

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Sciences
Studiengang Ökotrophologie

Der Einfluss anti-entzündlicher Nährstoffe auf die low-grade Inflammation und deren Rolle im metabolischen Syndrom– eine evidenzbasierte Literaturrecherche

BACHELORARBEIT

Tag der Abgabe:

28.02.2020

Betreuender Prüfer:

Prof. Dr. Jürgen Lorenz

Vorgelegt von:

Julia Diedrich

Zweite Prüferin:

Prof. Dr. rer. nat. Anja Carlsohn

Matrikelnummer:

■■■■■■■■■■

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	II
1. Einleitung	1
2. Physiologische Grundlagen des inflammatorischen Prozesses und Stoffwechselfvorgänge im Körper	4
2.1 Akute Entzündungen	4
2.2 Low-grade Inflammation	6
2.3 Unspezifische Immunantwort- Mediatoren und deren Funktion	9
2.3.1 zelluläre Mediatoren	9
2.3.2 Humorale Mediatoren	12
2.4 Eicosanoidsynthese	17
2.5 Short Chain Fatty Acids	20
2.6 Bioaktive Substanzen	21
3. Low-grade Inflammation und deren Auswirkungen auf das metabolische Syndrom	23
3.1 Adipositas	24
3.2 Diabetes mellitus	27
3.3 Hypertonie	28
3.4 Dyslipidämie	29
4. Methodik	32
4.1 Vorgehensweise bei der Literaturrecherche	32
4.2 Bewertungskriterien	33
4.3 Search Flow-Chart	35
5. Ergebnisse	36
5.1 PICOR Tabelle	36
5.2 ω -3-Fettsäuren	40
5.4 Bioaktive Substanzen	42
6. Diskussion	44
6.1 Methodendiskussion	44
6.2 Ergebnisse und praktische Bedeutung	46
7. Fazit und Ausblick	50
Zusammenfassung	52
Abstract	53
Literaturverzeichnis	54

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Physiologische Entzündungsresponse und Rolle von Molekülen die als Biomarker benutzt werden	6
Abbildung 2: Generalized model of sequential steps involved in the inflammatory response in metabolic tissues resulting in chronic low-grade inflammation or return to a healthy homeostatic condition	7
Abbildung 3: Potential systemic biomarkers categorized following the sequential steps involved in the inflammatory cascade with chronic low-grade inflammation	8
Abbildung 4: Hämatopoese	10
Abbildung 5: Eicosanoidsynthese	18
Abbildung 6: Die Bedeutung der Adipositas für die Entstehung des metabolischen Syndroms und seiner Folgeerkrankungen	25
Abbildung 7: Search Flow-Chart Recherche PubMed	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Faktoren nach NCEP	23
Tabelle 2: Faktoren nach IDF	24
Tabelle 3: Definition der Klassifikation der Blutdruckstufen	28
Tabelle 4: PICOR-Tabelle- ω -3-Fettsäuren, Ballaststoffen und bioaktive Substanzen	37

Abkürzungsverzeichnis

AA	Arachidonsäure
APC	Antigen-präsentierenden-Zellen
BMI	body mass index
BSG	Blutsekungsgeschwindigkeit
B-Zellen	B-Lymphozyten
COX (2)	Cyclooxygenase (2)
CRP	C-reaktives Protein
CSF	Kolonie-stimulierende Faktoren
DHA	Docosahexaensäure
EPA	Eicosapentaensäure
HDL	high-density lipoprotein
hs-CRP	hochsensitives C-reaktives Protein
IDF	International Diabetes Federation
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interlukin
IR	Insulinresistenz
LOX	Lipoxygenase
LPS	Lipopolysaccharide
LT	Leukotriene
MDA	Malondialdehyde
MetS	metabolisches Syndrom
NADHP	Nicotinamidadenindinucleotidphosphat
NCD	noncommunicable Disease/ Nicht-übertragbare Erkrankungen
NF-κB	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
PAMP	pathogen-associated molecular pattern
PG	Prostaglandine
PICOR	Problem/ Intervention/ Control/ Outcome/ Result

PPAR- γ	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor- γ
PRR	pattern recognition receptors
SCFA	short chain fatty acids
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TGF	Wachstumsfaktoren
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TX	Thromboxane
T-Zellen	T-Lymphozyten
VLDL	very low density Lipoprotein
WHO	World Health Organization

Anmerkungen

- Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf die geschlechterspezifische Differenzierung verzichtet. Die gewählte Form bezieht sich auf Personen beiderlei Geschlechts und soll keine Benachteiligung der Frauen und Männer darstellen.
- Englische Fachbegriffe, die im internationalen Kontext geläufig sind, werden bewusst nicht übersetzt.

1. Einleitung

2017 starben rund 330.000 Deutsche an einer Erkrankung des Kreislaufsystems und 33.900 an einer Endokrinen-, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheit (Statistisches Bundesamt; Robert Koch Institut, 2019). Zunehmend zeichnet sich eine Verschiebung des Krankheitsspektrums in Richtung nicht-übertragbarer, chronischer Erkrankungen (NCD) ab, wie zum Beispiel Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs, Diabetes mellitus, Lungenerkrankungen und Erkrankungen des Muskel-Skelettsystems (Robert Koch-Institut, 2015, S. 5). Das metabolische Syndrom (MetS) vereint einige dieser pathologischen Muster miteinander (Spinas, Fischli, Berneis, Imthurn, & Kraenzlin, 2011, S. 150). Sie tragen maßgeblich zum Verlust der Lebensqualität und einer geringeren Lebenserwartung bei, da ihre Ursachen eng mit den Lebensbedingungen, dem Gesundheitsverhalten und dem Sozialstatus verwooben sind (Robert Koch-Institut, 2015, S. 5). Die World Health Organization (WHO) geht sogar davon aus, dass 2016 91% aller Todesfälle in Deutschland auf NCDs zurückzuführen sind (World Health Organization, 2018, S. 94).

Durch verschiedene Definitionen des metabolischen Syndroms ist eine eindeutige Prävalenz schwer zu ermitteln (Neuhauser & Ellert, 2005). Jedoch wurde 2005, aufgrund der Daten des Bundes-Gesundheitssurveys aus dem Jahr 1998 eine Prävalenz von 23,8% ermittelt (Neuhauser & Ellert, 2005). Da noch keine neueren Daten zur Bestimmung der Prävalenz erhoben wurden, werden stattdessen die Prävalenzen für Diabetes mellitus und Adipositas herangezogen. Sie sind zwei der Hauptfaktoren, die zum metabolischen Syndrom führen (Alberti, Zimmet, Shaw, & Grundy, 2006, S. 10).

In Deutschland lag 2019 die Prävalenz für Diabetes mellitus bei Erwachsenen bei 15,3% (Williams, et al., 2019, S. 140) - zwei Jahre zuvor noch bei 12,2% (Han Cho, et al., 2017, S. 114). Dies sind rund 3% weniger. 2013 hingegen lag die Prävalenz bei nur 11,95% (Han Cho, et al., 2013, S. 118). Dies zeigt einen deutlichen Anstieg in den vergangenen Jahren.

Zwischen 2005 und 2017 stieg die Prävalenz für Adipositas bei Männern und Frauen in Deutschland kontinuierlich an. Im Jahr 2005 waren 14,4% der Männer und 12,8% der Frauen an Adipositas erkrankt (Statistisches Bundesamt, 2019). 2017 lag der Anteil der erkrankten männlichen Bevölkerung bei 18,1% und der der

weiblichen bei 14,6% (Statistisches Bundesamt, 2019). Dies zeigt eine starke Prävalenz-Steigerung der Adipositas insbesondere bei den Männern. Hierdurch lässt sich darauf schließen, dass auch die Prävalenz für das MetS gestiegen ist.

Inflammatorische Prozesse haben einen großen Einfluss auf die Entwicklung des metabolischen Syndroms. Das Fettgewebe ist das am häufigsten vorkommende metabolisch aktive endokrine Organ im Körper und eine Quelle von entzündungsfördernden Hormonen. Gemäß den International Diabetes Federation (IDF)-Kriterien ist zentrales Übergewicht ein obligatorischer Bestandteil des metabolischen Syndroms (Zafar, Khaliq, Ahmad, Manzoor, & Lone, 2018). Die dadurch entstehenden inflammatorischen Prozesse bewirken eine Reihe von metabolischen und physiologischen Veränderungen mit entzündungsfördernden Zytokinen und erhöhtem oxidativem Stress (Souza Silveira, et al., 2018). Sie stehen deswegen im Zusammenhang mit der Entwicklung von Adipositas, dem MetS, einer gestörten Endothialfunktion und Atherosklerose (Pirkola, et al., 2009). Studien haben den Zusammenhang zwischen nutritiven Inhaltstoffen und der low-grade Inflammation erforscht. Dabei konnte gezeigt werden, dass viele Lebensmittelinhaltsstoffe einen positiven Effekt auf die low-grade Inflammation haben können. Dazu zählen vor allem die mehrfach ungesättigten Fettsäuren, Ballaststoffe aber auch viele bioaktive Substanzen, welche noch relativ unerforscht sind, aber ein hohes Potential aufweisen (Minihane, et al., 2014).

Ziel dieser Arbeit ist es, auf der Grundlage einer strukturierten Literaturrecherche und evidenzbasierter Medizin, die Wirksamkeit anti-inflammatorischer Nährstoffe auf niedriggradige Entzündungen in Bezug auf das metabolische Syndrom im Körper zu untersuchen und zu evaluieren.

Ausgehend von den gewonnenen Erkenntnissen soll die Arbeit weitergehend beantworten, welche Auswirkungen bestimmte Ernährungsinterventionen auf die low-grade Inflammation haben.

Die Arbeit gliedert sich in sieben Teile. In Kapitel zwei werden zunächst die theoretischen Grundlagen und beteiligte Mediatoren sowie deren Funktionen am inflammatorischen Prozesses dargestellt und erläutert. Des Weiteren wird näher auf ver-

schiedene Stoffwechselfvorgänge im Körper eingegangen, die den inflammatorischen Prozess beeinflussen. In Kapitel drei befasst sich die Arbeit mit dem Zusammenhang zwischen der niedriggradigen Entzündung und dem Metabolischen Syndrom. Hier werden die einzelnen pathologischen Muster des Syndroms und die Auswirkung des inflammatorischen Prozesses auf diese beschrieben. Der darauffolgende Abschnitt (Kapitel 4) dokumentiert die Methodik der Arbeit und zeigt die Vorgehensweise bei der Literaturrecherche, der Auswahl der Studien sowie der wissenschaftlichen Untersuchungen und der Bewertung der Studienergebnisse. In Kapitel fünf werden die Ergebnisse vorgestellt. Die PICOR-Tabelle gibt eine Übersicht über die verwendeten Studien. Zudem werden die Ergebnisse zu den einzelnen Mikro- und Makro-Nährstoffen dargestellt. Im Anschluss erfolgt in Kapitel sechs eine Diskussion der Ergebnisse sowie deren Einordnung in den ernährungsmedizinischen Kontext. Es folgt eine Auseinandersetzung mit der Forschungsfrage, inwiefern bestimmte Nährstoffe und Ernährungsfaktoren sich auf den niedriggradigen Entzündungsprozess auswirken und wie dadurch das MetS beeinflusst wird. Die Arbeit schließt mit dem siebten Kapitel, in dem ein Fazit gezogen und ein kurzer Ausblick für zukünftige Forschung gegeben wird.

2. Physiologische Grundlagen des inflammatorischen Prozesses und Stoffwechselfvorgänge im Körper

In der Medizin wird der Begriff „Entzündung“ sehr weit gefasst und spielt streng genommen bei allen krankhaften Veränderungen eine wichtige Rolle. Bei allen Entzündungen ist die angeborene Immunantwort mit all ihren Zellen und Faktoren beteiligt (Heinrich, et al., 2014, S. 894).

2.1 Akute Entzündungen

Unter einer Entzündung wird die Abwehr des Körpers gegenüber verschiedenen Schadstoffen (Noxen) verstanden. Diese können chemisch, physikalisch oder mechanisch sein und entweder exogen oder endogen in den Organismus gelangen (Bühling, Lepenies, & Witt, 2008, S. 71). Die Kardinalsymptome der Entzündung sind:

- *Calor* (Wärme), durch erhöhte Durchblutung
- *Rubor* (Rötung), durch erhöhte Durchblutung
- *Tumor* (Schwellung), durch Austritt von Serum und Leukozyten
- *Dolor* (Schmerz), durch Reizung der Schmerzfasern

Sie können mehr oder minder ausgeprägt sein (Horn, 2019, S. 639).

Der Entzündungsprozess ist Teil der angeborenen und somit der unspezifischen Immunabwehr. Hierfür stehen humorale und zelluläre Abwehrmechanismen zur Verfügung (Pezzutto, Ulrichs, & Burmester, 2007, S. 1). Zu den humoralen Bestandteilen gehört der Säuremantel der Haut, die intakte Epidermis, das Komplementsystem, antimikrobielle Enzymsysteme und Zytokine. Die wichtigsten zellulären Elemente sind die Makrophagen, Granulozyten und die Dendritische Zellen (Horn, 2019, S. 638).

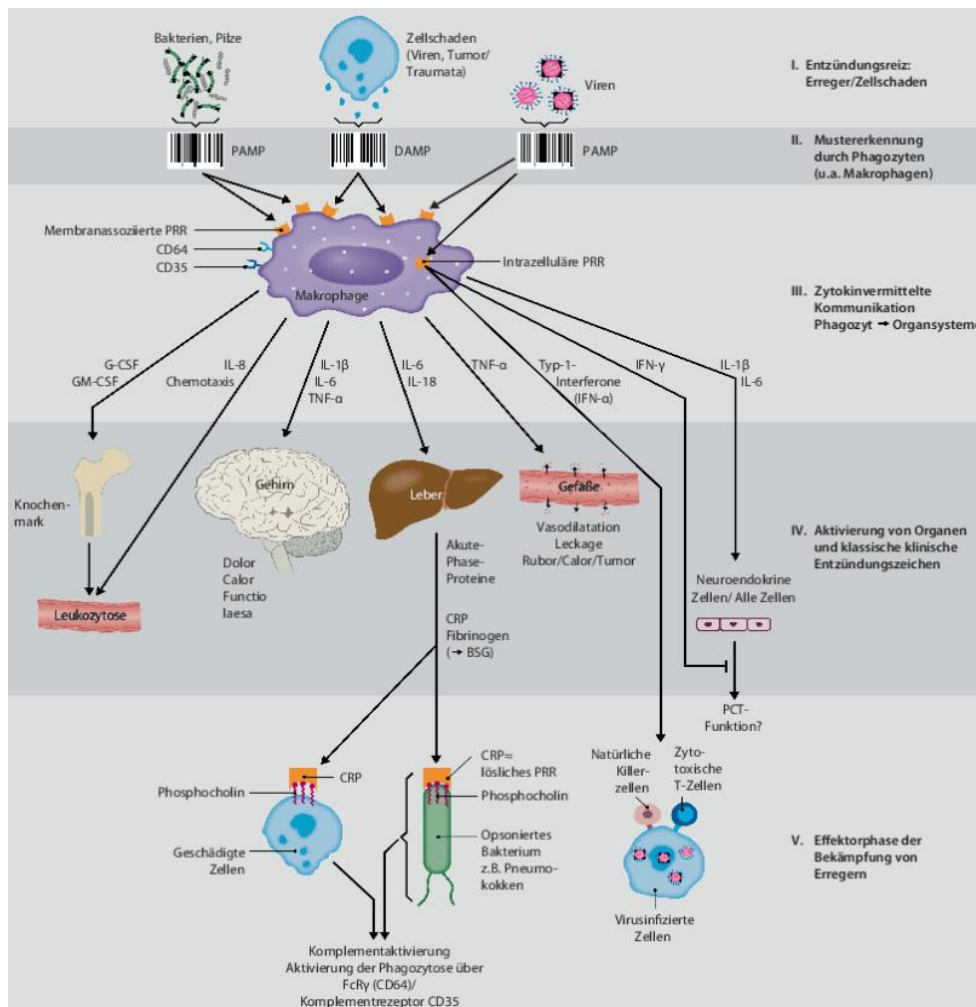
Eingedrungene Krankheitserreger erkennt der Körper durch Mustererkennungsrezeptoren (PRR) welche Antigene von pathogenen Keimen erfassen. Die Antigene werden als pathogen assoziierte Muster (PAMP) bezeichnet. In der Regel besitzen die Zellen der angeborenen Immunabwehr eine Kombination aus verschiedenen PRR`s auf ihrer Oberfläche. Eine Aktivierung dieser PRR`s durch die Bindung eines

PAMP`s führt zu einer Zytokinfreisetzung und somit zu einer Entzündungsreaktion (Horn, 2019, S. 638-639).

Durch die Zytokinfreisetzung wird eine komplexe Reaktion ausgelöst die Leukozyten ins Gewebe locken soll. Zudem wirken Zytokine auch direkt auf die Gefäße. Diese Reaktion wird vor allem durch die Sekretion von TNF- α , IL-1 und -6 hervorgerufen. Lokal kommt es zu einer Vasodilatation, eine so genannte Weitstellung der Gefäße, welche den Blutstrom intensiviert und so vermehrt Immunzellen angeschwemmt werden. Des Weiteren werden zunehmend Endothelzellen aktiviert, welche Adhäsionsmoleküle an ihrer Oberfläche präsentieren. Dies ermöglicht den Immunzellen an der Endotheloberfläche zu haften und ins Gewebe zu wandern. Dieser Vorgang nennt sich Diapedese. Durch die kleinen Fragmente des Komplementsystems und durch das vorherrschende Zytokinmilieu entsteht ein Gradient im Gewebe, welches ankommende Zytokine anlocken und zum Ort des Geschehens bringen soll. Dieser Vorgang wird als Chemotaxis bezeichnet. (Horn, 2019, S. 639).

Werden Zytokine in größerer Menge gebildet, gelangen sie in die Blutbahn und somit in entzündungsferne Organe. Dort kommt es zu verschiedenen Reaktionen. Es entsteht Fieber, Hepatozyten produzieren vermehrt das C-reaktive Protein (CRP) und es werden Leukozyten aus dem Knochenmark freigesetzt. Diese drei Auswirkungen werden zum Entzündungsnachweis in der Klinik verwendet. Hierfür werden die Temperatur, der CRP-Wert, die Blutsekungsgeschwindigkeit (BSG) und die Leukozytenzahl bestimmt (Horn, 2019, S. 639). Die Abbildung 1 stellt noch einmal den akuten Entzündungsprozess vereinfacht und zusammengefasst dar.

Abbildung 1: Physiologische Entzündungsreaktion und Rolle von Molekülen die als Biomarker benutzt werden



(<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00112-017-0314-0>)

DAMP= damage-associated molecular pattern, G-CSF= Granulozyten-koloniestimulierender Faktor, GM-CSF= Granulozyten-Monozyten-koloniestimulierender Faktor, CD= cluster of differentiation

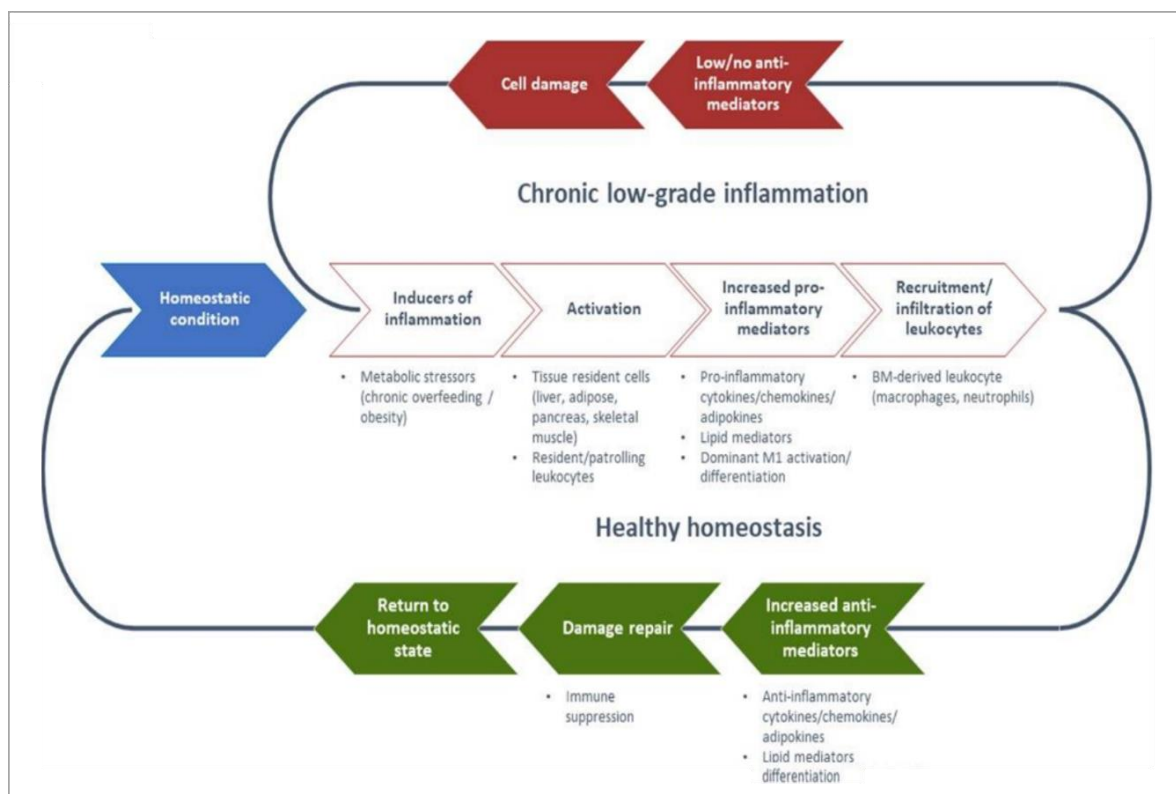
2.2 Low-grade Inflammation

Akute Entzündungen sind kurzfristig und die Auswirkungen klingen nach einigen Tagen ab sobald der Schaden, die Infektion oder die Reizung repariert oder beseitigt wurden. Hierfür sind hauptsächlich die Zellen des angeborenen Immunsystems verantwortlich. Wie schon im vorherigen Kapitel beschrieben ist eine Entzündung ein normaler Abwehrmechanismus, der den Wirt vor Infektionen und anderen Noxen schützt. Wenn eine Entzündungsreaktion auftritt ist diese normalerweise gut reguliert, um eine übermäßige Schädigung des Wirts zu verhindern. Die Selbstregulation beinhaltet die Aktivierung negativer Rückkopplungsmechanismen wie die

Sekretion entzündungshemmender Zytokine, die Hemmung entzündungsfördernder Signalkaskaden, die Abgabe von Rezeptoren für Entzündungsmediatoren und die Aktivierung regulatorischer Zellen (Calder, et al., 2009). Im Gegensatz dazu ist eine niedriggradige Entzündung langfristig und kann einen schädlichen Prozess mit einer milden anhaltenden Entzündungsinduktion darstellen. Als Reaktion auf eine solche Induktion (z. B. metabolischer Stressor) können residente Zellen im Gewebe oder resident-patrouillierende Leukozyten aktiviert werden, was zur Sekretion entzündungsfördernder Mediatoren führt (Chawla, Nguyen, & Goh, 2011).

Wie oben angedeutet, produzieren unter gesunden Bedingungen lokale Immunzellen wie Makrophagen und regulatorische T-Lymphozyten (T-Zellen) entzündungshemmende Zytokine, welche Entzündungen auflösen und das Zurückschwingen in eine gesunde Homöostase ermöglichen (Chipoletta, et al., 2012). Ohne- oder mit unzureichender Aktivierung von diesen entzündungshemmenden oder entzündungsauflösenden Mediatoren kommt es jedoch zu einer Verstärkung der Entzündung durch autokrine und parakrine Signale, was zu einem Ungleichgewicht des Immunregulationsnetzwerks führt (Abbildung 2) (Maitra, et al., 2013).

Abbildung 2: Generalized model of sequential steps involved in the inflammatory response in metabolic tissues resulting in chronic low-grade inflammation or return to a healthy homeostatic condition

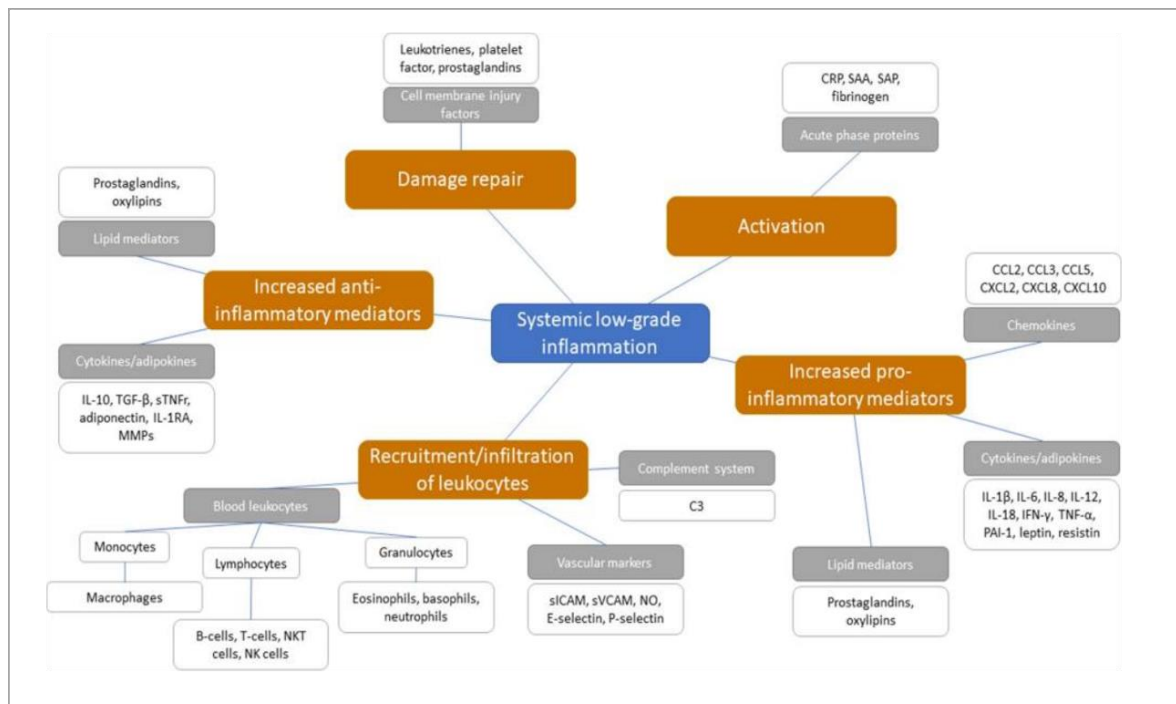


<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6718105/#!po=8.46154>

Ein zentraler Punkt für diese Prozesse ist die Aktivierung des Transkriptionsfaktors nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells (NF- κ B). Er ist ein Schlüsseltranskriptionsfaktor, der die Expression von Genen steuert, die für proinflammatorische Zytokine, Chemokine, induzierbare entzündliche Enzyme wie die Stickstoffmonoxid-Synthase und Cyclooxygenase-2 (COX2), Adhäsionsmoleküle, Wachstumsfaktoren, einige Akutphasenproteine und Immunrezeptoren kodiert (Jobin & Sartor, 2000).

Die low-grade Inflammation kann über eine Reihe von blutbasierten Biomarkern detektiert werden. Dazu gehören bekannte Biomarker, wie zum Beispiel der Akut-Phase Proteinspiegel, der Zytokin- und Chemokinspiegel sowie einige andere Biomarker (Strassburg, et al., 2014). Die folgende Abbildung zeigt übersichtsartig die vielen unterschiedlichen Mediatoren und Biomarker, die in die low-grade Inflammation Kaskade involviert sind. Die wichtigsten dieser Marker werden in den folgenden Kapiteln genauer erläutert.

Abbildung 3: Potential systemic biomarkers categorized following the sequential steps involved in the inflammatory cascade with chronic low-grade inflammation



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6718105/#lpo=8.46154>

2.3 Unspezifische Immunantwort- Mediatoren und deren Funktion

Die unspezifische Immunantwort kann in zelluläre und humorale Mediatoren eingeteilt werden. Beide Mediatoren sind essenziell für die Immunabwehr (Horn, 2019, S. 634).

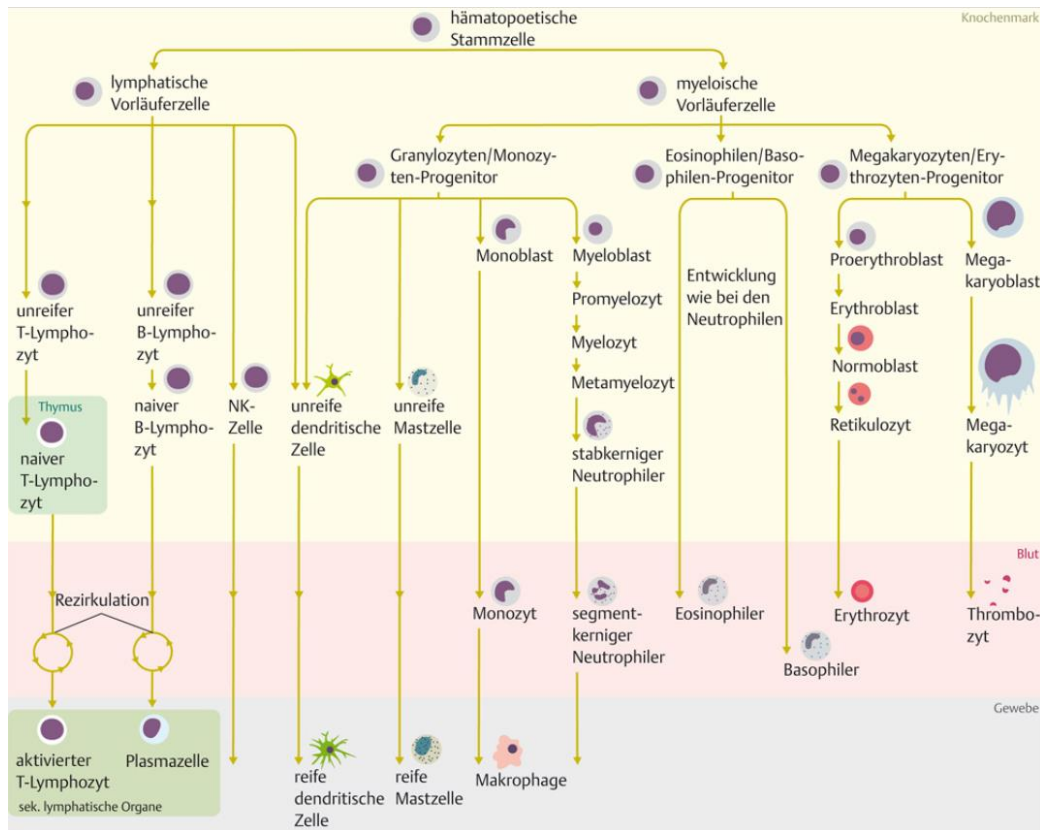
2.3.1 zelluläre Mediatoren

Die zellulären Mediatoren der Immunantwort sind maßgeblich an der Abwehr von Krankheitserregern beteiligt. Diese Zellen werden als weiße Blutzellen (Leukozyten) bezeichnet. Sie machen etwa 1% der Zellen im Blut (ca. 7000/ μ l) aus. Leukozyten werden in unterschiedliche Gruppen unterteilt. Es wird unterschieden in:

- *neutrophile Granulozyten*
- *Monozyten*
- *Makrophagen*
- *Mastzellen*
- *Dendritische Zellen*

Im Blut sind nicht alle Leukozyten enthalten, sondern nur Monozyten, Granulozyten und Lymphozyten. Makrophagen, Mastzellen und Dendritische Zellen entstehen zwar aus Vorläuferzellen im Blut, befinden sich aber im Gewebe. Alle Zellen der Immunabwehr entstehen aus pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark (Abbildung 4) (Horn, 2019, S. 634). Neben den Erythrozyten und den Thrombozyten gehen aus der myeloischen Reihe auch die Zellen der unspezifischen Immunabwehr hervor. Diese Zellen werden ihrer Funktion nach in zwei Gruppen einteilen. Zum Einen in die Phagozyten, die Fremdstoffe aufnehmen und intrazellulär zerstören und zum Anderen in die sekretorischen Zellen, die Eindringlinge extrazellulär bekämpfen, indem sie Stoffe freisetzen, die ihnen schädigen (Horn, 2019, S. 635).

Abbildung 4: Hämatopoese



(https://www.thieme.de/statics/dokumente/thieme/final/de/dokumente/tw_pflegepaedagogik/abb-12-11-blutbildung-haematopoese.jpg)

Neutrophile Granulozyten

Neutrophile Granulozyten stellen mit circa 60-70% die größte Gruppe an Leukozyten im Blut da und sind quantitativ die wichtigsten Zellen der zellulären Immunantwort. Sie haben die Aufgabe, den Körper nach Entzündungen abzusuchen und diese zu phagozytieren (Horn, 2019, S. 635). Damit sie die Entzündungen erkennen, exprimieren neutrophile Granulozyten Toll-like-Rezeptoren, die PAMPs der pathogenen Keime binden (Heinrich, et al., 2014, S. 887). Zudem werden neutrophile Granulozyten chemotaktisch durch Komplementfaktoren angelockt (Helpap, 1987, S. 82).

Der Mechanismus der Phagozytose besteht darin, den opsonierten Partikel durch die Bindung von Rezeptoren und speziellen Liganden schrittweise zu umhüllen, bis er schließlich komplett eingeschlossen ist. Der Einschluss wird als Phagosom bezeichnet und verschmilzt mit dem Lysosom des neutrophilen Granulozyts zum Phagolysosom. Die enthaltene Granula des Lysosoms zersetzt somit das Phagosom intrazellulär (Doenecke, Koolman, Fuchs, & Gerok, 2005, S. 392).

Monozyten und Makrophagen

Monozyten und Makrophagen gehören ebenfalls zu den phagozytierenden Zellen und bilden die zweite zelluläre Abwehrlinie. Das Knochenmark setzt Monozyten, welche die Vorstufe der Makrophagen sind, ins Blut frei. Von hier aus wandern sie in die verschiedenen Gewebe, um dort auszureifen. Makrophagen lassen sich in allen Geweben finden. Je nach Gewebe haben sie eine andere Form und einen anderen Namen. Damit bilden sie das sogenannte mononukleäre Phagozytensystem (Horn, 2019, S. 636).

Werden neutrophile Granulozyten und Makrophagen aktiviert, erhalten sie die Fähigkeit, neben den lysosomalen Enzymen in der Granula, Stoffe zu produzieren, die Mikroorganismen abtöten können. Hierbei handelt es sich um reaktive Sauerstoffmetabolite und Metabolite des Stickstoffmonoxids. Während die Sauerstoffmetabolite direkt im Phagolysosom gebildet werden, entsteht Stickstoffmonoxid im Zytosol. Hier diffundiert es in das Phagolysosom, wo es durch den vorherrschenden sauren pH-Wert aktiviert wird (Horn, 2019, S. 636).

Mastzellen

Mastzellen zählen zur sekretorischen Abwehr und spielen eine wichtige Rolle in der Entzündungsreaktion (Horn, 2019, S. 637). Mastzellen schütten Histamin aus. Dies geschieht aufgrund der Aktivierung von Nozizeptoren nach einer Gewebsschädigung. Das freigesetzte Histamin wirkt als Entzündungsmediator und erhöht die Sensitivität der Nozizeptoren was zu einem verstärkten Schmerzempfinden führt (Heinrich, et al., 2014, S. 982).

Antigenpräsentierende Zellen

Zu den Antigen-präsentierenden Zellen (APC) gehören die dendritischen Zellen (DC), Makrophagen, B-Lymphozyten (B-Zellen) und Endothelzellen (Kaufmann, 2014, S. 12) Dendritische Zellen nehmen einen besonderen Stellenwert ein. Sie sind die einzigen Zellen, die sich ausschließlich mit der Antigenpräsentation beschäftigen (Horn, 2019, S. 637). Sie spielen eine zentrale Rolle bei der T-Zell-Stimulation. Auf diese Weise wird eine Verbindung zwischen der spezifischen und un-

spezifischen Immunabwehr hergestellt (Heinrich, et al., 2014, S. 888). Makrophagen hingegen fördern maßgeblich den lokalen und systemischen Entzündungsprozess durch die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α , IL-1 und IL-6. Wiederum dämpfen sie durch Expression von IL-10 und dem Wachstumsfaktor- β (TGF- β) die Entzündungsreaktion ein und führen somit zu ihrem Abklingen (Heinrich, et al., 2014, S. 888).

2.3.2 Humorale Mediatoren

Neben den zellulären Mediatoren gibt es auch Proteine, die das Immunsystem unterstützen. Sie befinden sich im Plasma oder in extrazellulären Flüssigkeiten und werden als humorale Komponente der Immunabwehr bezeichnet (lat. humor= Flüssigkeit) (Horn, 2019, S. 632).

Zu ihnen zählen (Heinrich, et al., 2014, S. 896):

- *Zytokine*
 - *Interleukine*
 - *Adipokine*
 - *Interferone*
 - *Tumornekrosefaktoren*
 - *Wachstumsfaktoren*
 - *Chemokine*
- *Akute-Phase-Proteine*
- *Eicosanoide*

Zytokine

Zytokine sind Botenstoffe des Immunsystems. Mit ihrer Hilfe können Immunzellen miteinander kommunizieren. Dabei handelt es sich um lösliche Polypeptide, die von einer Vielzahl von Zellen gebildet werden können. Ihre Halbwertszeit beträgt ein paar Minuten, weshalb sie eher in nächster Nähe der sezernierenden Zelle wirken. Sie können autokrin, parakrin oder endokrin wirken (Horn, 2019, S. 626). Da Zytokine Zellen unterschiedlichen Zelltyps ansprechen und dort unterschiedliche Antworten auslösen können, werden sie als pleiotrop bezeichnet. Umgekehrt können aber auch unterschiedliche Zytokine das Gleiche in einer Zielzelle bewirken, weshalb sie redundant sind. Durch eine Überproduktion von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1, IL-6 und TNF- α wird eine chronische Entzündung aufrechterhalten.

Deshalb ist eine gezielte Hemmung von diesen entzündungsfördernden Zytokinen eine vielversprechende Therapie (Heinrich, et al., 2014, S. 408). Im Wesentlichen werden fünf verschiedene Hauptgruppen unterschieden: Interferone (IFN), Interleukine (IL), Chemokine, Wachstumsfaktoren und Tumornekrosefaktoren (TNF) (Horn, 2019, S. 262).

Interleukine

Die meisten Zytokine werden als Interleukine bezeichnet, da sie hauptsächlich zwischen den weißen Blutkörperchen ihre Wirkung entfalten (Horn, 2019, S. 262). Sie besitzen vielfältige Aufgaben in der Regulation der Immunabwehr, der Entzündungsreaktion, der Hämatopoese und der Apoptose (Heinrich, et al., 2014, S. 410). Interleukin-1 und -6 sind entzündungsfördernde Mediatoren (Roitt, Brostoff, & Male, 1995, S. 97). IL-1 wird von Lymphozyten, Endothelzellen und Fibroblasten produziert. Ihre Aufgabe ist die Hämatopoese und die Aktivierung von T- und B-Zellen. IL-6 wird in Monozyten, Makrophagen, Granulozyten, T- und B-Zellen als auch von Lymphozyten gebildet (Bühling, Lepenies, & Witt, 2008, S. 76). Sie spielen eine wichtige Rolle bei dem Übergang von der angeborenen zur erlernten Immunantwort. Des Weiteren sind sie in die Regulation der Apoptose von Leukozyten involviert. Auf B-Zellen wirkt es differenzierend, proliferierend und polarisiert die IgG-Sekretion. Zudem differenzieren Monozyten unter der Anwesenheit von IL-6 mehr zu Makrophagen hin (Jones, 2005). Außerdem zählen IL-1 und -6 zu den endogenen Pyrogenen, da sie Fieber induzieren können. Ihre Sekretion und Produktion wird durch Lipopolysaccharide (LPS) der Zellwand gram-negativer Bakterien oder durch TNF- α induziert (Horn, 2019, S. 626). Interleukin-10 wirkt inhibitorisch und hemmt aktivierte Makrophagen wodurch es eine regulatorische Funktion hat. Es dient der Kontrolle der unspezifischen Immunabwehr und spielt deswegen eine wichtige Rolle in der Immuntoleranz. IL-10 wird bei der negativen Rückkopplung von aktivierten Makrophagen gebildet, ebenso von T-Zellen und Keratinozyten (Horn, 2019, S. 626).

Adipokine

Fettzellen (Adipozyten) setzen eine Vielfalt von Hormonen frei, unter anderem Adipokine, welche bedeutend für die low-grade Inflammation sind. Sie sind Fettgewe-

bes-Zytokine. Sie spielen eine spezifische Rolle in verschiedenen biologischen Prozessen wie bei der Immunantwort, der Migration in das Fettgewebe und bei der Entzündungsantwort (Calder & Kulkarni, 2018, S. 46).

Dazu zählen:

- Leptin
- Adiponektin
- Resistin

Die Hauptaufgabe von Leptin ist die Regulation des Hungergefühls und des Energieverbrauchs. Zudem wirkt es immunmodulierend und proinflammatorisch. Leptin stimuliert das angeborene Immunsystem, indem es die Produktion von IL-1, -6, -12 und TNF- α anregt sowie die neutrophile Chemotaxis aktiviert. Außerdem kann eine hohe Konzentration von Leptin die Expression von endothelialen Adhäsionsmolekülen erhöhen sowie die Anheftung von Makrophagen verstärken (Calder & Kulkarni, 2018, S. 46). Adiponektin hingegen hat eine anti-inflammatorische Wirkung. Es moduliert die Funktion sowie den Phänotyp von Makrophagen, was eine kritische Rolle bei chronischen Entzündungen spielt. Durch IL-2 aktivierte NK-Zellen werden von Adiponektinen heruntergeregelt, da es den NF- κ B hemmt. Zudem stimuliert Adiponektin immunregulierende Zytokine wie IL-10, Arginase-1 und Typ 2 Makrophagen (M2), welche anti-inflammatorisch wirken, und kann die Produktion von INF- γ hemmen (Calder & Kulkarni, 2018, S. 47). Resistin wird von Adipozyten exprimiert und spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung einer Insulinresistenz (IR) sowie bei der Wirkung von Immunzellen. Es wurde in Monozyten entdeckt und ist erhöht durch die Wirkung von pro-inflammatorischen Zytokinen wie IL-1, -6 und TNF-6 (Calder & Kulkarni, 2018, S. 118).

Interferone

Interferone besitzen als Botenstoffe antivirale und antitumorale Eigenschaften. Sie hemmen die Vermehrung von Viren, weshalb sie zu der unspezifischen Immunabwehr gezählt werden. Zellen, die infiziert sind, produzieren Interferone, um auf autokrinem Weg die Vermehrung des Virus im Inneren zu hemmen und auf parakrinem Weg die Nachbarzelle über die Infektion zu informieren. So können umliegende Zellen eine Strategie entwickeln, um die Ausbreitung der Infektion einzudämmen. Es

gibt drei verschiedene Gruppen von Interferonen: alpha-, beta- und gamma- Interferone. IFN- α und - β dienen der viralen und tumoralen Abwehr. IFN- γ hingegen spielen bei der Entzündungsantwort eine Rolle. Sie werden von Typ1-T-Helferzellen gebildet, nachdem sie Kontakt mit antigenpräsentierenden Makrophagen hatten. Sie wirken aktivierend auf Makrophagen und unterstützen somit die zelluläre Immunantwort. Durch die Aktivierung erhalten sie die Fähigkeit reaktive Sauerstoff- und Stickstoffmetabolite zu produzieren. Zudem fördert IFN- γ den Klassenwechsel zu Immunglobulin G (IgG) (Horn, 2019, S. 626-627).

Tumornekrosefaktoren

Die Tumornekrosefaktoren unterteilen sich in zwei Gruppen: Tumornekrosefaktor- α und - β . TNF- α wird überwiegend von Makrophagen produziert und kann die Apoptose bei Zellen induzieren. Zudem hat es Einfluss auf die Zellproliferation und -differenzierung. Des Weiteren kann es zur Sekretion weiterer Zytokine stimulieren. TNF- β kann durch seine strukturelle Ähnlichkeit zu TNF- α an denselben Rezeptoren binden und hat dem entsprechend eine vergleichende Wirkung. Anders als bei TNF- α wird TNF- β von antigen-stimulierten T-Zellen exprimiert. Die gebildete Menge ist aber so gering, dass es nicht systemisch wirkt, sondern nur lokal (Horn, 2019, S. 628).

Wachstumsfaktoren

Wachstumsfaktoren (TGF) steuern die Bildung und Freisetzung von Blutzellen im Knochenmark. TGF- β wird zum Beispiel von Antigen-aktivierten T-Zellen, Makrophagen und Monozyten produziert und vermindert damit das Ausmaß der Abwehr- und Entzündungsreaktion der spezifischen Immunantwort. Zudem stimuliert es die Synthese von Proteinen aus dem Extrazellularraum, was für eine beschleunigte Heilung des Gewebes nach dem Entzündungsprozess sorgt. Zusätzlich regt TGF- β B-Zellen an Immunglobulin (Ig) A zu produzieren. Diese sind unerlässlich für die Abwehr der Schleimhäute gegenüber Erregern. Zu den Wachstumsfaktoren zählen ebenso die Kolonie-stimulierenden Faktoren (CSF) (Horn, 2019, S. 628).

Chemokine

Die Hauptaufgabe von Chemokinen (chemotaktische Zytokine) ist das Anlocken von Leukozyten. Dafür sind sie an den Endothelzellen lokalisiert, um dort Leukozy-

ten an sich zu binden. Somit kommen diese in Kontakt mit den Endotheladhäsionsproteinen, welche daraufhin ins Gewebe auswandern. Chemokine werden von Leukozyten und Gewebszellen produziert, welche eine Antwort auf einen IL-1- oder TNF- α -Reiz sind. Mediatoren wie Leukotrien B₄ oder das von Bakterien produzierte Tripeptid N-Formyl-Met-Leu-Phe wirken ebenfalls anziehend auf Leukozyten (Horn, 2019, S. 627-628).

Akute-Phase-Proteine

Diese Proteine werden verstärkt bei Entzündungen als Antwort auf die Gewebeschädigung oder Infektion exprimiert. Während des Entzündungsvorgangs werden Makrophagen und bestimmte Zytokine freigesetzt (IL-1, -6) welche in den Hepatozyten die vermehrte Sekretion von den Akute-Phase-Proteinen bewirken (Heinrich, et al., 2014, S. 861). Hierbei handelt es sich um Komplementkomponenten, Gerinnungsfaktoren, Protease-Inhibitoren und metallbindende Proteine. Bedeutsam ist der rasante Anstieg der CRP-Konzentration im Blut. Bei einem gesunden Menschen liegt dieser Wert unter 10 mg/dl. Im Gegensatz zu viralen Infektionen kann bei bakterieller Infektionen der CRP enorm ansteigen (Horn, 2019, S. 633). Die Bestimmung des CRP gehört zu den Routineuntersuchungen, um eine Entzündung fest zu stellen (Heinrich, et al., 2014, S. 861). Das CRP opsoniert fremde Stoffe und aktiviert über den klassischen Weg das Komplementsystem (Horn, 2019, S. 633). Auch die Konzentration von Fibrinogen steigt während der Akute-Phase-Reaktion an, was sich in der BSG niederschlägt. Dies stellt neben dem CRP-Wert und der Leukozytenzahl eine weitere Möglichkeit dar eine Entzündung im Körper nachzuweisen (Horn, 2019, S. 633).

Eicosanoide

Eicosanoide werden vom Körper aus der halbessenziellen ω -6- und der essenziellen ω -3-Fettsäuren synthetisiert. Sie müssen größtenteils über die Nahrung zugeführt werden. Die anti-inflammatorisch wirkenden Eicosanoide werden aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren ω -3-Fettsäuren synthetisiert und die inflammatorischen aus der ω -6-Fettsäure (Kasper & Burghardt, 2014, S. 10). Somit kann die Ernährung einen Einfluss auf das Immunsystem nehmen. Aber nicht nur mehrfach ungesättigte Fettsäuren wirken sich positiv auf das Immunsystem aus, sondern auch andere nutritive Stoffe, auf die in den folgenden Kapiteln eingegangen wird.

2.4 Eicosanoidsynthese

Eicosanoide lassen sich in drei Substanzklassen einteilen, welche ganz unterschiedliche Wirkungsweisen haben:

- Prostaglandine (PG)
- Thromboxane (TX)
- Leukotriene (LT)

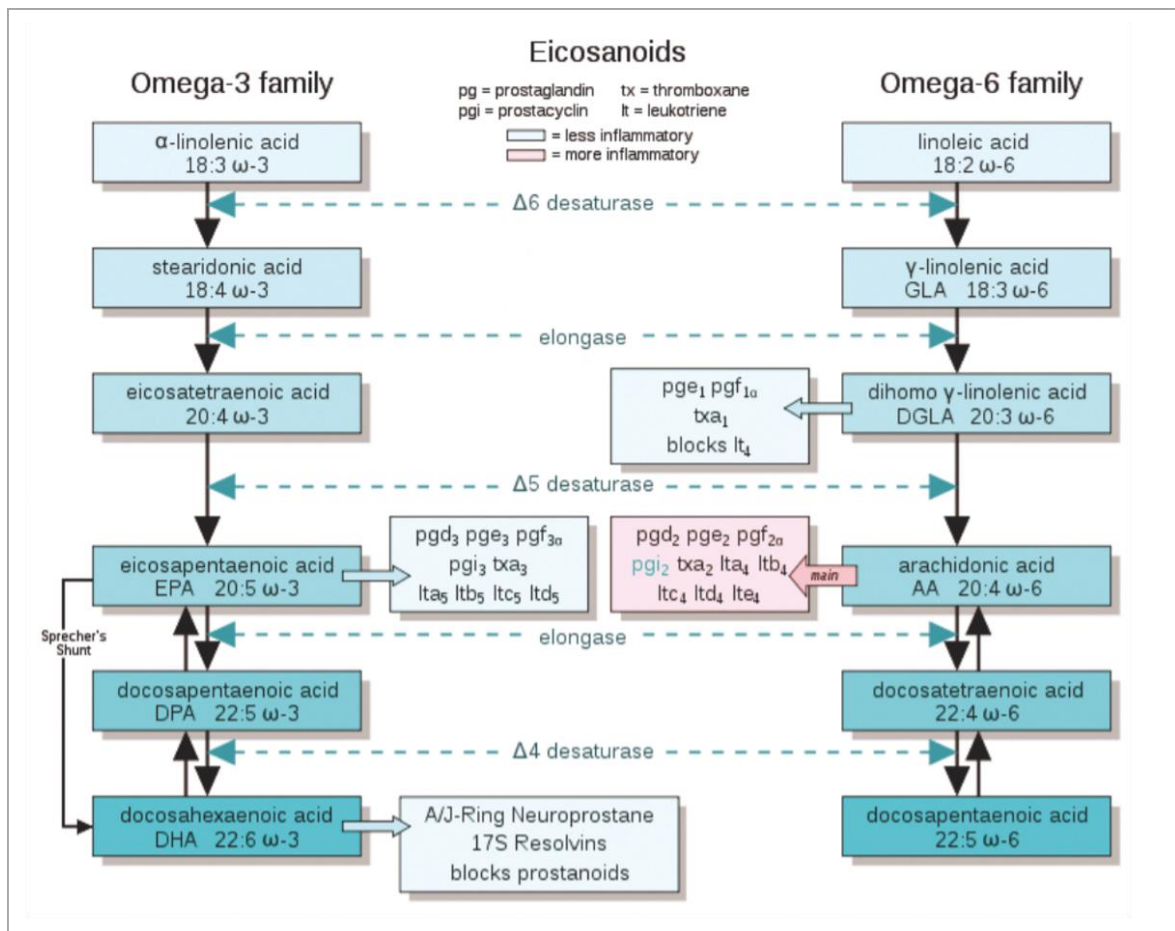
Diese drei Stoffe stammen von der vierfach ungesättigten C₂₀ Fettsäure Arachidonsäure (ω -6) (Horn, 2019, S. 460) oder der fünffach ungesättigten C₂₀ Fettsäure Eicosapentaensäure (ω -3) ab (Kasper & Burghardt, 2014, S. 20). Die Arachidonsäure (AA) ist halbessenziell, da sie über die Nahrung aufgenommen wird aber auch durch die körpereigene Biosynthese aus der Linolsäure gewonnen werden kann (Horn, 2019, S. 460). Eicosapentaensäure (EPA) ist hingegen essenziell und kommt vermehrt in fettreichen Fischen und pflanzlichen Ölen vor (Kasper & Burghardt, 2014, S. 20). Arachidonsäure aus tierischen Nahrungsmitteln hat im Vergleich zu anderen Fettsäuren einen besonders privilegierten Stoffwechsel. Sie wird effizienter im Darm aufgenommen, ist beim Stoffwechsel fast vollständig vor der Oxidation zur Energiegewinnung geschützt und von Zellen bevorzugt aufgenommen. So gelangen fast 90% der aufgenommenen Fettsäure in die Zellen wo sie ausschließlich zur Synthese von Eicosanoiden herangezogen werden (Schauder & Ollenschläger, 2006, S. 1143-1144). Beide Fettsäuren werden in den Lipiden der Zellmembran gespeichert, wo sie zur Eicosanoidsynthese (Abbildung 5) zur Verfügung stehen (Kasper & Burghardt, 2014, S. 20). Da aber für die Eicosanoidsynthese freie Fettsäuren benötigt werden, müssen diese erst einmal aus den Membranphospholipiden wieder herausgelöst werden. Dies geschieht mittels der zytosolischen Phospholipase A₂. Sie wird durch bestimmte Stoffe wie Bradykinin, Wachstumsfaktoren oder Zytokine aktiviert (Horn, 2019, S. 460).

Sind die Fettsäuren freigesetzt, trennen sich die Wege für die Synthese der verschiedenen Substanzklassen. Der erste Weg wird durch das Enzym Cyclooxygenase (COX) induziert und führt zu Prostaglandinen und Thromboxanen. Der zweiten Weg wird durch die Lipoxygenase (LOX) katalysiert und bringt Leukotriene hervor (Horn, 2019, S. 460-461).

Prostaglandine und Thromboxane

Die Arachidonsäure wird an die COX weitergeleitet, welche sich in der Innenmembran des endoplasmatischen Retikulums befindet. Die COX hat hierbei zwei verschiedene Aufgaben. Zum einen wandelt sie die Arachidonsäure in Prostaglandin G_2 um und zum anderen bewirkt es durch eine sauerstoffabhängige Reduktion aus Prostaglandin G_2 das zyklische Prostaglandin H_2 .

Abbildung 5: Eicosanoidsynthese



(https://www.heilpraktikerverband.de/images/stories/heilpraktiker/fachartikel/0112_Fett.pdf)

Aus diesem Ausgangsstoff können nun die vier wichtigsten Prostaglandine (D_2 , E_2 , $F_{2\alpha}$, I_2) entstehen, als auch das Thromboxan A_2 . Dies dient dann zur weiteren Synthese von anderen Thromboxanen. Die Cyclooxygenase liegt zudem in drei verschiedenen Isoformen vor: COX I, -II, -III. Sie katalysieren alle dieselbe Reaktion, aber werden in verschiedenen Zellen unterschiedlich stark exprimiert und führen letztendlich zu unterschiedlichen Prostaglandinen und Thromboxanen. Dies lässt

auf unterschiedliche „Aufgabenbereiche“ der Isoformen schließen (Horn, 2019, S. 461-462).

Aus EPA entstehen über diesen enzymatischen Weg entzündungshemmende Eicosanoide wie Prostaglandin E₃ und F₃, das Thromboxan A₃ sowie über die Elongase Docosahexaensäure (DHA). Hieraus wiederum können entzündungshemmende Stoffe wie Resolvine und Neuroprostane (siehe Abbildung 5) entstehen (Baumann, Hagenlocher, & Lorentz, 2013, S. 706-716). Resolvine der Serie E und D haben eine entzündungsauflösende Funktion, was ein Zurückschwingen der Entzündung in einen Heilungsprozess herbeiführt. Sie besitzen viele gewebsschützende Funktionen. Maresine (Resolvine der Klasse D) reduzieren die Einwanderung von neutrophilen Granulozyten in das entzündete Gewebe und stimuliert die Phagozytose-Aktivität von Makrophagen in Bezug auf apoptotische Zellen (Richter & Hamm, 2012).

Die Entzündungswirkung von Prostaglandinen sind alle COX-II-vermittelt. PGE₂ ist für die Wirkung im Entzündungsgeschehen hauptverantwortlich und bedingen vier der fünf Hauptsymptome. Durch die Ausschüttung von Bradykinin und Histamin sowie durch die Erhöhung der Schmerzrezeptorempfindlichkeit ruft PGE₂ Schmerzen hervor. Die vermehrte Produktion von IL-6 und LPS bewirkt im Organum vasculosum laminae terminalis eine Sollwertverstellung, was zu Fieber führt. Zudem kommt es zur Vasodilatation des Gewebes was die Rötung und Schwellung nach sich zieht. (Horn, 2019, S. 464).

Leukotriene

Leukotriene haben eine wichtige Rolle im Immunsystem und vor allem bei der Allergischen Reaktion. Sie können ebenfalls aus der Arachidonsäure synthetisiert werden, jedoch über die Lipoxygenase, die in verschiedenen Isoformen vorliegt. Die 5-Lipoxygenase stellt ausnahmsweise Leukotriene her, weshalb sie hier im Vordergrund steht. Ihr Vorkommen ist vor allem in Leukozyten, Makrophagen und Mastzellen. Für die Synthese baut sie der Arachidonsäure ein Sauerstoffmolekül ein und bildet somit ein instabiles Hydroperoxid, die sogenannte 5-Hydroperoxy-Eicosatetraensäure (5-HPETE). Aus dieser entsteht das Leukotrien A₄. Hier teilt sich die Synthese erneut und aus LTA₄ entsteht einmal Leukotrien B₄ oder es führt zu einigen Leukotrienen, die unter dem Begriff Peptidoleukotriene zusammengefasst werden.

LTB₄ wird bei der Entzündung von Makrophagen ausgeschüttet, die als chemotaktischer Faktor wirken und somit die Einwanderung von Leukozyten in das Gebiet begünstigen (Horn, 2019, S. 466).

Durch die Lipoxygenase werden aus EPA anti-inflammatorische Leukotriene B₅, C₅ und D₅ synthetisiert (Baumann, Hagenlocher, & Lorentz, 2013, S. 706-716). Linol- und α -Linolensäure konkurrieren um das gleiche Enzymsystem zur Umwandlung in Arachidonsäure und EPA beziehungsweise DHA, weshalb die Relation dieser beiden essenziellen Fettsäuren bei der Nahrungsaufnahme wichtig ist. Eine gewünschte Relation ist 5:1 Linolsäure zu α -Linolensäure, liegt aber bei 10:1 oder höher (Kasper & Burghardt, 2014, S. 10). Dies liegt an der westlichen Ernährung, die viel Fleisch enthält, welches ω -6- Fettsäure reich ist. Ein Ausschluss dessen würde eine deutliche Verminderung des Arachidonsäurepools bewirken und somit auch eine verminderte Eicosanoidbildung der inflammatorischen Mediatoren (Schauder & Ollenschläger, 2006, S. 1144-1145). Außerdem zu beachten ist, dass die α -Linolensäure nur in einem geringeren Maße im Körper umgesetzt wird, im Vergleich zur Linolsäure. Bei Männern liegt die Umsetzungsrate von EPA zwischen 0,3 und 8,0%, die von DHA unter 4%. Bei Frauen liegt die Rate bis zu 21 beziehungsweise 9% höher (Kasper & Burghardt, 2014, S. 10).

Von den abgeleiteten Lipidmediatoren der ω -3-Fettsäuren Resolvin und Protectin geht ebenfalls eine entzündungshemmende und pro-auflösende physiologische Funktionen aus. Sie beeinflussen die Makrophagenfunktion und die Produktion von Entzündungsmediatoren indem sie die phagozytische Aktivität stimulieren, die Infiltration in crown-like structures verringern und die Förderung ihrer Polarisierung in Richtung des M2-Phänotyps unterstützen (Liddle, et al., 2017).

2.5 Short Chain Fatty Acids

Kurzkettige Fettsäuren (SCFA) sind gesättigte und unverzweigte Fettsäuren die ein bis sechs Kohlenstoffatome haben. Dazu zählen zum Beispiel die Acetate, Propionate und Butyrate. Sie werden im Darm hauptsächlich von anaerobischen Bakterien als Endprodukt der Fermentation von unverdaulichen Kohlenhydraten wie Ballaststoffen und resistenter Stärke produziert. Es gibt unterschiedliche Stoffwechselwege, die involviert sind bei der Produktion von SCFAs. Viele Faktoren spielen hier

eine Rolle, welche sich im Endeffekt auf die Menge und den Anteil der produzierten SCFAs auswirkt (Calder & Kulkarni, 2018, S. 279).

Butyrate werden nach ihrer Produktion von Kolonozyten als Energiequelle metabolisiert während Acetate und Propionate zur Leber weitergeleitet werden. Die meisten Propionate werden von den Hepatozyten verstoffwechselt, wobei Acetate ins Blut übergehen und im peripheren Gewebe ihre Wirkung finden. Des Weiteren kommen den SCFAs noch viele andere Aufgaben bei der Kolonozyten Proliferation und Differenzierung, der Darmmobilität und der Immunantwort hinzu (Calder & Kulkarni, 2018, S. 282).

Die SCFAs haben somit einen modulierenden Effekt auf die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen der Epithelzellen. Zudem haben Studien gezeigt, dass SCFAs auch Einfluss auf viele verschiedene Typen von Leukozyten nehmen. Sie beeinflussen die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies, die Degranulation und die Fähigkeit zur Phagozytose von Mikroorganismen und Bakterien. Neutrophile Granulozyten haben ein weites Aufgabenfeld und sind die Quelle von Signalmolekülen wie Zytokine, Chemokine und Lipidmediatoren. SCFAs hemmen die Expressierung von TNF- α die von Neutrophilen Granulozyten stammen (Calder & Kulkarni, 2018, S. 283). Zudem wirken speziell Butyrate anti-inflammatorisch, da sie die Aktivierung des NF- κ B in menschlichen Kolonepithelzellen hemmen (Inan, et al., 2000). Der NF- κ B reguliert viele zelluläre Gene, die an frühen Immunentzündungsreaktionen beteiligt sind (Jobin & Sartor, 2000).

2.6 Bioaktive Substanzen

Bioaktive Verbindungen sind im Allgemeinen natürliche „zusätzliche Nährstoffe“, die in geringen Mengen in Pflanzen und lipidreichen Lebensmitteln enthalten sind (Kitts, 1994). Die Lebensmittel, die bioaktive Verbindungen enthalten, verbessern den Stoffwechsel des Körpers (Liu, 2003). Dementsprechend haben sich diätetische Interventionen unter Verwendung natürlicher bioaktiver Lebensmittelverbindungen als vielversprechende therapeutische Instrumente für Adipositas und andere Stoffwechselerkrankungen mit begrenzten schädlichen Nebenwirkungen herausgestellt (Jayaranthne, Kobozev, Park, Oldewage-Theron, & Moustaid-Moussa, 2017).

Die im Knoblauch enthaltene bioaktive wirksame Komponente ist das Alliin, eine Organosulfur- Verbindung. Die anti-adipogenen Wirkungen dieser Schwefelverbindung werden durch herunterregulieren des Transkriptionsfaktors PPAR- γ und die Aktivieren des AMP-aktivierten Proteinkinase vermittelt. (Jayaranthne, Kobozev, Park, Oldewage-Theron, & Moustaid-Moussa, 2017). Zudem besteht die entzündungshemmenden Eigenschaften von Alliin darin die LPS-stimulierte Entzündung in Adipozyten durch Verringerung der Phosphorylierung zu reduzieren. Die hemmenden Eigenschaften von Ingwer auf die COX und LOX sowie die Synthese von Leukotrienen wurden in vitro und vivo nachgewiesen. Zudem hemmen Gingerole Prostaglandin und Leukotrien synthetisierende Enzyme (Jayaranthne, Kobozev, Park, Oldewage-Theron, & Moustaid-Moussa, 2017). Die Ferulasäure spielt eine wichtige Rolle bei der anti-entzündlichen Wirkung durch die Hemmung von COX, PGE₂ und TNF- α , was durch eine verbesserte vaskuläre Endothelfunktion sowohl in vivo als auch in vitro belegt wurde. Darüber hinaus kann Ferulasäure eine vorteilhafte antioxidative Wirkung haben. Sie kommt in vielen Gemüsesorten vor, in Getreide und in Reiskleie (Bumrungpert, Lilitchan, Tuntipopipat, Tirawanchai, & Komindr, 2018).

3. Low-grade Inflammation und deren Auswirkungen auf das metabolische Syndrom

Die low-grade Inflammation führt zu vielen metabolischen Veränderungen im Körper und hat dadurch einen Einfluss auf die Entstehung des metabolischen Syndroms. Für die Definition des metabolischen Syndroms bezieht sich die Deutsche Gesellschaft für Ernährung in ihrer evidenzbasierten Leitlinie zur Kohlenhydratzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsbedingter Krankheiten von 2011, auf die des Expert Panel des National Cholesterol Education Program (NCEP) von 2001. Diese besagt, dass drei der fünf folgenden Risikofaktoren vorliegen müssen (Hauner, et al., 2011, S. 116).

Tabelle 1: Faktoren nach NCEP

Abdominale Adipositas	Taillenumfang: Männer > 102cm Frauen > 88cm
Triglyceride	≥ 150mg/dl
HDL- Cholesterol	Männer < 40mg/dl Frauen < 50mg/dl
Blutdruck	systolisch ≥ 130mmHg diastolisch ≥ 85mmHg
Nüchtern-Plasmaglu- cose	≥ 110mg/dl

(Hauner, et al., 2011, S. 117)

HDL= high density lipoprotein

Eine weitere Definition ist die der International Diabetes Federation von 2005, welche besagt, dass bei einer Person mit abdominaler Adipositas (gemessen am Hüftumfang) plus zwei der folgenden Faktoren das metabolische Syndrom diagnostiziert werden kann (Alberti, Zimmet, Shaw, & Grundy, 2006, S. 10-11).

Tabelle 2: Faktoren nach IDF

Triglyceride	≥ 150mg/dl
HDL-Cholesterin	Männer < 40mg/dl Frauen <50mg/dl
Blutdruck	systolisch ≥ 130mmHg diastolisch ≥ 85mmHg
Nüchtern-Plasmaglucose	≥ 100mg/dl

(Alberti, Zimmet, Shaw, & Grundy, 2006, S. 10)

Der Zusammenhang zwischen der low-grade Inflammation und dem metabolischen Syndrom soll näher betrachtet werden. Hierfür wird in den folgenden Kapiteln auf die Auswirkungen der low-grade Inflammation in Bezug auf die einzelnen pathologischen Muster des MetS eingegangen.

3.1 Adipositas

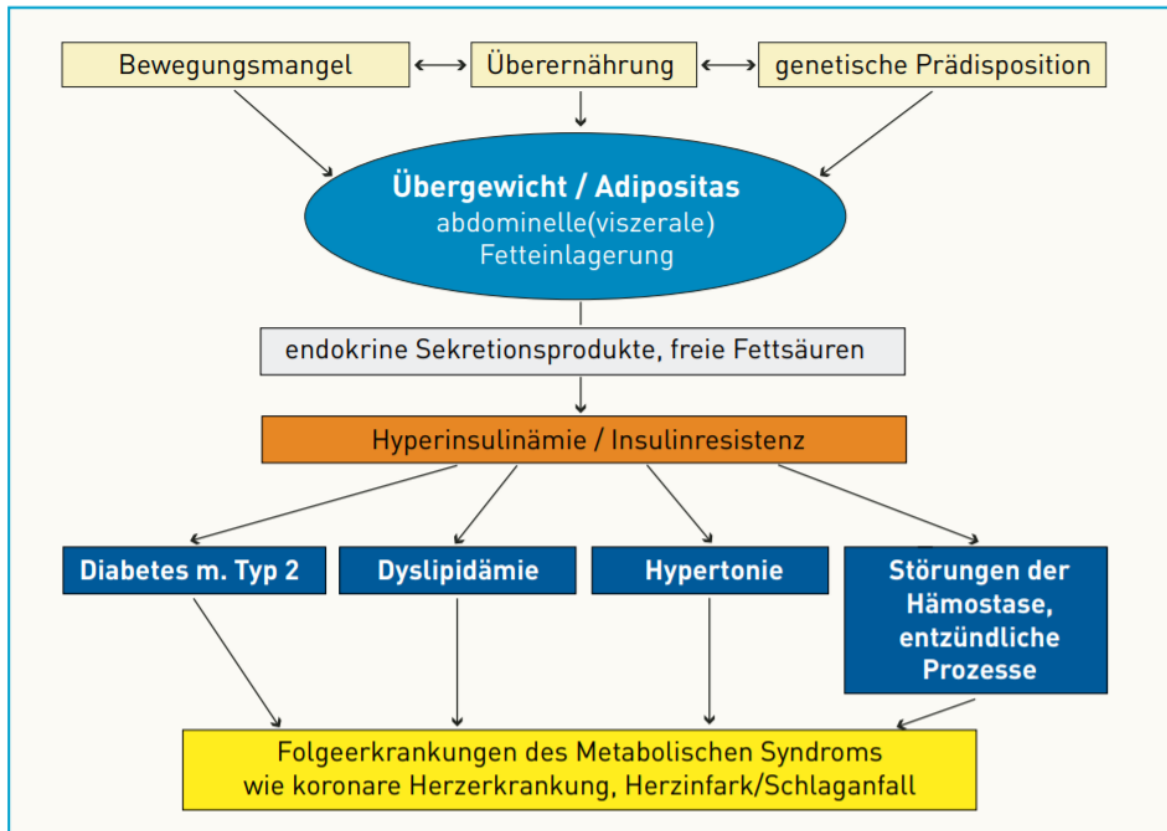
Adipositas wird definiert als einen Body Mass Index (BMI) von über 30 kg/m². Die Krankheit kann in drei unterschiedliche Grade eingeteilt werden (Schauder & Ollenschläger, 2006, S. 683):

- Grad I > 30 kg/m² - ≤ 35 kg/m²
- Grad II > 35 kg/m² - ≤ 40 kg/m²
- Grad III > 40 kg/m²

Die Fettverteilung kann sich in zwei verschiedenen Typen manifestieren. Die periphere (gynoide, gluteal-femorale) Adipositas und die abdominelle (androide, zentrale, vizerale) Adipositas. Vor allem kommt es bei der abdominellen Adipositas zur Ansammlung des Fettgewebes im intraabdominellen Bereich und nicht subkutan. Insbesondere dies führt zu metabolischen Begleiterkrankungen. Zudem haben Adipöse nicht nur mehr Fett im Fettgewebe, sondern auch in den verschiedenen Organen. Von großer Bedeutung ist aber der Zuwachs von Fettzellen in der Skelettmuskulatur und der Leber. Beide korrelieren positiv mit der Insulinresistenz (Schauder

& Ollenschläger, 2006, S. 685). Die Abbildung 6 stellt anschaulich dar, wie die Adipositas auf verschiedene Vorgänge im Körper Einfluss nimmt, welche dann zum metabolischen Syndrom und andere Folgeerkrankungen führen.

Abbildung 6: Die Bedeutung der Adipositas für die Entstehung des metabolischen Syndroms und seiner Folgeerkrankungen



(https://www.ernaehrungs-umschau.de/fileadmin/Ernaehrungs-Umschau/pdfs/pfd_2009/04_09/EU04_230_238.qxd.pdf)

Das entzündete adipöse Gewebe ist gekennzeichnet durch eine Unterversorgung mit Sauerstoff (Hypoxie) und mechanischem Stress nach Zellvergrößerung (Hypertrophie) (Saltiel & Olefsky, 2017), wodurch sich die Adipozyten in ein proinflammatorisches Sekretionsprofil von Zytokinen und Adipokinen verwandeln. Hierdurch kommt es zu einer erhöhten Exprimierung von TNF- α , Leptin, Adiponektin und Resistin (Pereira & Alvarez-Leite, 2014). Darüber hinaus verschiebt sich das metabolische Gleichgewicht innerhalb der Adipozyten von der Glykolyse zur Lipolyse, was zu erhöhten Spiegeln an freien Fettsäuren im System führt, welche die zellulären Entzündungswege stimulieren (Chawla, Nguyen, & Goh, 2011). Es scheint jedoch, dass sich die Entzündungen hauptsächlich im intermyozellulären und perimuskulären

ren Fettgewebe manifestieren. Freie Fettsäuren und entzündliche Moleküle aus perimuskulärem Fettgewebe und anderen Geweben stimulieren die Myozytenentzündung und den gestörten Myozytenstoffwechsel (Benetti, Chiazza, Patel, & Collino, 2013). Die Freisetzung von Zytokinen und Myokinen trägt wiederum zur Insulinresistenz und einer niedriggradigen Entzündung bei (Whu & Ballantyne, 2017).

Der TNF- α wird vom Fettgewebe ausgeschieden denn eine Expression ist bei Adipositas stark erhöht. Es ist ein bekanntes proinflammatorisches Zytokin, welches für die Akutphasenreaktion essenziell ist. (Hotamisligil, Shargill, & Spiegelman, 1993). IL-6 ist ein weiteres Zytokin, das von vielen Immun- und nicht-Immunzellen im Fettgewebe, einschließlich Adipozyten, Makrophagen, Präadipozyten und T-Zellen, als Reaktion auf Gewebeschäden ausgeschieden wird (Kopp, Buechler, & Neumeier, 2012). IL-6 hat breite pleiotrope Funktionen, die zur Expansion vieler Arten von Immunzellen führen, einschließlich B- und T-Zellen (Yasukawa, et al., 1987). Es spielt zudem eine pro-inflammatorische Rolle bei der Förderung der CD4⁺-T-Zelldifferenzierung zu den T_H17- oder T_H1-Linien, die die entzündungsfördernden Zytokine wie IL-17 beziehungsweise IFN- γ produzieren (Korn, et al., 2008). Ein Leptinmangel kann mit dem Verlust der zellvermittelten Immunität in Verbindung gebracht werden (Mandel & Mahmoud, 1987). Es wurde zudem festgestellt, dass ein Mangel an Leptin oder dessen Rezeptor die phagozytische Aktivität und die Produktion von IL-6 und TNF- α senkt (Loffreda, et al., 1998).

Makrophagen machen mehr als 50% der Immunzellen im Fettgewebe aus und sind daher die am häufigsten vorkommenden Immunzellen im Fettgewebe (Weisberg, et al., 2003). Diese Makrophagen werden als Reaktion auf IFN- γ in proinflammatorische, klassisch aktivierte Makrophagen (M1-Makrophagen), polarisiert (Nishimura, et al., 2009). Dies führt zur Zunahme der TNF- α -Sekretion und zu anderen proinflammatorischen Molekülen, die von entzündlichen Makrophagen, einschließlich IL-1 β , IL-6 und IL-12, sekretiert werden. Bei schlanken Individuen sezernieren alternativ aktivierte Makrophagen (M2-Makrophagen) entzündungshemmende Zytokine, einschließlich IL-10-, IL-4- und IL-1-Rezeptoragonisten, die die immunmodulierenden Funktionen fördern (Lumeng, Bodzin, & Saltiel, 2007). Die Verschiebung der Makrophagenpopulation während der Adipositas spielt eine zentrale Rolle für die Aufrechterhaltung der Entzündung und den Anstieg von mit Adipositas assoziierten

Pathologien, einschließlich Insulinresistenz und nichtalkoholischer Fettlebererkrankung (Huh, Park, Ham, & Kim, 2014).

3.2 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus Typ I beruht auf einer autoimmunen Destruktion der β -Zellen infolge einer chronischen Entzündung in den Langerhans-Inseln (Schauder & Ollenschläger, 2006, S. 831). Diabetes Typ II (T2DM) ist die häufigste Diabetesform und ist durch eine variable Kombination des relativen Insulinmangels und der Insulinresistenz gekennzeichnet (Schauder & Ollenschläger, 2006, S. 830). Die Insulinresistenz tritt häufig im Rahmen der Adipositas auf und ist somit die wichtigste Ursache hierfür. Die Störung der Insulinsekretion ist schon frühzeitig bei genetisch vorbelasteten Menschen vorhanden und im fortgeschrittenem Stadium mit einer verminderten Produktion von β -Zellen im Pankreas verbunden (Schauder & Ollenschläger, 2006, S. 831).

Studien aus den 1990er Jahren zeigten, dass TNF- α für die Entwicklung einer Insulinresistenz bei adipösen Mäusen essenziell ist (Hotamisligil, Shargill, & Spiegelman, 1993) und dass die Deletion von TNF- α vor der Entwicklung einer Insulinresistenz schützt (Uysal, Wiesbrock, Marino, & Hotamisligil, 1997). TNF- α kann sowohl von im Fettgewebe lokalisierten Makrophagen als auch von Adipozyten sekretiert werden (Sewter, Digby, Blows, Prins, & O`Rahilly, 1999). Nach diesen frühen Studien, die die Bedeutung von TNF- α bei der Vermittlung von Stoffwechselerkrankungen bei Adipositas zeigten, wurde außerdem festgestellt, dass weitere Zytokine und Hormone eine ähnliche Rolle spielen (Alwarawrah, Kiernan, & Mc Iver, 2018).

Hohe TNF- α -Spiegel wirken der Insulin-vermittelten Nährstoffaufnahme entgegen, indem sie die Translokation des Glukosetransporters Typ 4 auf der Oberfläche von Skelettmuskelzellen hemmen. Proinflammatorische Mediatoren blockieren zudem die Produktion von entzündungshemmenden und insulinsensibilisierenden Adipokinen wie Adiponektin. Infolge einer durch Hypertrophie induzierten Entzündung und Leukozyten Infiltration verliert das bei Adipositas und MetS beobachtete dysfunktionelle Fettgewebe, an Insulinsensitivität, was zu einer erhöhten Lipolyse und einer beeinträchtigten Lipidspeicherung führt (Guilherme, Virbasius, Vishwajeet, & Czech, 2008). Freie Fettsäuren und Triglyceride werden in den Kreislauf mobilisiert,

was zur Akkumulation von Lipidderivaten im Skelettmuskel, in der Leber und in den Pankreas-β-Zellen führt. Dies führt zu einer Beeinträchtigung der Gewebefunktion und einer systemischen Insulinresistenz. Diese zugrunde liegenden Störungen treten häufig als klinische Parameter von MetS und erhöhten Plasmaspiegeln von proinflammatorischen Zytokinen und Akutphasenproteinen wie C-reaktivem Protein auf (Bremer & Jialal, 2013).

3.3 Hypertonie

Der Bluthochdruck (Hypertonie) wird je nach Ursache in zwei Klassen eingeteilt:

- Eine primäre Hypertonie besteht, wenn sich keine organischen Ursachen für den Bluthochdruck feststellen lassen.
- Die sekundäre Hypertonie ist bedingt durch unterschiedliche Erkrankungen wie zum Beispiel der Niere oder Gefäßanomalien.

Tabelle 3: Definition der Klassifikation der Blutdruckstufen

Kategorie	Systolisch in mmHg	Diastolisch in mmHg
optimal	< 120	< 80
normal	120- 129	80- 84
hoch normal	130- 139	85-89
Stufe 1 Hypertonie	140- 159	90- 99
Stufe 2 Hypertonie	160- 179	100-109
Stufe 3 Hypertonie	≥ 180	≥ 110
isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	< 90

(Kasper & Burghardt, 2014, S. 401-402)

In den meisten Fällen ist die Ursache für die primäre Hypertonie nicht bekannt. Doch bei langanhaltender Erhöhung des arteriellen Blutdrucks entwickeln sich trophische Veränderungen sowohl im Myokard als auch in den Gefäßen. Dies führt zu einer Verstärkung der Wände, was zur Steigerung des peripheren Widerstands führt.

Hierdurch können sich, durch die strukturellen Veränderungen, funktionelle Blutdrucksteigerungen dauerhaft manifestieren (Pape, Kurtz, & Silbernagl, 2014, S. 243). Bei der Adipositas induzierten Hypertonie geht man davon aus, dass die Insulinresistenz ursächlich ist. Zur Genese des Hochdrucks tragen aber vor allem eine vermehrte renale Natrium- und Wasserretention bei (Kasper & Burghardt, 2014, S. 283). Bei einer gesteigerten Natriumzufuhr arbeitet die Niere auf einem höheren Level, was zu einer vermehrten Retention führt und somit zu einem höheren Natriumgehalt in den Zellen. Dies führt zu einer besonders intensiven Kontraktion der Gefäßwandmuskulatur durch pressorisch wirkende Substanzen (Kasper & Burghardt, 2014, S. 404). Zudem wird in den Adipozyten das potent vasokonstriktorisches Hormon Angiotensin II produziert (Kasper & Burghardt, 2014, S. 283). Unter den Metaboliten der Arachidonsäure wirken PGE₂ und Prostacyclin 1 stark vasodilatierend. Im Gegensatz zu PGF₂ und den Thromboxanen A₂ und B₂, wirken diese stark vasokonstriktorisches. Inwiefern diese Auswirkungen im Zusammenhang mit der physiologischen Durchblutungsregulation stehen, ist nur zum Teil bekannt. Ihre Beteiligung bei der entzündlichen Durchblutungsveränderung ist aber gesichert (Pape, Kurtz, & Silbernagl, 2014, S. 245).

3.4 Dyslipidämie

Eine Störung des Lipidstoffwechsels, die auch immer mit einer Konzentrationserhöhung eines oder mehrerer Lipoproteine einhergeht, wird im allgemeinen als Hyperlipoproteinämie bezeichnet. Mit einer Hyperlipoproteinämie geht auch immer eine Hyperlipidämie einher. Phänotypisch werden die Dyslipidämie in fünf Typen nach Fredrickson unterscheiden. Die typischen Lipidveränderungen im Blut beim metabolischen Syndrom sind die im Typ IV. Hierbei sind folgende Parameter ausgeprägt (Schauder & Ollenschläger, 2006, S. 761):

- sekundäre Hypertriglyzeridämie
- Niedriges HDL-Cholesterin
- vermehrte small dense LDL-Partikel

Bei der sekundären Hypertriglyzeridämie infolge von Adipositas, kommt es zu einer vermehrten VLDL- Synthese in der Leber durch den vermehrten Zustrom von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe, in Verbindung mit einer eingeschränkten Aktivität

der Lipoproteinlipase, welche auch für den niedrigen HDL-Cholesterinwert verantwortlich ist. Der vermehrte Körperfettanteil ist außerdem eindeutig mit einem erhöhtem LDL-Cholesterin und kleinen, dichten LDL-Partikeln assoziiert. Zudem verursacht der Diabetes mellitus zusätzlich durch die chronische Hyperglykämie und durch den absoluten oder chronischen Insulinmangel eine Störung des Fettstoffwechsels. Hierbei sind aber alle Lipoproteinklassen betroffen. Die reduzierte Insulinwirkung führt zu einer erhöhten Freisetzung freier Fettsäuren, die ihrerseits die Triglyzeridproduktion in der Leber fördern, aber auch die Insulinwirkung und die Aktivität der Lipoprotease hemmen. Zudem ist eine erhöhte triglyzeridreiche VLDL Produktion und eine verminderte HDL-Synthese charakteristisch (Krebs & März, 2005, S. 6-7).

Untersuchungen haben gezeigt, dass HDL eine wachsende Rolle bei der Modulation der Immunfunktion spielt (Feingold & Grunfeld, 2011). Ein niedriger HDL-Wert kann erhebliche Auswirkungen auf die Immunität haben, da HDL verschiedene entzündungshemmende und immunregulatorische Eigenschaften besitzt (Andersen & Fernandez, 2013). Dies liegt daran, dass HDL als Träger für eine Vielzahl von oxidierten lipidneutralisierenden Enzymen und bioaktiven Lipidspezies dient (Kontush & Chapman, 2006). Niedriges Plasma-HDL kann auch zu einer übermäßigen Anreicherung von zellulärem Cholesterin beitragen. Dies führt zu einer vermehrten Bildung von Lipid rafts und einer stärkeren Reaktion auf proliferative Signale, während erhöhte HDL-Spiegel nachweislich die Proliferation von, aus dem Knochenmark stammenden, hämatopoetischen Stammzellen und myeloischen Vorläufern unterdrücken (Yvan-Charvet, et al., 2010). Zusätzlich zu diesen Funktionen kann HDL Entzündungsreaktionen durch die Neutralisierung von Lipopolysaccharide verändern (Park, et al., 2008).

Die Lipopolysaccharid-neutralisierenden Eigenschaften von HDL können besonders wichtig bei der Adipositas und dem MetS sein, bei denen häufig ein erhöhter Lipopolysaccharid-Spiegel im Blut festgestellt wird (Creely, et al., 2007). Dieses Phänomen ist wahrscheinlich auf die veränderte Zusammensetzung der Darmmikrobiota bei Adipositas zurückzuführen (Pedersen, Andersen, Hermann-Bank, Stagsted, & Boye, 2013). Daher können die niedrigen Spiegel und die dysfunktionale Natur von HDL in adipösen und MetS-Populationen Lipopolysaccharide möglicherweise nicht effektiv binden, wodurch das Fortschreiten von Stoffwechselerkrankungen und die Aktivierung von Immunzellen weiter verschärft werden (Cani,

et al., 2007). Die Höhe der Cholesterin- und Triglyzeridkonzentration im Blutserum, die HDL-LDL-Relation und das Herzinfarkttrisiko wird von der Zufuhr von mehrfach ungesättigten der ω -3-Reihe bestimmt. Diese ω -3-Fettsäuren, wie die Eicosapentaensäure, bilden spezielle Prostacycline, Thromboxane und Leukotriene die eine Reihe von anti-arteriosklerotische Wirkung haben. Sie senken im Serum die Triglycerid-, LDL- und VLDL-Konzentration, erniedrigen den Blutdruck und vermindern die Thrombozytenaggregation (Kasper & Burghardt, 2014, S. 340-341).

4. Methodik

Das folgende Kapitel befasst sich mit der Methodik der vorliegenden Literaturrecherche zum Thema anti-entzündliche Nährstoffe bei einer low-grade Inflammation in Bezug auf das metabolische Syndrom. Die Nachvollziehbarkeit der Arbeit soll damit geleistet werden, indem eingangs die Methodik beschrieben und schrittweise dargestellt wird.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen Überblick über die aktuelle Forschung zu der Forschungsfrage zu geben. Die Forschungsfrage lautet: Inwiefern haben nutritive anti-inflammatorische Stoffe einen Einfluss auf eine niedriggradige Entzündung und die damit verbundenen Auswirkungen in Bezug auf die Erkrankungsmuster des metabolischen Syndroms?

Des Weiteren sollen folgende Fragen in der Diskussion beantwortet werden:

- Wie effektiv sind konkrete Ernährungsinterventionen und inwiefern können sie ein bereits leicht entzündliches Stadium beeinflussen?
- Können anti-inflammatorische Stoffe entzündliche Marker im Körper signifikant verringern?

4.1 Vorgehensweise bei der Literaturrecherche

Zur Erforschung der Fragestellung wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Diese wurde durch eine Handrecherche komplementiert. Die Suche wurde zwischen dem 20.01.2020 und dem 28.01.2020 vorgenommen. Orientiert wurde sich hierbei an den zehn Schritten der Literaturrecherche von Nordhausen und Hirt (Nordhausen & Hirt, 2020, S. 9)

Für die Literaturrecherche bietet sich ein sensitives Rechercheprinzip an. Die Literaturrecherche erfolgte fast ausschließlich über die medizinische Online-Datenbank PubMed. Die Suchmaschine greift auf die Datenbank MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) zu (Nordhausen & Hirt, 2020, S. 262). Durch die naturwissenschaftlichen Fragestellung dieser Arbeit, bietet sich eine Recherche über die Datenbank MEDLINE an. Sprachlich wurde sich an die Suchsprache der zu durchsuchenden Datenbank orientiert (Nordhausen & Hirt, 2020, S. 24).

Des Weiteren wurden für die theoretischen Teile Informationen aus Fachbüchern/Monografien, Leitlinien, Zeitschriften und Webseiten anerkannter Gesellschaften im Bereich Ernährung und Medizin herangezogen. Zudem wurden Metaanalysen, Systematic Reviews, Reviews und Studien über „PubMed“ und Science Direct gefunden. Außerdem wurden die Referenzen der wissenschaftlichen Artikel manuell durchsucht, um weitere geeignete Studien und Arbeiten zu identifizieren.

4.2 Bewertungskriterien

Eine erste grobe Suche, um einen Überblick über die Studienlage zu bekommen, ergab sehr viele Treffer. Aufgrund der hohen Verfügbarkeit an Studien zum Thema anti-entzündliche Nährstoffe bei einer low-grade Inflammation in der englischen Sprache wird für die eigentliche Literaturrecherche eine Anforderung an das Studiendesign gestellt. Hierdurch wird die Qualität der Studien gesichert und die Anzahl der Treffer verringert.
















Zur Untersuchung und Beantwortung der Forschungsfrage wurden ausschließlich randomisierte, kontrollierte Studien verwendet, da diese den geforderten Evidenzgrad aufweisen. Reviews und Meta-Analysen wurden nicht berücksichtigt. Die PubMed-Recherche ist in Form eines Fließschemas abgebildet. In Science Direct wurden nur Dubletten gefunden und keine Neu-Literatur. Zunächst wurden geeignete Keywords formuliert, welche dann mit den booleschen Operatoren kombiniert wurden. Die Recherche wurde schrittweise und strukturiert unter der Anwendung von bestimmten Filtern durchgeführt. Die Abstracts und ggf. Volltexte wurden auf ihre Eignung für eine weitere Evaluation überprüft. Dabei mussten sie folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Relevanz für die Forschungsfrage: Studie erhebt als Outcome-Variable mindestens einen oder mehrere Entzündungsparameter
- aktuell (ab 2014)
- Ernährungsbezug
- randomisiertes kontrolliertes Studiendesign
- Humanstudie
- Englische Sprache
- Zugang zum Volltext über Open Access-Link oder downloaden des PDFs

Insgesamt konnten sieben relevante Studien identifiziert und sorgfältig ausgewertet werden. Der Suchprozess ist in Abbildung sieben dargestellt. Die wesentlichen Aspekte und Studienergebnisse sind in der PICOR-Tabelle (Tabelle 4) dargestellt und werden in den darauffolgenden Kapiteln näher erläutert und diskutiert.

4.3 Search Flow-Chart

Abbildung 7: Search Flow-Chart Recherche PubMed

Keywords: Low-grade Inflammation AND Nutrition 1053 Treffer	Keywords: Inflammation AND Nutri- tion 24.080 Treffer	Keywords: Inflammation AND Gin- ger 247 Treffer	Keywords: Inflammation AND DHA 1337 Treffer	Keywords: Inflammation AND Rice 959 Treffer
 Filter: RCT, Free Full Text, 5 Years, Humans  20 Treffer  Auswahl: 3	 Filter: RCT, Free Full Text, 5 Years, Humans  379 Treffer  Auswahl: 1	 Filter: RCT, Full Text, 10 Years, Humans  13 Treffer  Auswahl: 1	 Filter: RCT, Full Text, 5 Years, Humans  65 Treffer  Auswahl: 1	 Filter: RCT, Full Text, 5 Years, Humans  25 Treffer  Auswahl: 1
n= 7 Studien				

(eigene Darstellung, Stand 28.01.2020)

5. Ergebnisse

Die Wirksamkeit folgender drei Nährstoffkategorien auf inflammatorische Marker wurden in den sieben ausgewählten Studien untersucht:

- **ω-3-Fettsäuren (2 Studien)**
 - Kombination aus DHA und EPA
 - DHA im Vergleich zu EPA
- **Ballaststoffe (2 Studien)**
 - Vollkorngetreide im Vergleich zu raffiniertem Getreide
 - Reisspelzenpulver und Reiskleie mit Kaloriendefizit
- **Bioaktive Substanzen (3 Studien)**
 - Eingelegter Knoblauch
 - Ingwer
 - Ferulasäure

5.1 PICOR Tabelle

Die wesentlichen Studienergebnisse inklusive Methodik sind in der PICOR-Tabelle zusammengefasst dargestellt. Der Einfachheit halber werden die Symbole ↓ signifikante Abnahme oder ↑ Zunahme sowie ≡ keine signifikante Änderung zur Baseline/ oder Vergleichsgruppen genutzt. In der Spalte Outcome und Result sind nur Parameter aufgeführt, die Biomarker für entzündliche Prozesse im Körper oder anders relevant für das Thema sind.

Tabelle 4: PICOR-Tabelle- ω -3-Fettsäuren, Ballaststoffen und bioaktive Substanzen

Problem	Intervention	Control	Outcome	Result
Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Metabolic and Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes mellitus Patients (Jacobo-Cejudo, et al., 2017)				
Die Studie untersucht vorteilige Effekte von ω -3-Fettsäuren auf Adipokine, den Stoffwechsel und das Lipidprofil bei Patienten mit T2DM	<ul style="list-style-type: none"> ● randomisiert, placebo-kontrolliert, single-blinded ● n= 55 ● Dauer: 24 Wochen ● 2 Interventionsgruppen 1) 520 mg EPA & DHA insgesamt (320 mg EPA/d & 200 mg DHA/d) angereichertes Fischöl in Kapsel-form (n= 30) 	2) Maisstärke → identische Kapsel-form und -form (n= 25)	<ul style="list-style-type: none"> ● Leptin ● Resistin ● Adiponektin ● Hüftumfang ● Glucose im Serum 	EPA/DHA <ul style="list-style-type: none"> ● ↓ Hüftumfang ● ↓ Glucose im Serum EPA/DHA & Maisstärke <ul style="list-style-type: none"> ● ↓ Leptin ● ≡ Gewicht, BMI, Waist:Hip Ratio, Körperfett ● ↓ Leptin: Adiponectin Ratio ● ↓ Resistin ● ≡ Adiponektin
EPA und DHA Supplementation haben keinen nachweislich senkenden Effekt auf anti-inflammatorische Marker wie Adiponektin. Dafür denkt es den Hüftumfang signifikant und die Glucose im Serum.				
A randomized, crossover, head-to-head comparison of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation to reduce inflammation markers in men and women: the Comparing EPA to DHA (ComparED) Study (Allaire, et al., 2016, S. 280-287)				
Die Studie untersucht den Effekt von DHA und EPA auf inflammatorische Marker und das Lipidprofil bei Menschen mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> ● randomisiert, placebo-kontrolliert, double-blinded, cross-over Design ● n= 154 ● Dauer: 48 Wochen (drei 10-wöchigen Interventions-Phasen mit zwei 9-wöchigen Washout-Phasen) ● 3 Treatment Phasen: 1) EPA (2,7 g/d) 2) DHA (2,7 g/d) in Kapsel-form 	3) Mais Öl (3,0 g/d) identische Kapsel-form und -farbe	<ul style="list-style-type: none"> ● CRP ● IL-18 ● TNF-α ● IL-6 ● HDL ● Triglyceride 	DHA zu EPA <ul style="list-style-type: none"> ● ↓ IL-18, ● ↑ Adiponektin, ● ≡ CRP, TNF-α, IL-6 EPA zu Control <ul style="list-style-type: none"> ● ↓ IL-6 DHA zu Control <ul style="list-style-type: none"> ● ↓ CRP, IL-6, IL-18, TNF-α, Triglyceride ● ↑ Adiponektin: HDL ratio, HDL
DHA senkt nachweislich das Serum IL-18 Level deutlicher im Vergleich zu EPA und erhöht signifikant den Adiponectin Gehalt im Blut. Zudem senkt DHA, im Vergleich zu der Kontrollgruppe, den CRP-Wert 4-mal mehr als EPA. Des Weitern senkt DHA etliche entzündungsfördernde Marker wie IL-6, IL-18, TNF- α und den CRP-Wert gegenüber der Kontrollgruppe				

Problem	Intervention	Control	Outcome	Result
Whole grain-rich diet reduces body weight and systemic low-grade inflammation without inducing major changes of the gut microbiome: a randomized cross-over trial (Roager, et al., 2017)				
Die Studie untersucht ob eine vollkornreiche Diät das Darm-Microbiom oder die Insulinsensitivität verändert sowie Auswirkungen auf die Stoffwechselfundus oder die Darmfunktionalität hat	<ul style="list-style-type: none"> • randomisiert, kontrollierte, cross-over Design, • n= 50 • Dauer: 22 Wochen (zwei 8-wöchige Interventionsphasen mit einer 6-wöchigen Washout-Phase) • 2 Treatment- Phasen 1) Vollkorngetreide (≥ 75 g/d) 	2) raffiniertes Getreide (< 10 g/d)	<ul style="list-style-type: none"> • CRP • IL-6 • IL-1β • TNF-α 	<p>Vollkorngetreide</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓ CRP (signifikant trotz Gewichtsabnahme) • ↓ IL-6, IL-1β (signifikant trotz Gewichtsabnahme) • ≡ TNF-α • ↓ Körpergewicht <p>Raffiniertes Getreide</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↑ Körpergewicht • ↑ CRP
Vollkorngetreide senkt signifikant den CRP-Wert, IL-6 und IL-1β unabhängig von der Gewichtsabnahme sowie den TNF-α. Zudem wurde die Abnahme von IL-6 direkt positiv mit der Vollkorngetreide-Diät assoziiert, speziell mit Roggengetreide.				
Effects of supplementation with rice husk powder and rice bran on inflammatory factors in overweight and obese adults following an energy-restricted diet: a randomized controlled trial (Edrisi, et al., 2017)				
Die Studie untersucht den Effekt von Reiskleie und Reisspelzenpulver kombiniert mit einer kalorienarmen Ernährung auf entzündungsfördernde Faktoren bei übergewichtigen und adipösen Erwachsenen.	<ul style="list-style-type: none"> • randomisiert, kontrolliert • n= 97 • Dauer: 12 Wochen • 3 Interventionsgruppen 1) Kalorienarm + 70 g/d Reiskleie (n= 32) 2) Kalorienarm + 25 g/d Reisspelzenpulver (n=32) 	3) Kalorienarm (n=33)	<ul style="list-style-type: none"> • hs-CRP • IL-6 • Hüftumfang • Körpergewicht 	<p>Reiskleie</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓ hs-CRP (signifikant trotz Gewichtsabnahme) • ↓ IL-6 • ↓ Körpergewicht, Hüftumfang <p>Reisspelzenpulver</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓ hs-CRP (signifikant trotz Gewichtsabnahme) • ↓ IL-6 • ↓ Körpergewicht, Hüftumfang <p>Kalorienarm</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓ Körpergewicht, Hüftumfang
Eine Ballaststoff reiche Ernährung senkt nachweislich pro-inflammatorische Marker wie den high sensitive- CRP (hs-CRP) und IL-6. Dies ist auf die Reduktion des Hüftumfangs zurück zu führen und nicht auf den Gewichtsverlust.				

Problem	Intervention	Control	Result	Outcome
Aged garlic extract supplementation modifies inflammation and immunity of adults with obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial (Xu, et al., 2018)				
Die Studie untersucht den Einfluss von eingelegtem Knoblauch (AGE), auf chronische Entzündungen und ob dieser die Immunktion verbessern kann bei adipösen Erwachsenen	<ul style="list-style-type: none"> ● randomisiert, placebo-kontrolliert, double-blinded ● n= 48 ● Dauer: 6 Wochen ● 2 Interventionsgruppen 1) 3,6 g/d AGE ● n= 24 	2) Placebo <ul style="list-style-type: none"> ● n= 24 	<ul style="list-style-type: none"> ● CRP ● IL-6 ● TNF-α ● Leptin ● Adiponektin 	AGE <ul style="list-style-type: none"> ● ↓ IL-6 ● ↓ TNF-α AGE & Placebo <ul style="list-style-type: none"> ● \equiv CRP, Leptin, Adiponektin
Durch die Supplementation können entzündungsfördernde Stoffe wie das CRP und der TNF- α signifikant gesenkt werden. Zudem konnte eine immunmodulierende Wirkung nachgewiesen werden, in Bezug auf die Verbreitung der Zellen.				
The effect of ginger consumption on glycemic status, lipid profile and some inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus (Arabboul, et al., 2014)				
Die Studie untersucht den Effekt von Ingwer auf den Glykämischen Status, das Lipidprofil und auf inflammatorische Marker bei Erwachsenen mit T2DM.	<ul style="list-style-type: none"> ● randomisiert, placebo-kontrolliert, double-blinded ● n=63 ● Dauer= 12 Wochen ● 2 Interventionsgruppen 1) 1,6 g/d Ingwerpulver in Kapselform (n=33) 	2) 1,6 g/d Weizenmehl identisch in Kapselform und -farbe (n=30)	<ul style="list-style-type: none"> ● CRP ● TNF-α ● PGE₂ 	Ingwer <ul style="list-style-type: none"> ● ↓ CRP ● ↓ PGE₂ ● ↓ TNF-α
Ingwer reduziert signifikant den CRP-Wert sowie PGE ₂ und den TNF- α welche inflammatorisch wirken.				
Ferulic Acid Supplementation Improves Lipid Profiles, Oxidative Stress, and Inflammatory Status in Hyperlipidemic Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial (Bumrungpert, Lilitchan, Tuntipopipat, Tirawanchai, & Komindr, 2018)				
Die Studie untersucht den Einfluss von Ferulasäure Supplementation auf das Lipidprofil, den oxidativen Stress und auf den inflammatorischen Status des Körpers bei Erwachsenen mit Hyperlipidämie	<ul style="list-style-type: none"> ● randomisiert, placebo-kontrolliert, double-blinded ● n=48 ● Dauer: 6 Wochen ● 2 Interventionsgruppen 1) 1000 mg Ferulasäure in Form von Kapseln (n=24) 	2) Maltodextrin identisch in Kapselform und -farbe (n=24)	<ul style="list-style-type: none"> ● hs-CRP ● TNF-α ● IL-6 ● Lipidprofil ● Oxidativer Stress 	Ferulasäure <ul style="list-style-type: none"> ● ↓ hs-CRP ● ↓ TNF-α ● ↓ Total Cholesterol, Triglyceride, LDL-Cholesterol ● ↑ HDL-Cholesterol ● ↓ d-ROMs, MDA, oxidiertes LDL-Cholesterol
Die Studie verdeutlicht, dass Ingwer signifikant inflammatorische Marker wie den hs-CRP und den TNF- α senken kann, was möglicherweise durch die Hemmung der NADHP-Oxidase und den NF- κ B Signalweg zu Stande kommt. Ebenso verbessert er das Lipidprofil und den oxidativen Stress im Körper.				

(eigene Darstellung)

5.2 ω -3-Fettsäuren

Beide Studien zu ω -3-Fettsäuren untersuchen dessen Effekt auf inflammatorische Marker. Getestet wird der Einfluss von EPA und DHA bei Erwachsenen mit bestehendem Diabetes mellitus Typ 2 wie bei Jacobo-Cejudo et al. oder mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, wie bei Allaire et al., die ansonsten keine anderen chronischen Erkrankungen aufweisen. Bei den beiden Studien handelt es sich um randomisierte, placebo-kontrollierte Studien, welche single-blinded oder double-blinded sind.

Die Studie von Jacobo-Cejudo et al. hat eine Interventionsdauer von 24 Wochen, in der es zwei Interventionsgruppen gibt, die entweder ein EPA/DHA Präparat (520 mg/d) oder ein Placebo bekommen. Die Studie zeigt, dass in der EPA/DHA Gruppe im Vergleich zu der Placebo-Gruppe der Hüftumfang und die Glucose im Serum gesenkt werden. Zudem verbessert sich das Lipidprofil, da die Triglyceride signifikant sinken. Retrospektiv wird in beiden Gruppen ein Anstieg von Resistin beobachtet. Insgesamt sind die Werte von Leptin und daraus resultierend auch die Leptin-to-Adiponektin Ratio vermindert. Des Weiteren können in beiden Gruppen keine signifikante Änderung des Adiponektins, des Gewichts, des Körperfetts, des BMIs und der Waist-to-Hip Ratio ermittelt werden. In der Placebo-Gruppe hingegen wird festgestellt, dass das Gesamt-Cholesterol und das non-HDL- Cholesterol vermindert vorliegt.

In der Studie von Allaire et al. wird ein cross-over Design verwendet. Die Studiendauer beträgt 48 Wochen. Die EPA und DHA Supplementation liegt bei 2,7 g/d. Im Vergleich der DHA- zur EPA-Gruppe wird eine signifikante Senkung des IL-18-Wertes und eine Erhöhung des Adiponektin-Gehalts festgestellt. Keinen signifikanten Unterschied gibt es beim CRP, TNF- α und IL-6. Bei der Gegenüberstellung der EPA-Gruppe zu der Placebo-Gruppe kann eine signifikante Reduktion von IL-6 festgestellt werden. Wird darüber hinaus die DHA- der Placebo-Gruppe gegenübergestellt, ist eine signifikante Abnahme in vielen inflammatorischen Markern wie dem CRP (-7,9%), IL-6 (-12,0%), IL-18 (-7,0%) und TNF- α (-14,8%) zu sehen. Zudem ist die Adiponektinkonzentration um 3,1% gestiegen.

Verglichen mit der EPA-Gruppe kann die Supplementation mit DHA sowohl signifikant die Triglyceride und die Cholesterol to HDL-Cholesterol Ratio senken als auch die HDL und LDL Konzentration im Blut erhöhen. In der EPA-Gruppe wird festgestellt, dass die

Triglyceride (-11,9%) verglichen mit der Kontroll-Gruppe vermindert und die LDL- Konzentration erhöht vorliegen. Einen weiteren Effekt auf andere Lipidvariablen wird nicht nachgewiesen. Beim Vergleich der DHA-Gruppe mit der Kontroll-Gruppe wird eine signifikante Veränderung vieler Blutlipidmarker beobachtet. Hierbei zeigt sich deutlich, dass die Werte für das Gesamt-Cholesterol (+3,8%), dem LDL (+6,9%) und dem HDL (+7,6%) erhöht sind. Die Werte für die Triglyceride (-13,3%) und für die Cholesterol to HDL Ratio (-2,5%) liegen vermindert vor.

5.3 Ballaststoffe

An den beiden ausgewerteten Studien zur ballaststoffreichen Ernährung nahmen ausschließlich gesunde Erwachsene ohne chronische Erkrankungen teil. Die Studien wurden randomisiert und kontrolliert durchgeführt. In der Studie von Roager et al. wird ein cross-over Design verwendet, wohingegen in der Studie von Edrisi et al. ein paralleles Design zu Grunde gelegt wird.

Der Interventionszeitraum beträgt bei Roager et al. 22 Wochen. Die 50 Teilnehmer sollten während der zwei 8-wöchigen Interventionsphasen in einer Phase ≥ 75 g/d Vollkorngetreide zu sich nehmen und in der anderen Phase weniger als 10g/d raffiniertes Getreide. In der Vollkorngetreide-Gruppe kann eine Reduktion vom CRP festgestellt werden, ebenso bei IL-6 und IL-1 β . Diese Ergebnisse sind trotz Gewichtsreduktion der Probanden signifikant. Keine Ab- oder Zunahme kann bei TNF- α beobachtet werden. Zudem kann keine signifikante Veränderung im Glucose- und Lipidstoffwechsel festgestellt werden sowie bei der Leberfunktion, der Sättigung oder dem Blutdruck. Die IL-6 Reduktion wird mit der vermehrten Aufnahme von Roggenmehl assoziiert. Die Veränderungen im CRP-Wert werden jedoch nicht signifikant assoziiert mit der vermehrten Aufnahme von Vollkorngetreide, der Energie- oder Roggenmehl-Zufuhr.

In der 12- wöchigen Studie von Edrisi et al. gibt es drei Interventionsgruppen, die alle eine kalorienarme Diät bekamen. Insgesamt nahmen 97 Probanden an der Studie teil. Zusätzlich supplementierten zwei dieser Gruppen Ballaststoffe- eine Gruppe 70g/d Reiskleie und die andere 25/d Reisspelzenpulver. Am Ende wurden alle Gruppen miteinander verglichen. Hierbei lässt sich ein deutlicher Rückgang der hs-CRP in der Reiskleie-Gruppe verglichen mit der Kontroll-Gruppe feststellen. Das Ergebnis ist trotz

Gewichtsabnahme der Probanden signifikant. Im Vergleich der beiden Interventionsgruppen mit der Kontroll-Gruppe kann gezeigt werden, dass der IL-6-Wert signifikant sinkt. In der Kontroll-Gruppe reduzierten die Teilnehmer durch die kalorienarme Diät signifikant ihr Gewicht und den Hüftumfang.

5.4 Bioaktive Substanzen

Die drei ausgewerteten Studien, welche sich mit bioaktiven Stoffen befassen sind randomisiert, placebo-kontrolliert und doppelt verblindet. Die Probanden hatten bereits vor Antritt der Studie eine chronische Vorerkrankung. In der Studie von Xu et al. waren die Teilnehmer adipös, in der Studie von Arabboul et al. ein Diabetes mellitus Typ II entwickelt oder bei Bumrungpert, Lilitchan, Tuntipopipat et al. eine bestehende Hyperlipidämie.

Die Studie von Xu et al. untersucht den Einfluss von eingelegtem Knoblauch über eine Interventionsdauer von 6 Wochen. Hierzu wird von der Interventionsgruppe 3,6 g Knoblauch am Tag supplementiert. Dabei wird gezeigt das im Vergleich zur Baseline bei der Interventionsgruppe IL-6 und Tumornekrosefaktor- α signifikant gesenkt wird. Hingegen werden keine signifikanten Veränderungen im CRP, Leptin und dem Adiponektin im Vergleich der beiden Gruppen zueinander gefunden. Die CRP-Konzentration ist vergleichsweise dieselbe nach der Intervention. Hingegen steigt die Leptin-Konzentration in beiden Gruppen leicht an aber nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Das gleiche kann bei Adiponektin beobachtet werden.

In der 12-wöchigen Studie von Arabboul et al. wird der Effekt von Ingwer auf inflammatorische Marker bei Erwachsenen mit T2DM untersucht. Die Interventionsgruppe erhielt 1,6 g Ingwer als Supplement. Die Daten zeigen, dass in dieser Gruppe die inflammatorischen Marker wie das CRP und PGE₂ im Vergleich mit der Placebo-Gruppe vermindert sind. Obwohl die TNF- α -Serumspiegel in der Ingwergruppe im Vergleich zur Placebogruppe nach 12 Wochen signifikant verringert waren, zeigte die statistische Analyse keine signifikanten Veränderungen der TNF α -Serumspiegel innerhalb der Gruppen. Zudem verursacht Ingwer eine signifikante Senkung des HbA_{1c}-Werts, des Insulinspiegels, der Triglyceride und des Gesamt-Cholesterols.

Inwiefern Ferulasäure das Lipidprofil, den oxidativen Stress und den inflammatorischen Status beeinflusst, untersuchten Bumrungpert, Lilitchan, Tuntipopipat et al. in einer Studie. Sechs Wochen supplementierten die Teilnehmer 1000mg Ferulasäure

oder ein Placebo. Zu sehen ist, dass in der Interventionsgruppe der hs-CRP-Wert und der TNF- α an inflammatorischen Markern im Vergleich zur Kontroll-Gruppe gesunken ist. Bei der Betrachtung des Lipidprofils ist zu sehen, dass das Gesamt- Cholesterol, die Triglyceride und das LDL-Cholesterol vermindert im Blut vorliegen. Zudem ist der HDL-Cholesterol-Wert im Blut nach der Supplementation gestiegen. Bei den Markern des oxidativen Stresses fallen Marker signifikanten wie die Derivate von Sauerstoffspezies und das Malondialdehyd (MDA).

6. Diskussion

Die Ergebnisse der Studien zeigen, dass alle Interventionen einen gewissen Einfluss auf bestimmte inflammatorische Marker haben. Der Effekt der Intervention fällt je nach Ernährungsfaktor unterschiedlich stark aus. Im Folgenden sollen die Ergebnisse kritisch bewertet und in den theoretischen Rahmen eingeordnet werden. Hierzu soll die formulierte Forschungsfrage beantwortet werden. Des Weiteren soll aufgezeigt werden, welche Relevanz die Ergebnisse für die ernährungsmedizinische Praxis haben.

6.1 Methodendiskussion

Die ω -3-Fettsäuren und die damit verbundenen positiven Mechanismen auf die niedriggradige Entzündung sind bereits ein altes Forschungsgebiet, doch durch die inkonsistente Outcomes weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Neuere Forschungsgebiete in Bezug auf die Low-grade-Inflammation sind Untersuchungen zu Butyraten sowie zu bioaktiven Substanzen. Für die vorliegende Arbeit wurden Studien aus älteren und neueren Forschungsgebieten ausgewertet. Diese werden im Folgenden aus methodischer Sicht diskutiert.

Ein Einschlusskriterium der Literaturrecherche war das Studiendesign. Alle ausgewählten Studien haben ein qualitativ hochwertiges Studiendesign. Sie verliefen entweder cross-over oder parallel, waren randomisiert, kontrolliert (RCT) und teilweise sogar doppelblind und placebo-kontrolliert. Diese Maßnahmen dienen in erster Linie der Minimierung von Störgrößen. Dies soll dazu führen, dass möglichst unverfälschte Resultate produziert werden, welche die Grundgesamtheit abbilden. Alle der ausgewählten Studien besitzen somit einen hohen Evidenzgrad.

Ebenfalls wichtig für die Auswahl der Studien sind die Stichprobengröße und -dauer sowie die Studienbedingungen. Die kleinste Stichprobe haben Bumrungpert, Lilitchan, Tuntipopipat et. al. und Xu et. al. mit einer Größe von $n=48$. Die größte Stichprobe haben Allaire et al. mit $n=154$. Zudem hat diese auch die längste Interventionsdauer von 48 Wochen. In der Regel wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse präziser werden, je größer die Stichprobe ist, da statistische Werte wie die Standardabweichung und der Standardfehler abnehmen. Die Interventionsdauer ist ausschlaggebend für die Ergebnisse. Hierbei ist auffällig, dass sich bei der Studie mit längerer Dauer von

Allaire et al. der Effekt der Supplementation deutlich in der Anzahl der positiv beeinflussten Marker widerspiegelt. Im Gegensatz dazu zeigt die Studie von Xu et al., die eine kürzere Interventionsdauer hat, weniger signifikante Ergebnisse.

Ein weiteres Einschlusskriterium ist das Erscheinungsjahr. Es werden nur Studien in die Auswertung einbezogen, die seit einschließlich 2014 veröffentlicht wurden. Sechs der sieben verwendeten Studien stammen aus den vergangenen fünf Jahren und spiegeln somit den aktuellen Forschungsstand wieder.

Die untersuchten Studien geben einen guten Überblick über verschiedene Lebensmittel und Inhaltsstoffe, die einen potenziellen Nutzen in der Prävention und Therapie des metabolischen Syndroms aufweisen und einen Hinweis auf die Wirkmuster der Ernährungsweisen geben. Gleichzeitig erschwert die fehlende Homogenität der Studien die Vergleichbarkeit, sodass die Aussagen nicht verallgemeinert werden können. Dies kann als Schwäche der Arbeit gewertet werden. Um verallgemeinernde Aussagen treffen zu können, müssten für die einzelnen Ernährungsvariablen die untersuchte Studienanzahl vergrößert werden.

Jacobo-Cejudo et al. deuten an, dass neben den untersuchten Ernährungsvariablen zusätzliche Faktoren (Drittvariablen) einen Einfluss auf das Outcome haben. Dazu zählen unter anderem der sozio-ökonomische Status und/oder ein geringer Bildungsstand. Außerdem ist die Wirksamkeit von Lebensmitteln und komplexen Ernährungsformen zu beachten, wodurch sich Ursache und Wirkung nicht eindeutig bestimmen lassen. Zudem gibt es eine Reihe von endogenen und exogenen Modifikatoren, die die Spiegel von Entzündungsmarkern beeinflussen, was zu einer signifikanten Variation zwischen den Individuen führt. Diese Modifikatoren umfassen Alter, Körperfett, körperliche (In-) Aktivität, Geschlecht, Genetik, Rauchgewohnheiten, Ernährung, Zusammensetzung der Darmmikrobiota und die Verwendung bestimmter Medikamente. Diese Modifikatoren sollten bei der Auslegung von Ernährungsstudien erkannt und nach Möglichkeit kontrolliert werden (Calder, et al., 2013).

6.2 Ergebnisse und praktische Bedeutung

ω-3- Fettsäuren

Die Studie von Allaire et al. kann durch ihr cross-over Studiendesign und ihr Head-to-Head-Vergleich robuste Daten gewinnen und somit die Aussage treffen, dass die DHA einen vermehrt anti-inflammatorischen Effekt besitzt. Leider ist die DHA-Synthese im Körper relativ gering und an die der EPA gebunden, wie im physiologischen Teil der Arbeit genauer beschrieben. In der Praxis kann die vermehrte Zufuhr von ω-3-Fettsäuren durch den Verzehr von Fischen wie Makrele oder Thunfisch realisiert werden (Kasper & Burghardt, 2014, S. 10). Leider ist die DHA-Synthese relativ gering im Körper und wie im physiologischen Teil der Arbeit beschrieben, an die des EPA gebunden. Durch die vermehrte Aufnahme von nutritiven EPA und DHA kann die Waage der Eicosanoidsynthese in Richtung anti-inflammatorisch gekippt werden und somit ein bereits entzündliches Stadium positiv beeinflussen. Falls keine Präferenz für Fisch vorliegt, könnte DHA supplementiert werden.

Damit übereinstimmend ist der Literatur-Review von Liddle et al., der zeigt, dass ω-3-Fettsäuren sich sowohl positiv auf Immunzellen als auch auf das Fettgewebe auswirken. Sie beeinflussen die Immunzellen-polarisation und -funktion über kritische Signalwege der Zellen im Fettgewebe, die entzündliche Adipokinsekretion sowie die lokale und systemische Stoffwechselfunktion modulieren. Hierdurch können die kritischen Aspekte des adipösen Phänotyps verbessert und die daraus folgenden Erkrankungen verhindert werden (Liddle, et al., 2017).

Des Weiteren beeinflussen mehrfach ungesättigte Fettsäuren den Lipidmetabolismus der Probanden positiv. Hierbei ist deutlich zu erkennen, dass die freien Fettsäuren im Blut reduziert vorliegen, was zu einer Verbesserung der Insulinresistenz führt. Zudem sind die Werte für das HDL-Cholesterin erhöht, was einen positiven Effekt auf die Immunantwort in den Epithelzellen hat.

Im Hinblick auf die Wirksamkeit von ω-3- Fettsäuren auf eine low-grade Inflammation stimmen nicht alle ausgewählten Studien überein.

Die nicht übereinstimmenden Ergebnisse von Jacobo-Cejudo et al. mit anderen Studien könnten an der kurzen Interventionsdauer, der kleinen Teilnehmerzahl und der geringen ω-3-Dosis liegen. Die Zufuhrempfehlung für die α-Linolensäure, aus der EPA und DHA synthetisiert werden, liegt durchschnittlich bei 400 mg/d für einen Mann

(Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 2011). In der Studie wurden aber nur 200 mg am Tag supplementiert. Zudem braucht es eine gewisse Zeit, um die eingelagerte Arachidonsäure aus den Zellen abzubauen, damit dort neue Eicosapentaensäure eingelagert werden kann (Schauder & Ollenschläger, 2006, S. 1144-1145).

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren werden heutzutage schon als Therapiezusatz oder -ersatz für rheumatische Gelenkerkrankungen eingesetzt (Kasper & Burghardt, 2014, S. 429-430). Weitere Forschungen sind nötig um abschließend die ω -3-vermittelten Mechanismen zu untersuchen um den anti-inflammatorischen Effekt auch auf die niedriggradige Entzündung ganzheitlich zu verstehen.

Ballaststoffe

Einen positiven Einfluss der Ballaststoffe auf eine low-grade Inflammation haben sowohl Roager et al. als auch Edrisi et al. nachgewiesen. Beide Studien zeigen einen positiven Effekt von Ballaststoffen auf inflammatorische Marker. Knudsen et al. zeigen außerdem in ihrem Review, dass durch eine ernährungsbedingte Steigerung der Butyratproduktion die intestinalen und metabolischen Biomarker für Entzündungen beeinflusst werden können. Die Wirkungen scheinen jedoch im Darm konsistenter zu sein als auf systemischer Ebene, was höchstwahrscheinlich auf die Tatsache zurückzuführen ist, dass die Lumenkonzentration ungefähr 1000-fach höher ist als im peripheren System. Zudem können Effekte auf systemischer Ebene viel längere Interventionsperioden erfordern, da eine erhöhte Butyratkonzentration auf Prozesse in Zellen und Geweben wirkt, die typischerweise über einen längeren Zeitraum entwickelt werden (Knudsen, et al., 2018). Das bedeutet für die Praxis, dass der Effekt einer ballaststoffreichen Ernährung verzögert eintritt und deshalb dauerhaft, beziehungsweise über einen längeren Zeitraum in die Ernährungsweise der Patienten aufgenommen werden sollte. Dies lässt vermuten, dass die Interventionsdauer von Edrisi et al. zu kurz war und deswegen nur eine geringe Anzahl signifikanter inflammatorischer Marker gesunken ist. Der Darm und das Immunsystem sind eng miteinander verknüpft, was ausschlaggebend für die Immunantwort ist. Die Zusammensetzung der Keimflora hat somit einen Einfluss auf die Entwicklung von Adipositas, Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie das metabolische Syndrom (vgl. Pape, Kurtz, & Silbernagl, 2014).

Die Studie von Edrisi et al. zeigt, dass die Probanden ihren Hüftumfang reduzieren konnten, was positiv assoziiert wird mit der Reduktion des hs-CRP und IL-6. Zudem

gibt es verschiedene Mechanismen für die Wirkung von Ballaststoffen auf den Gewichtsverlust, wie beispielsweise die Wirkung von Ballaststoffen auf ein erhöhtes Sättigungsgefühl im Vergleich zu einfachen Zuckern und Polysacchariden. Ein stärkeres Sättigungsgefühl wird durch Faktoren wie Gelbildung, Veränderungen der Viskosität des Mageninhalts und der Magengröße, Modulation der Magenmotilität, Verzögerung des Durchgangs von Nahrungsmitteln vom Magen zum Zwölffingerdarm und Verzögerung der Reaktion auf Glukose und Insulin nach einer Mahlzeit beeinflusst (Edrisi, et al., 2017). Eine ausreichende / erhöhte Ballaststoffzufuhr kann im Rahmen des MetS auch dahingehend Vorteile haben, dass sie zu einem erhöhten Sättigungsgefühl führt. Neben den anti-inflammatorischen Wirkungen kann auch dies durch eine zeitgleiche Verringerung der Nahrungsaufnahme potenziell zu einer Verbesserung des MetS führen, da eine zu hohe Nahrungsaufnahme eine begünstigende Komponente für Adipositas ist. Diese kann durch eine verringerte Energiezufuhr bekämpft werden.

In der Studie von Roager et al. kann sogar der entzündungshemmende Effekt speziell auf die Zufuhr von Roggengetreide zurückgeführt werden. Darauf sollte bei der Ernährungsberatung von Klienten, die am metabolischen Syndrom leiden, geachtet und eine vermehrte Zufuhr von Roggenvollkornbrot empfohlen werden. Zudem sollten zukünftige Studien, die an das Thema anknüpfen, diese bereits gewonnenen Erkenntnisse berücksichtigen.

Bioaktive Substanzen

Die anti-inflammatorischen Eigenschaften von bioaktiven Substanzen werden in den Studien von Arabboul et al, Bumrungpert, Lilitchan, Tuntipopipat, Tirawanchai et al. und Xu et al näher betrachtet. Alle drei Studien fanden eine positive Wirkung dieser Stoffe auf das Entzündungsgeschehen im Körper heraus.

Die Studie von Xu et al. beschäftigt sich mit den anti-inflammatorischen Wirkungsweisen von Knoblauch. Trotz einer kurzen Interventionsdauer von 6 Wochen kann hier eine signifikante Reduktion von pro-inflammatorischen Markern festgestellt werden. Der Knoblauch hat einen modulierenden Effekt auf die Verbreitung der Immunzellen im Gewebe, was zu einer Senkung der Entzündungsmarker führt. Für eine Anwendung in die Praxis kann das Präparat in Kapselform supplementiert werden. Ferner wird in der Studie von Arabboul et al. die Wirksamkeit von Ingwer auf den inflammatorischen Status der Probanden ermittelt. Die Studie zeigt eindeutig die positiven Eigenschaften

von Ingwer auf das Entzündungsgeschehen. Bei der Therapie des metabolischen Syndroms sollten Ingwer-Extrakte, wie in der Studie gezeigt, in Betracht gezogen werden, da sie nicht nur positiv auf die Entzündung auswirken, sondern auch auf den Insulin- und Lipidstoffwechsel. Die tägliche Einnahme eines Ingwer-Shots oder Supplements könnte eine deutliche Verbesserung der low-grade Inflammation bewirken. Die Studie von Bumrungpert, Lilitchan, Tuntipopipat et al. beschäftigt sich mit der anti-entzündlichen Wirksamkeit der Ferulasäure. Hierbei konnte der positive Einfluss der Phenolsäure auf Entzündungsmarker eindeutig nachgewiesen werden. Zudem scheint die Säure sich auch positiv auf das Lipidprofil auszuwirken. Durch das Vorkommen der Ferulasäure in vielen Gemüsesorten erhöht sich nicht nur dessen Aufnahme beim Verzehr, sondern auch die der Ballaststoffe. Ihr anti-inflammatorischer und gewichtsreduzierender Effekt wurde schon ausführlich beschrieben. Hierdurch könnte die low-grade Inflammation nutritiv ganzheitlicher therapiert werden.

Durch die Einbindung der mit bioaktiven Verbindungen angereicherten Lebensmittel in die Ernährung, können die metabolischen und entzündungsbedingten Komplikationen der Adipositas und deren Folgeerkrankungen abgemildert werden (Jayaranthne, Koboziev, Park, Oldewage-Theron, & Moustaid-Moussa, 2017).

7. Fazit und Ausblick

Die low-grade Inflammation und ihre Auswirkung auf die pathologischen Muster des metabolischen Syndroms führen häufig zu schweren chronischen Erkrankungen. Präventions- und Therapiemaßnahmen basieren zum großen Teil seit Jahrzehnten auf medikamentöser Behandlung. Doch die ausgewerteten Studien lassen schlussfolgern, dass auch ernährungstherapeutische Ansätze stärker in Betracht gezogen werden sollten.

Von den ausgewerteten Studien weisen fast alle einen senkenden Effekt auf pro-inflammatorische Marker nach. Die Studie von Jacobo-Cejudo et al. stellt diesbezüglich keinen signifikanten Effekt fest. Trotzdem wird in dieser Studie eine Senkung anderer Marker wie der Hüftumfang und die Serumglucose nachgewiesen, was ebenso einen positiven Effekt auf das metabolische Syndrom haben kann.

Unter differenzierter Betrachtung der unterschiedlichen Lebensmittelinhaltsstoffe sind vor allem ω -3-Fettsäuren stark erforscht. Damit einher geht eine breitere medizinische Evidenzgrundlage und die Anwendung dieser Fettsäuren bei anderen Erkrankungen wie beispielweise rheumatoider Arthritis. Es kann gezeigt werden, dass die Fettgewebsreaktion auf mehrfach ungesättigte Fettsäuren in der Nahrung auch zur Abschwächung der mit Fettleibigkeit verbundenen Entzündung führt.

Durch das breite positive Wirkspektrum von Ballaststoffen auf die Sättigung, den Glucosestoffwechsel, die Insulinwirkung, den Hüftumfang und den inflammatorischen Prozess, sollten diese verstärkt bei den Therapieansätzen berücksichtigt werden.

Bioaktive Lebensmittelverbindungen, die in dieser Arbeit diskutiert wurden, haben ein vielversprechendes Potenzial als entzündungshemmende Komponenten in neuartigen therapeutischen Diäten eingesetzt zu werden. Generell ist ein ganzheitlicher Therapieansatz, welcher pharmazeutische, nutrazeutische und bewegungsfördernde Ansätze miteinschließt, zu empfehlen.

Die vorliegende Literaturarbeit weist die dargelegten Limitationen auf, weshalb keine allgemeingültigen Ernährungsempfehlungen ausgesprochen werden können. Des Weiteren erhebt sie keinen Anspruch auf Vollständigkeit, da lediglich sieben Studien untersucht wurden. Zwar haben alle ausgewerteten Studien ein randomisiertes, kontrolliertes Design, waren aber im Hinblick auf die Stichprobengröße, Interventions-

dauer, die Outcomes und die Probandenmerkmale teilweise heterogen. Deshalb lassen sich die Studien nur bedingt miteinander vergleichen. Außerdem ist darauf hinzuweisen, dass die Entzündungsparameter ex-vivo gemessen wurden und nur gemutmaßt werden kann, inwiefern sich die Ergebnisse auf in-vivo-Verhältnisse übertragen lassen.

Es ist die Aufgabe zukünftiger Forschung, anti-entzündliche Nährstoffe und ihren Einfluss auf eine low-grade Inflammation weiter zu erforschen. Nur auf ihrer Grundlage können gezielte Therapiestrategien weiterentwickelt werden. Ein zusätzliches Anliegen ist die Erforschung neuer geeigneter Biomarker.

Aufgrund von Forschungslücken konnten nicht alle Fragen vollständig beantwortet werden. Zusätzlich haben sich durch die Recherche weitere Fragen ergeben. Um die offenen Fragen zu beantworten, werden folgende Themen vorgeschlagen:

- Durchführung weiterer Studien mit einer großen Stichprobe, die den Langzeiteffekt von DHA auf inflammatorische Marker untersuchen.
- Durchführung von Studien, welche die genauen Wirkungsweisen von Resolvinen erforschen.
- Die Erforschung von Ernährungsinterventionen mit Roggengetreide im Vergleich zu anderen Getreidesorten auf das Entzündungsgeschehen im Körper.
- Weitere langfristige Ernährungsstudien, die den Einfluss von bioaktiven Substanzen auf eine low-grade-Inflammation untersuchen.

Die vorliegende Arbeit zeigt zahlreiche Facetten und protektive Eigenschaften von nutritiven Nährstoffen auf eine low-grade Inflammation und dessen Bezug zum metabolischen Syndrom. Die Studien verdeutlichen das Potential der Ernährung auf die Entzündungsmechanismen im Körper und die daraus entstehenden chronischen Erkrankungen. Die weitere Erforschung geeigneter Lebensmittelinhaltsstoffe als therapeutische Maßnahme erscheinen daher lohnenswert.

Zusammenfassung

Das metabolische Syndrom, welches eng mit der low-grade Inflammation verknüpft ist, ist ein allgegenwärtiges Problem der heutigen Bevölkerung. Es führt zu schwerwiegenden gesundheitlichen Einschränkungen, einem erhöhten Sterberisiko und zu immensen gesundheitsökonomischen Behandlungskosten. Dies verdeutlicht den dringenden Bedarf an einer effektiven ressourcenschonenden Lösung. Eine vollwertige, isokalorische Ernährung ist eine gute Therapiestrategie, doch Studien zeigen, dass bestimmte Nährstoffe eine gezielte anti-inflammatorische Wirkung auf den Metabolismus des Körpers haben.

Gegenstand dieser Arbeit ist die Untersuchung der Effektivität dieser Nährstoffe auf das Entzündungsgeschehen im Körper in Bezug auf die pathologischen Muster des metabolischen Syndroms. Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche wurden sieben Studien hinsichtlich ihrer Effektivität auf die Reduktion inflammatorischer Marker hin untersucht. Die Ergebnisse zeigen überwiegend einen deutlichen Rückgang dieser Marker und somit auch eine Verbesserung des metabolischen Zustands der Probanden. Hieraus lassen sich vorsichtig Handlungsempfehlungen formulieren, doch es ist noch weitergehende Forschung nötig, um konkrete Aussagen treffen zu können. Sicherlich können anti-entzündliche Nährstoffe in Zukunft eine wichtige Rolle in der Behandlung und Therapie des metabolischen Syndroms einnehmen.

Abstract

The metabolic syndrome, which is closely linked to low-grade inflammation, is a pervasive problem in today's population. It leads to serious health restrictions, increased mortality risk and immense health economic treatment costs. This highlights the urgent need for an effective resource-saving solution. A complete isocaloric diet is a good therapeutic strategy, but studies show that certain nutrients have an increased anti-inflammatory effect on the body's metabolism.

This paper aims to investigate the effectiveness of these nutritive ingredients on the inflammatory processes in the body in relation to the pathological patterns of the metabolic syndrome. Within the framework of a systematic literature search, seven studies were examined with regard to their effectiveness in reducing inflammatory markers. The results predominantly show a significant reduction of these markers and thus also an improvement of the metabolic state of the test persons. From this, cautious recommendations for action can be formulated, but further research is necessary to be able to make concrete statements. Certainly, anti-inflammatory nutrients could play an important role in the treatment and therapy of the metabolic syndrome in the future.

Literaturverzeichnis

- Alberti, G., Zimmet, P., Shaw, J., & Grundy, S. M. (2006). *International Diabetes Federation*. Von The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrom: <https://idf.org/our-activities/advocacy-awareness/resources-and-tools/60:idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html> abgerufen
- Allaire, J., Couture, P., Leclerc, M., Charest, A., Marin, J., Lépine, M.-C., . . . Lamarche, B. (08. Juni 2016). A randomized, crossover, head-to-head comparison of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation to reduce inflammation markers in men and women: the Comparing EPA to DHA (ComparED) Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, S. 280-287.
- Alwarawrah, Y., Kiernan, K., & Mc Iver, N. (16. Mai 2018). Changes in Nutritional Status Impact Immune Cell Metabolism and Function. *Frontiers in Immunology*.
- Andersen, C. J., & Fernandez, M. L. (13. September 2013). Dietary approaches to improving atheroprotective HDL functions. *Food and Function*.
- Arabboul, T., Aryaeian, N., Valizadeh, M., Sharifi, F., Hosseini, A., Djalali, & Mahmoud. (4. Februar 2014). The effect of ginger consumption on glycemic status, lipid profile and some inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Food Science and Nutrition*, S. 515-520.
- Baumann, A., Hagenlocher, Y., & Lorentz, A. (Dezember 2013). Ernährung und Immunologie. *Ernährungs Umschau*, S. 706-716.
- Benetti, E., Chiazza, F., Patel, N. S., & Collino, M. (13. Juni 2013). The NLRP3 Inflammasome as a Novel Player of the Intercellular Crosstalk in Metabolic Disorders. *Mediators of Inflammation*.
- Bremer, A. A., & Jialal, I. (4. April 2013). Adipose Tissue Dysfunction in Nascent Metabolic Syndrome. *Journal of Obesity*.
- Bühling, K. J., Lepenies, J., & Witt, K. (2008). *Intensivkurs; Allgemeine und spezielle Pathologie*. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag.
- Bumrungpert, A., Lilitchan, S., Tuntipopipat, S., Tirawanchai, N., & Komindr, S. (2. Juni 2018). Ferulic Acid Supplementation Improves Lipid Profiles, Oxidative Stress, and Inflammatory Status in Hyperlipidemic Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients*.
- Calder, P. C., & Kulkarni, A. D. (2018). *Nutrition, Immunity and Infection*. Boca Raton: CRC Press.
- Calder, P. C., Ahluwalia, N., Brouns, F., Buetler, T., Clement, K., Cunningham, K., . . . Schalkwijk, C. (Dezember 2011). Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *The British Journal of Nutrition*.
- Calder, P. C., Albers, R., Antoine, J. M., Blum, S., Bourdet-Sicard, R., Ferns, G. A., . . . Vas Dias, W. (Mai 2009). Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *The British Journal of Nutrition*.

- Calder, P., N., A., Albers, R., Bosco, N., H. D., Holgate, S., . . . Zhao, J. (Januar 2013). A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *British Journal of Nutrition*.
- Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., . . . Casteilla, L. (Juli 2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*.
- Chawla, A., Nguyen, K. D., & Goh, Y. P. (10. Oktober 2011). Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*.
- Chiopletta, D., Feuerer, M., Li, A., Kamei, N., Lee, J., Shoelson, S. E., & Benoist, C. M. (28. Juni 2012). PPAR γ is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose-tissue T(reg) cells. *Nature*.
- Creely, S. J., Mc Ternan, P. G., Kusminski, C. M., Fisher, M., Da Silva, N. F., Khanolkar, M., . . . Kumar, S. (März 2007). Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*.
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung. (2011). *Referentwerte für die Nährstoffzufuhr*. Von Deutsche Gesellschaft für Ernährung: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/> abgerufen
- Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information. (2019). *ICD-10-WHO*. Von DIMDI: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-10-who/> abgerufen
- Doenecke, D., Koolman, J., Fuchs, G., & Gerok, W. (2005). *Biochemie und Pathobiochemie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Edrisi, F., Salehi, M., Ahmadi, A., Fararoei, M., Rusta, F., & Mahmoodianfard, S. (23. Oktober 2017). Effects of supplementation with rice husk powder and rice bran on inflammatory factors in overweight and obese adults following an energy-restricted diet: a randomized controlled trial. *European Journal of Nutrition*.
- Feingold, K. R., & Grunfeld, C. (Januar 2011). The role of HDL in innate immunity. *Journal of Lipid Research*.
- Freitas de Medeiros, S., Souto de Medeiros, M. A., de Souza Santos, N., Barbosa, B. B., & Winck Yamamoto, M. M. (25. November 2018). *Combined Oral Contraceptive Effects on Low-Grade Chronic Inflammatory Mediators in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Von International Journal of Inflammation: <https://new.hindawi.com/journals/iji/2018/9591509/> abgerufen
- Guilherme, A., Virbasius, J. V., Vishwajeet, P., & Czech, M. P. (9. Mai 2008). Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*.
- Hahn, S. (April 2009). Das Metabolische Syndrom. *Ernährungs Umschau*, S. 230-238.
- Han Cho, N., Kiriga, J., Mbanya, J. C., Oyurstova, K., Guariguata, L., Ratmann, W., . . . de Moraes Neto, O. L. (2017). *IDF Diabetes Atlas Eighth edition 2017*. Von International Diabetes Federation: <https://www.idf.org/e-library/epidemiologyresearch/diabetes-atlas.html> abgerufen

- Han Cho, N., Whiting, D., Guariguata, L., Aschner Montoya, P., Forouhi, N., Hambleton, I., . . . Roglic, G. (2013). *IDF Diabetes Atlas 6th Edition 2013*. Von International Diabetes Federation: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/19-atlas-6th-edition.html> abgerufen
- Hauer, H., Bechthold, A., Boeing, H., Brönstrup, A., Buyken, A., Leschik-Bonnet, E., . . . Wolfram, G. (2011). *Evidenzbasierte Leitlinie Kohlenhydratzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsbedingter Krankheiten Version 2011*. Von Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.: <https://www.dge.de/wissenschaft/leitlinien/leitlinie-kohlenhydrate/> abgerufen
- Heinrich, P. C., Müller, M., Graeve, L., Petrides, P. E., Löffler, G., Ansorge, S., . . . Brandt, U. (2014). *Löffler/ Petrides; Biochemie und Pathobiochemie*. Berlin/ Heidelberg: Springer-Verlag.
- Helpap, B. (1987). *Leitfaden der Allgemeinen Entzündungslehre*. Berlin/ Heidelberg: Springer Verlag.
- Horn, F. (2019). *Biochemie des Menschen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., & Spiegelman, B. M. (1. Januar 1993). Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*.
- Huh, J. Y., Park, Y. J., Ham, M., & Kim, J. B. (4. April 2014). Crosstalk between Adipocytes and Immune Cells in Adipose Tissue Inflammation and Metabolic Dysregulation in Obesity. *Molecules and Cells*.
- Inan, M. S., Rasoulopour, R. J., Yin, L., Hubbard, A. K., Rosenberg, D. W., & Giardina, C. (April 2000). The luminal short-chain fatty acid butyrate modulates NF- κ B activity in a human colonic epithelial cell line. *Gastroenterology*.
- Jacobo-Cejudo, M. G., Valdés-Ramos, R., Guadarrama-López, A. L., Pardo-Morales, R.-V., Martínez-Carrillo, B. E., & Harbige, L. S. (3. Juni 2017). Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Metabolic and Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Nutrients*.
- Jayaranthne, S., Koboziev, I., Park, O.-H., Oldewage-Theron, W. S.-L., & Moustaid-Moussa, N. (31. Dezember 2017). Anti-Inflammatory and Anti-Obesity Properties of Food Bioactive Components: Effects on Adipose Tissue. *Preventive Nutrition and Food Science*.
- Jobin, C., & Sartor, R. B. (1. März 2000). The I kappa B/NF-kappa B system: a key determinant of mucosalinflammation and protection. *American Journal of Physiology: Cell Physiology*.
- Jones, S. A. (2005). Directing Transition from Innate to Acquired Immunity: Defining a Role for IL-6. *The Journal of Immunology*.
- Kasper, H., & Burghardt, W. (2014). *Ernährungsmedizin und Diätetik*. München: Elsevier.
- Kaufmann, S. H. (2014). *Basiswissen Immunologie*. Berlin/ Heidelberg: Springer-Verlag.
- Kern, P. A., Saghizadeh, M., Ong, J. M., Bosch, R. J., Deem, R., Simsolo, & B., R. (Mai 1995). The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue.

- Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *The Journal of Clinical Investigation* .
- Kitts, D. D. (April 1994). Bioactive substances in food: identification and potential uses. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*.
- Knudsen, K. E., Hedemann, M. S., Nielsen, T. S., Ingerslev, A. K., Nielsen, D. S., Theil, P. K., . . . Gregersen, S. (13. Oktober 2018). Impact of Diet-Modulated Butyrate Production on Intestinal Barrier Function and Inflammation. *Nutrients*.
- Kontush, A., & Chapman, M. J. (September 2006). Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacological Reviews*.
- Kopp, A., Buechler, C., & Neumeier, M. W. (6. September 2012). Innate Immunity and Adipocyte Function: Ligand-specific Activation of Multiple Toll-like Receptors Modulates Cytokine, Adipokine, and Chemokine Secretion in Adipocytes. *Obesity* .
- Korn, T., Mitsdoerffer, M., Croxford, A. L., Awasthi, A., Dradalon, V. A., Galileos, G., . . . Oukka, M. (25. November 2008). IL-6 controls Th17 immunity in vivo by inhibiting the conversion of conventional T cells into Foxp3+ regulatory T cells. *PNAS*.
- Krams, M., Frahm, S. O., Kellner, U., & Mawrin, C. (2010). *Kurzlehrbuch Pathologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Krebs, K., & März, W. G. (2005). *Lipidsprechstunde: praxisrelevante Fettstoffwechselstörungen und ihre Folgen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Liddle, D. M., Hutchinson, A. L., Wellings, H. R., Power, K. A., Robinson, L. E., & Monk, J. M. (27. November 2017). Integrated Immunomodulatory Mechanisms through which Long-Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Attenuate Obese Adipose Tissue Dysfunction. *Nutrients*.
- Liu, R. H. (September 2003). Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. *The American Journal of Clinical Nutrition*.
- Loffreda, S., Yang, S. Q., Lin, H. Z., Karp, C. L., Brengman, M. L., Wang, D. J., . . . Diehl, A. .. (1998). Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB Journal*.
- Lumeng, C. N., Bodzin, J. L., & Saltiel, A. R. (2. Januar 2007). Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *The Journal of Clinical Investigation*.
- Maitra, U., Deng, H., Glaros, T., Baker, B., Capelluto, D. G., Li, Z., & Li, L. (15. Juli 2013). Molecular Mechanisms Responsible for the Selective and Low-grade Induction of Pro-inflammatory Mediators in murine macrophages by Lipopolysaccharide. *Journal of Immunology*.
- Mandel, M. A., & Mahmoud, A. A. (1. April 1987). Impairment of Cell-Mediated Immunity in Mutation Diabetic Mice (db/db). *The Journal of Immunology*.
- Minihane, A. M., Vinoy, S., Russel, W. R., Bake, A., Roche, H. M., Tuohy, K. M., . . . Vafeiadou, K. (31. Juli 2014). Low-grade inflammation, diet composition and

- health: current research evidence and its translation. *The British Journal of Nutrition*.
- Neuhauser, H., & Ellert, U. (8. September 2005). *Prävalenz des metabolischen Syndroms in Deutschland: eine Sensitivitätsanalyse*. Von German Medical Science :
<https://www.egms.de/static/de/meetings/gmds2005/05gmds183.shtml>
 abgerufen
- Nishimura, S., Manabe, I., Nagasaki, M., Eto, K., Yamashita, H., Ohsugi, M., . . . Nagai, R. (15. August 2009). CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nature Medicine*.
- Nordhausen, T., & Hirt, J. (15. Januar 2020). *Manual zur Literaturrecherche in Fachdatenbanken*. Von RefHunter:
https://refhunter.eu/files/2020/01/Manual_4.0_VFinal.pdf abgerufen
- Pape, H.-C., Kurtz, A., & Silbernagl, S. (2014). *Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Park, B. S., Song, D. H., Kim, H. M., Choi, B. S., Lee, H., & Lee, J. O. (8. April 2008). The structural basis of lipopolysaccharide recognition by the TLR4-MD-2 complex. *Nature*.
- Pedersen, R., Andersen, A. D., Hermann-Bank, M. L., Stagsted, J., & Boye, M. (1. September 2013). The effect of high-fat diet on the composition of the gut microbiota in cloned and non-cloned pigs of lean and obese phenotype. *Gut Microbes*.
- Pereira, S., & Alvarez-Leite, J. (2014). *Low-Grade Inflammation, Obesity, and Diabetes*. Heidelberg: Springer.
- Pezzutto, A., Ulrichs, T., & Burmester, G.-R. (2007). *Taschenatlas der Immunologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Pickup, J., Mattock, M. B., Chusney, G. D., & Burt, D. (November 1997). NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia*.
- Pirkola, J., Väärasmäki, M., Ala-Korpela, M., Bloigu, A., Canoy, D., Hartikainen, A.-L., . . . Pouta, A. (14. September 2009). Low-Grade, Systemic Inflammation in Adolescents: Association With Early-Life Factors, Gender, and Lifestyle. *American Journal of Epidemiology*.
- Richter, V., & Hamm, M. (2012). Omega-3-Fettsäuren und Resolvine: Implikation für die Atheroskleroseprävention. *Perfusion*, S. 144-151.
- Riede, U.-N., & Werner, M. (2017). *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Heidelberg: Springer Verlag.
- Roager, H. M., Vogt, J. K., Hansen, L. B., Ibrügger, S., Maerkedahl, R. B., Bahl, M. I., . . . Brix, S. (1. November 2017). Whole grain-rich diet reduces body weight and systemic low-grade inflammation without inducing major changes of the gut microbiome: a randomised cross-over trial. *British Medical Journal*.
- Robert Koch-Institut. (2015). *Gesundheit in Deutschland –die wichtigsten Entwicklungen*. Von Robert Koch-Institut:

https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsGiD/2015/kurzfassung_gesundheit_in_deutschland.pdf?__blob=publicationFile abgerufen

- Roitt, I. M., Brostoff, J., & Male, D. K. (1995). *Kurzes Lehrbuch der Immunologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Saltiel, A. R., & Olefsky, J. M. (3. Januar 2017). Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *The Journal of Clinical Investigation* .
- Schauder, P., & Ollenschläger, G. (2006). *Ernährungsmedizin; Prävention und Therapie*. München : Elsevier.
- Sewter, C. P., Digby, J. E., Blows, F., Prins, J., & O`Rahilly, S. (Oktober 1999). Regulation of tumour necrosis factor-alpha release from human adipose tissue in vitro. *The Journal of Endocrinology*.
- Sidfar, F., Rajab, A., Rahideh, T., Khandouzi, N., Hosseini, S., & Shidfar, S. (10. Februar 2015). The effect of ginger (*Zingiber officinale*) on glycemic markers in patients with type 2 diabetes. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, S. 165-170.
- Souza Silveira, B. K., Silva Oliveira, T. M., Amaro Andrade, P., Hermsdorff, H. H., Rosa, D. O., & Carla. (14. März 2018). Dietary Pattern and Macronutrients Profile on the Variation of Inflammatory Biomarkers: Scientific Update. *Cardiology Research an Practice*.
- Spinas, G. A., Fischli, S., Berneis, K., Imthurn, B., & Kraenzlin, M. (2011). *Endoknologie und Stoffwechsel*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Statistisches Bundesamt. (9. August 2019). *Anteil der Frauen mit Übergewicht und Adipositas in Deutschland in den Jahren 2005 bis 2017*. Von Statista: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/233461/umfrage/entwicklung-von-uebergewicht-und-adipositas-in-deutschland-unter-frauen/> abgerufen
- Statistisches Bundesamt. (9. August 2019). *Anteil der Männer mit Übergewicht und Adipositas in Deutschland in den Jahren 2005 bis 2017*. Von Statista: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/233449/umfrage/entwicklung-von-uebergewicht-und-adipositas-in-deutschland-bei-maennern/> abgerufen
- Statistisches Bundesamt; Robert Koch Institut. (8. Oktober 2019). *Anzahl der Gestorbenen nach Kapiteln der ICD-10 und nach Geschlecht für 2017*. Von DESTATIS Statistisches Bundesamt: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/gestorbene_anzahl.html abgerufen
- Strassburg, K. E., Vreeken, R. J., Hankemeier, T., Müller, M., van Duynhoven, J., van Golde, J., . . . Jacobs, D. M. (März 2014). Postprandial fatty acid specific changes in circulating oxylipins in lean and obese men after high-fat challenge tests. *Molecular Nutrition & Food Research*.
- Uysal, K. T., Wiesbrock, S. M., Marino, M. W., & Hotamisligil, G. S. (9. Oktober 1997). Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature*.

- van den Brink, W., van Bilsen, J., Salic, K., Hoevenaars, F. P., Verschuren, L., Kleemann, R., . . . Wopereis, S. (26. August 2019). Current and Future Nutritional Strategies to Modulate Inflammatory Dynamics in Metabolic Disorders. *Frontiers in Nutrition*.
- Weisberg, S. P., Mc Cann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L., & Ferrante Jr., A. W. (13. Dezember 2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation*.
- Whu, H., & Ballantyne, C. M. (3. Januar 2017). Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *The Journal of Clinical Investigation*.
- Williams, R., Colagiuri, S. A., Aschner Montoya, P., Basit, A., Beran, D., Besancon, S., . . . Divakar, H. (2019). *IDF Diabetes Atlas Ninth Edition 2019*. Von International Diabetes Federation: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf abgerufen
- World Health Organization. (September 2018). *Noncommunicable Diseases Country Profiles 2018*. Von World Health Organization: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2018/en/> abgerufen
- Xu, C., Mathews, A. E., Rodrigues, C., Eudy, B. J., Rowe, C. A., O'Donoghue, A., & Percival, S. S. (3. Januar 2018). Aged garlic extract supplementation modifies inflammation and immunity of adults with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clinical Nutrition ESPEN*, S. 148-155.
- Yasukawa, K., Hirano, T., Watanabe, Y., Muratani, K., Matsuda, T., Nakai, S., & Kishimoto, T. (6. Oktober 1987). Structure and expression of human B cell stimulatory factor-2 (BSF-2/IL-6) gene. *The EMBO Journal*.
- Yvan-Charvet, L., Pagler, T., Gautier, E. L., Avagyan, S., Siry, R. L., Han, S., . . . Tall, A. R. (25. Juni 2010). ATP-Binding Cassette Transporters and HDL Suppress Hematopoietic Stem Cell Proliferation. *Science*.
- Zafar, U., Khaliq, S., Ahmad, H. U., Manzoor, S., & Lone, K. P. (17. September 2018). Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones - International Joournal of Endocrinology and Metabolism*.

Eidesstaatliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, den 28.02.2020

Julia Diedrich