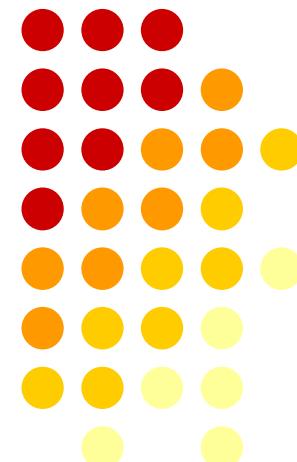


Möglichkeiten der diätetischen Entzündungshemmung in Prävention und Therapie der Arteriosklerose

18. Jahrestagung der GRVS 1. – 3- Juli 2010 im
Kongresszentrum Freudenstadt/Schwarzwald

Prof. O. Adam

Betriebsärztlicher Dienst, Ernährungsmedizin
Ludwig-Maximilians-Universität München





Nährstoffe mit Wirkung auf das Entzündungsgeschehen

- **Omega-3 Fettsäuren**
 - Tierische: Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure
 - Pflanzliche: alpha-Linolensäure, gamma-Linolensäure
- **Vitamine**
 - Vitamin C
 - Vitamin D
 - Vitamin E
 - Vitamin K
- **Sekundäre Pflanzenstoffe, Gewürze und Kräuter**
 - *Phenolische Verbindungen*: einfache Phenole, Polyphenole, Xanthone (Rotwein, Ginko, Grüntee, tropische Früchte), Phenylpropanoide, Stilbene (Flavonoide, Cumarine, Resveratrol) und ihre Glykoside
 - *Isoprenoide Verbindungen*: Terpene, Steroide (Anis, Dill, Koriander, Lavendel, Thymian, Kümmel, Fenchel, Eukalyptus, Bohnenkraut, Pfefferminze, Zitrusöle, Pfefferminz, Pfeffer, Sellerie, Lorbeer, Wachholder, Baldrian, Teufelskralle, Wermut, Korbblütler) und ihre Glykoside;
 - Carotinoide (β -Carotin, α -Carotin, Lycopin, β -Cryptoxanthin, Lutein und Zeaxanthin). ,
 - Speicherlipide Colchicin, Capsaicin des Cayennepfeffers
 - Ingwer
 - Avocado und Sojabohne
 - Gelbwurz, Curcuma



Entzündungshemmung in der Küche (Korbblütler)

❖ Als Salat oder Gemüse werden verwendet:

- Chicoree (*Cichorium intybus* var. *foliosum*): Blatt
- Endiviensalat (*Cichorium endivia*): Blatt
- Cardy oder Gemüse-Artischocke (*Cynara cardunculus*): Blütenstand
- Artischocke (*Cynara scolymus*): Blütenstand
- Topinambur oder Erdbirne (*Helianthus tuberosus*): Knolle
- Kopfsalat (*Lactuca sativa* convar. *sativa*): Blatt
- Schwarzwurzel (*Scorzonera hispanica*): Wurzel
- Mexikanische Tarragon (*Tagetes lucida*)
- Löwenzahn (*Taraxacum officinale*): Wurzel, Blatt
- Haferwurzel (*Tragopogon porrifolium*): Wurzel

❖ Als Heil- und Gewürzpflanze:

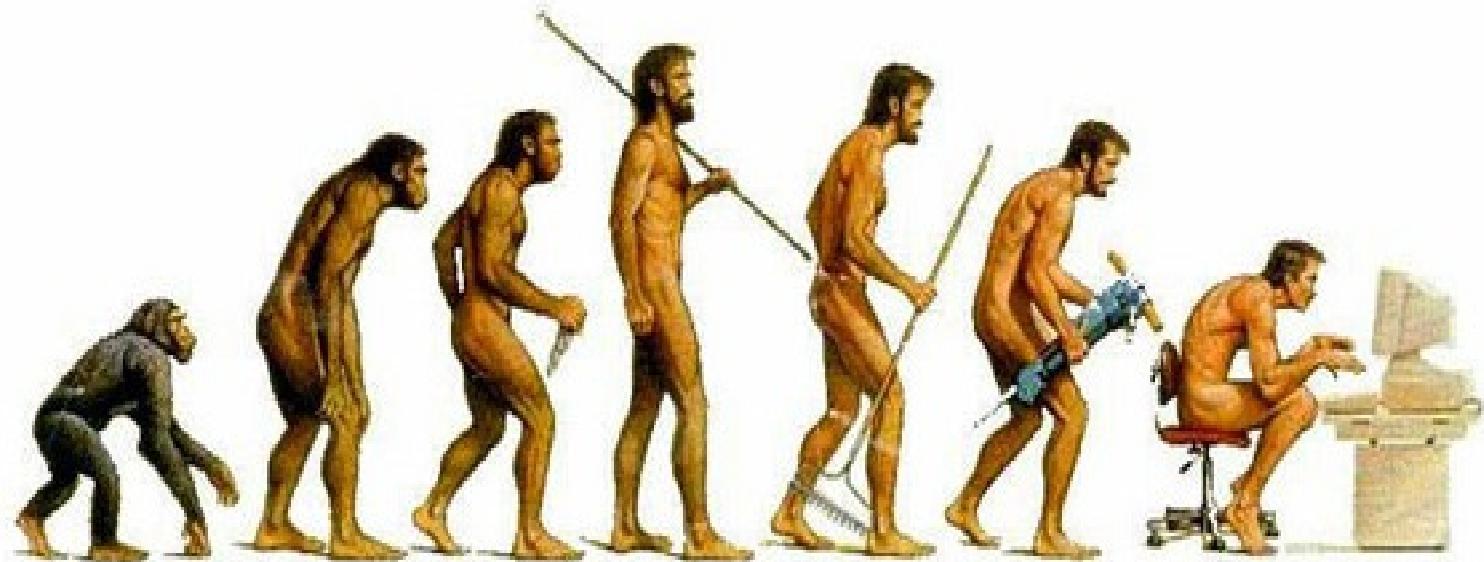
- Arnika (*Arnica montana*): Blatt
- Wermut (*Artemisia absinthicum*): Blatt
- Eberraute (*Artemisia abrotanum*): Blatt
- Estragon (*Artemisia dracunculus*): Blatt
- Beifuß (*Artemisia vulgaris*): Blüte
- Ringelblume (*Calendula officinalis*): Blüte
- Bitterdistel (*Cnicus benedictus*): Blatt
- Purpurfarbener Sonnenhut (*Echinacea purpurea*)
- Echter Alant (*Inula helenium*): Wurzel
- Echte Kamille (*Matricaria chamomilla*, Syn.:*Matricaria recutita*): Blüte

❖ Zur Gewinnung von Pflanzenölen:

- Ramtillkraut (*Guizotia abyssinica*)
- Saflor, Färberdistel (*Carthamus tinctorius*): Blüte, Samen
- Sonnenblume (*Helianthus annuus*), Samen



Ω_6/Ω_3 -Ratio in der Evolution



Ω_6/Ω_3 Ratio: $\xrightarrow{1 \text{ empfohlen} < 5:1} 10/1 - 20/1$



Arachidonsäure

Bestand im Körper von Personen

der Industrienationen **30 g**

Eskimos, Fischer aus Japan
oder Norwegens Küstenbewohner **3 g**

Verbrauch pro Tag: **0.14 g**



Western diet

Die Prävalenz der Arteriosklerose korreliert mit:

- Dem Verzehr tierischer Fette
- mit dem Verzehr von rotem Fleisch

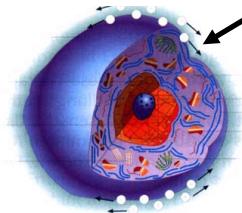
Grant WB.: Br J Nutr. (2000)84:589–595
Linos et al., Scand. J. Rheumatol. 1992
Shapiro et al, Epidemiology 1996



Molekulare Abläufe der Entzündung



Zellmembran



veresterte Arachidonsäure

Phospholipasen

freie Arachidonsäure

Lipoxygenase

Cyclo-oxygenase

Leukotriene
Hydroxyfettsäuren
Lipoxine

vegetarische Kost

Antioxidantien

n-3 Fettsäuren

Prostaglandine D, E, F, I
Thromboxan

A Entzündung
Intimaproliferation
Plaquebildung
Gefäßobliteration





Wirksamkeit von Lipidmediatoren in Abhängigkeit vom Vorläufermolekül

AA

Vasokonstriktion, PMN-Aktivierung,
Bronchokonstriktion, Permeabilitatzunahme,
Ödembildung, Thrombozytenaggregation

Chemotaxis, PMN-Aktivierung,
Permeabilitatzunahme

Vasokonstriktion, Bronchokonstriktion,
Permeabilitatzunahme

Vasokonstriktion*, Bronchokonstriktion*,
PMN-Aktivierung, Thrombozytenaktivierung,
Vasodilatation*, Bronchorelaxation*

Vasokonstriktion, Bronchokonstriktion,
PMN-Aktivierung, Thrombozytenaktivierung

Vasodilatation, Bronchorelaxation,
PMN-Aktivierung

Vasokonstriktion, Bronchokonstriktion
PMN-Aktivierung, Permeabilitatzunahme

EPA



Mastzellen



Neutrophile



Eosinophile



Makrophagen



Thrombozyten



Endothel

geringere biologische
Wirkung
Entzündung ↓

Entzündung ↓
Immunreaktion ↓
PMN-Adhärenz ↓

Entzündung ↓

geringere biologische
Wirkung. Bronchorelaxation
PMN-Aktivierung

geringere biologische
Wirkung

Vasodilatation
Bronchorelaxation

Entzündung ↓
geringere Vasokonstriktion
geringere Bronchokonstriktion



Omega-6/Omega-3-Ratio

- Omega-3 und Omega-6-Fettsäuren konkurrieren um inflammatorisch und koagulatorisch aktive Enzymsysteme
- Omega-6 und Omega-3-Fettsäuren können vom menschlichen Körper nicht ineinander überführt werden
- Ein hohes Omega-6/Omega-3-Verhältnis verringert wahrscheinlich die Wirkung von Omega-3-Fettsäuren

ATHEROGEN

PROTECTIV



Arachidonsäure

- proinflamatorische Eicosanoide ↑
- Zellfluidität ↑
- Signaltransduktion ↑
- Transkriptionsfaktoren ↑
- Zellproliferation ↑

Eicosapentaensäure

- Arachidonsäure in Lymphozyten ↓ (Aufnahme und Verdrängung)
- pro-entzündliche Eicosanoide ↓
→ günstigeres Eicosanoidprofil

Antioxidantien

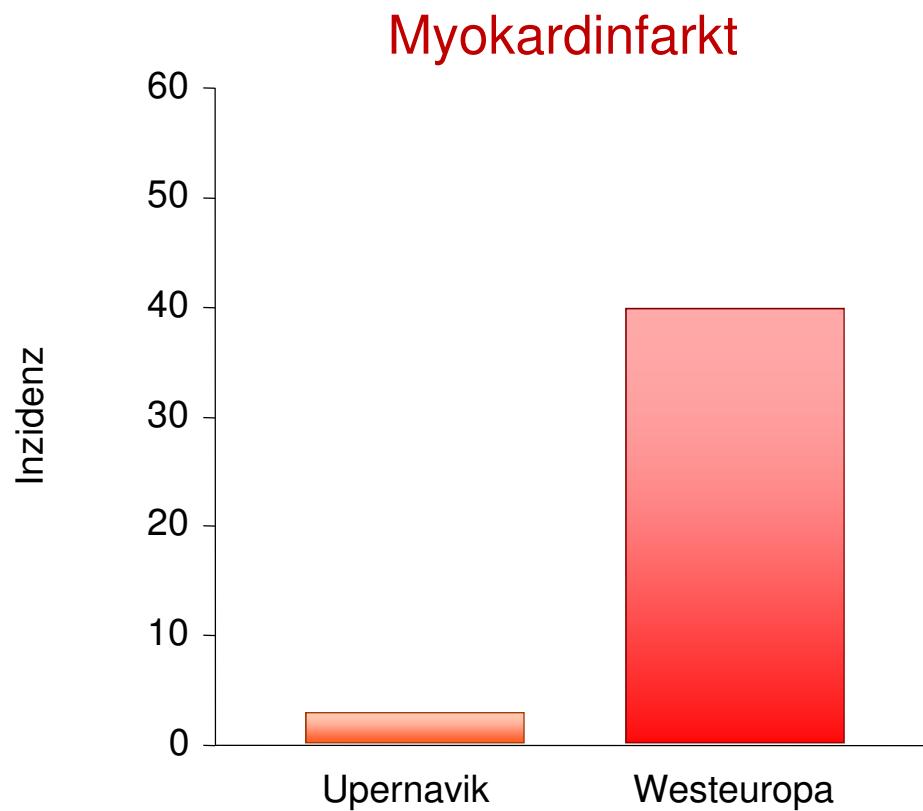
schwefelhaltige Aminosäuren

- Eicosanoidbildung ↓ ?

Omega-3-Fettsäuren und kardiovaskuläre Ereignisse bei Inuit auf Grönland



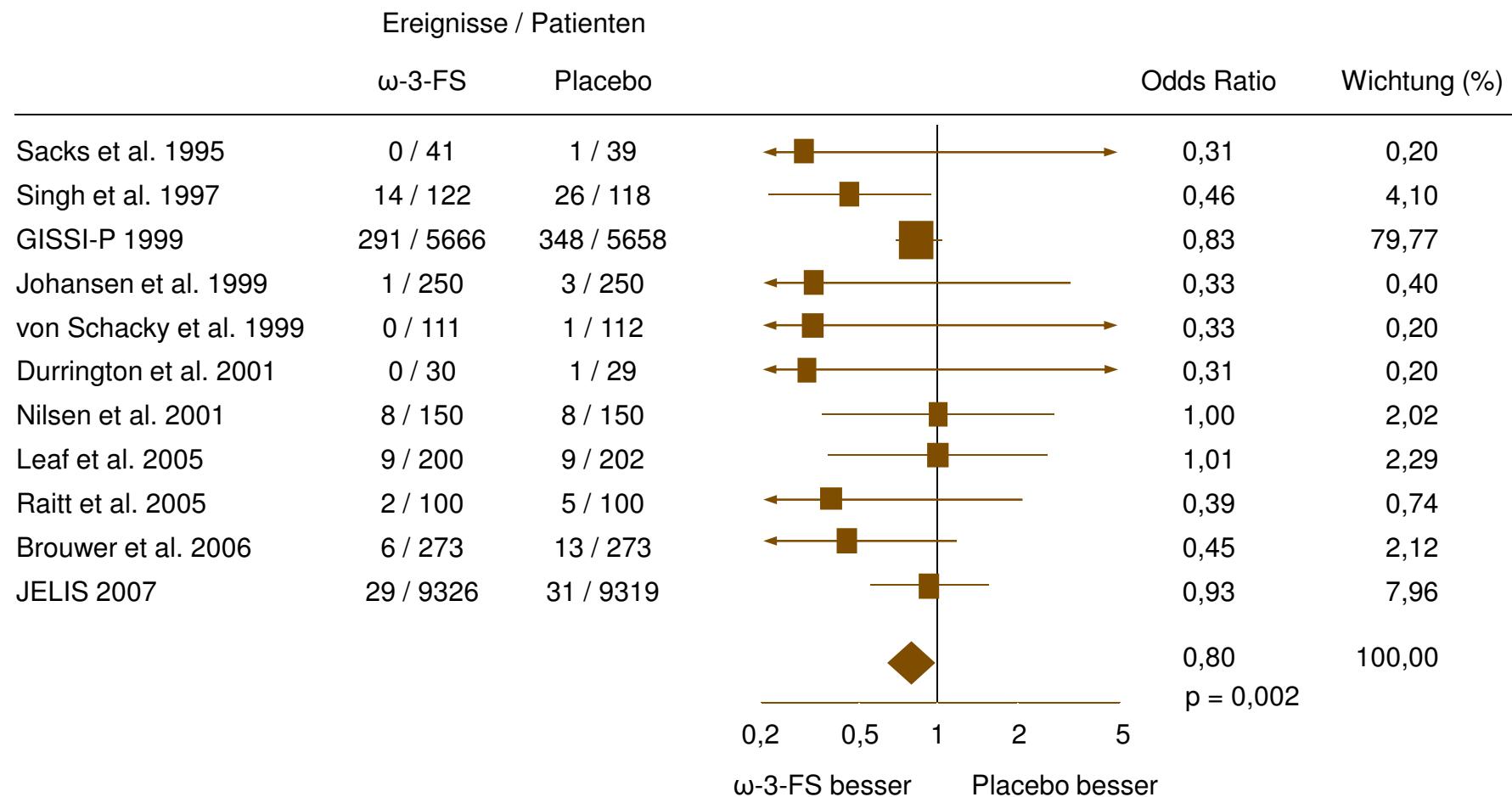
Beobachtungszeitraum: 1950 – 74
Ort: Upernivik-Distrikt / Grönland



Metaanalyse: Wirkung von Omega-3-Fettsäuren auf Mortalität und Arrhythmien



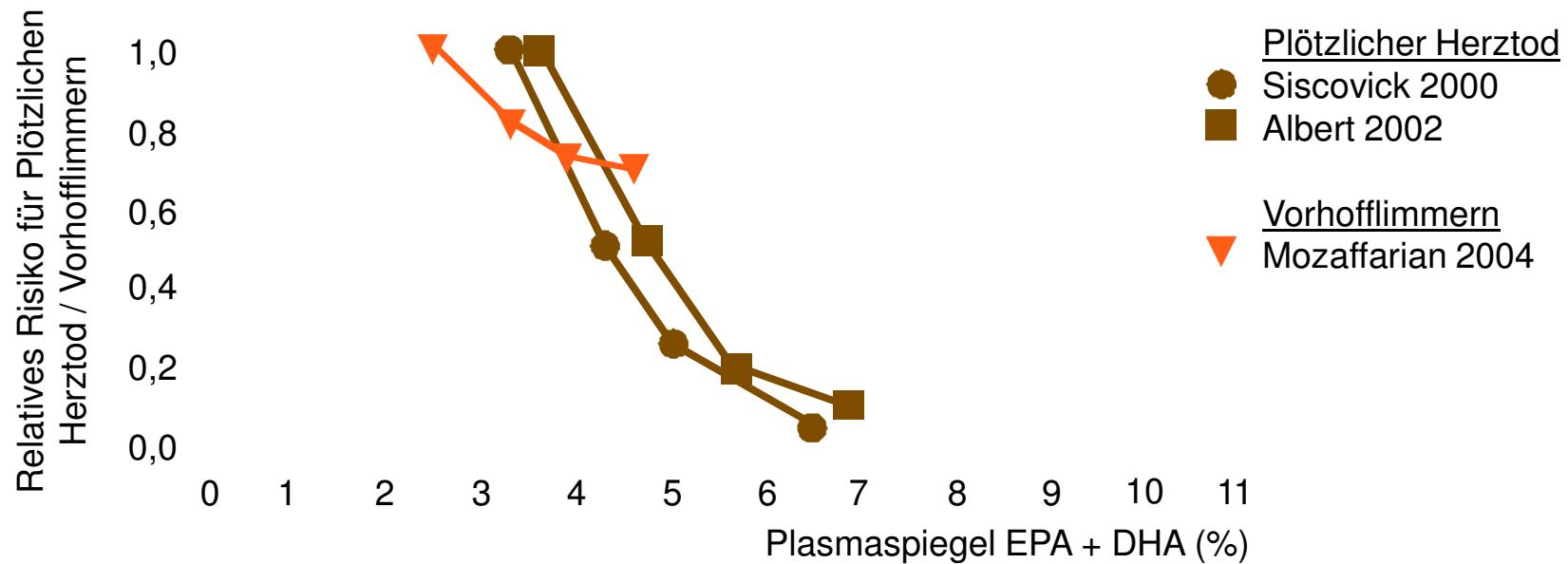
Signifikante Reduktion der kardialen Mortalität um 20 %



EPA/DHA-Spiegel und arrhythmische Ereignisse I



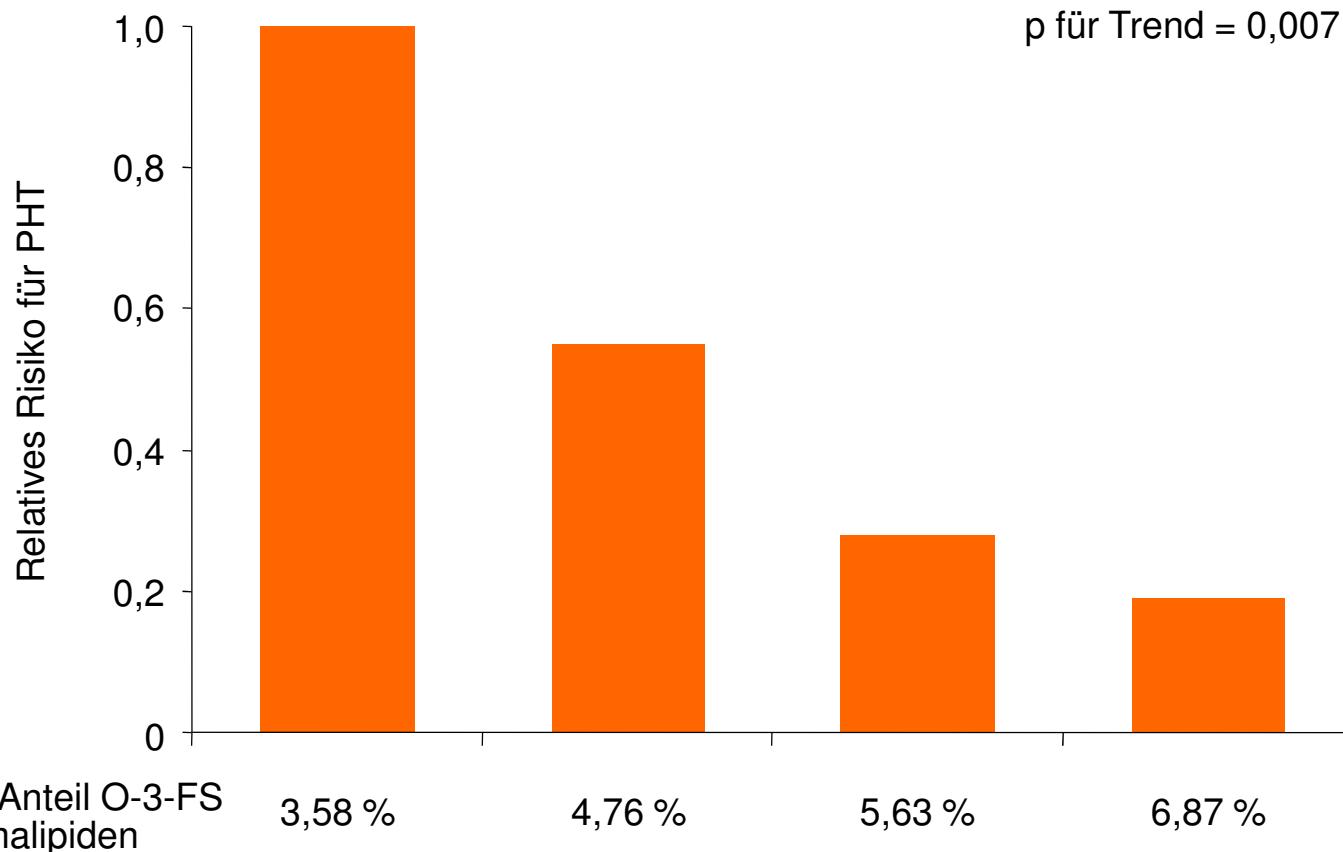
Die Reduktion arrhythmischer Ereignisse durch EPA/DHA erfolgt im einem engen Konzentrationsbereich



Physicians' Health Study – Plötzlicher Herztod



Hohe Spiegel der Omega-3-Fettsäuren sind mit geringerer
Inzidenz des Plötzlichen Herztodes assoziiert

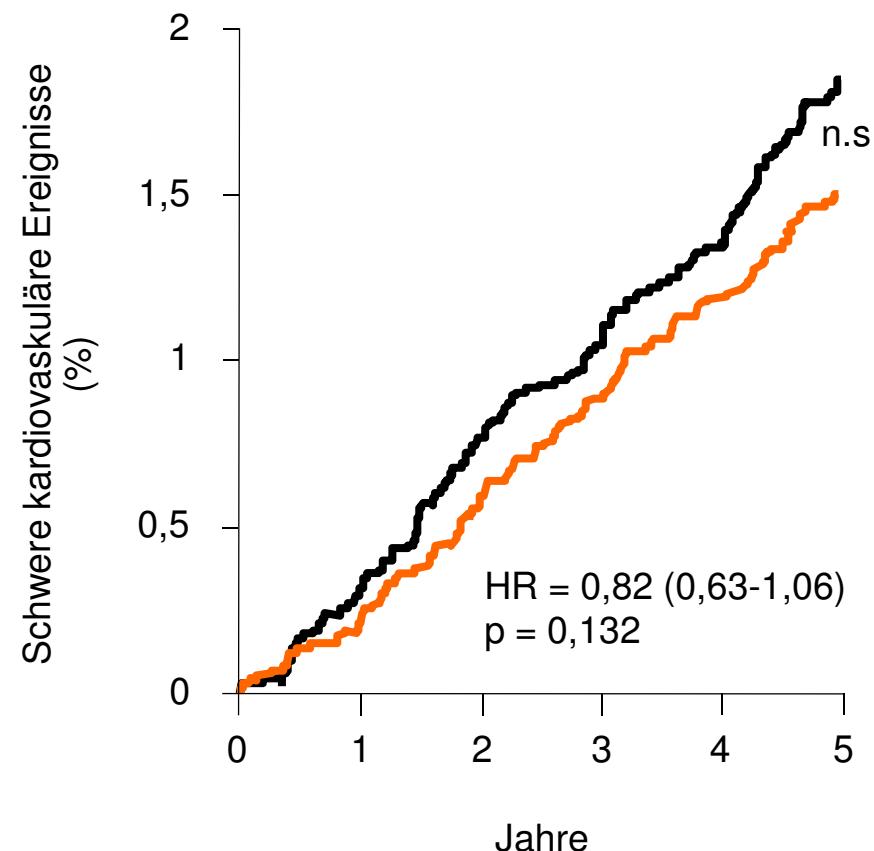


JELIS – Primär- und Sekundärprävention

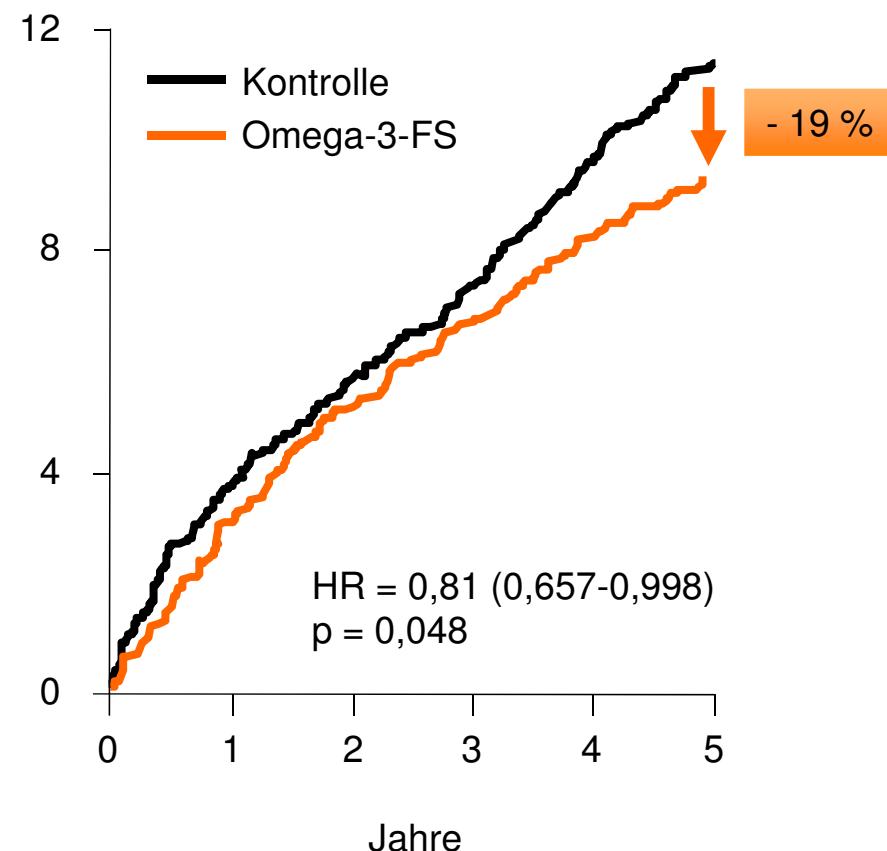


Primärprävention

Inzidenz von Plötzlichem Herztod, Myokardinfarkt,
instabiler AP, CABG/PCTA



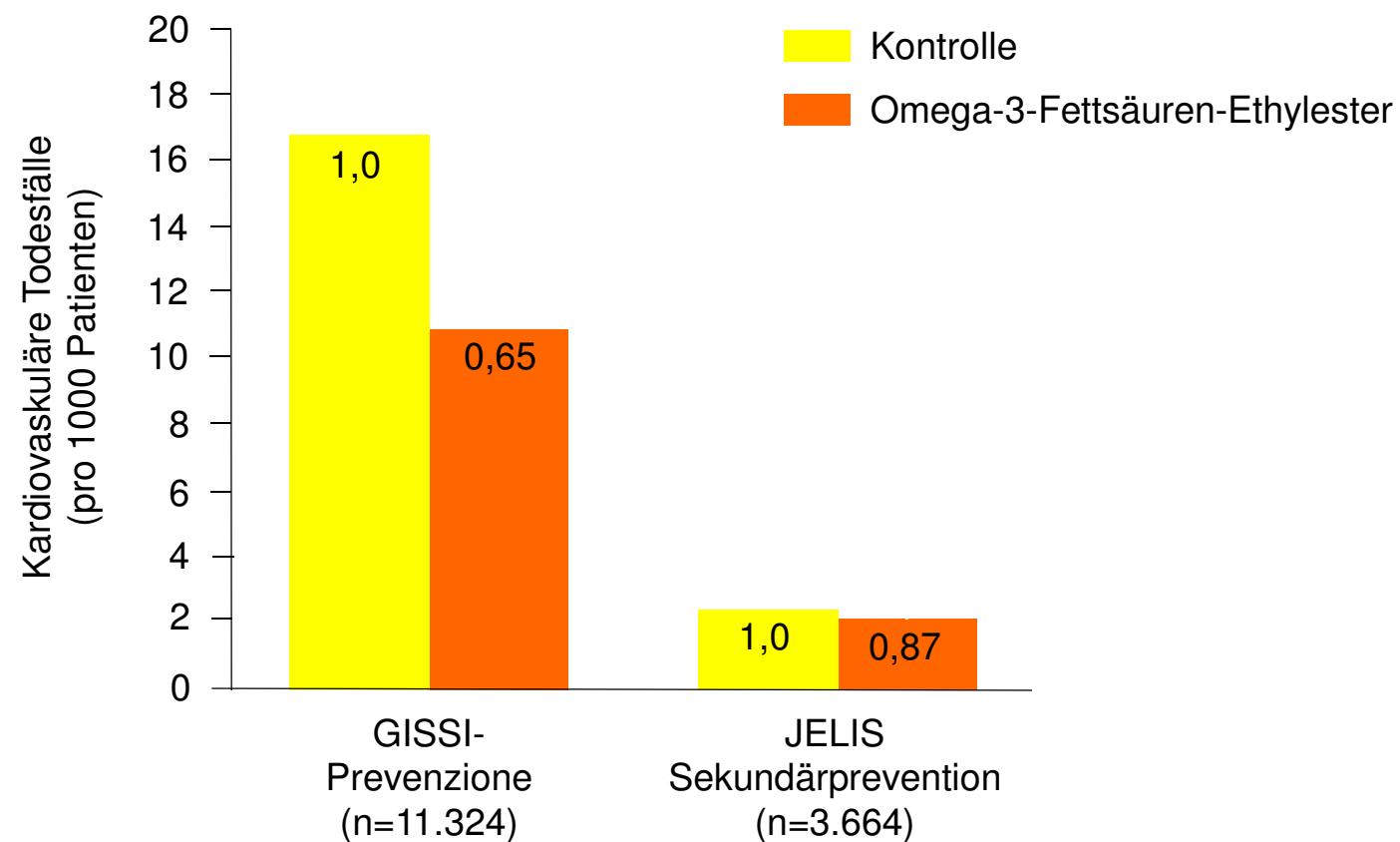
Sekundärprävention



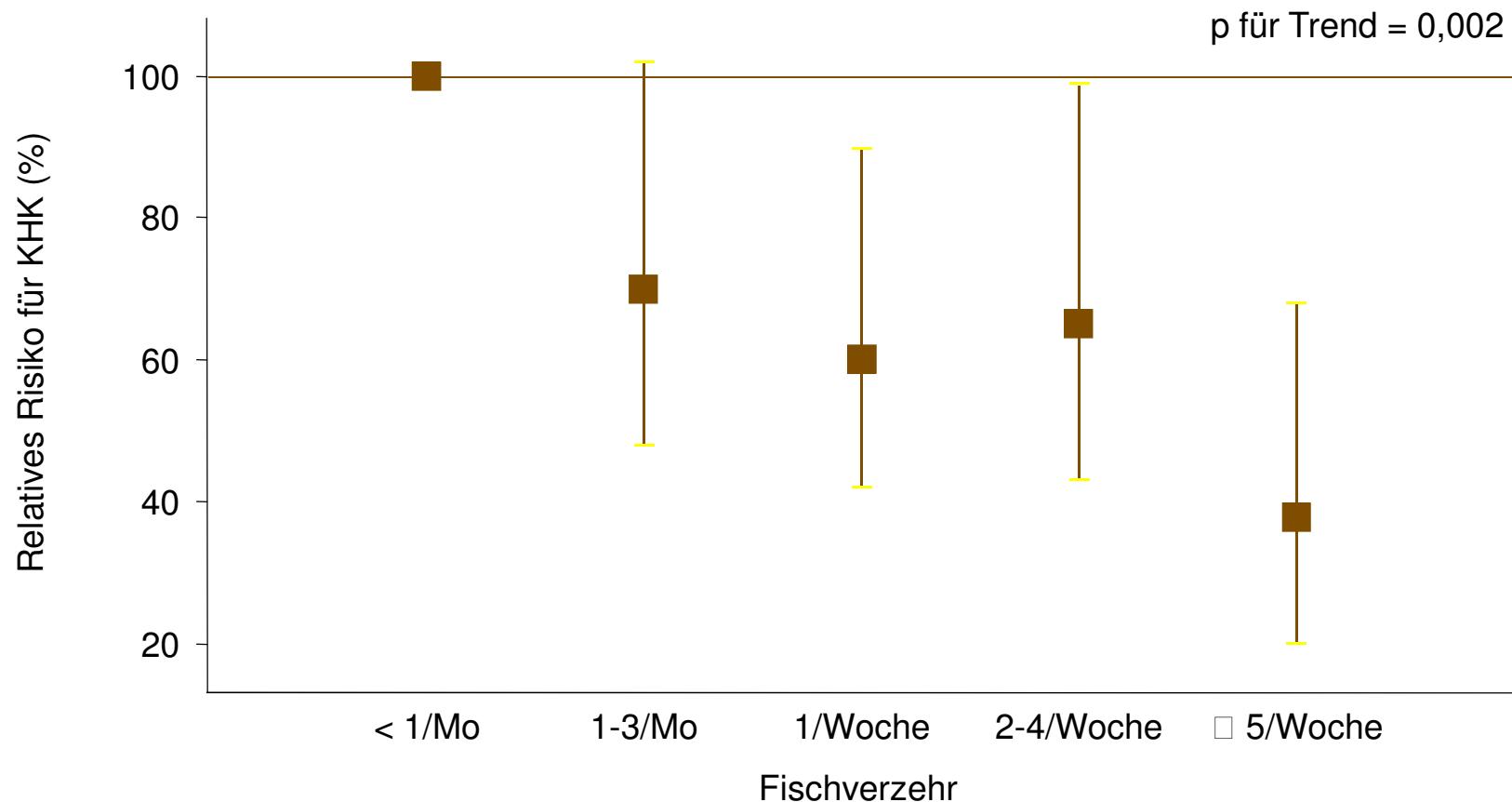


JELIS und GISSI-P – Kardiovaskuläre Todesfälle

In JELIS war die Inzidenz des Plötzlichen Herztodes extrem gering



Nurses Health Study – Fischverzehr und KHK bei Diabetikerinnen





1 g Fischölfettsäuren (EPA und DHA) werden zugeführt mit

Gramm

1200

1000

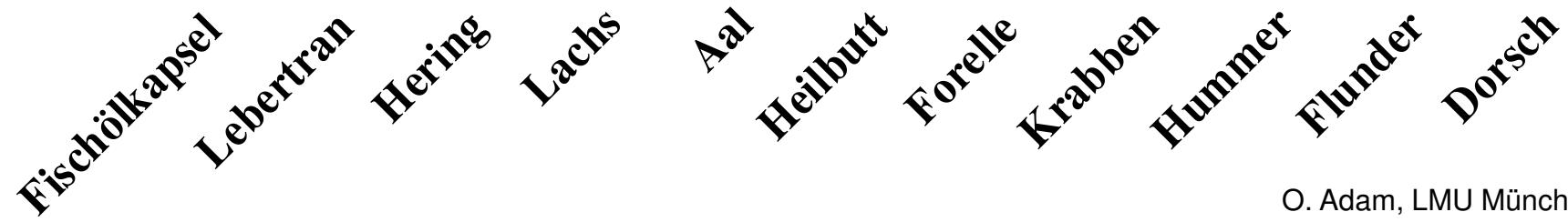
800

600

400

200

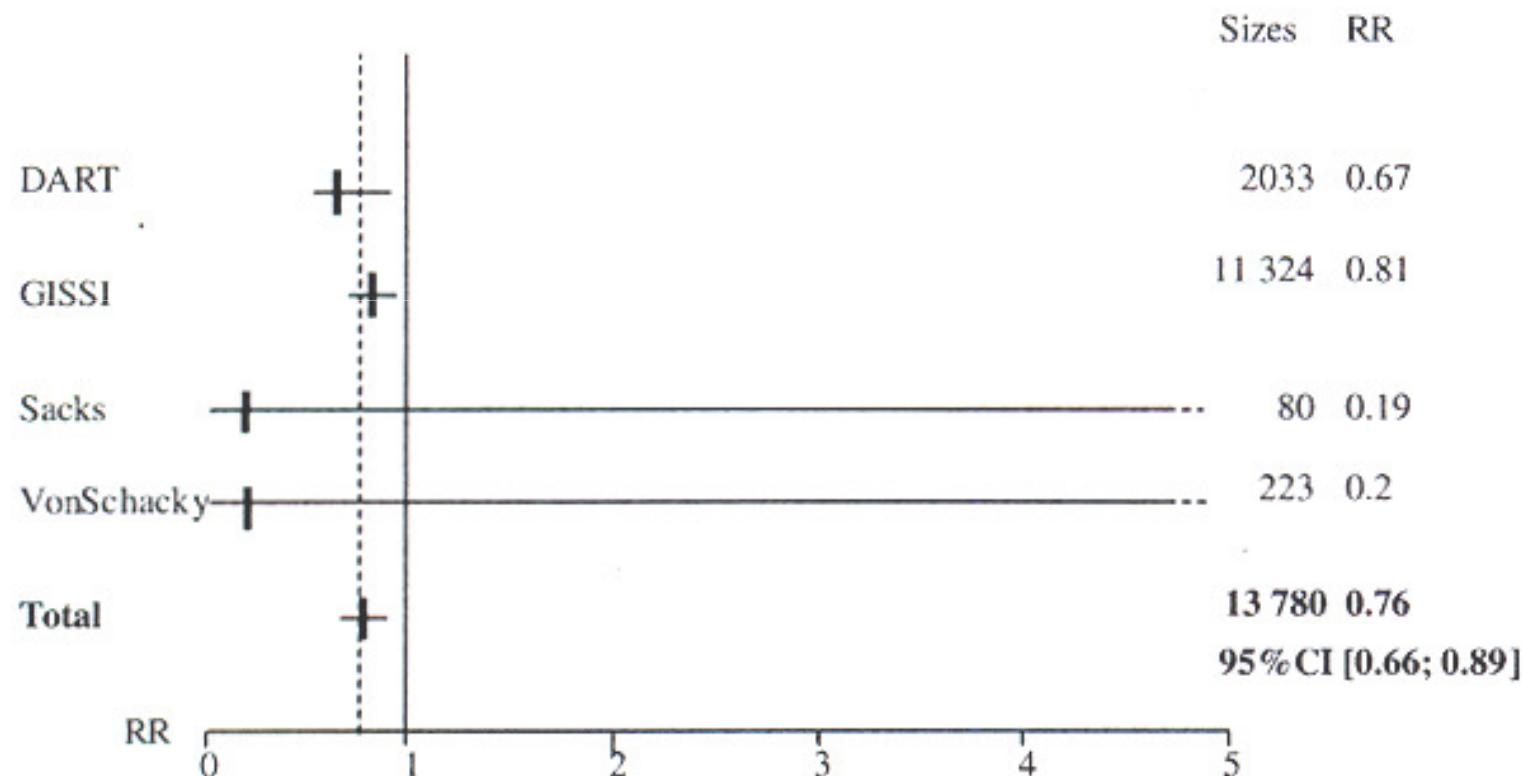
0





Klinische Evidenz – Sekundärprävention

Metaanalyse: Tägliche Supplementierung mit Omega-3-PUFA (EPA/DHA)
reduzierte das **Risiko tödlicher Myokardinfarkte um 24 % (RR = 0,76)**



Kein signifikanter Effekt auf nicht-tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle oder Angina pectoris

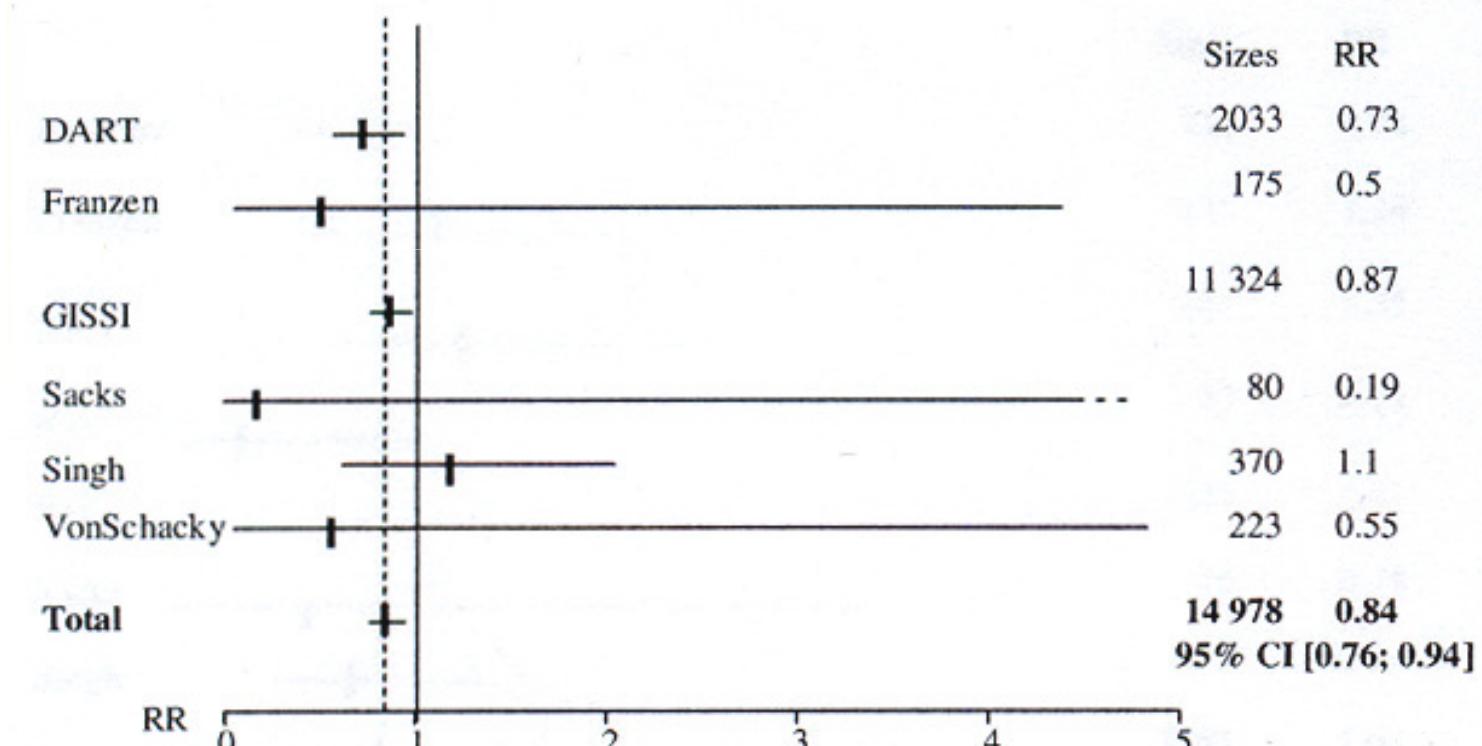
Yzebe u. Lievre; Fundam Clin Pharmacol 2004;18:581-92

O. Adam, LMU München



Klinische Evidenz – Sekundärprävention

Metaanalyse: Tägliche Supplementierung mit Omega-3-PUFA (EPA/DHA)
reduzierte die **Gesamtmortalität um 16 % (RR = 0,84)**

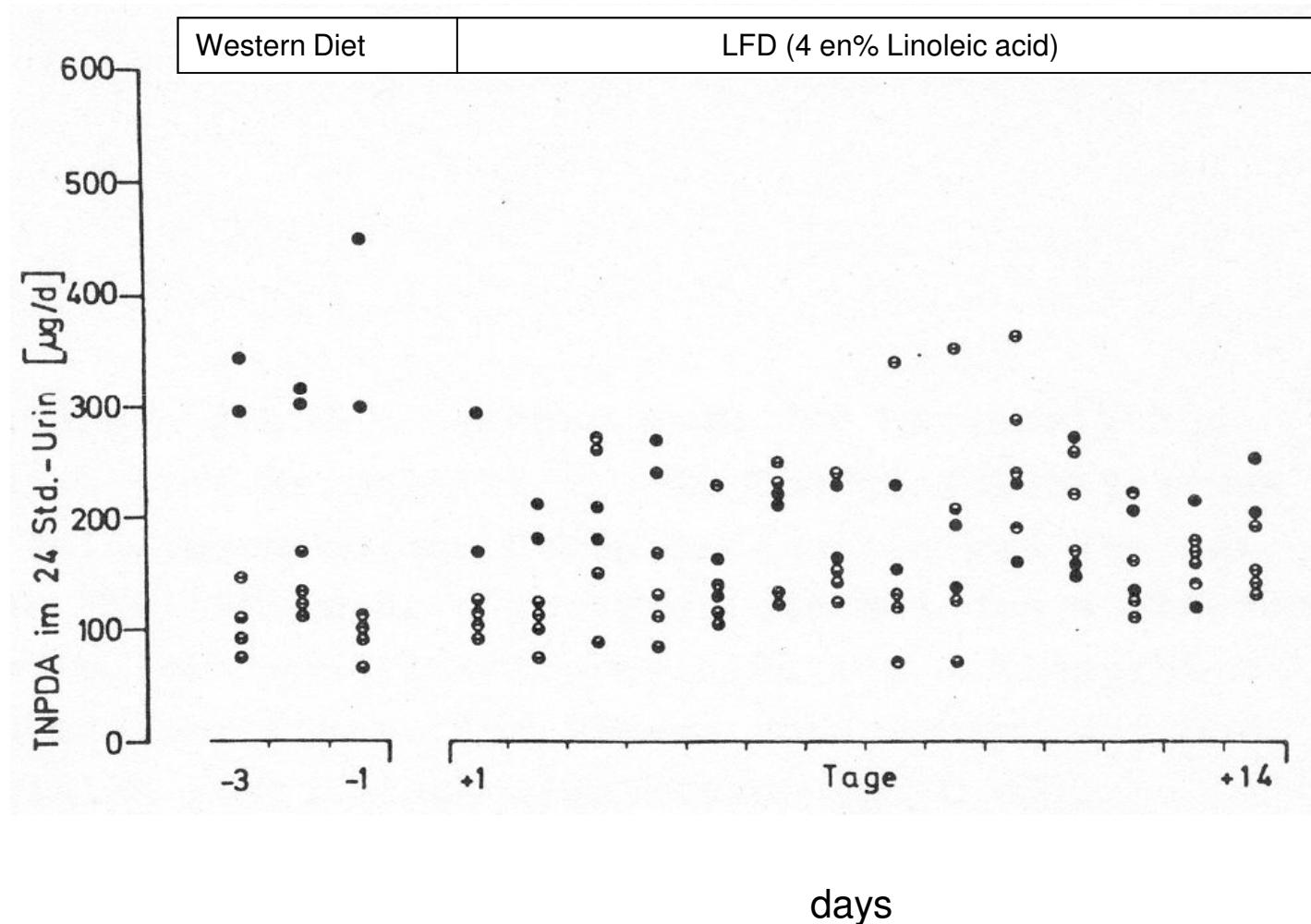


Yzebe u. Lievre; Fundam Clin Pharmacol 2004;18:581-92

O. Adam, LMU München



Lipidoxidation durch Isoprostanbildung



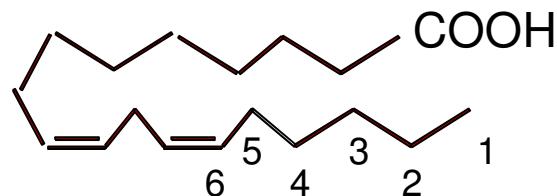
Adam O, et al.: Ann. Nutr. Metab. (2003) 47:31-36

O. Adam, LMU München

omega-6

<8 g/d

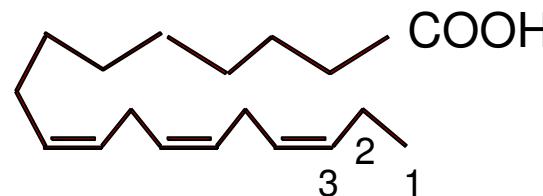
Linolsäure



omega-3

4 g/d

alpha-Linolensäure



Delta-6 Desaturase

Elongase

Delta-5 Desaturase

0,05 g/d

Arachidonsäure



0,9 g/d

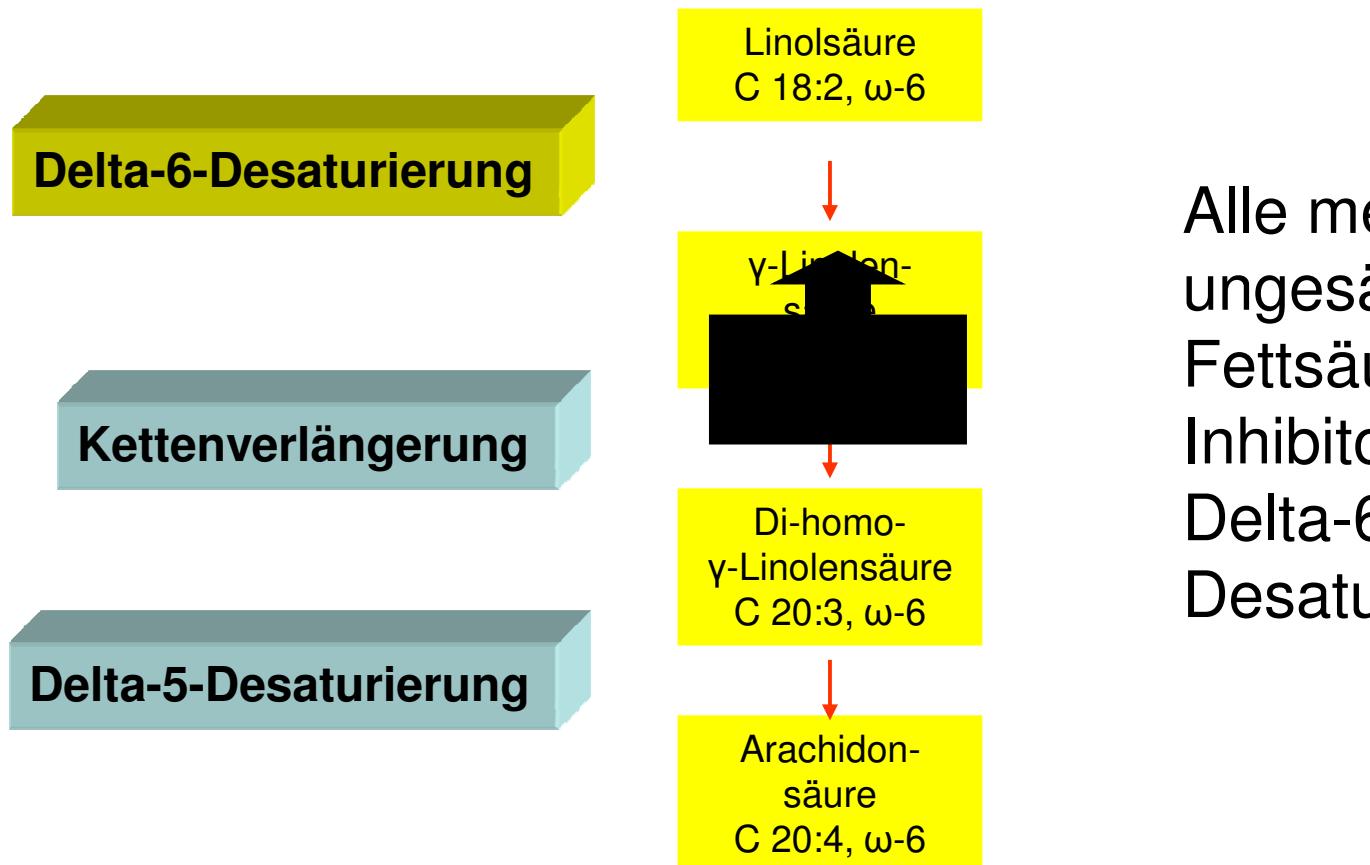
Eicosapentaensäure



O. Adam, LMU München



Stoffwechsel der Linolsäure



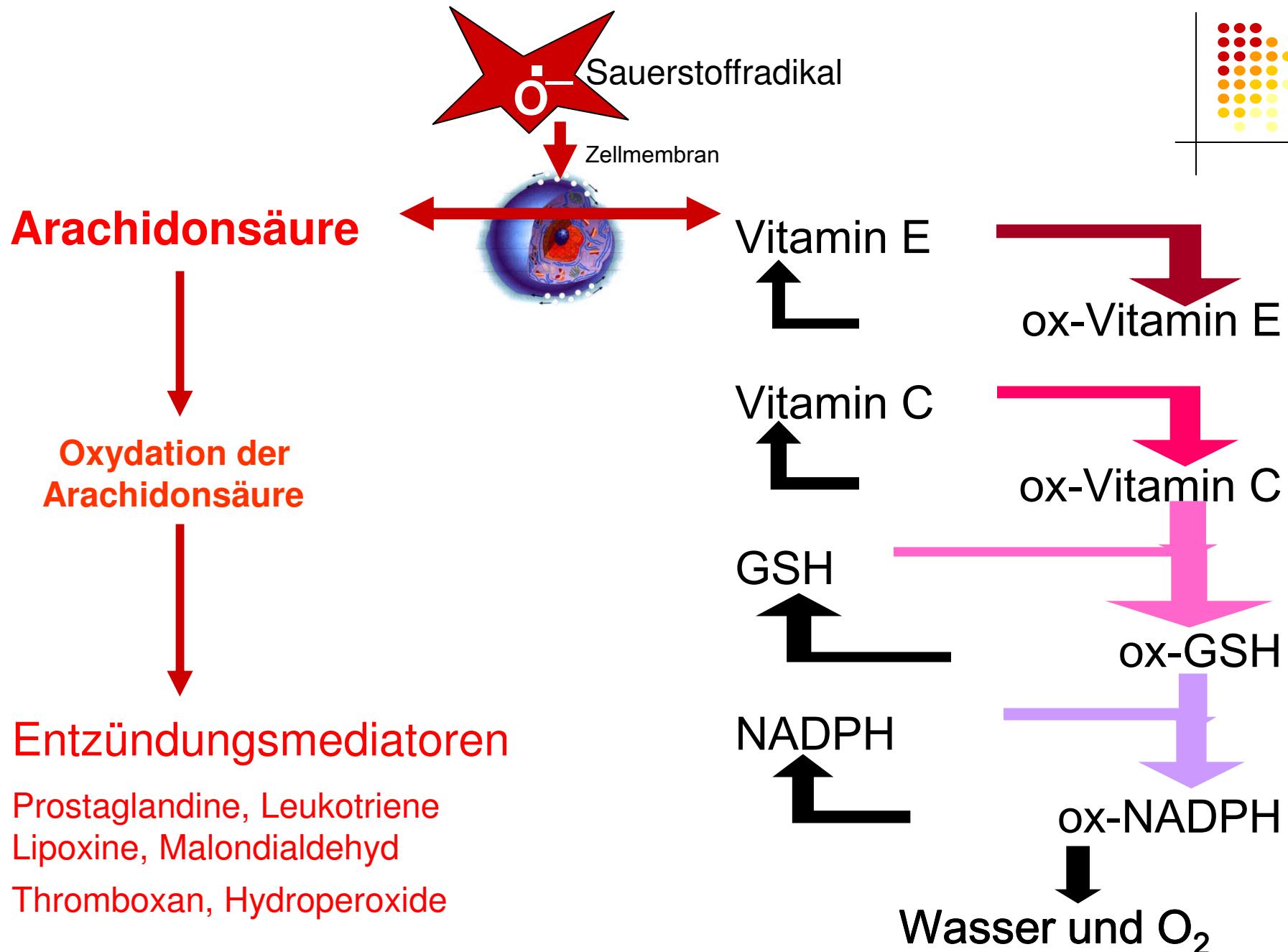
Alle mehrfach ungesättigen Fettsäuren sind Inhibitoren der Delta-6-Desaturase

Linol- und α -Linolensäure in Fetten und Ölen



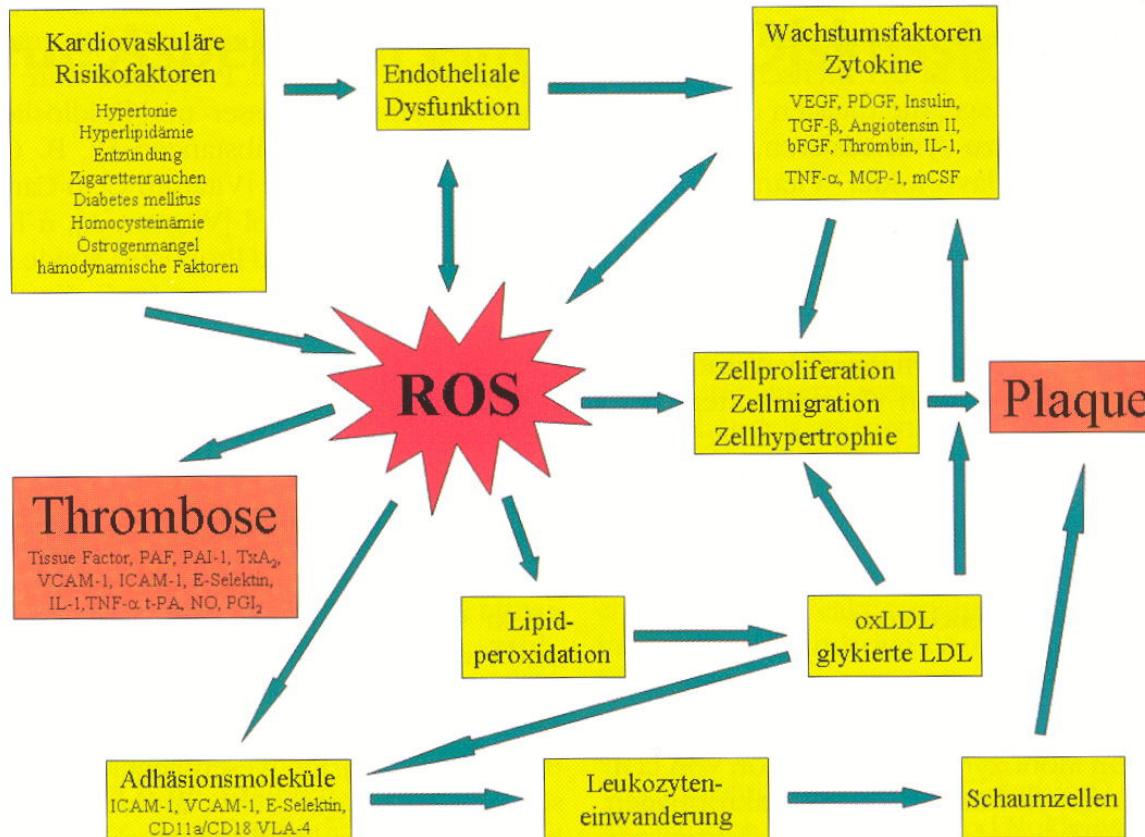
	Gramm pro 100g essbarer Anteil		
	Linolsäure	α - Linolen-säure	Ω -6 / Ω -3
Distelöl	74,0	0,47	157:1
Sonnenblumenöl	60,2	0,5	120:1
Diätmargarine	46,3	0,4	116:1
Kürbisöl	51,0	0,48	106:1
Maiskeimöl	50,0	0,9	56:1
Pflanzen-margarine	23,1	2,4	10:1
Olivenöl	8,0	0,95	8:1
Sojaöl	53,4	7,6	7:1
Weizenkeimöl	55,8	8,9	6:1
Walnussöl	57,5	13,4	4:1
Butter	1,8	0,5	4:1
Rüböl (Raps)	19,1	8,6	2:1
Leinöl	13,4	55,3	1:4

Aus Adam O.:
Diät und Rat bei
Rheuma und
Osteoporose
Walther-
Hädecke-Verlag,
Weil der Stadt,
ISBN:
3-7750-0351-7



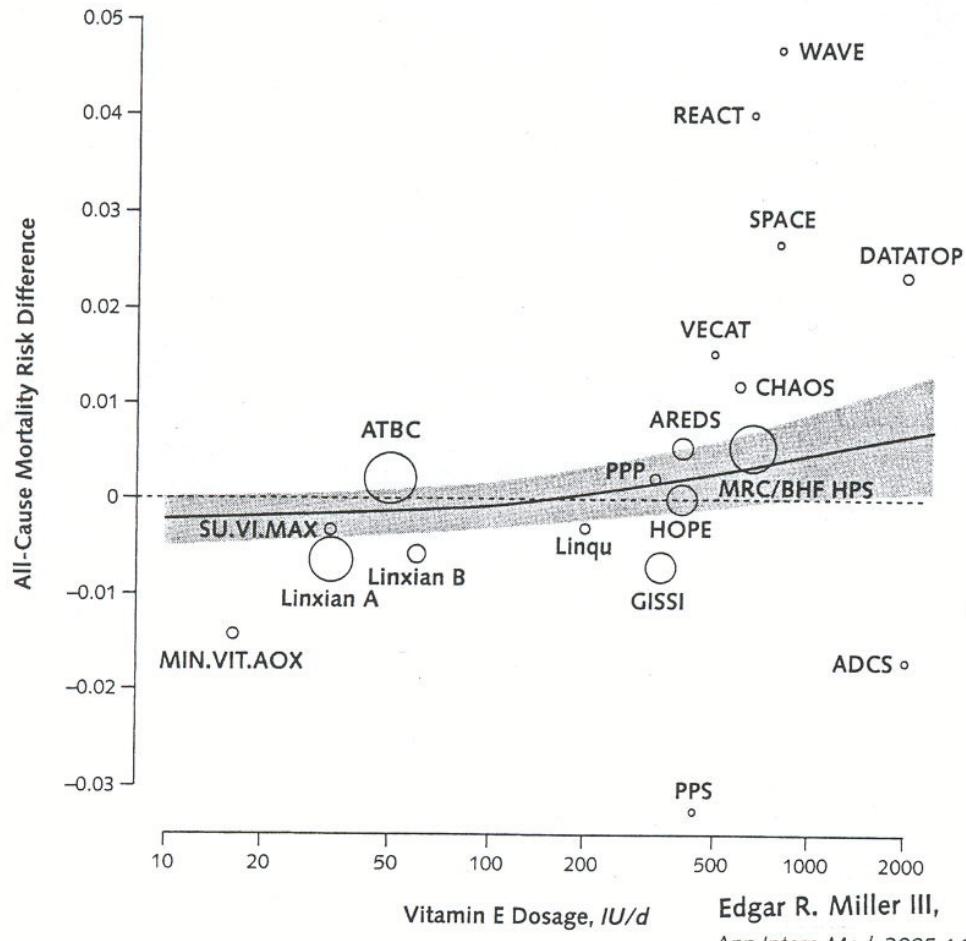


ROS Wirkung auf Atherogenese





Vitamin E steigert Gesamtsterblichkeit



Schädlich

↑
Vitamin E
Harmful

↓
Vitamin E
Beneficial

nützlich



Vitamin C erhöht cardio-vaskuläres Risiko

Conclusion: A high vitamin C intake (**>300mg/d**) from supplements is associated with an increased risk of cardiovascular disease mortality in postmenopausal women with diabetes.

Relative risks (RRs) and 95% CIs for mortality according to quintile of vitamin C intake Lee et al. 2004
from supplements in postmenopausal women with diabetes in the Iowa Women's Health Study, 1986–2000

	Vitamin C intake from supplements (mg/d)		<i>P</i> for trend
	0	≥300	
Cardiovascular disease			
Cases	173	50	
Person-years	14 907	3212	
Incidence density (per 1000 person-years)	11.6	15.6	
Age- and energy intake-adjusted RR (95% CI)	1.00	1.50 (0.95, 1.79)	0.07
Multivariate RR ¹ (95% CI)	1.00	1.51 (1.08, 2.10)	<0.01
Multivariate RR ² (95% CI)	1.00	1.69 (1.09, 2.44)	<0.01
Coronary artery disease			
Cases	105	34	
Person-years	14 907	3212	
Incidence density (per 1000 person-years)	7.0	10.6	
Age- and energy intake-adjusted RR (95% CI)	1.00	1.47 (1.00, 2.16)	0.04
Multivariate RR ¹ (95% CI)	1.00	1.69 (1.13, 2.54)	<0.01
Multivariate RR ² (95% CI)	1.00	2.07 (1.27, 3.38)	<0.01
Stroke			
Cases	31	13	
Person-years	14 907	3212	
Incidence density (per 1000 person-years)	2.1	4.0	
Age- and energy intake-adjusted RR (95% CI)	1.00	1.89 (0.99, 3.62)	0.04
Multivariate RR ¹ (95% CI)	1.00	2.17 (1.09, 4.32)	0.02
Multivariate RR ² (95% CI)	1.00	2.37 (1.01, 5.57)	0.04

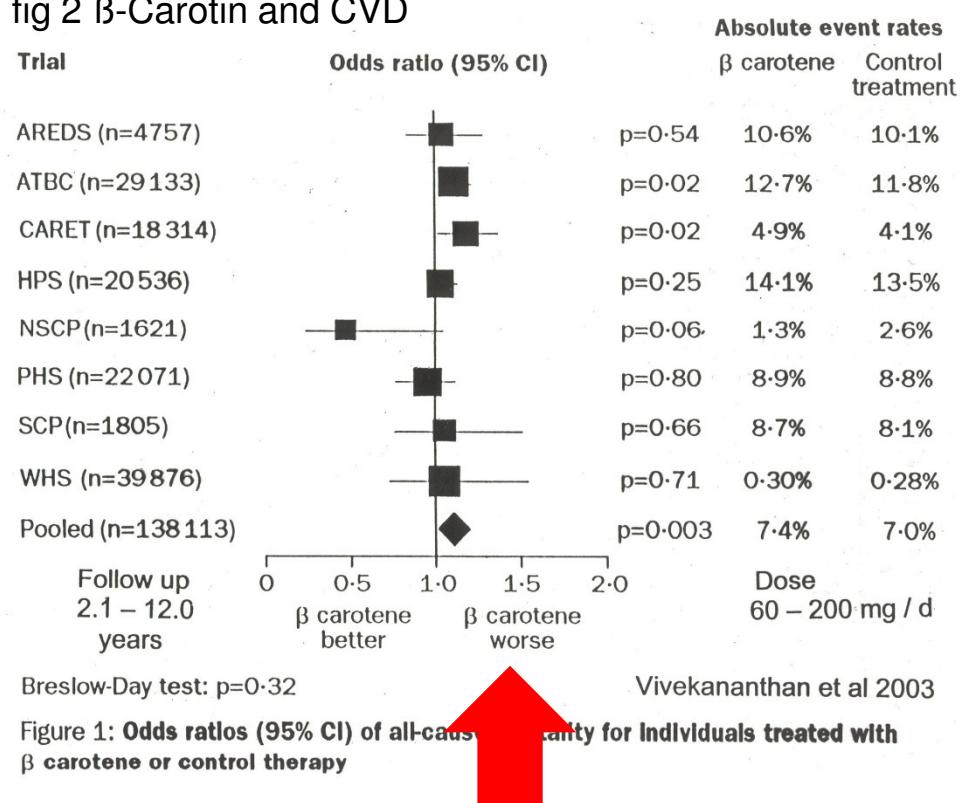




β -Carotin (15 – 50 mg)

Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials.

fig 2 β -Carotin and CVD



Beta carotene (15 – 50 mg/d)
led to a small but significant
increase in all-cause
mortality

(7.4 vs 7.0%, 1.07 [1.02-1.11] p=0.003)

Vivekananthan DP : Lancet. 361(9374):2017-23, 2003

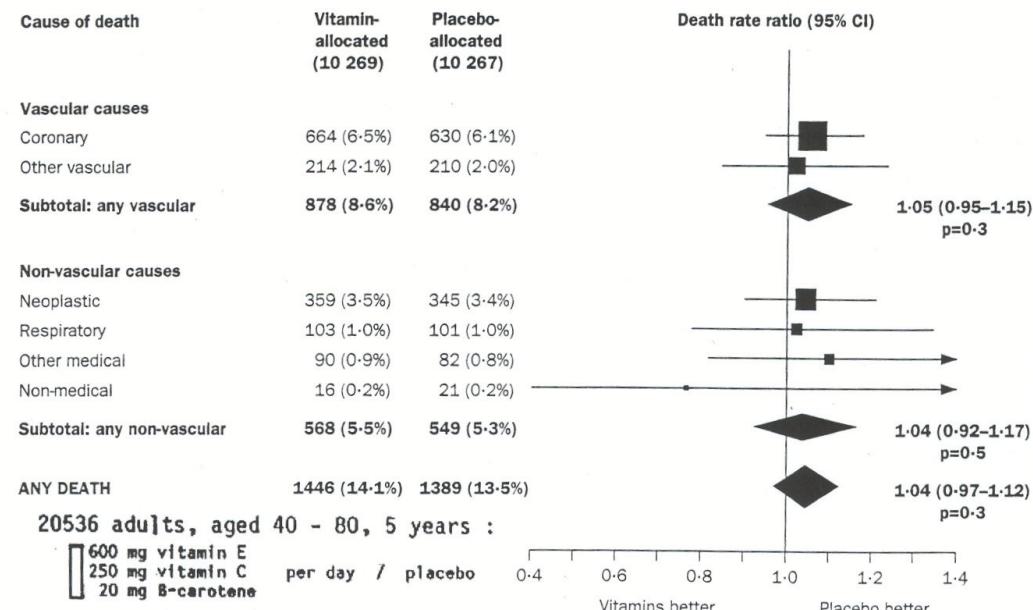
O. Adam, LMU München



Placebo besser als E+C+ β -Carotin

20,536 UK adults (aged 40-80) with coronary disease, other occlusive arterial disease, or diabetes were randomly allocated to receive antioxidant vitamin supplementation (600 mg vitamin E, 250 mg vitamin C, and 20 mg beta-carotene daily) or matching placebo

Fig 2:



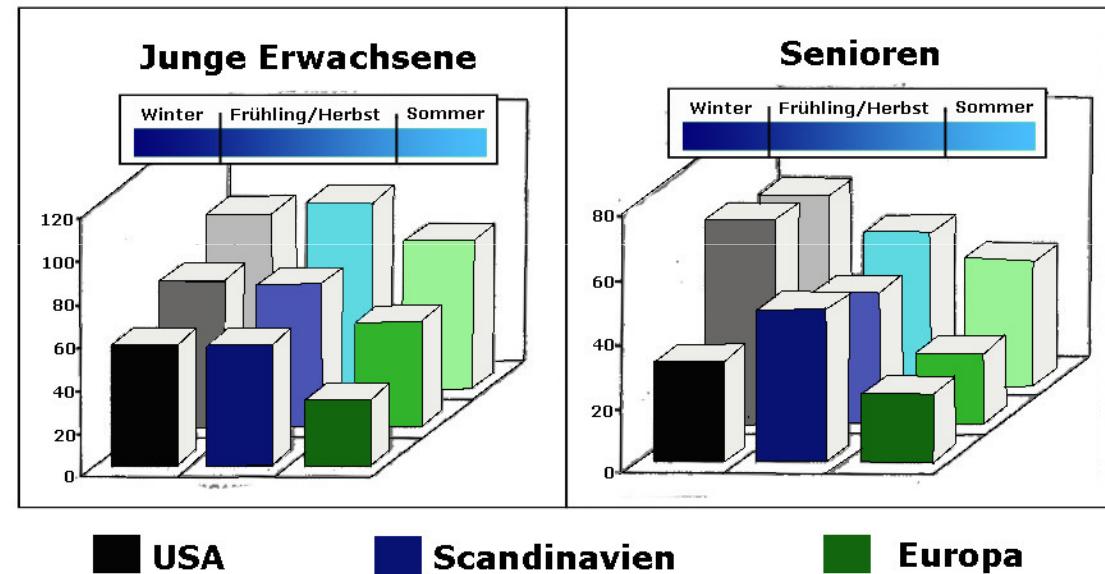
Interpretation .. although this regimen increased blood vitamin concentrations substantially, it did not produce any significant reductions in the 5-year mortality from, or incidence of, any type of vascular disease, cancer, or other major outcome



Vitamin D-Plasmaspiegel: ethnische und jahreszeitliche Einflüsse



Serumspiegel an 25-Hydroxy-Vitamin D von jungen Erwachsenen und Senioren in Europa und Nordamerika zu unterschiedlichen Jahreszeiten, 1992



Besonders bei Senioren, Gehbehinderten
supplementieren



Folsäure - „Praxis“

Zufuhrempfehlung

Unterschiedliche Bioverfügbarkeit

1 µg Nahrungsfolat = 0,5 µg synthetische Folsäure

Empfehlung für Frauen und Männer 400 µg Nahrungsfolat/Tag

Vorkommen

- weit verbreitet, besonders in Blattgemüse (lat. „folium“: Blatt)
- Nur etwa die Hälfte aus der Nahrung verfügbar

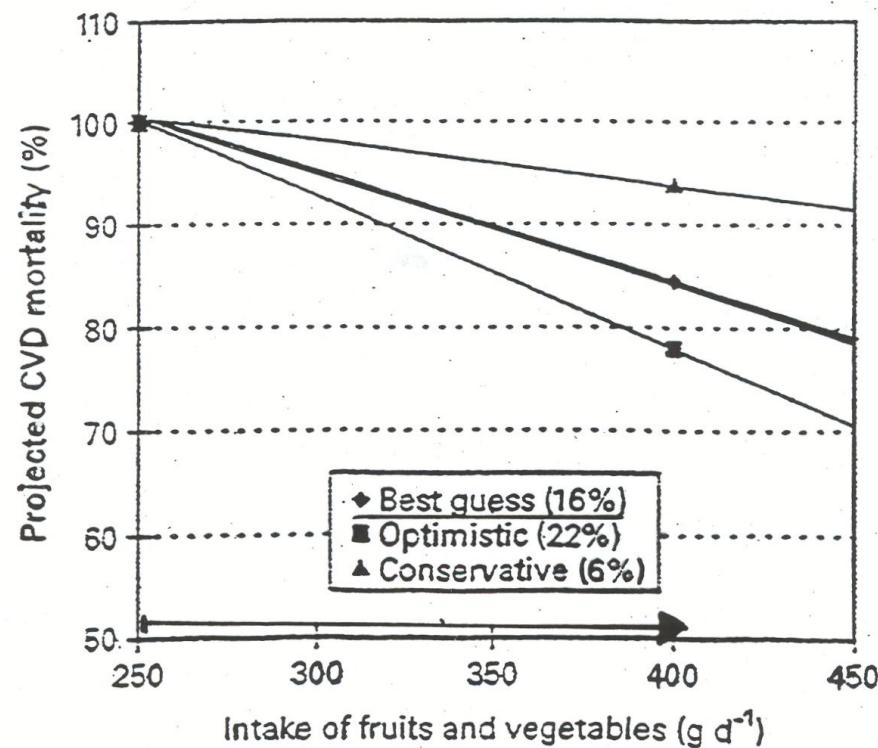
Versorgungssituation

kritisches Vitamin, Zufuhrempfehlung wird deutlich unterschritten



van't Veer Preventable portion

Bis zu 30% der chronischen Krankheiten sind durch vernünftige Ernährung vermeidbar

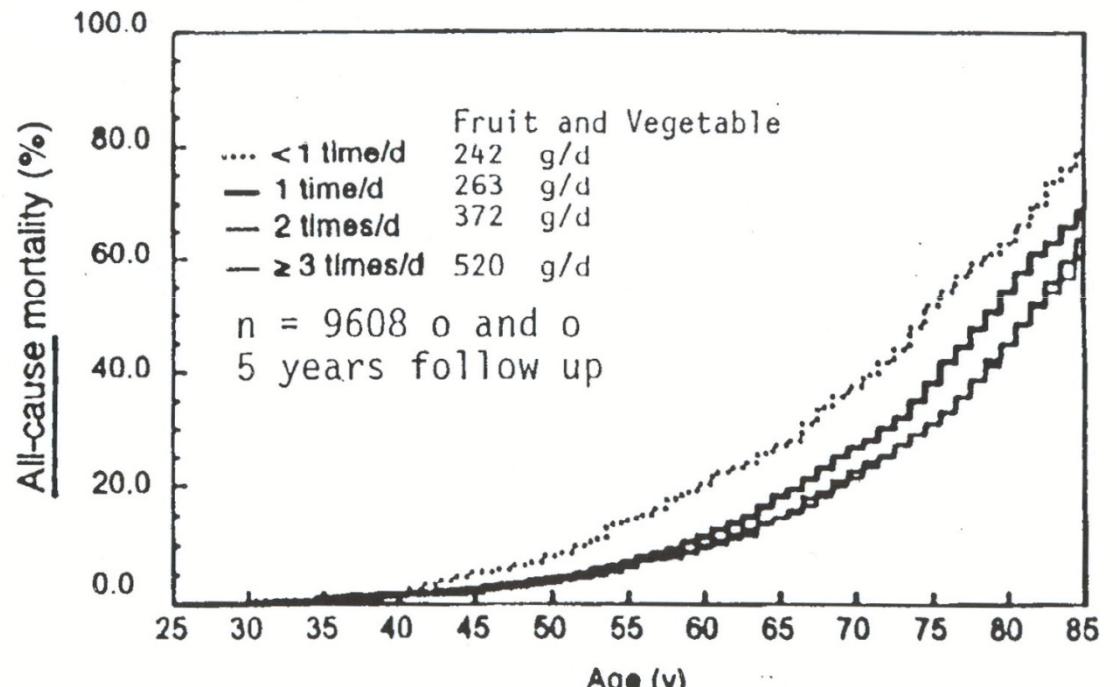


Preventable portion of chronic diseases as related to the intake of fruits and vegetables (van't Veer et al., 2000)

O. Adam, LMU München



Länger leben mit Gemüse + Obst



Kompaktkurs Ernährungsmedizin nach dem Curriculum der Bundesärztekammer



- **Ort:** Physiologikum der LMU.
- **Programm:** Alle 5 Blöcke des Curriculum Ernährungsmedizin in 100 Stunden.
- **Abschluss** „Ernährungsbeauftragter Arzt/ Ärztin“ nach Block 4 und „Ernährungsmediziner/In DAEM/DGEM“ nach Block 5.
- **Auskunft:** www.daem.de