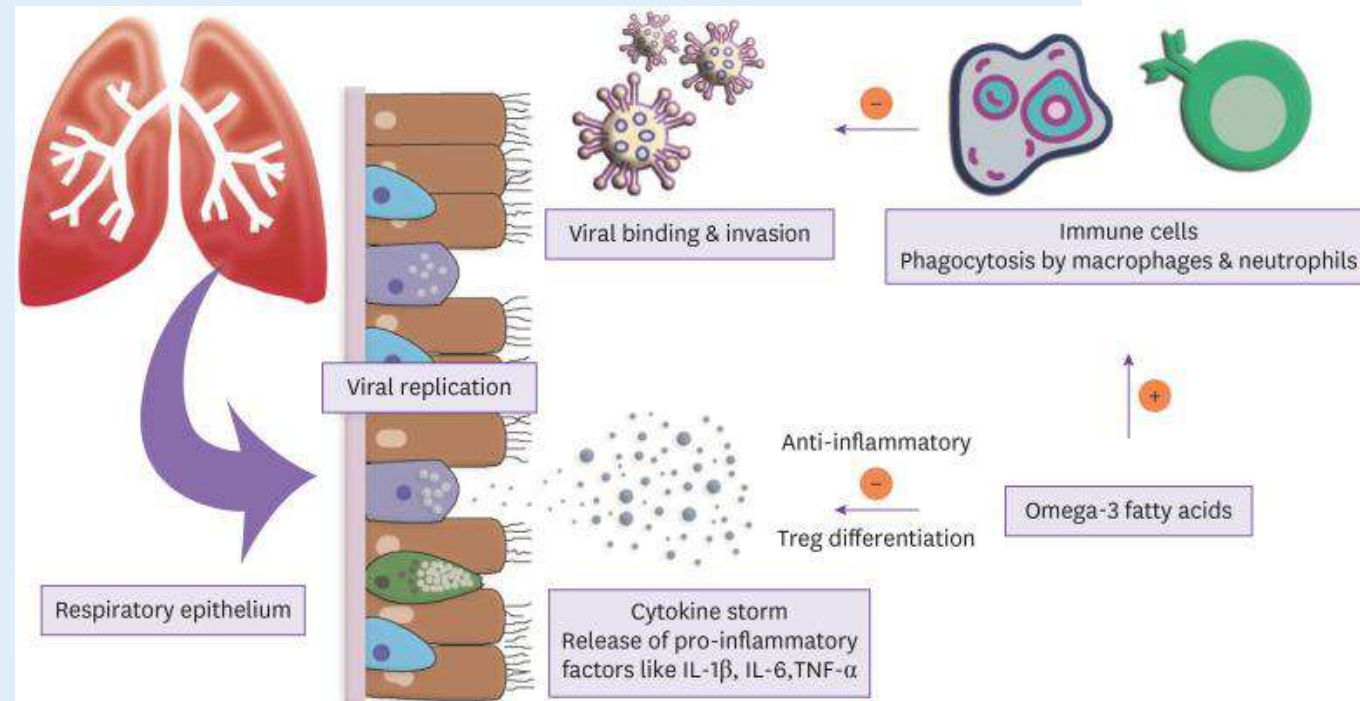
Meta-Analyse Interventionsstudien zu Muskelkater

- Verzögert einsetzender Muskelkater: gemessen 2 Tage nach exzentrischem Training
 - Mögliche präventive Wirkung von PUFA auf andere Muskelschäden und Entzündungsstatus
 - Lv ZT, Zhang JM, Zhu WT. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation for Reducing Muscle Soreness after Eccentric Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Biomed Res Int. 2020 Apr 20;2020:8062017. doi: 10.1155/2020/8062017. PMID: 32382573; PMCID: PMC7195643.



Omega-3-FA wirken auf verschiedene Elemente der Immunantwort

- Ω 3 spielt aufgrund der Veränderungen in der Zusammensetzung der Zellmembran-Bilipidschicht eine Rolle bei der Erhöhung der Phagozytenkapazität von Makrophagen.
- Ω 3 spielen auch eine Rolle bei der Vermittlung von Entzündungsprozessen und der Immunmodulation sowohl für das angeborene als auch für das erworbene Immunsystem.
- Es werden Signale verhindert, die NF- κ B aktivieren und durch die Produktion weniger entzündungsfördernde Mediatoren die Komplikationen von COVID-19 lindern



Hathaway, Donald et al. "Omega 3 Fatty Acids and COVID-19: A Comprehensive Review." *Infection & chemotherapy* vol. 52,4 (2020): 478-495. doi:10.3947/ic.2020.52.4.478

Therapeutisches Potenzial von ω -3 Fettsäuren bei menschlichen Autoimmunerkrankungen

- Tatsächlich berichteten mehrere klinische Studien, dass eine Nahrungsergänzung mit EPA oder Fischöl die Krankheitsaktivität von SLE reduzieren oder die Remissionszeit verlängern kann

– Li X, Bi X et al. Therapeutic Potential of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids in Human Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2019 Sep 27;10:2241. doi: 10.3389/fimmu.2019.02241. PMID: 31611873; PMCID: PMC6776881.

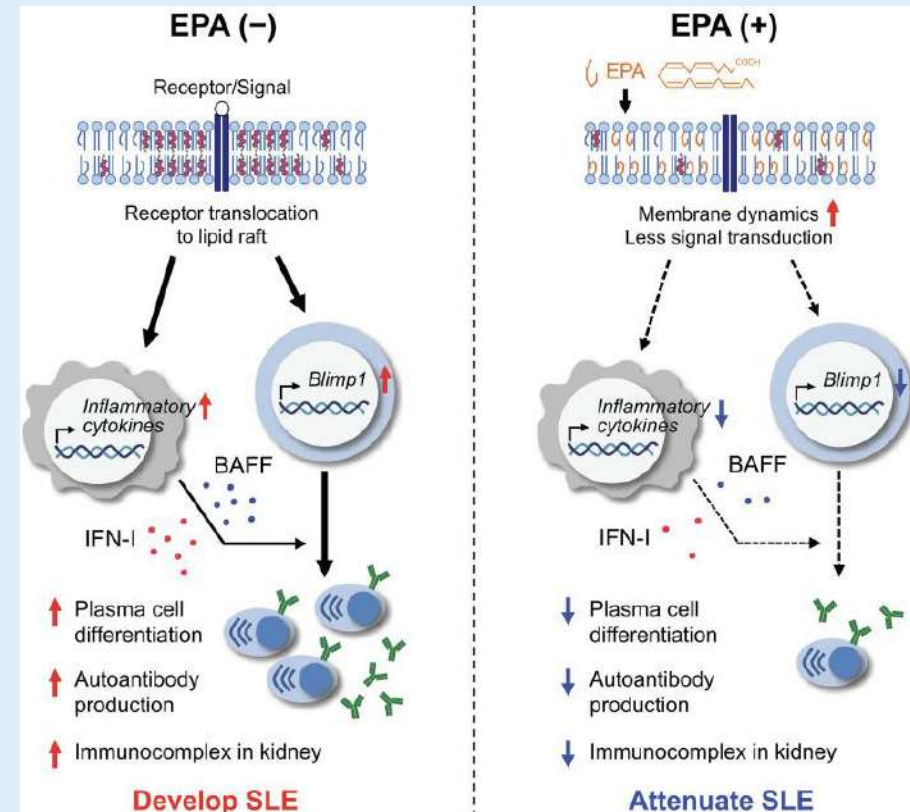
- Insbesondere unterdrückte EPA die Produktion von IFN-I und BAFF, von denen bekannt ist, dass sie die Plasmazelldifferenzierung regulieren und eine kritische Rolle bei der Pathologie von Lupus spielen

– Kobayashi A, et al. Dietary Supplementation With Eicosapentaenoic Acid Inhibits Plasma Cell Differentiation and Attenuates Lupus Autoimmunity. *Front Immunol.* 2021 Jun 15;12:650856. doi: 10.3389/fimmu.2021.650856

SLE = systemische Lupus erythematodes

IFN = Interferon

BAFF = B cell activating factor



Omega-3-Fettsäuren bei Entzündungen und Autoimmunerkrankungen

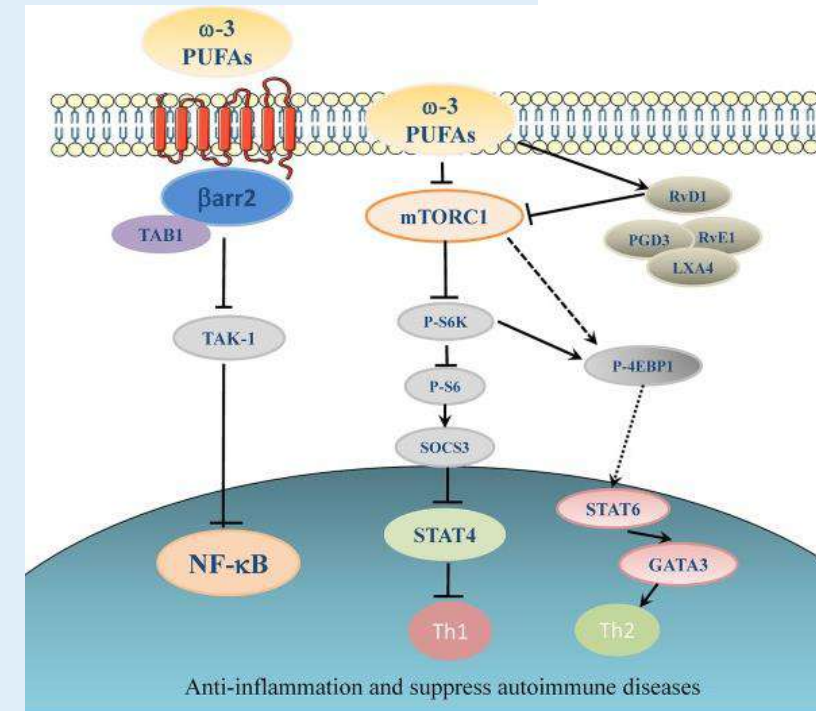
- Viele der Placebo kontrollierten Studien mit Fischöl bei chronischen Entzündungskrankheiten zeigen erhebliche Vorteile, darunter eine verringerte Krankheitsaktivität und einen geringeren Einsatz entzündungshemmender Medikamente

– Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. J Am Coll Nutr. 2002 Dec;21(6):495-505. doi: 10.1080/07315724.2002.10719248.



- Ω_3 potenzieller Kandidat zur Vorbeugung oder sogar Behandlung von Autoimmunerkrankungen

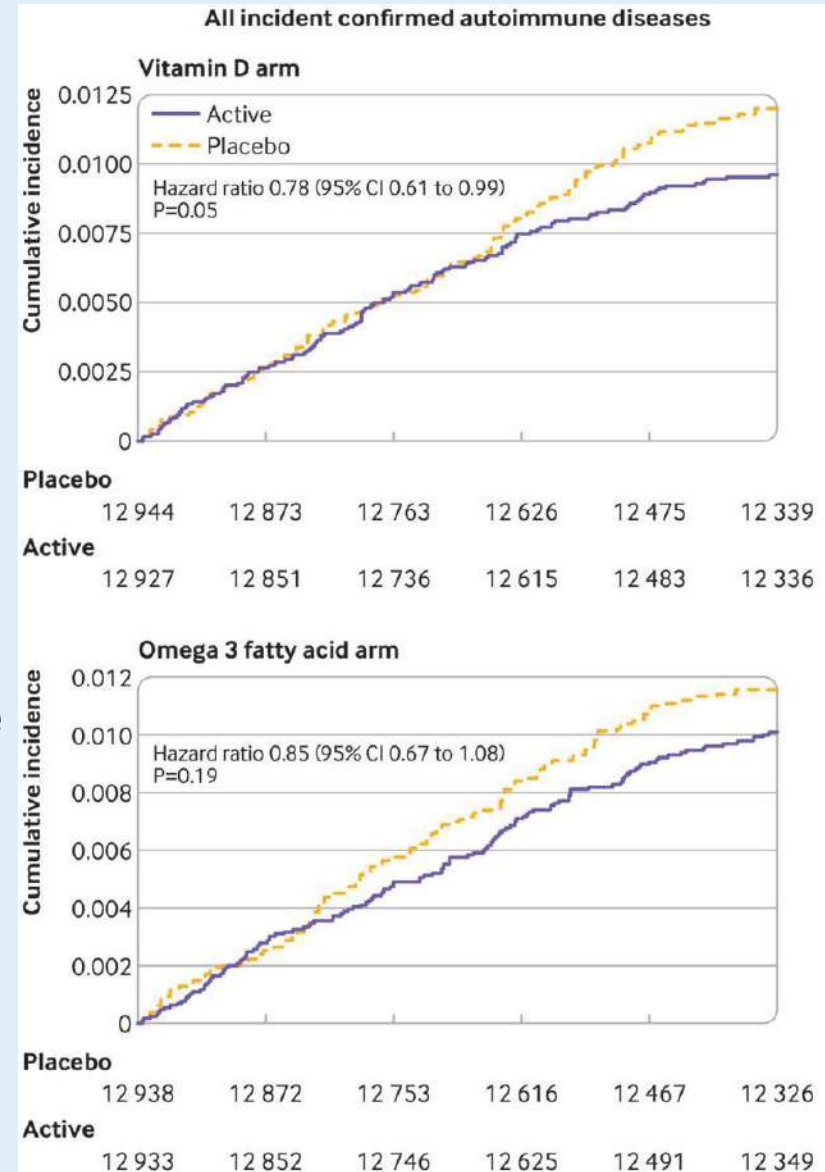
- Wie Typ-1-Diabetes, RA, SLE und MS
- Zusätzlich zur PGL_3 Wirkung spielt die Regulierung der mTOR-Aktivität eine Rolle
- Li X, Bi X, et al. Therapeutic Potential of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids in Human Autoimmune Diseases. Front Immunol. 2019 Sep 27;10:2241. doi: 10.3389/fimmu.2019.02241. PMID: 31611873; PMCID: PMC6776881.



Nahrungsergänzung mit Vitamin D und marinen Ω_3 - Fettsäuren und Auftreten von Autoimmunerkrankungen

- Eine Vitamin-D-Ergänzung über fünf Jahre, mit oder ohne Omega-3-Fettsäuren, reduzierte die Autoimmunerkrankungsrate um 22 %
- Während eine Omega-3-Fettsäure-Ergänzung mit oder ohne Vitamin D die Autoimmunerkrankungsrate um 15 % reduzierte
- Beide Behandlungsgruppen zeigten größere Effekte als die Referenzgruppe (Vitamin-D-Placebo und Omega-3-Fettsäure-Placebo)

– Hahn J , Cook N R , Alexander E K , Friedman S , Walter J , Bubes V et al. Vitamin D und marine Omega-3-Fettsäuren-Supplementierung und Auftreten von Autoimmunerkrankungen: VITAL randomisierte kontrollierte Studie BMJ 2022; 376 :e066452 doi:10.1136/bmj-2021-066452



Omega-3 und Herzfrequenzvariabilität

Die HRV ist ein nicht-invasiver Marker der kardialen autonomen Funktion

- Positiv assoziiert mit dem Omega-3 Index
- Niedrige HRV stellt ein Risiko für gravierende Herzrhythmusstörungen bis hin zum Plötzlichen Herztod dar
- *Frontiers inPhysiol* November 2011 Volume 2 Article 84 Christensen Omega-3 and heart rate variability

Interventionsstudie

- 36 depressive Patienten mit KHK
- 2.000 mg Omega-3 (Ethyl-Ester) über 10 Wochen vs. Placebo
- Erhöhung des Omega-3 Index geht mit einer Erhöhung der HRV einher
- Robert M. Carney et al. *Psychosom Med.* 2010 October ; 72(8): 748–754
- Marine n-3-PUFA erhöhte die RR-Intervalle bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis, was auf eine schützende Wirkung von n-3-PUFA gegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen in dieser Population schließen lässt
- Kristensen S, et al. The effect of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on cardiac autonomic and hemodynamic function in patients with psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lipids Health Dis.* 2016 Dec 12;15(1):216. doi: 10.1186/s12944-016-0382-5. PMID: 27955663;

RR-Intervalle (Kehrwert der Herzfrequenz, variieren von Schlag zu Schlag)



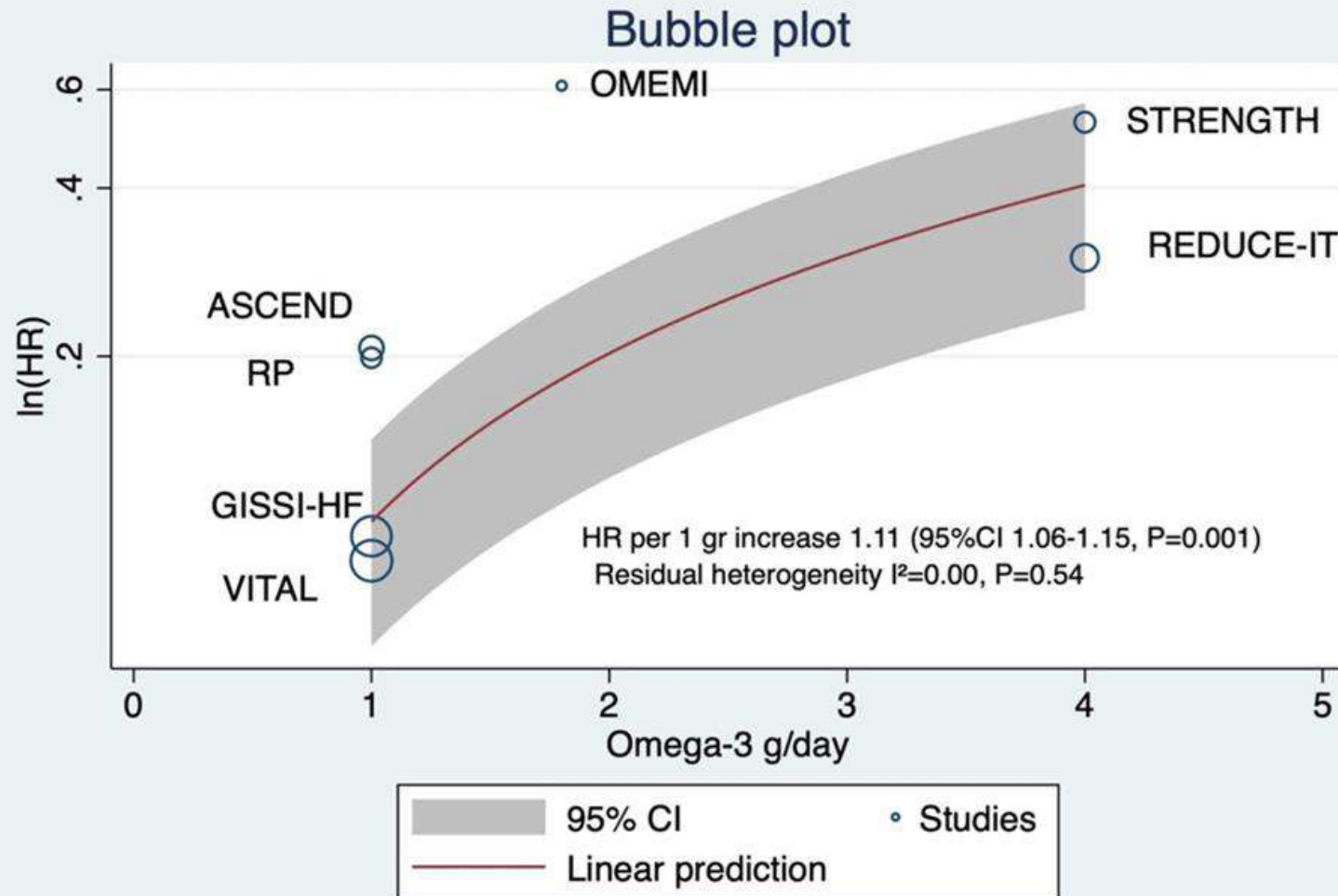
Rote-Hand-Brief:

Vorhofflimmern durch Fischölkapseln

- Auf der Grundlage einer Überprüfung neuer Daten empfahl die EMA, die Produktinformationen von Omega-3-Fettsäure-Ethylester-haltigen Arzneimitteln zu aktualisieren
 - Um Daten zum Risiko von Vorhofflimmern aus diesen Studien widerzuspiegeln und auch Vorhofflimmern als häufige Nebenwirkung einzubeziehen
- Insgesamt muss man natürlich sagen, lässt das Ergebnis der Studien uns aufhorchen.
 - Zum Einsatz von Fischöl und Omega-3-Fettsäuren gibt es zahlreiche Studien, die sich zum Teil erheblich im Studiendesign, in der Dosis und Art der getesteten Substanz unterscheiden
 - Dies ist gerade im Bereich der Omega-3-Fettsäuren besonders problematisch, da die Studien sehr inkonsistent sind und ganz klar hervorheben, dass die Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen bei entsprechenden Patienten sehr hoch ist,
 - allerdings auch bei bestimmten Patienten das Risiko eines Vorhofflimmerns erhöht ist
 - Deepak L et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia N Engl J Med 2019; 380:11-22 DOI: 10.1056/NEJMoa1812792



Regression der Omega-3-Fettsäuren-Dosierung und des Risikos für Vorhofflimmern-Ereignisse in 7 randomisierten kontrollierten Studien unter Verwendung der Knapp-Hartung-Anpassung für ein Zufallseffektmodell.



Weights: Inverse-variance



Gencer et al. Effect of Long-Term Marine ω -3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2021 Dec 21;144(25):1981-1990. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654

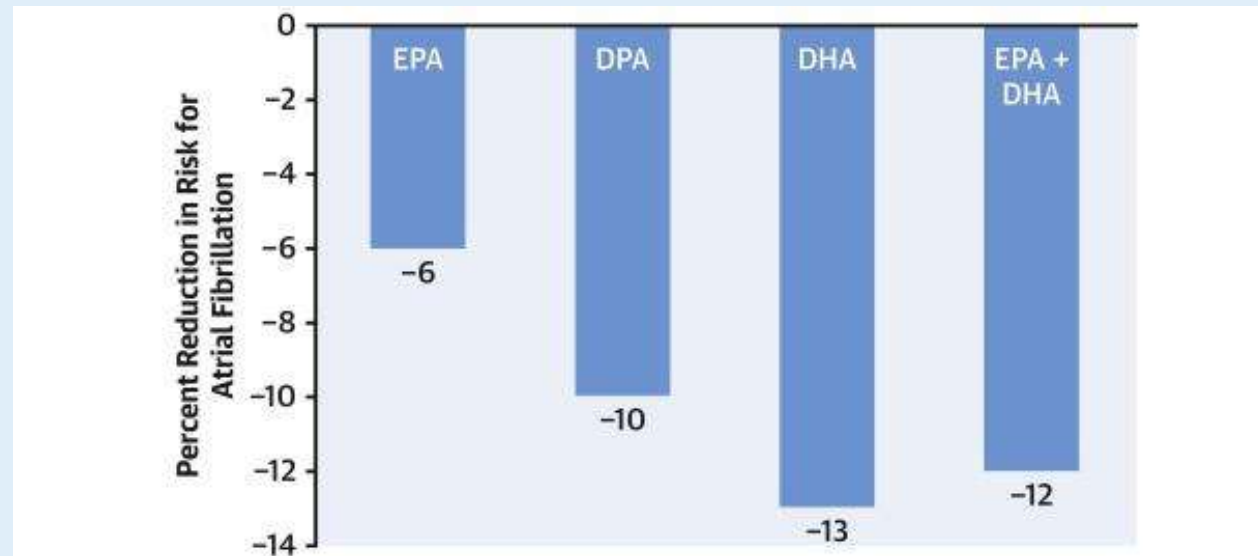
Die Ergebnisse dieser Metaanalyse zeigen,

- Das Vorhofflimmern-Risiko war in Studien, in denen hohe Dosen mariner Omega-3-Fettsäuren (> 1 g täglich) im Vergleich zu Placebo getestet wurden, deutlich ausgeprägter als bei niedrigen Dosen mariner Omega-3-Fettsäuren (\leq 1 g täglich) vs. Placebo.
 - Der Zusammenhang schien mit der Dosis zusammenzuhängen und ein um 10–11 % höheres relatives Risiko für Vorhofflimmern-Ereignisse pro 1 Gramm täglicher Nahrungsergänzung zu verursachen.
 - Die Stratifizierung der Studien nach der Dosierung verringerte die Heterogenität zwischen den Studien deutlich;
 - Allerdings hat keine Studie verschiedene Dosierungen (z. B. hoch vs. niedrig vs. Placebo) von marinen Omega-3-Nahrungsergänzungsmitteln direkt im Hinblick auf das Risiko von Vorhofflimmern verglichen.
 - Da der Nutzen von Omega-3-Fettsäuren auch dosisabhängig zu sein scheint, sollte das damit verbundene Risiko für Vorhofflimmern gegen den Nutzen für atherosklerotische kardiovaskuläre Folgen abgewogen werden.
 - Gencer et al. Effect of Long-Term Marine ω -3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2021 Dec 21;144(25):1981-1990. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654.

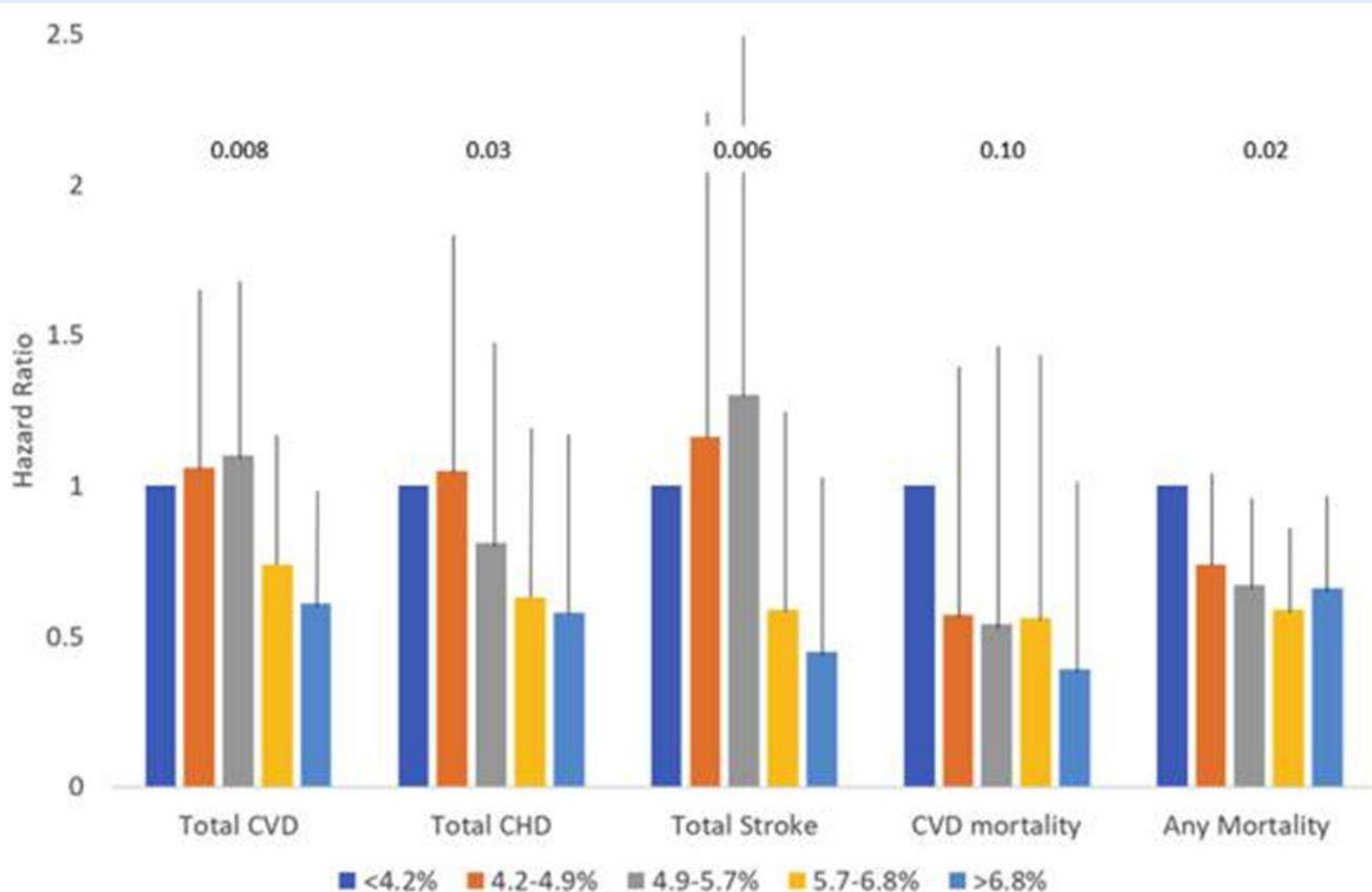


Omega-3-Fettsäuren-Index und Vorhofflimmern

- In-vivo-Spiegel von Omega-3-Fettsäuren waren nicht mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern verbunden
 - Unsere Daten deuten auf die Sicherheit der gewohnheitsmäßigen Nahrungsaufnahme von Omega-3-Fettsäuren im Hinblick auf das Vorhofflimmern-Risiko hin.
 - In Verbindung mit den bekannten Vorteilen dieser Fettsäuren bei der Vorbeugung unerwünschter koronarer Ereignisse legt unsere Studie nahe, dass die aktuellen Ernährungsrichtlinien, die den Verzehr von Fisch/Omega-3-Fettsäuren empfehlen, beibehalten werden können
 - Qian F, et al. Omega-3 Fatty Acid Biomarkers and Incident Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2023 Jul 25;82(4):336-349. doi: 10.1016/j.jacc.2023.05.024. PMID: 37468189.



HS-Omega-3 Index und Kardiovaskuläre Ereignisse in Framingham



Harris WS, et al. Erythrocyte long-chain omega-3 fatty acid levels are inversely associated with mortality and with incident cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *J Clin Lipidol.* 2018 May-Jun;12(3):718-727.e6. doi: 10.1016/j.jacl.2018.02.010.



Mehrinformation zu konventionellen Risikofaktoren

- In den USA war die Vorhersagekraft eines HS-Omega-3 Index-basierten Fettsäureprofils für das akute Koronarsyndrom größer als die des Framingham Risiko Scores
 - Ein niedriger Omega-3-Index erfüllt die aktuellen Kriterien für einen neuartigen kardiovaskulären Risikofaktor
 - Diss Hüttinger O 9.1.2020LMUni München Der Omega-3-Index als kardiovaskulärer Risikomarker - Gibt es Korrelationen mit traditionellen und neueren kardiovaskulären Risikomarkern?
 - Größere Fläche unter der c-statistik Kurve;
 - Shearer GC, Chen J, Chen Y, Harris WS. Myocardial infarction does not affect fatty acid profiles in rats. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2009; 81:411-6.
 - Ähnliche Daten wurden auch in anderen Populationen erhoben
 - von Schacky P, Angerer P, Kothny W, Theisen K, Mudra H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann. Intern. Med. 1999;130:554-62
 - von Schacky C. Omega-3 fatty acids: anti-arrhythmic, pro-arrhythmic, or both? Frontiers in Cardiac Electrophysiology, 2012;3: 98
 - von Schacky C. Omega-3 Index for Cardiovascular Health. Nutrients 2014;6:799-814
 - von Schacky C. Der HS-Omega 3 Index®: klinische Wertigkeit standardisierter Fettsäureanalytik. J Lab Med 2014;38:167-78
 - von Schacky C. Nahrungsergänzung mit Omega-3 Fettsäuren? Herzmedizin 2014;31(3):6-10
 - von Schacky C. Omega-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease - an Uphill Battle. PLEFA e-pub 2014 May 28
 - Auch für den Euroscore oder den Framingham Risk Score, den beiden verbreitetsten Risikoscoringsystemen, gefunden
 - Shearer, 2009, Kleber, 2018
 - Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017;136:e137-e161.



Becel ProActiv enthält Phytosterine

Phytosterine tödlich fürs Herz?

- Es gibt immer mehr Hinweise darauf, dass Pflanzensterine per se atherogen sind
 - Phytosterine haben im menschlichen Organismus keine Funktion und die Nahrung ist ihre einzige Quelle
 - Bei Patienten mit Sitosterolämie werden ungewöhnlich hohe Phytosterinspiegel festgestellt
 - Diese Patienten sind häufig durch Xanthome, schwere koronare Herzkrankheit, Aortenstenose und frühen kardiovaskulären Tod gekennzeichnet.
 - Makhmudova U, et al. . Phytosterols and Cardiovascular Disease. Curr Atheroscler Rep. 2021 Sep 1;23(11):68. doi: 10.1007/s11883-021-00964-x. PMID: 34468867;
- Verbraucherorganisation foodwatch fordert den Verkaufsstopp der cholesterinsenkenden Margarine Becel pro. activ. 10.11.2011
- Es gibt immer mehr Hinweise darauf, dass Pflanzensterine per se atherogen sind
 - Makhmudova U, et al. Phytosterols and Cardiovascular Disease. Curr Atheroscler Rep. 2021 Sep 1;23(11):68. doi: 10.1007/s11883-021-00964-x.
 - Zhao Y, Zhuang Z, Li Y, Xiao W, Song Z, Huang N, Wang W, Dong X, Jia J, Huang T. Blood phytosterols in relation to cardiovascular diseases and mediating effects of blood lipids and hematological traits: a Mendelian randomization analysis. Metabolism. 2023 Sep;146:155611. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155611

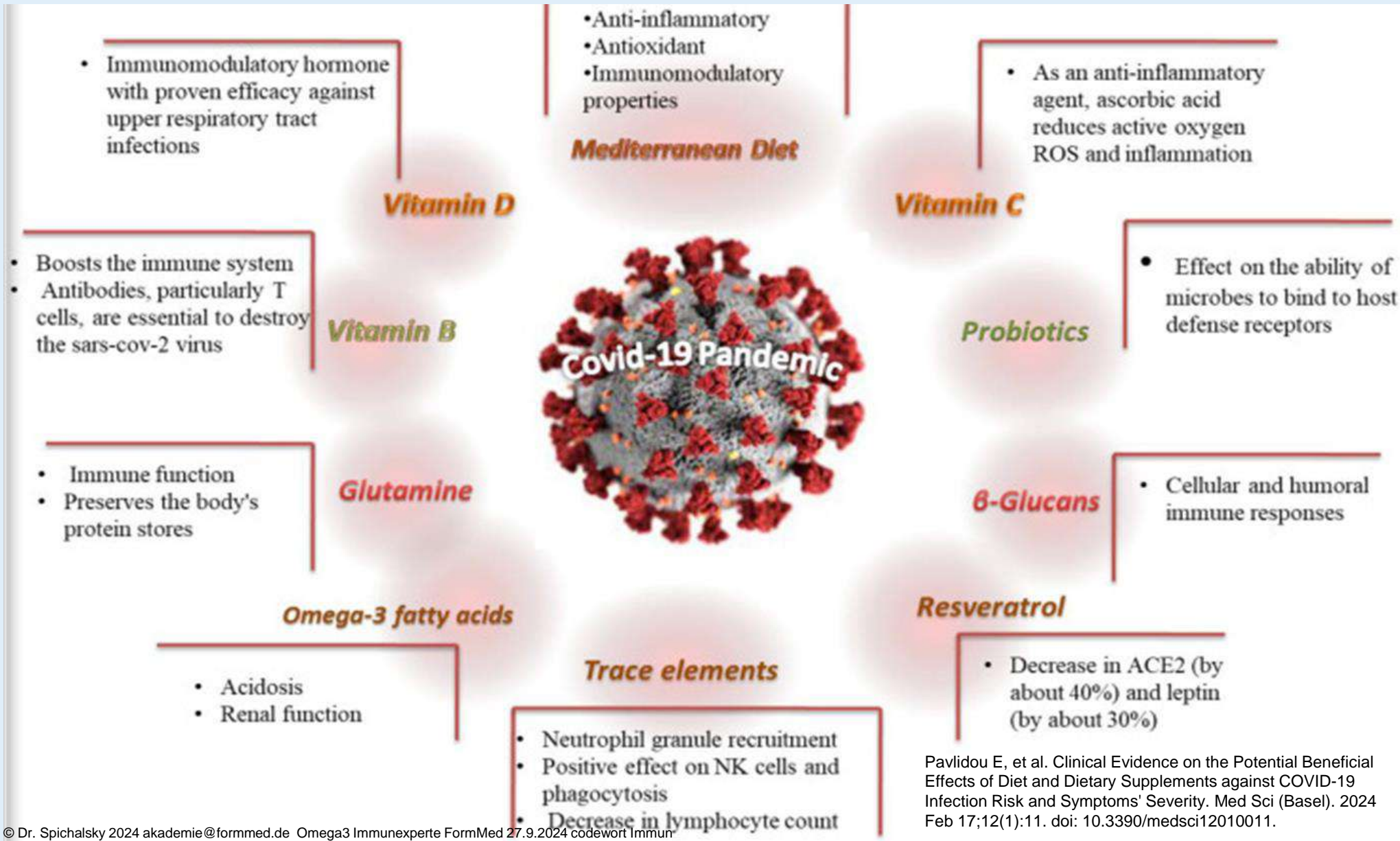


Die Auswahl der chemischen Form, Zusammensetzung und des EPA/DHA-Verhältnisses

- Von Ω_3 PUFA sind ein wichtiger Faktor, da sie ihre gesamten molekularen Wirkungen beeinflussen.
- Die vorteilhafte Wirkung der Ω_3 auf die Verringerung des Risikos einer Herzmortalität scheint auf ihrem Einbau in Kardiomyozyten-Phospholipide auf Kosten von Arachidonsäure zurückzuführen zu sein
 - Michaeloudes C, et al. . Variability in the Clinical Effects of the Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids DHA and EPA in Cardiovascular Disease-Possible Causes and Future Considerations. *Nutrients*. 2023 Nov 18;15(22):4830. doi: 10.3390/nu15224830. PMID: 38004225; PMCID: PMC10675410.
 - Bird JK, Calder PC, Eggersdorfer M. The Role of n-3 Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Cardiovascular Disease Prevention, and Interactions with Statins. *Nutrients*. 2018 Jun 15;10(6):775. doi: 10.3390/nu10060775. PMID: 29914111; PMCID: PMC6024670.
- Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien Ω_3 auf das CVD-Risiko inkonsistent
 - Dieser risikomindernde Effekt kann durch die Verringerung von Entzündungen, oxidativem Stress und Serumtriglyceridspiegeln (TG) vermittelt werden.
 - Allerdings reagieren nicht alle Personen mit einer Senkung des TG-Spiegels nach einer Omega-3-Supplementierung.
- Rundblad A, et al. Omega-3 fatty acids and individual variability in plasma triglyceride response: A mini-review. *Redox Biol*. 2023 Jul;63:102730. doi: 10.1016/j.redox.2023.102730. Epub 2023 May 3. PMID: 37150150; PMCID: PMC10184047.




Die positiven Auswirkungen und zugrunde liegenden Mechanismen von Ernährung und NEM gegen COVID-19



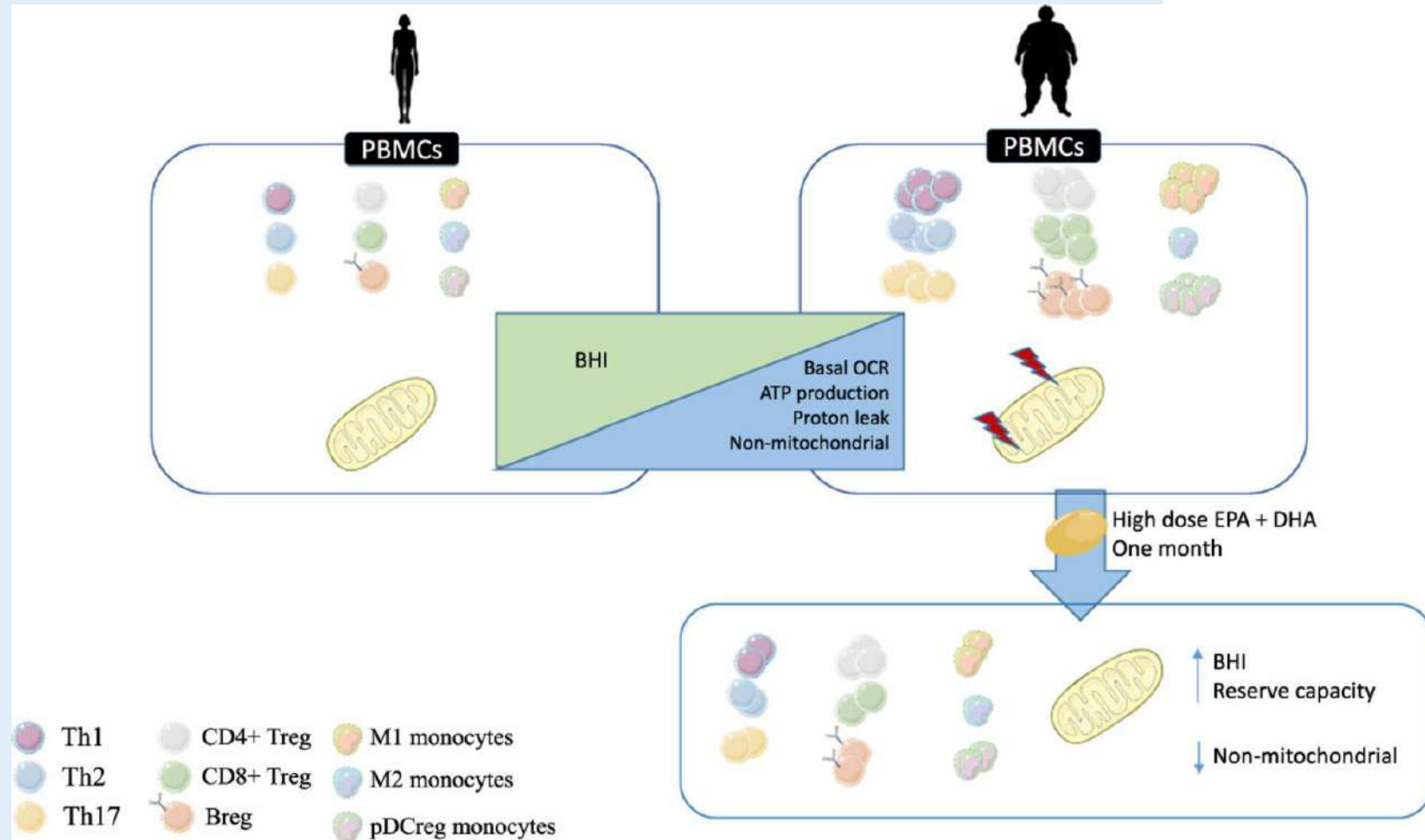
Pavidou E, et al. Clinical Evidence on the Potential Beneficial Effects of Diet and Dietary Supplements against COVID-19 Infection Risk and Symptoms' Severity. Med Sci (Basel). 2024 Feb 17;12(1):11. doi: 10.3390/medsci12010011.



NEM mit Ω_3 gerade für Männer mit Übergewicht von großer Bedeutung

- Acht Wochen einer proteinreichen, mit Omega-3 angereicherten Ernährung in Kombination mit Sport senkten die zirkulierenden entzündungshemmenden und entzündungsfördernden Marker bei 

– Haß U, et al. Effects of Exercise and Omega-3-Supplemented, High-Protein Diet on Inflammatory Markers in Serum, on Gene Expression Levels in PBMC, and after Ex Vivo Whole-Blood LPS Stimulation in Old Adults. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 4;24(2):928. doi: 10.3390/ijms24020928. PMID: 36674453; PMCID: PMC9863449.



Borja-Magno AI, et al. Supplementation with EPA and DHA omega-3 fatty acids improves peripheral immune cell mitochondrial dysfunction and inflammation in subjects with obesity. *J Nutr Biochem.* 2023 Oct;120:109415. doi: 10.1016/j.jnutbio.2023.109415