

DifPM

Deutsches Institut für Präventive Medizin
Bergisch Gladbach Eduardus Krankenhaus Köln

Oxidativer und nitrosativer Stress

Dr. med. Uwe Höller MSc

„Oxidativer Stress, das kennt jede Hausmeisterin...“



„Stress schwächt das Immunsystem...“



Chronobiologie und kollagenes Gedächtnis



Neue Sichtweisen...



Der Meister vom Stuhl...



...erklärte die unbefleckte Empfängnis



Bei tief stehender Sonne...



Biochemische Individualität

- ▶ Alter, Gewicht, Körpergröße, Geschlecht
- ▶ Schwangerschaft und Stillzeit
- ▶ Ernährungsgewohnheiten und Nahrungsmittelintoleranzen
- ▶ Arzneimittel
- ▶ Alkohol- und Tabak
- ▶ Stress
- ▶ Körperliche Aktivität und Sport
- ▶ Verwertungsstörungen (Zusammensetzung der Darmflora)
- ▶ Gesundheitsstatus

Alternde Menschen (> 50 Lj.)

- ▶ Zahnprobleme
- ▶ Dauermedikation
- ▶ Schleimhautveränderungen → Resorption ↓
- ▶ Verminderte Stoffwechselaktivität
- ▶ Verminderte Hormonaktivität
- ▶ Oxidativer Stress ↑ Nitrosativer Stress ↑
- ▶ Glykosilierung der Proteine (HbA1c ↑)

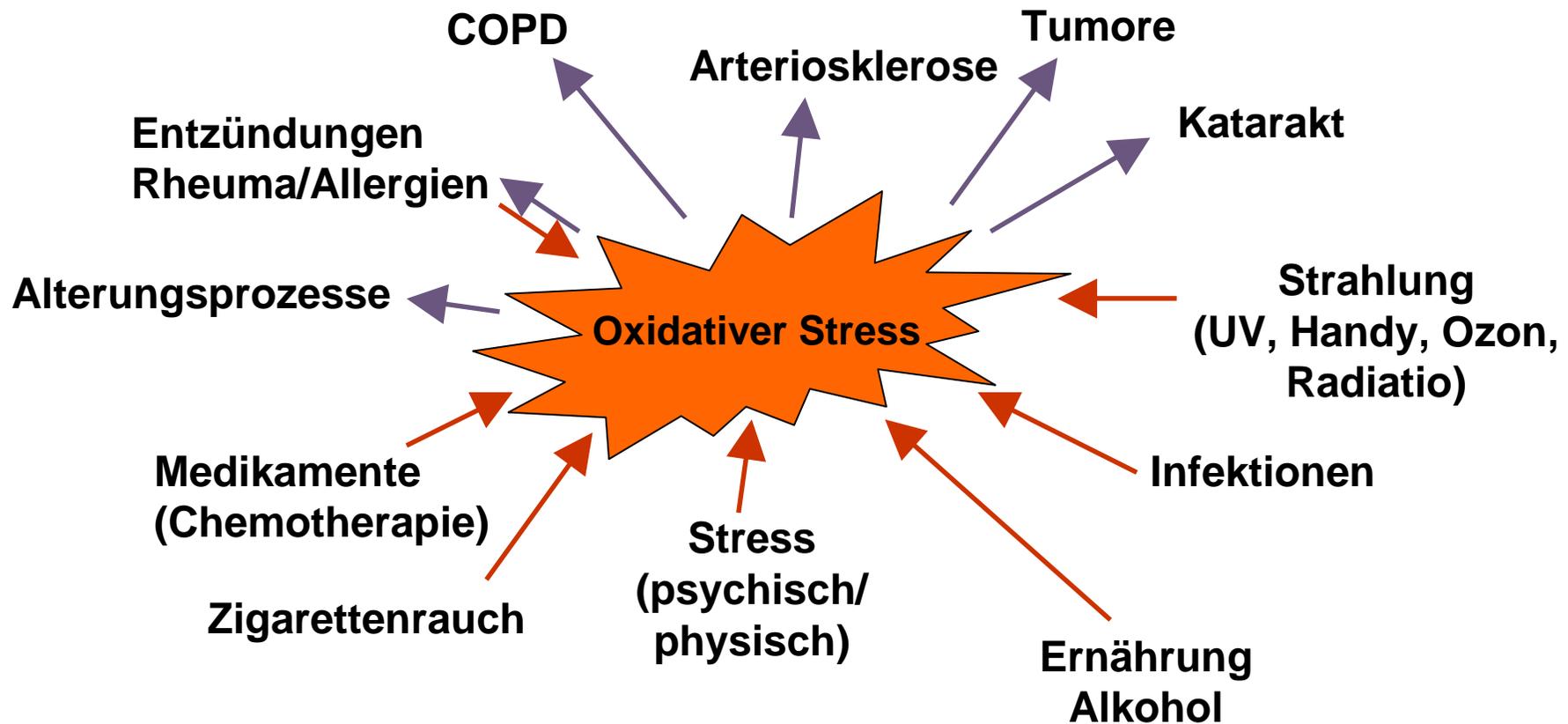
Was macht alt?

- ▶ Nitrosativer Stress
- ▶ Oxidativer Stress
- ▶ Verzuckerung



Keith Richards *

Ursachen und Wirkungen von nitrosativem und oxidativem Stress



Nitrosativer Stress

- ▶ NO -Charakterisierung
 - ▶ farbloses und wasserlösliches Gas
 - ▶ besitzt ein ungepaartes Elektron (Radikal) – ausgeprägte und vielfältige biologische Effekte
 - ▶ kann in wässrigen Lösungen und über Zellmembranen frei diffundieren
 - ▶ In den 80er Jahren als Endothelium Derived Relaxation Factor (EDRF) beschrieben

NO-Synthese

NO-Related Chemistry

<i>Reaction name</i>	<i>Reaction formula</i>
NO formation	$\text{L-Arginine} + \text{O}_2 + (\text{Calmodulin}) \xrightarrow{\text{NOS}} \text{NO} + (\text{Citrulline})$
Peroxynitrite formation	$\text{NO} + \text{O}_2^- \rightarrow \text{ONOO}^-$
Nitrosylation	$\text{RS(H)} + \text{X-NO} \rightarrow \text{RS-NO} + \text{X}^- + (\text{H}^+)$
Nitrotyrosination	$\text{Tyr} + \text{ONOO}\cdot \rightarrow \text{Tyr-NO}_2$

Thomas, D.D. et al: The Chemical Biology of Nitric Oxide. Implications in Cellular Signaling; *Free Radic Biol Med.* 2008 July 1; 45(1): 18-31

NO-Synthasen

Nitric Oxide Synthase (NOS) Isoforms

NOS isoform	Location	Function	Cytosolic/membrane-associated?	Characteristics of enzymatic activity
Endothelial NOS (eNOS)	Endothelial tissue of blood vessels	Vasodilation and relaxation of muscles and soft tissue	Membrane-associated	Produces low concentrations of NO over long periods
Neuronal NOS (nNOS)	Central and peripheral neurons	Cell-to-cell communication	Cytosolic	Produces low concentrations of NO over long periods
Inducible NOS (iNOS)	Immune cells and glial cells	Mediate cell death in response to pathogens	Cytosolic	Produces high concentrations of NO over short periods
Mitochondrial NOS (mtNOS)	Mitochondrial inner membrane	Ca ²⁺ regulation	Membrane-associated	Part of Ca ²⁺ feedback loop

Thomas, D.D. et al: The Chemical Biology of Nitric Oxide. Implications in Cellular Signaling; *Free Radic Biol Med.* 2008 July 1; 45(1): 18-31

NO: Biologische Effekte

- ▶ Physiologisch:
- ▶ Relaxation glatter Muskelzellen
- ▶ Relaxation der Endothelzellen
- ▶ Regulation des Blutdrucks
- ▶ Regulation von Schwellkörpern (Penis, Clitoris)
- ▶ Proliferative und protektive Zell-Effekte

Isenberg JS, Ridnour LA, Perruccio EM, Espey MG, Wink DA, Roberts DD. Thrombospondin-1 inhibits endothelial cell responses to nitric oxide in a cGMP-dependent manner. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:13141-13146. [PubMed: 16150726]

NO aktiviert Proteinkinase B

- ▶ Proteinkinase B
- ▶ in der vor allem englischsprachigen Literatur oftmals als **Akt** bezeichnet
- ▶ ist ein Enzym des PI3K/Akt-Signalweges, der zahlreiche Auswirkungen auf die Homöostase der Zelle hat
- ▶ Reguliert das Überleben, die Apoptose, die Proliferation und den Stoffwechsel der Zelle
- ▶ schützt die Zelle vor Apoptose

Chong ZZ, Li F, Maiese K. Activating Akt and the brain's resources to drive cellular survival and prevent inflammatory injury. *Histol Histopathol* 2005;20:299-315. [PubMed: 15578447]

Prueitt RL, Boersma BJ, Howe TM, Goodman JE, Thomas DD, Ying L, Pfiester CM, Yfantis HG, Cottrell JR, Lee DH, Remaley AT, Hofseth LJ, Wink DA, Ambs S. Inflammation and IGF-I activate the Akt pathway in breast cancer. *Int J Cancer* 2007;120:796-805. [PubMed: 17096325]

Pervin S, Singh R, Hernandez E, Wu G, Chaudhuri G. Nitric oxide in physiologic concentrations targets the translational machinery to increase the proliferation of human breast cancer cells: involvement of mammalian target of rapamycin/eIF4E pathway. *Cancer Res* 2007;67:289-299.

NO stabilisiert HIF-1 α

- ▶ Hypoxie-induzierter Faktor (HIF) ist ein Transkriptionsfaktor, der die Versorgung der Zelle mit Sauerstoff reguliert, indem er eine Balance zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung herstellt.
- ▶ Wirkt protektiv bei Gewebeverletzungen

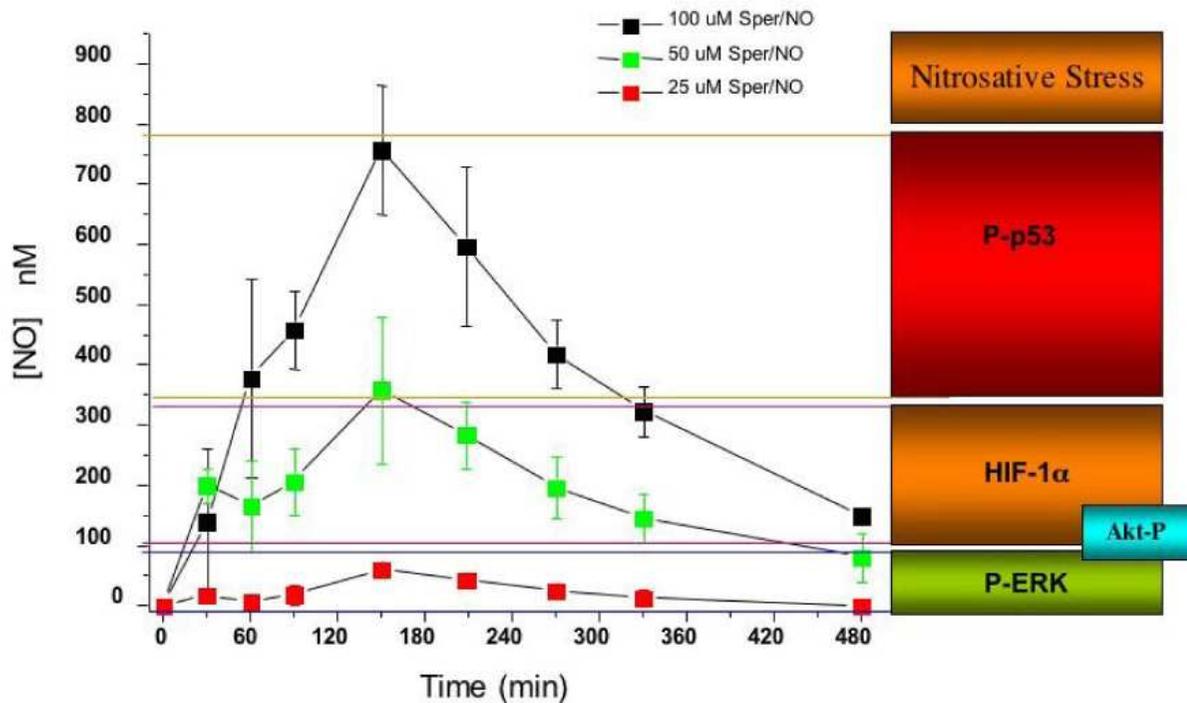
Brahimi-Horn MC, Pouyssegur J. Harnessing the hypoxia-inducible factor in cancer and ischemic disease. *Biochem Pharmacol* 2007;73:450-457. [PubMed: 17101119]

Paul SA, Simons JW, Mubjeesh NJ. HIF at the crossroads between ischemia and carcinogenesis. *J Cell Physiol* 2004;200:20-30. [PubMed: 15137054]

NO induziert p53-Phosphorylierung

- ▶ Tumorsupressorprotein p53 stellt die Zellteilung nur bei intaktem Erbgut sicher
- ▶ Tumorzellen weisen kein intaktes Erbgut auf
- ▶ zwei Hauptwirkungen:
 - ▶ Zellzyklus-Arrest (Zytostase)
 - ▶ bei irreparablen Schäden Einleitung der Apoptose.

Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. Nat Rev Cancer 2003;3:276-285.
[PubMed: 12671666]



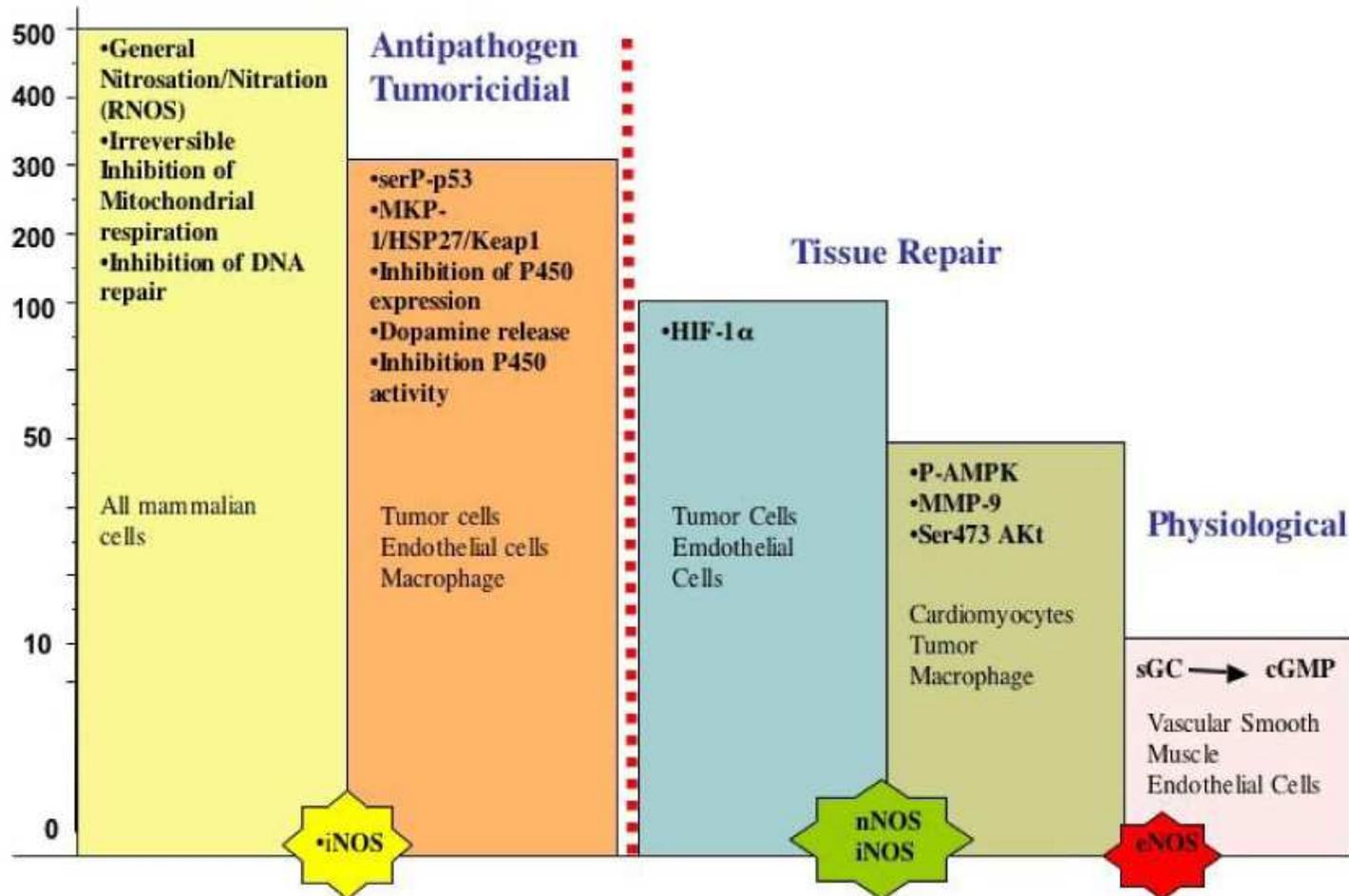
Extracellular-signal Regulated Kinasen (ERK), werden durch verschiedene extrazelluläre Signale aktiviert (NO) und regulieren ihrerseits zelluläre Prozesse, wie z. B. die Proliferation und die Zelldifferenzierung

Thomas DD, Espey MG, Ridnour LA, Hofseth LJ, Mancardi D, Harris CC, Wink DA. Hypoxic inducible factor 1 alpha, extracellular signal-regulated kinase, and p53 are regulated by distinct threshold concentrations of nitric oxide. Proc Natl Acad Sci U S A

2004;101:8894-8899. [PubMed:15178764]

NO-Konzentration und Zellsignale

NO Concentration Strata for Cell Signaling

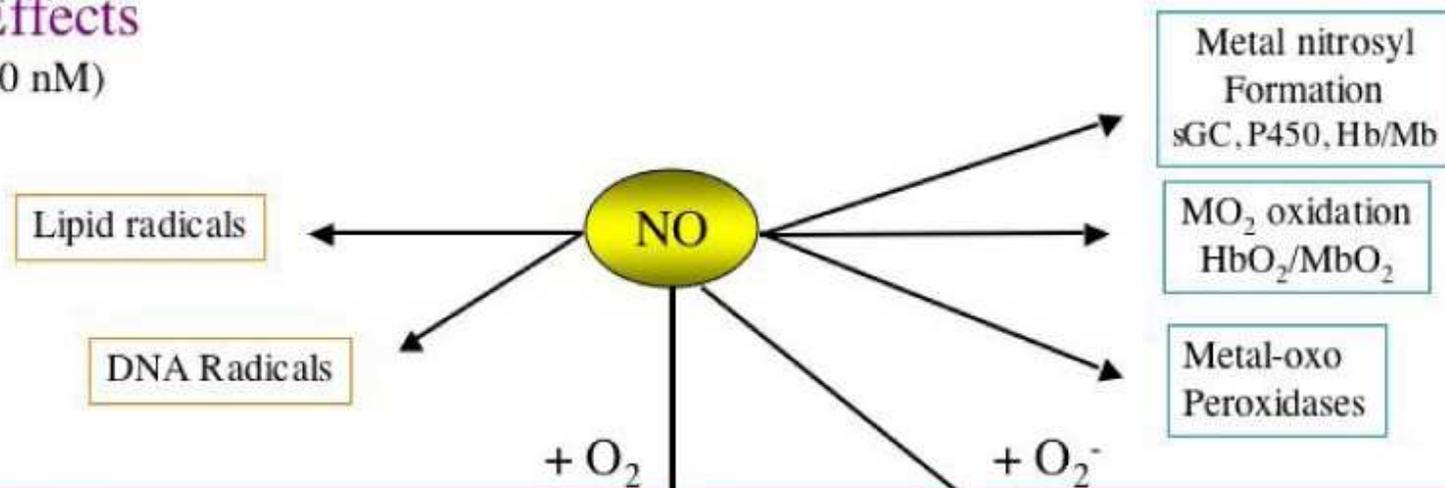


Thomas, D.D. et al: The Chemical Biology of Nitric Oxide. Implications in Cellular Signaling; *Free Radic Biol Med.* 2008 July 1; 45(1): 18-31

NO – direkte und indirekte Effekte

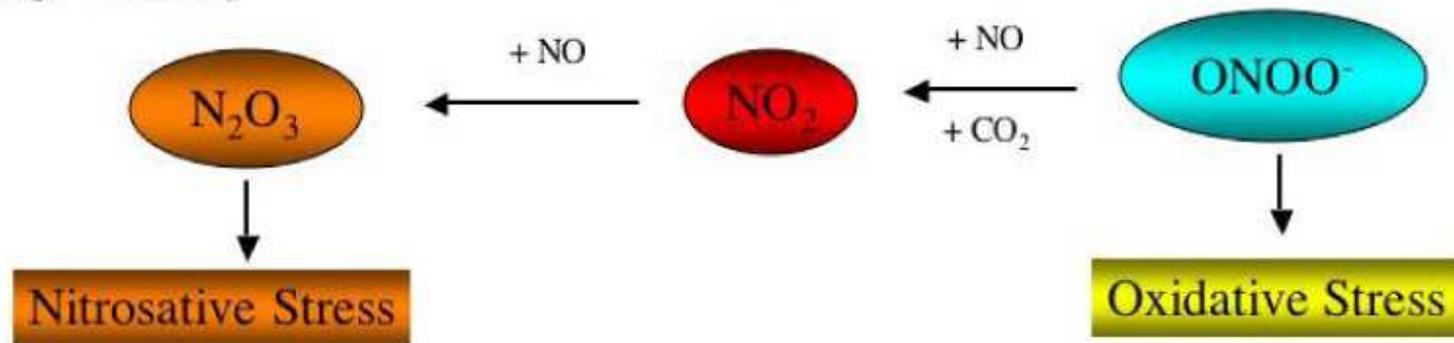
Direct Effects

([NO] < 200 nM)



Indirect Effects

([NO] > 400 nM)

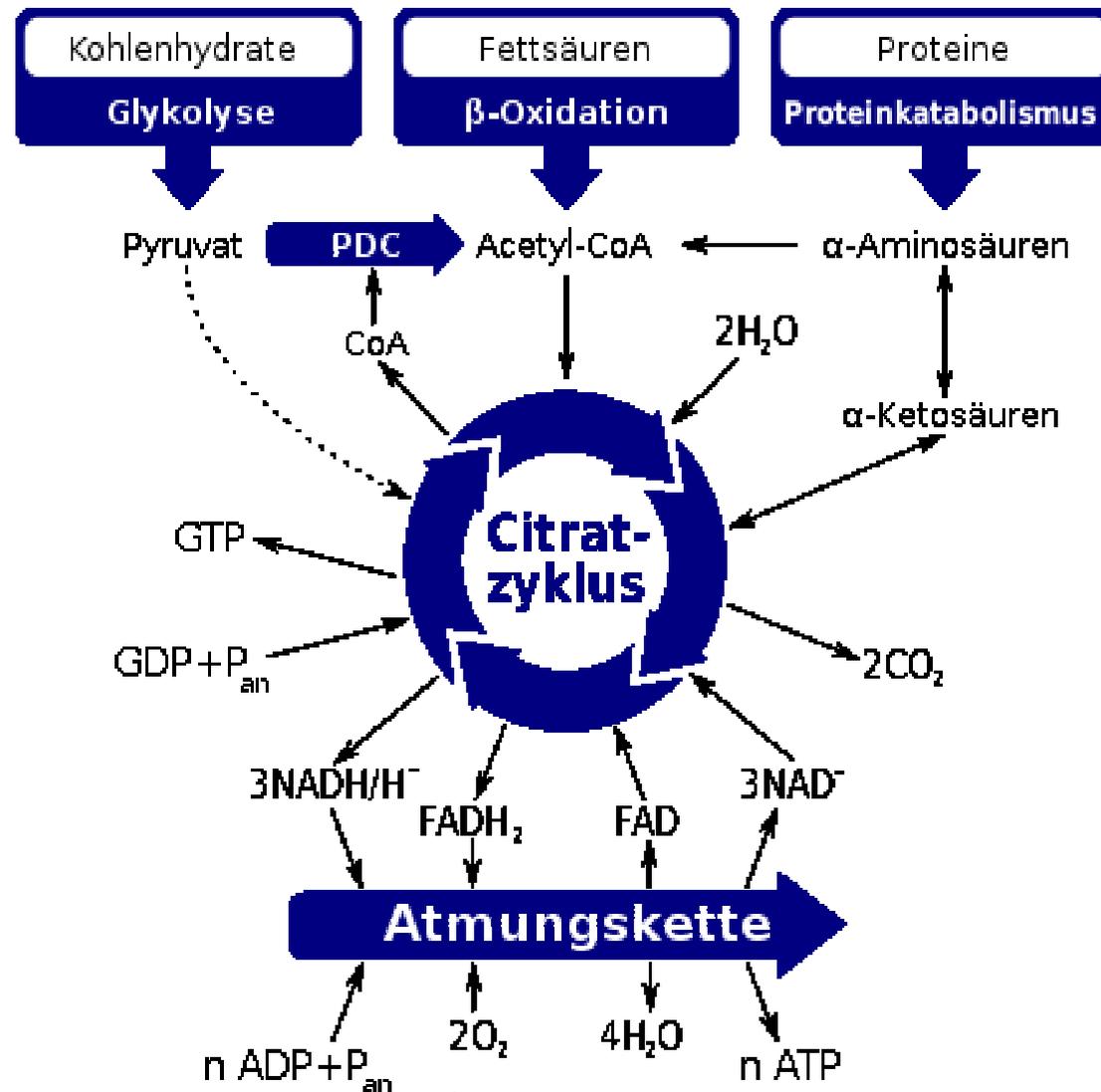


Nitrosativer Stress / Oxidativer Stress

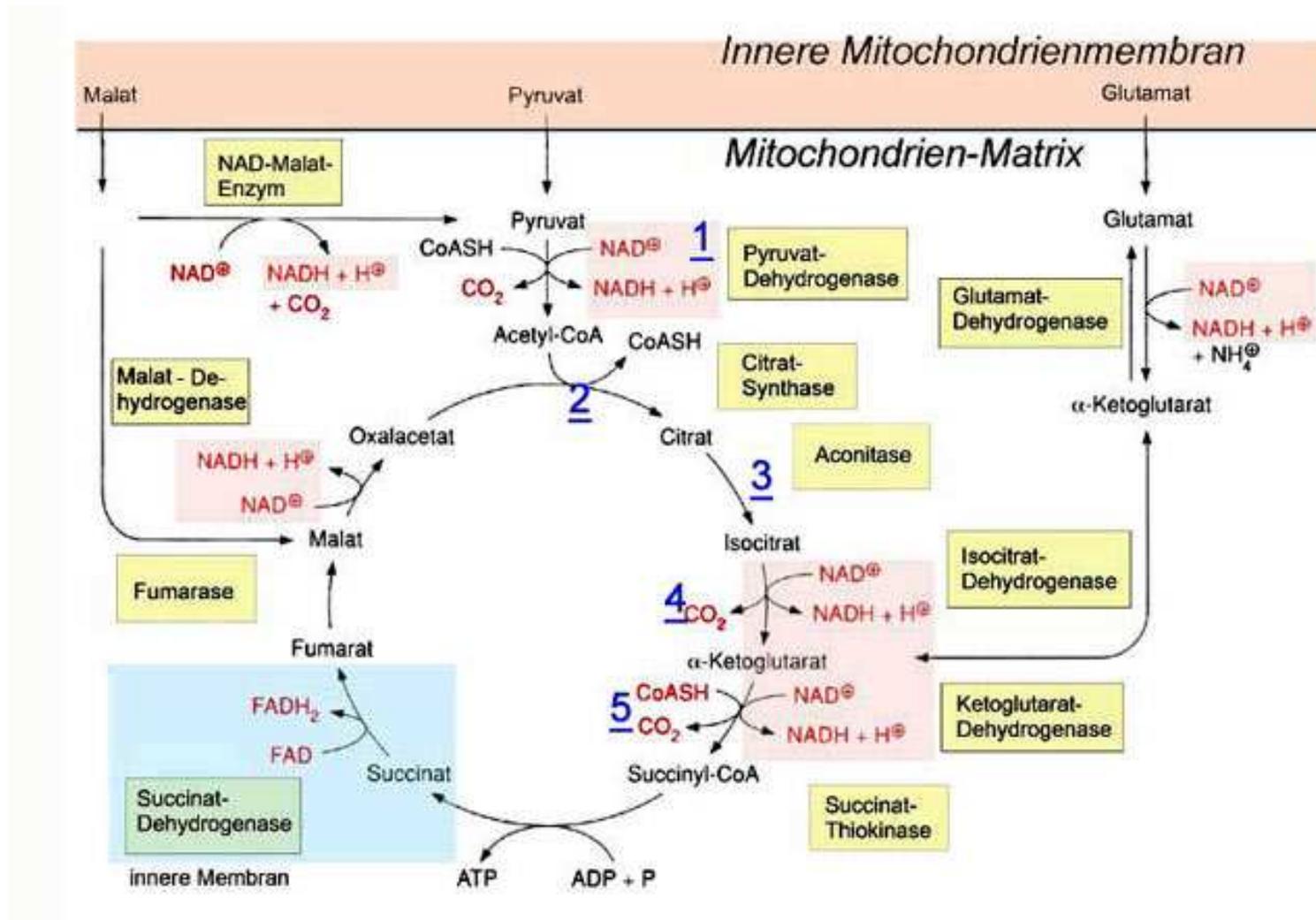
- ▶ 98% des eingeatmeten Sauerstoffs werden am Ende der Atmungskette in H_2O gebunden (Verbrennung)
- ▶ 2% des O_2 bleiben als freie Radikale im Cytosol
- ▶ NO verbindet sich mit O_2 zu Peroxinitrit
- ▶ Dieses kann ein Sauerstoffradikal abgeben (OxStress)
- ▶ NO hat die Eigenschaft, sich an Eisen-, besonders an FeS-haltige Enzyme zu binden und diese zu blockieren

Knott, Andrew B. and Ella Bossy-Wetzel: Nitric Oxide in Health and Disease of the Nervous System, ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING Volume 11, Number 3, 2009 ©Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/ars.2008.2234

Zitratzyklus – potente Power



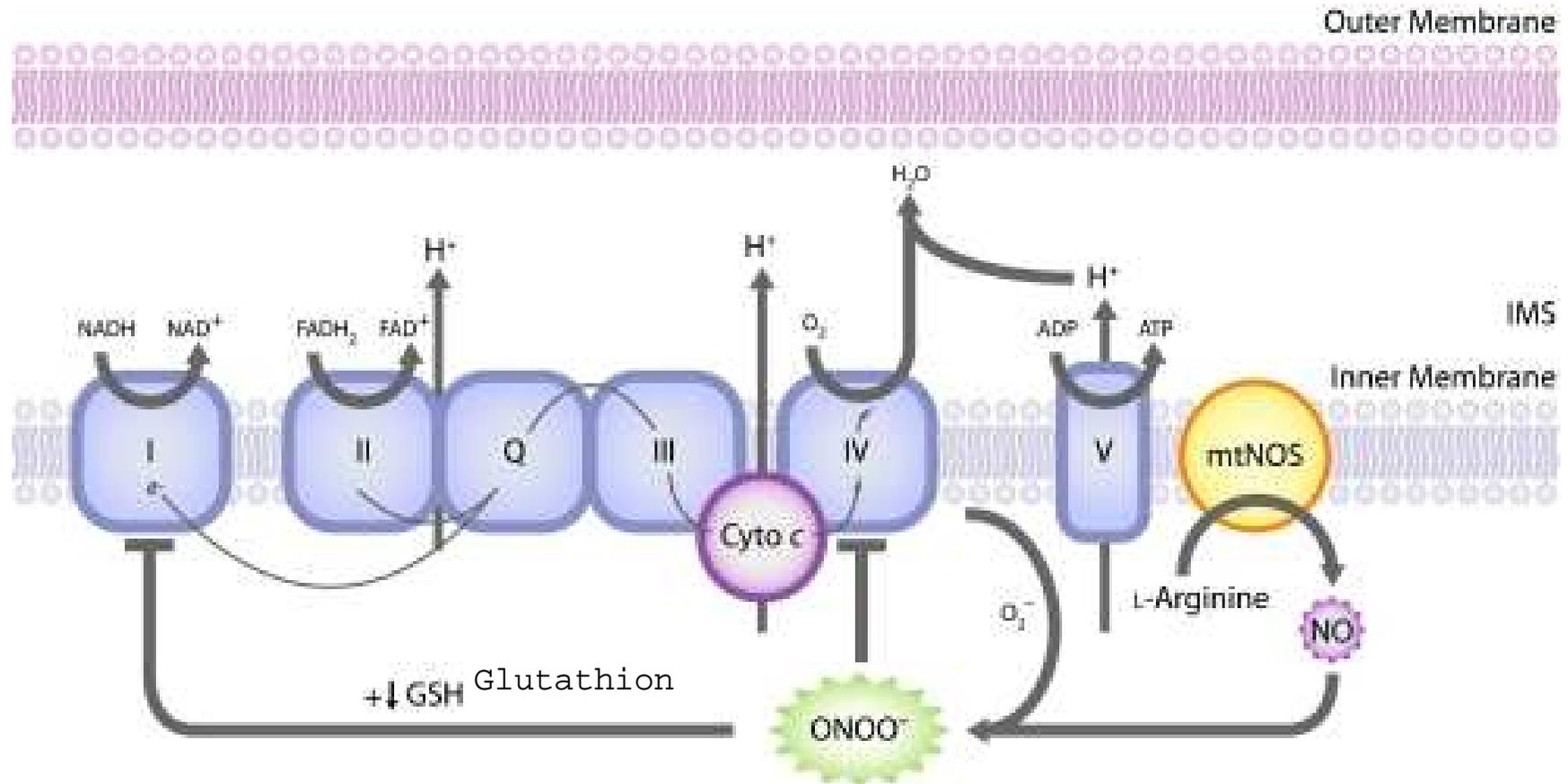
Zitratzyklus-Hemmung der Aconitase



Nitrosativer Stress – Mangel an NADH

- ▶ Hemmt die FeS-haltige Aconitase im Zitronensäurezyklus
- ▶ Isocitrat kann nicht in Citrat umgewandelt werden
- ▶ Es wird nicht genügend NADH bereitgestellt

Oxidativer Stress – Mangel an ATP



Knott, Andrew B. and Ella Bossy-Wetzel: Nitric Oxide in Health and Disease of the Nervous System, ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING Volume 11, Number 3, 2009 ©Mary Ann Liebert, Inc. DOI:

Nitrosativer Stress und die Folgen

- ▶ Hemmung der FeS-haltigen Enzyme der mitochondrialen Atmungskette in den Komplexen 1 und 2
- ▶ Verminderung der ATP-Bildung
- ▶ Hemmung der FeS-haltigen Leber-7 α -Hydroxylase, die die Umwandlung von Cholesterin in Gallensäuren bewerkstelligt.
- ▶ Cholesterinanstieg, diätresistent

Nitrosativer Stress und die Folgen

- ▶ Da in den Mitochondrien Zellatmung (ATP-Synthese), Zitronensäurezyklus und Fettsäureoxidation ablaufen, entwickeln sich Stoffwechseldefizite, die sich vor allem in einem **chronischen Energiedefizit** äußern.
- ▶ Dieses macht sich besonders in den energiebedürftigen Organen wie **zentralem Nervensystem, Herz und Muskulatur** bemerkbar.
- ▶ Betroffene sind leichter erschöpfbar, brauchen längere Erholungspausen, **Konzentrationsleistungen sind nur noch in eingeschränkter Zeit möglich**. Ausdauerleistungen sind kaum noch möglich.

Störung der Energiebilanz

- ▶ Das Energiedefizit verursacht ein ständiges Hungergefühl und zwingt Betroffene zu essen (häufige Folge Übergewicht)
- ▶ Energieträger aus Kohlenhydraten können nicht verwertet werden. Sie blockieren zusätzlich die Energieerzeugung (Pyruvatdehydrogenase-Defizit in den Mitochondrien), so dass durch Aufnahme von Kohlenhydraten das Energiedefizit nicht korrigiert, sondern verstärkt wird.
- ▶ Eiweiße und Fettsäuren können energetisch besser verwertet werden, da sie über Acetylcoenzym A in den Zitronensäurezyklus eingeschleust werden können.

NO in dicken Kindern erhöht

Atherosclerosis, 2011 Jan 19. [Epub ahead of print]

Nitric oxide production is increased in severely obese children and related to markers of oxidative stress and inflammation.

Codoñer-Franch P, Tavárez-Alonso S, Murria-Estal R, Megias-Vericat J, Tortajada-Girbés M, Alonso-Iglesias E.

Department of Pediatrics, Dr. Peset University Hospital, Avda Gaspar Aguilar 90, 46017 Valencia, Spain; Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, University of Valencia, Avda Blasco Ibañez 15, 46010 Valencia, Spain.

Abstract

OBJECTIVE: Nitric oxide (NO) is the major endothelium-derived relaxing factor. The aim of the present study was to evaluate NO synthesis and metabolism in severely obese children with different degrees of metabolic risk and to ascertain their relation with the parameters of oxidative stress and inflammation.

METHODS: The study involved 60 obese children evaluated with respect to metabolic risk factors (MRFs) (32 < 4 MRFs and 28 ≥ 4 MRFs) and 50 normal weight children between 7 and 14 years of age. Nutritional status was assessed by clinical and anthropometric examination. MRFs (serum lipid profile, insulin resistance indexes, blood pressure) in addition to uric acid, homocysteine, leptin, and inflammatory markers were measured. Plasma nitrite, nitrate and nitrotyrosine concentrations, and urinary nitrate were determined as markers of NO production and nitrosative stress. Malondialdehyde, 8-isoprostane F(2α), and advanced oxidation protein products were analyzed in plasma to assess oxidative stress.

RESULTS: Compared with healthy controls, the obese children had significantly increased concentrations of markers of NO synthesis and nitrosative and oxidative stress that were correlated with each another. Increased NO production in obese children was associated with MRFs; plasma nitrate to waist circumference ($r=0.388$, $p=0.003$), uric acid ($r=0.404$, $p<0.001$), and tumor necrosis factor α ($r=0.302$, $p=0.021$), and plasma nitrite to triglycerides ($r=0.432$, $p<0.001$).

CONCLUSION: NO synthesis and nitrosative stress are increased in severely obese children and correlated with anthropometric parameters indicative of abdominal obesity, oxidative stress and inflammatory markers.

Durch NO angreifbare Enzyme

- ▶ Ferrochelatase - Störung der Hämsynthese (Porphyrinopathien)
- ▶ Myeloperoxidase - Infektanfälligkeit
- ▶ SD-Peroxidase - Schilddrüsenfunktionsstörungen
- ▶ CYP 450 Enzyme - Entgiftungsstörungen (Phase I)
- ▶ Leber-7 α -Hydroxylase - Hypercholesterinämie

Espey MG, Miranda KM, Pluta RM, Wink DA. Nitrosative capacity of macrophages is dependent on nitric-oxide synthase induction signals. J. Biol. Chem 2000;275:11341-11347. [PubMed: 10753947]

Labordiagnostik

1. Oxidativer Stress

- ▶ Direkte Messung in der Praxis nicht möglich
- ▶ Indirekte Messung von
 - ▶ 8-Epi-Prostaglandin $F_{2\alpha}$
 - ▶ oxidiertes LDL
 - ▶ 3-Nitrotyrosin

2. Nitrosativer Stress

- ▶ Citrullin im 2. Morgenurin (NW < 100 $\mu\text{mol/g}$ Crea)
- ▶ Nitrotyrosin (NW < 10 nmol/l)
- ▶ Laktat-Pyruvat-Verhältnis (NW < 20:1)

3. Homocystein

Schütz, B. , Private Mitteilung, Biovis Diagnostik, Limburg, 2011

Therapie: Paläolithische Ernährung

Gröber : Orthomolekulare Medizin, 2008

	Paläolithische Ernährung – „Homo orthomoleularis“	Moderne Ernährung (USA, Europa)
Protein	37 En%	10–20 En%
Fett	22 En%	>35 bis >40 En%
Kohlenhydrate	41 En%	40–55 En%
Cholesterin	480 mg/d	300 bis 600 mg/d
P:S*	1,4	0,4
PUFA (Ω -6: Ω -3)	4:1 bis 1:1	bis 50:1 (extrem hoch)
Ballaststoffe	104 g/d	10–20 g/d
Zucker	10–20 g/d	60–100 g/d
Mikronährstoffe:		
Vitamine mg/d:		
Vitamin C	604 mg	77–109 mg
Vitamin B ₁	3,91 mg	1–1,75 mg
Riboflavin	6,49 mg	1,3–2,1 mg
Folsäure	0,36 mg	0,15–0,2 mg
Vitamin A	2,87 mg (9570 I.E.)	1,17–1,43 mg (3900–4763 I.E.)
Vitamin E	32,8 mg	7–10 mg
Carotinoide	5,56 mg	2–2,5 mg
Mineralstoffe mg/d:		
Calcium	1956 mg	750 mg
Kalium	10 500 mg	2500 mg
Natrium	768 mg	4000 mg (ca. 10 g Kochsalz)
Eisen	87,4 mg	10–11 mg
Zink	43,4 mg	10–15 mg

Die von Eaton und Konner gemachten Angaben zur paläolithischen Ernährung basieren auf einer durchschnittlichen täglichen Zufuhr von 1697 g Gemüse/Obst und 913 g Fleisch (Mittelwerte aus 236 pflanzlichen Nahrungsmitteln und 85 Tierarten), entsprechend einer Energieaufnahme von 3000 kcal pro Tag.

* Verhältnis mehrfach (P) ungesättigter Fettsäuren zu gesättigten (S) Fettsäuren.

Mangel im Überfluss

- ▶ Einfache KH↑ (60-100 g/die)
- ▶ Fett↑ (35-40% der Gesamtenergiezufuhr)
 - ▶ Gesättigte Fettsäuren↑
 - ▶ PUVA↓
- ▶ Ballaststoffe↓ (10-20 g/die)
- ▶ Natrium↑ (4g/die = 10g NaCl)
- ▶ Essentielle Mikronährstoffe↓
- ▶ Körperliche Aktivität ↓

Therapie des nitrosativen Stresses

- ▶ Reduktion der NO- Produktion
 - ▶ Vitamin B12
 - ▶ Antioxidantien (GSH, Vitamin C u.a.)
 - ▶ Probiotika (zur Immunmodulation iNOS↓)
- ▶ Cofaktoren der mitochondrialen Energiegewinnung (Atmungskette)
 - ▶ Vitamin B2, Vitamin B3 (Niacin), Vitamin B12,
 - ▶ Vitamin H (Biotin),
 - ▶ Coenzym Q10,
 - ▶ Carnitin
 - ▶ Alpha-Liponsäure
- ▶ Aktivatoren der Atmungskette:
 - ▶ Curcumin
- ▶ Ausdauersport

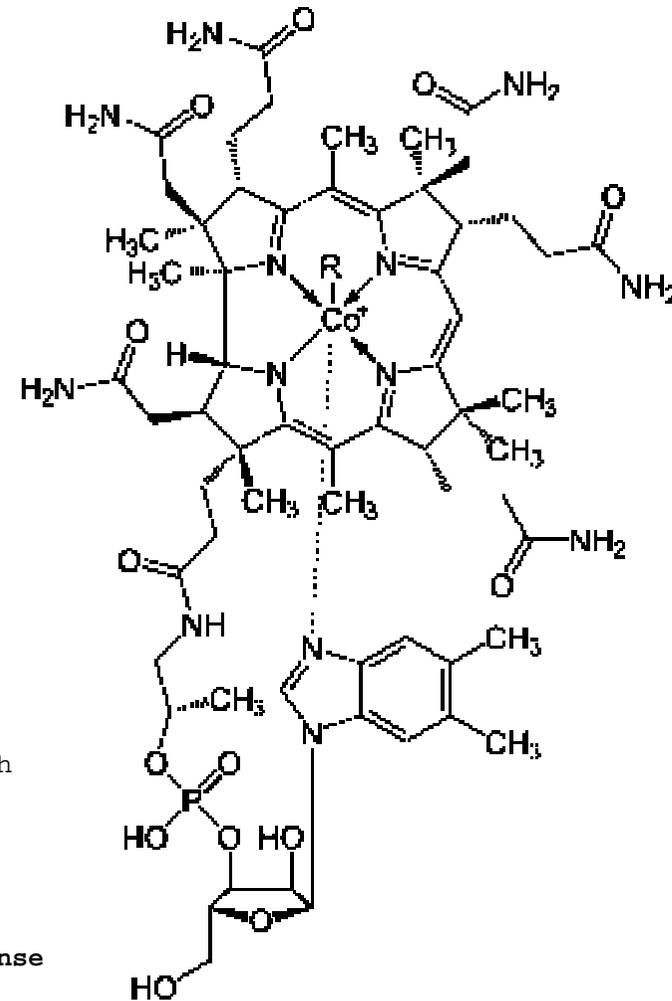
Gröber, Uwe; Orthomolekulare Medizin, 3. Auflage, WVG mbH Stuttgart, 2008

Vitamin B12 - Physiologische Wirkungen

- ▶ Aufbau von Adrenalin
- ▶ Umlagerung von Methylmaleonyl-CoA zu Succinyl-CoA
- ▶ Einschleusung von C3-Körpern in den Zitronensäurezyklus unter Umgehung von Zitronensäure / Isozitronensäure
- ▶ Energiegewinnung aus Proteinen bei Zerstörung der Aconitase durch nitrosativen Stress.

Vitamin B12 Pharmakologische Wirkungen

- ▶ Abbau von Stickoxiden inklusive Peroxynitrit und Zyaniden (OH-B12)
- ▶ Hemmung der iNOS(OH-B12)
- ▶ Immunmodulation (IL10 -Anstieg, trotzdem NK-Aktivität)

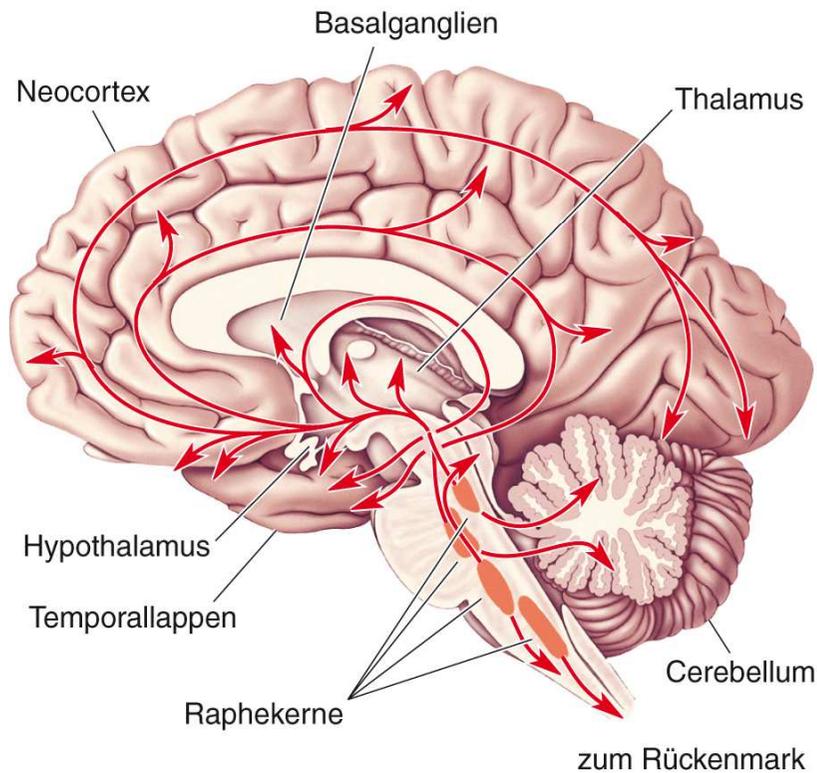


Weinberg JB, Chen Y, Jiang N, Beasley BE, Salerno JC, Ghosh DK. **Inhibition of nitric oxide synthase by cobalamins and cobinamides.** J Nutr Environ Med. 2007 Sep;16(3-4):212-226. Epub 2008 Jan 10. PMID: 19328848

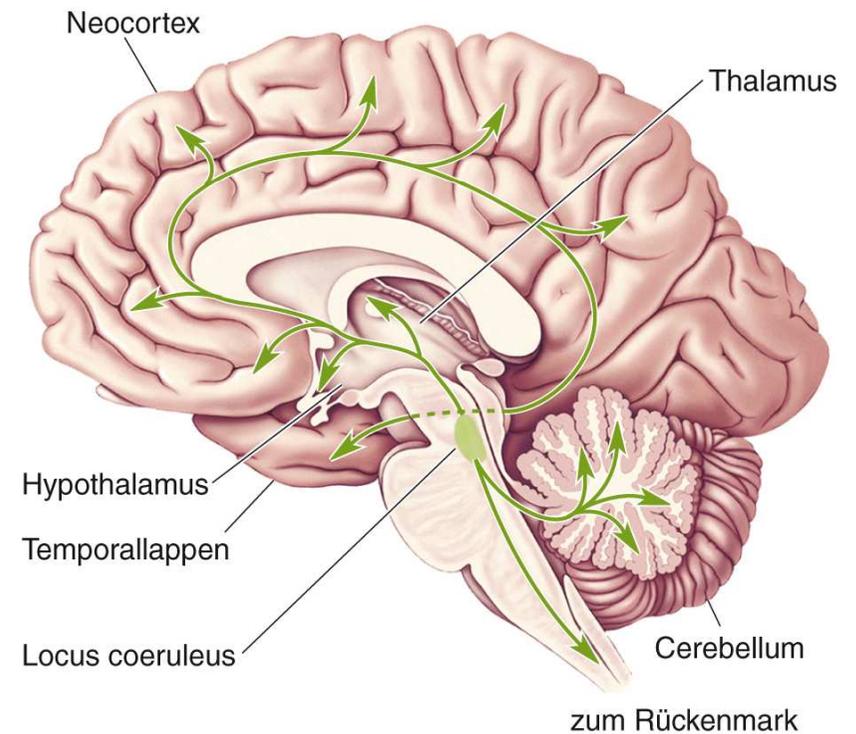
Wheatley C. **A scarlet pimpernel for the resolution of inflammation? The role of supra-therapeutic doses of cobalamin, in the treatment of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, severe sepsis, and septic or traumatic shock.** Med Hypotheses. 2006;67(1):124-42. Epub 2006 Mar 20. PMID: 16545917

Diffuse modulatorische Systeme

serotonerges System

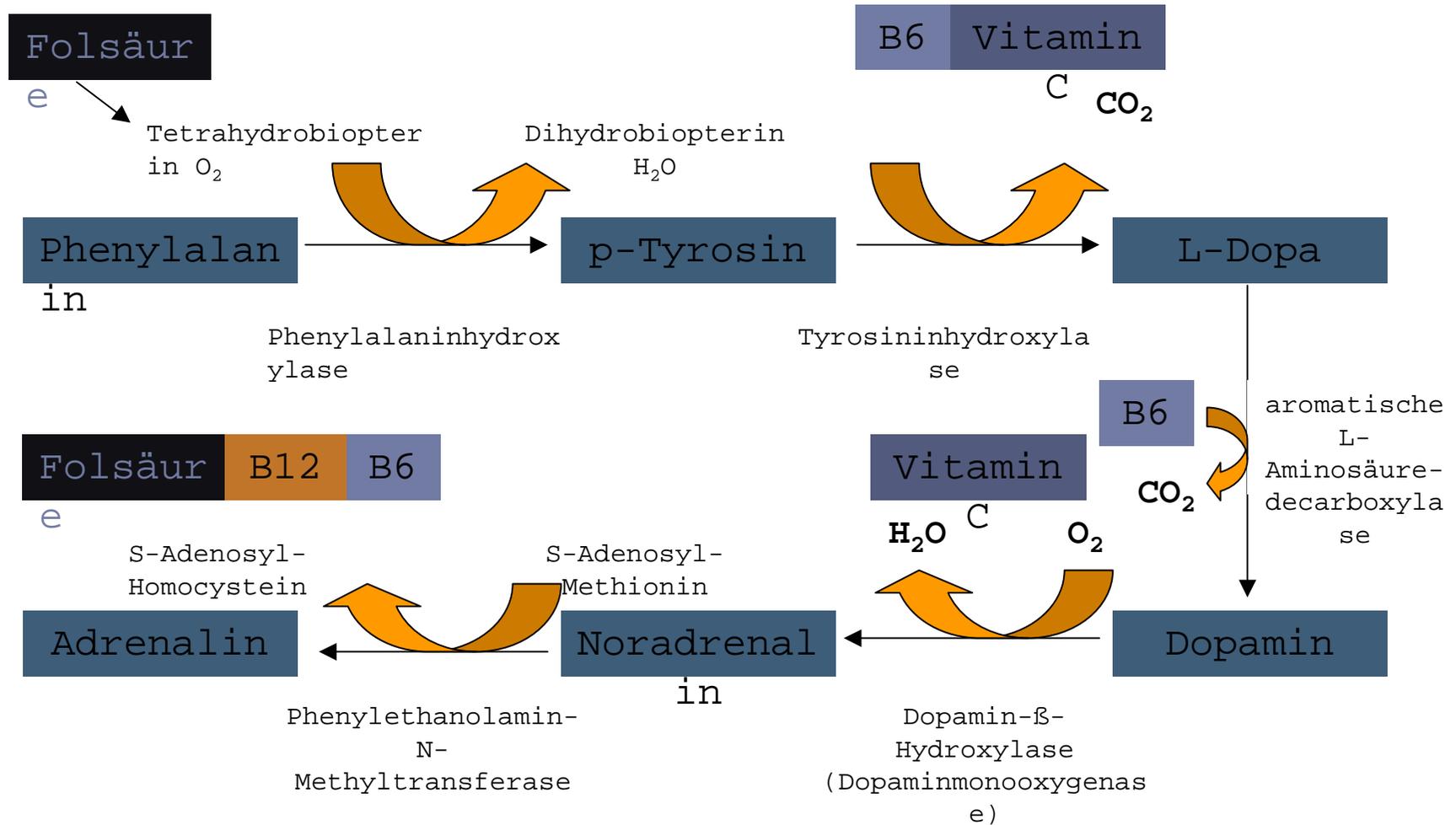


noradrenerges System

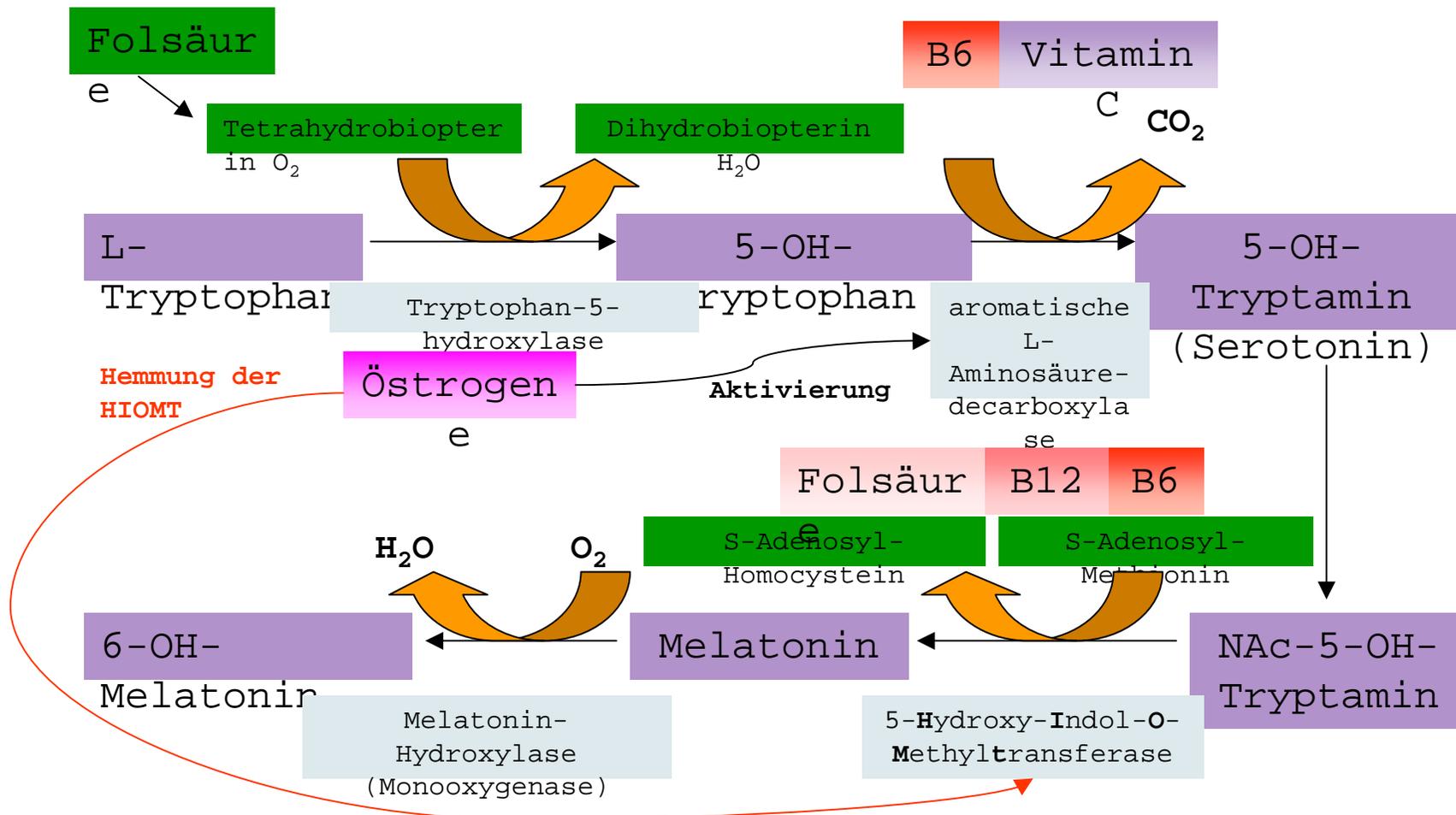


Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften*, 3. Aufl.
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

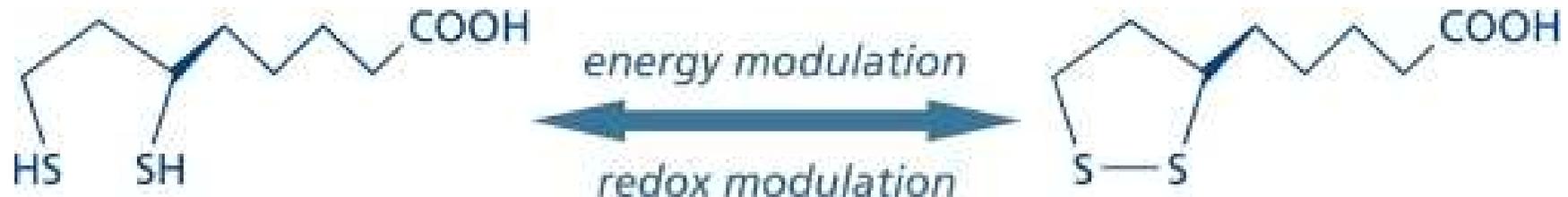
Dopaminerge Transmission



Serotonerge Transmission



Alpha-Liponsäure



- ▶ Bildet mit der reduzierten Form Dihydroliponsäure ein Redoxsystem
- ▶ Ist an der Decarboxylierung von Pyruvat und der Bildung von Acetyl-CoA beteiligt
- ▶ Starkes Antioxidans - regeneriert Glutathion, Vit C....

Packer L. , Cadenas E; Lipoic acid: energy metabolism and redox regulation of transcription and cell signaling J Clin Biochem Nutr. 2011 January; 48(1): 26-32. PMID: PMC3022059

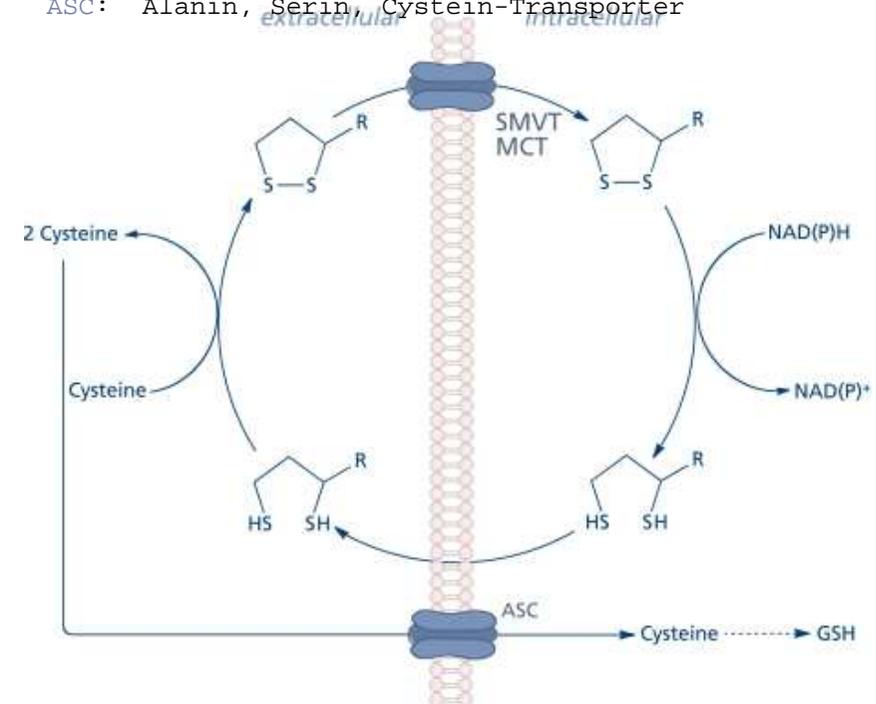
Alpha-Liponsäure moduliert

- ▶ Zellproliferation
- ▶ Apoptose
- ▶ Zelladhäsionsmoleküle
- ▶ proinflammatorische Signalwege

SMVT: natriumabhängiger Multivitamintransporter
Einschleusung von Pantothenat, Biotin und Lipoat

MCT: MoTransporter, einer Klasse von
Aufnahmesystemen für Monocarbonsäuren in
eukaryotischen Zellennocarboxylate

ASC: Alanin, Serin, Cystein-Transporter



Entnommen aus:

Packer L. , Cadenas E; Lipoic acid: energy metabolism and redox regulation of transcription and cell signaling J Clin Biochem Nutr. 2011 January; 48(1): 26-32. PMID: 2122059

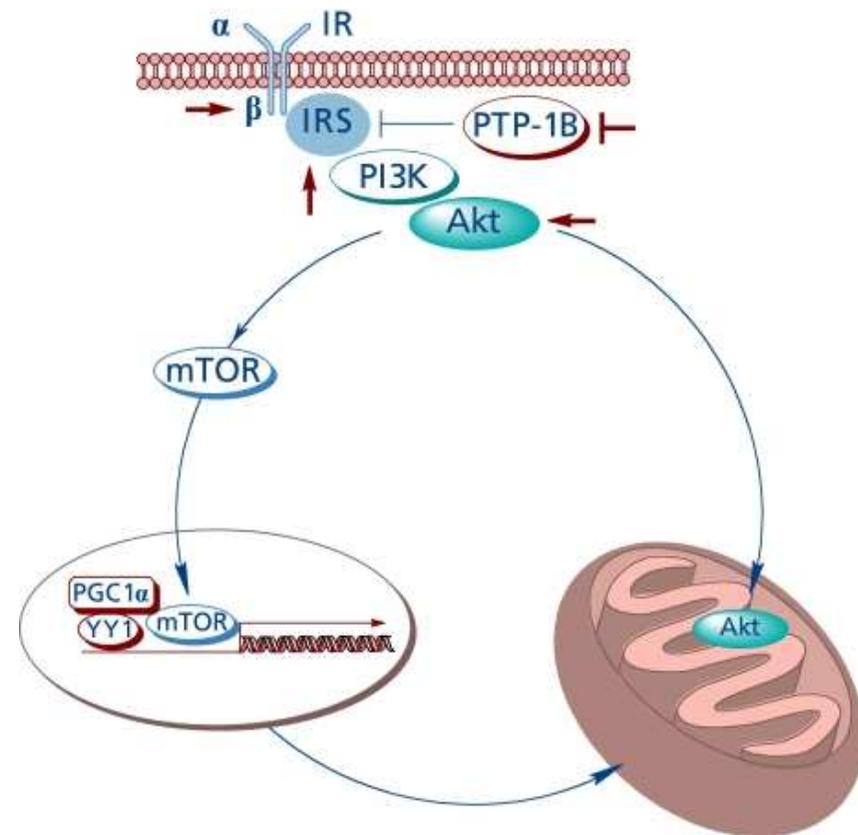
Alpha-Liponsäure

- ▶ wirkt insulinähnlich
- ▶ Stimuliert die Mitochondrienfunktion
- ▶ Aktiviert Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex
- ▶ Verbindet Glykolyse mit Zitronensäurezyklus
- ▶ Energiegewinnung

Entnommen aus:

Packer L. , Cadenas E; Lipoic acid: energy metabolism and redox regulation of transcription and cell signaling J Clin Biochem Nutr. 2011 January; 48(1): 26-32. PMID: PMC3022059

mTOR: mammalian Target of Rapamycin
Akt: Proteinkinase B



Therapeutische Optionen

Effects of alpha-lipoic Acid on body weight in obese subjects.

Koh EH, Lee WJ, Lee SA, Kim EH, Cho EH, Jeong E, Kim DW, Kim MS, Park JY, Park KG, Lee HJ, Lee IK, Lim S, Jang HC, Lee KH, Lee KU.

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Republic of Korea.

Abstract

PURPOSE: alpha-lipoic acid is an essential cofactor for mitochondrial respiratory enzymes that improves mitochondrial function. We previously reported that alpha-lipoic acid markedly reduced body weight gain in rodents. The purpose of this study was to determine whether alpha-lipoic acid reduces body weight in obese human subjects.

METHODS: in this randomized, double-blind, placebo-controlled, 20-week trial, 360 obese individuals (body mass index [BMI] ≥ 30 kg/m² or BMI 27-30 kg/m² plus hypertension, diabetes mellitus, or hypercholesterolemia) were randomized to alpha-lipoic acid 1200 or 1800 mg/d or placebo. The primary end point was body weight change from baseline to end point.

RESULTS: the 1800 mg alpha-lipoic acid group lost significantly more weight than the placebo group (2.1%; 95% confidence interval, 1.4-2.8; $P < .05$). Urticaria and itching sensation were the most common adverse events in the alpha-lipoic acid groups, but these were generally mild and transient.

CONCLUSION: alpha-lipoic acid 1800 mg/d led to a modest weight loss in obese subjects. Alpha-lipoic acid may be considered as adjunctive therapy for obesity.

Am J Med. 2011 Jan;124(1):85.e1-8.

PMID: 21187189 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Bewegung stoppt Demenz

1. Dolomiten Marathon Brixen 42,195 km, 1887 Höhenmeter



Framingham Study Shows Physical Activity Lowers Risk of Dementia, Especially in Men

Zusammenfassung

- ▶ Orthomolekulare Medizin ist angewandte Grundlagenforschung
- ▶ Biologische Systeme sind redundant und diversitär angelegt
- ▶ Biologische Effekte sind vom Zusammenspiel vieler Kofaktoren abhängig
- ▶ Die Betrachtung einzelner Effekte erlaubt keine Beurteilung
- ▶ Das macht die Anwendung evidenzbasierter Kriterien, wie sie zur Beurteilung xenobiotischer Effekte herangezogen werden unmöglich

Zusammenfassung

- ▶ Am Beispiel des nitrosativen resp. oxidativen Stresses kann die Janus-Natur biologischer Regelkreise demonstriert werden
- ▶ Nitrosativer und oxidativer Stress können führen zu
 - ▶ Adynamie
 - ▶ Adipositas
 - ▶ Mitochondrienschädigung
 - ▶ Metabolischem Syndrom
- ▶ Vitamin B12 und Alpha-Liponsäure erschließen als evolutions-basierte und anerkannte Substanzen präventivmedizinische und therapeutische Optionen

Nicht 2, gleich 4 Engel...



...in den Spuren ...auf dem Pilgerpfad...



...zur Wahrheit.

