

Das American Journal of Clinical Nutrition  
(Amerikanische Zeitschrift für klinische Ernährung)  
Band 108, Heft 2, August 2018, Seiten 371-380



ELSEVIER



## Eine höhere Spermidinaufnahme ist mit einer geringeren Sterblichkeit verbunden: eine prospektive bevölkerungsbasierte Studie

Autorenlinks öffnen das

Overlay-Bedienfeld Kiechl Stefan <sup>1</sup>, Pechlaner Raimund <sup>1 3</sup>, Willeit Peter <sup>1 3 4</sup>, Notdurfter Marlene <sup>5</sup>, Paulweber Bernhard <sup>6</sup>, Willeit Karin <sup>1</sup>, Werner Philipp <sup>7</sup>, Ruckstuhl Christoph <sup>8 9</sup>, Iglseder Bernhard <sup>6</sup>, Weger Siegfried <sup>5</sup>, Mairhofer Barbara <sup>5</sup>, Gartner Markus <sup>5</sup>, Kedenko Ludmilla <sup>6</sup>, Chmelikova Monika <sup>10</sup>, Stekovic Slaven <sup>8 9</sup>, Stuppner Hermann <sup>11 12</sup>, Oberhollenzer Friedrich <sup>5</sup>, Kroemer Guido <sup>13 14 15 16 17 18</sup>, Mayr Manuel <sup>3</sup>, Eisenberg Tobias <sup>8 9</sup>...  
Willeit Johann <sup>1</sup>

Mehr anzeigen

Zu Mendeley hinzufügen

Freigeben

Zitieren

<https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy102> Rechte und Inhalte erhalten

Unter einem Elsevier [Benutzerlizenz](#)

[Archiv öffnen](#)

### ABSTRAKT

Hintergrund

Die Verabreichung von Spermidin ist in mehreren Tiermodellen mit einem erhöhten Überleben verbunden.

## Objektiv

Das Ziel dieser Studie war es, den möglichen Zusammenhang zwischen dem Spermidin Gehalt in der Ernährung und der Mortalität beim Menschen zu testen.

## Entwurf

Diese prospektive gemeindebasierte Kohortenstudie umfasste 829 Teilnehmer im Alter von 45 bis 84 Jahren, von denen 49,9 % männlich waren. Die Ernährung wurde in den Jahren 2000, 1995, 2000 und 2005 durch wiederholte, von Ernährungsberatern durchgeführte validierte Fragebögen zur Häufigkeit von Lebensmitteln (2010 Bewertungen) bewertet. Während der Nachbeobachtung zwischen 1995 und 2015 traten 341 Todesfälle auf.

## Befund

Die Gesamtmortalität (Todesfälle pro 1000 Personenjahre) sank über Drittel der steigenden Spermidinaufnahme von 40,5 (95%-KI: 36,1; 44,7) auf 23,7 (95%-KI: 20,0, 27,0) und 15,1 (95%-KI: 12,6; 17,8), was einer alters-, geschlechts- und kalorienaufnahmebereinigten kumulativen 20-Jahres-Mortalitätsinzidenz von 0,48 (95%-KI: 0,45; 0,51), 0,41 (95%-KI: 0,38; 0,45) entspricht. bzw. 0,38 (95%-KI: 0,34; 0,41). Die alters-, geschlechts- und kalorienverhältnissbereinigte HR für den Gesamttod pro 1-SD höherer Spermidinaufnahme betrug 0,74 (95% KI: 0,66; 0,83;  $P < 0,001$ ). Eine weitere Anpassung an Lebensstilfaktoren, etablierte Prädiktoren der Mortalität und andere Ernährungsmerkmale ergab eine HR von 0,76 (95%-KI: 0,67; 0,86;  $P < 0,001$ ). Die Assoziation war in den Untergruppen konsistent, robust gegen nicht gemessene Verzerrungen und wurde in der Studie des Salzburger Atherosklerose-Präventionsprogramms bei Probanden mit hohem individuellem Risiko (SAPHIR) unabhängig validiert (alters-, geschlechts- und kalorienverhältnissbereinigte HR pro 1-SD höhere Spermidinaufnahme: 0,71; 95%-KI: 0,53, 0,95;  $P = 0,019$ ). Der Unterschied im Mortalitätsrisiko zwischen dem oberen und dem unteren Drittel der Spermidinaufnahme war ähnlich wie bei einem 5,7-jährigen (95%-KI: 3,6, 8,1 Jahre) jüngeren Alters.

## Schlüsse

Unsere Ergebnisse unterstützen epidemiologisch das Konzept, dass eine Ernährung, die reich an Spermidin ist, mit einem erhöhten Überleben beim Menschen verbunden ist. Diese Studie wurde bei [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) als NCT03378843 registriert.

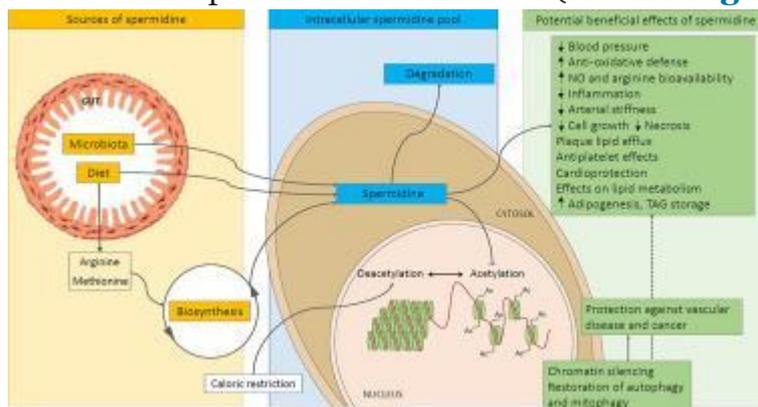
- Vorheriger Artikel in der Ausgabe
- Nächster Artikel in der Ausgabe

## Schlüsselwörter

Polyamine  
Spermidin  
Lebensspanne  
Krebs  
Gefäßerkrankungen

## EINLEITUNG

Spermidin ist das am häufigsten vorkommende Polyamin in den meisten verschiedenen menschlichen Geweben, wobei die intrazellulären Spermidinkonzentrationen während des natürlichen Verlaufs der organismischen Alterung abnehmen (1, 2, 3). Umgekehrt ist die Verabreichung von Spermidin mit einem erhöhten Überleben von Hefen, Würmern, Fliegen und menschlichen Immunzellen verbunden und reduziert die altersbedingte Mortalität bei Mäusen (**Supplemental Table 1**) (2, 3, 4, 5, 6, 7). Sehr hohe Spermidinkonzentrationen in der Spermienflüssigkeit können die Zellalterung verhindern und den Keimzelllinien ein langfristiges Überleben verleihen. Die Spermidinhomöostase wird durch die Nahrungsaufnahme, intestinale Quellen (Mikrobiota) (6), endogene Biosynthese, Abbau und aktive Transportsysteme zwischen Kompartimenten beeinflusst (**Abbildung 1**) (1, 2, 8).



1. [Download : Hochauflösendes Bild herunterladen \(352KB\)](#)
2. [Herunterladen : Bild in voller Größe herunterladen](#)

ABBILDUNG 1. Quellen von Spermidin, Spermidinstoffwechsel und mögliche lebensverlängernde Wirkungen von Spermidin beim Menschen.

Die Spermidinhomöostase unterliegt einer ausgeklügelten Regulierung, die die Nahrungsaufnahme, die Darmsynthese durch die Darmmikrobiota, die endogene Biosynthese, den Abbau und aktive Transportsysteme zwischen den Kompartimenten umfasst (1, 2, 6, 8). Sowohl Spermidin als auch Kalorienrestriktion führen zu einer Histon-Hypoacetylierung mit Chromatin-Silencing entweder durch Sirtuin-vermittelte Aktivierung von Histon-Deacetylasen (kalorische Restriktion) oder durch Hemmung der Histon-Acyltransferase (Spermidin) (5,9, 10, 11). Spermidin übt Autophagie-abhängige Anti-Aging-Eigenschaften sowohl auf zytosolischer als auch auf nukleärer Ebene aus. Es wurde gezeigt, dass Spermidin in den Fettstoffwechsel eingreift, schädliche Entzündungsprozesse unterdrückt, den Blutdruck senkt, Herzschutz verleiht und thrombozytenaggregationshemmende Wirkungen ausübt (4, 12, 13, 14, 15, 16). Ac, Acetyl; NEIN, Stickstoffmonoxid; TAG, Triacylglycerin.

Spermidin ist das Polyamin, das am leichtesten aus dem menschlichen Darm aufgenommen wird. Eine breite und vielfältige Palette von Lebensmitteln enthält hohe Mengen an Spermidin (17, 18), wie z. B. frischer grüner Pfeffer, Weizenkeime, Blumenkohl, Brokkoli, Pilze und eine Vielzahl von Käsesorten, während noch höhere Mengen in Sojaprodukten wie Natto, Shitake-Pilzen, Amaranthkörnern und Durian enthalten sind (19). In der aktuellen Studie analysierten wir den möglichen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Spermidin über die Nahrung und der Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung.

## METHODIK

## Studienteilnehmer

Bei der Bruneck-Studie handelt es sich um eine prospektive, populationsbasierte Kohortenstudie. Die Studienpopulation wurde 1990 als alters- und geschlechtsstratifizierte Zufallsstichprobe aller Einwohner von Bruneck (Provinz Bozen, Italien) im Alter von 40 bis 79 Jahren (125 Frauen und 125 Männer in jedem der fünften bis achten Lebensjahrzehnte;  $n = 1000$ ) und seit 5 wurden alle 1990 Jahre Neubewertungen angesetzt (20, 21, 22, 23, 24). Die Bevölkerung ist ausschließlich weiß und zeichnet sich durch ihre Teilnahme- und persönlichen Nachbeobachtungsraten  $>90\%$  (20, 21, 22, 23, 24) aus, was durch einen jährlichen Mobilitätsanteil der Bevölkerung von nur  $0,2\%$  erleichtert wird. Darüber hinaus lagen für alle Teilnehmer vollständige Krankenakten von Hausärzten und dem Krankenhaus Bruneck, dem einzigen Krankenhaus in der Region, zur Einsicht vor. Für diese Analyse definierten wir den Ausgangswert als das Jahr der ersten detaillierten Ernährungsbewertung (1995) mit 829 Frauen und Männern im Alter von 45 bis 84 Jahren mit einer Nachbeobachtungszeit von 20 Jahren (1995–2015; **Ergänzende Abbildung 1**). Das Studienprotokoll entsprach der Deklaration von Helsinki und wurde von den lokalen Ethikkommissionen (Bozen und Verona) genehmigt. Die Teilnehmer gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung ab und erhielten keine finanzielle Entschädigung. Die Charakteristika der Teilnehmer wurden anhand von Standardverfahren (20, 21, 22, 23, 24) bewertet, die im Online-Begleitmaterial (Seite 3) detailliert beschrieben sind.

Als prospektive Replikationskohorte diente die Studie "Salzburg Atherosclerosis Prevention Program in Subjects at High Individual Risk" (SAPHIR). Insgesamt wurden 1770 gesunde, nicht verwandte Teilnehmer (663 Frauen und 1107 Männer im Alter von 39 bis 67 Jahren) durch Gesundheitsvorsorgeprogramme in großen Unternehmen in und um Salzburg rekrutiert. Die Kohorte wurde in den Jahren 1999–2002 untersucht, mit einer Nachbeobachtung der Todesfälle bis September 2013 (mediane Nachbeobachtung: 12,8 Jahre) (25, 26). Der aktuelle Prozess wurde bei [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) als NCT03378843 registriert.

## Beurteilung der Ernährung

Die Nahrungsaufnahme wurde anhand von fünfjährigen (1995, 2000, 2005 und 2010) 118 Item-Fragebögen zur Häufigkeit von Nahrungsmitteln (FFQs) auf der Grundlage des Goldstandard-FFQ von Willett et al. (27) bewertet und an die Ernährungsgewohnheiten im Erhebungsgebiet angepasst (Details und Validierung siehe **Ergänzende Tabellen 2–4**). FFQs lagen von 829 Personen vor, die 2540 Einzelbewertungen abgaben. Für jedes Produkt in der FFQ wurde eine gemeinsame Einheit oder Portionsgröße angegeben, und wir wiesen die Teilnehmer an, anzupassen, wie oft sie diese Menge in den letzten Jahren durchschnittlich konsumiert hatten. Die 9 Antwortkategorien reichten von "nie" bis " $\geq 6$  Mal/Tag". Wir berechneten die Nahrungsaufnahme, indem wir jedem Lebensmittel ein Gewicht zuwiesen, das proportional zur Häufigkeit des Konsums war (1 Mal/Tag entspricht einem Gewicht von 1), dieses Gewicht mit dem Nährstoffwert für die angegebene Größe multiplizierten und den Beitrag aller Lebensmittel summierten. Die Daten zur Nährstoffzusammensetzung von Lebensmitteln basierten auf der USDA-Nährstoffdatenbank (Release 23) (28). Wir haben eine spezielle Nährstoffdatenbank für Polyamine zusammengestellt (**Supplemental Table 4**). Ernährungsberater nutzten illustrative Fotos von Lebensmitteln, um Aphasiker zu

untersuchen, und von Informationen, die von Ehepartnern, Pflegekräften und Pflegeheimen zur Verfügung gestellt wurden. Wir haben komplexe Lebensmittel nach gängigen Rezepten in Bestandteile zerlegt. Ein offener Abschnitt erkundigte sich nach Lebensmitteln, die nicht in der FFQ berücksichtigt wurden und  $\geq 1$  Mal/Woche konsumiert wurden, sowie nach verschiedenen Arten von Nahrungsergänzungsmitteln.

Um die bestmögliche Schätzung der langfristigen Nahrungsaufnahme zu erhalten und die Auswirkungen von Schwankungen innerhalb einer Person zu minimieren, verwendeten wir die kumulative Aktualisierungsmethode, bei der der Durchschnitt aller vorherigen Daten verwendet wird (29). Dementsprechend wurde das 1995 geschätzte diätetische Spermidin verwendet, um Ereignisse vorherzusagen, die zwischen 1995 und 2000 auftraten, der Durchschnitt des in den Jahren 1995 und 2000 geschätzten diätetischen Spermidins wurde verwendet, um Ereignisse vorherzusagen, die zwischen 2000 und 2005 auftraten, und der Durchschnitt des diätetischen Spermidins, das in den Jahren 1995, 2000 und 2005 geschätzt wurde, wurde verwendet, um Ereignisse vorherzusagen, die zwischen 2005 und 2010 auftraten. Subsidiäre Analysen, die nach der Manifestation von Krebs, Gefäßerkrankungen oder Diabetes die weitere Aktualisierung aussetzten, ergaben sehr ähnliche Ergebnisse. Weitere Sensitivitätsanalysen konzentrierten sich nur auf die Spermidinaufnahme zu Studienbeginn oder führten eine nicht kumulative Aktualisierung durch. Die Schätzungen der Polyamin- und anderen Nährstoffaufnahme wurden kalorienbereinigt, sofern nicht anders angegeben. Zu diesem Zweck verwendeten wir die Rückstände, die durch Rückbildung der Polyamin- oder anderen Nährstoffaufnahme auf die Gesamtenergieaufnahme erhalten wurden (30).

Wir haben auch das Verhältnis von Kalorienaufnahme zu Energieverbrauch berechnet, das als "Kalorienverhältnis" bezeichnet wird. Dieses Verhältnis spiegelt den Kalorienüberschuss oder die Kalorienrestriktion wider, eines der wenigen Ernährungsmerkmale, die überzeugend mit der Gesundheitsspanne und möglicherweise der Lebenserwartung beim Menschen in Verbindung gebracht werden (3).

Die Reproduzierbarkeit und Validität der ursprünglichen FFQ sind gut dokumentiert (27) und erstrecken sich auf ihre Anwendung in der Bruneck-Studie. Ein Vergleich mit 9-d-Diätaufzeichnungen ist in [der Ergänzungstabelle 2](#) dargestellt und zeigt ein angemessenes Maß an Übereinstimmung. Wie erwartet, blieben die Ernährungsmuster im Laufe der Zeit stabil ([Ergänzende Tabelle 3](#)).

Dementsprechend spiegeln Punktschätzungen in den meisten Fällen die mittelfristige Nahrungsaufnahme angemessen wider. Die durchschnittliche Korrelation der Spermidinaufnahme in den 4 Fünfjahresuntersuchungen betrug 0,54. Die Bewertung der Ernährung in der SAPHIR-Studie stützte sich auf eine 69-Punkte-FFQ und die Nährstoffdatenbank für Deutschland, verwendete aber ansonsten die gleichen methodischen Standards.

## Feststellung der Todesursache

In der Bruneck-Studie haben wir detaillierte Informationen über das Datum, die Todesursachen und die Umstände des Todes für alle Studienteilnehmer gesammelt, die die gesamte Nachbeobachtungszeit nicht überlebt haben, indem wir Sterbeurkunden, alle jemals über Studienteilnehmer erstellten Krankenakten und Autopsieberichte im seltenen Fall eines unerwarteten Todes konsultiert haben. Wir waren in der Lage, 100% der Todesfälle zu ermitteln und sie zuverlässig als vaskuläre Todesfälle, Krebstodesfälle oder Todesfälle aus anderen Ursachen zu klassifizieren.

Die Einzelheiten der Klassifikation sind in **der Ergänzenden Tabelle 5** zusammengefasst. Der erfahrene Forscher, der alle Todesfälle kategorisierte, kannte die Ernährungsdaten nicht. Unser Fokus lag auf der primären Todesursache. In SAPHIR stützte sich die Feststellung des Todes auf die Auswertung von Krankenakten und Informationen aus dem österreichischen Sterberegister (Statistik Austria). Die Nachbeobachtung war bis auf einen vermutlich geringen Anteil von Expatriates abgeschlossen.

## Statistische Analyse

Wir schätzten die konditionale kumulative Inzidenz des Gesamttodes im Alter von 20 Jahren in Dritteln der Spermidinaufnahme unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Kalorienzufuhr unter Verwendung einer parametrischen Überlebensanalyse mit inverser Wahrscheinlichkeitsgewichtung und vorliegenden parametrischen Überlebenskurven auf der Grundlage flexibler Parmar-Royston-Spline-basierter Modelle und nichtparametrischer Kaplan-Meier-Kurven (31, 32). Cox-Proportional-Hazard-Modelle mit zeitvariablen Kovariaten wurden verwendet, um HRs und 95%-KIs für den Zusammenhang zwischen Spermidinaufnahme und Tod zu schätzen. Bei der Untersuchung der Schoenfeld-Residuen und der Überprüfung der Parallelität der Log-Log-Überlebensdiagramme wurde keine Abweichung von der proportionalen Gefährdungsannahme festgestellt. Unser primärer Endpunkt war der Tod jeglicher Ursache. In Analysen, die sich auf ursachenspezifische Todesfälle konzentrierten, wurden die Teilnehmerdaten zensiert, wenn der Teilnehmer an anderen Ursachen starb. Dieser Ansatz führt zu HRs für jede Todesursache, die ätiologisch interpretierbar sind (33, 34). Zusätzlich zu diesen ursachenspezifischen Gefahrenmodellen wurden Fine-Gray-Unterverteilungs-Gefahrenmodelle angepasst (35). Beide Ansätze tragen konkurrierenden Risiken Rechnung (36). Wir modellierten die Spermidinaufnahme als kategoriale oder kontinuierliche Variable (nach log<sub>e</sub>-Transformation) und verwendete eingeschränkte kubische Splines, um potenzielle Nichtlinearitäten zu erkennen. Alle Analysen wurden um Alter, Geschlecht und "Kalorienverhältnis" bereinigt. Die multivariablen Analysen umfassten zusätzlich gut etablierte Risikofaktoren und Determinanten des Todes wie sozioökonomischer Status, BMI, Rauchen, Diabetes, Bluthochdruck und Aspirin-Medikamente (alle mit Aktualisierungen alle 5 Jahre) sowie Merkmale des Lebensstils und der Ernährung wie körperliche Aktivität und Alkoholkonsum (beide mit kumulativen Aktualisierungen alle 5 Jahre). Um unsere Ergebnisse zu untermauern, führten wir eine Reihe von Nebenanalysen durch:

- Wir schlossen die ersten 5 Jahre der Nachbeobachtung aus, um das Problem der umgekehrten Kausalität auszuräumen.
- Wir bereinigten zusätzlich einen Propensity Score, der die Assoziationen der Spermidinaufnahme mit Makronährstoffen (Gesamtfett-, Kohlenhydrat- und Proteinkonsum), zusammengesetzten Kategorien von Lebensmitteln (kalorienbereinigte Aufnahme von rotem/verarbeitetem Fleisch, Gemüse/Obst und Milchprodukten), der glykämischen Last und den Gesamtballaststoffen widerspiegelte.
- Wir schätzten die verwirrende Wirkung einzelner Lebensmittel, die reich an Spermidin sind.

- Um das Verwechslungspotenzial durch gesunde Ernährung und Lebensweise weiter zu minimieren, haben wir das Verhältnis von Spermidin zur Gesamtpolyaminaufnahme für die Spermidinaufnahme substituiert und auch für den Alternative Healthy Eating Index angepasst (Online-Begleitmaterial, Seite 4) (37). Da die Einnahme von Spermidin vermutlich Teil einer gesunden Ernährung ist, wird erwartet, dass diese Analyse konservative Risikoschätzungen liefert.
- Wir untersuchten die Robustheit unserer Ergebnisse auf den Einfluss von nicht gemessenen Störfaktoren (38) und korrigierten Messfehler in der Spermidinaufnahme und den Kovariaten mittels Regressionskalibrierung und Daten aus unserer Validierungsstudie (39).

Schließlich verglichen wir die Effektstärke auf das Überleben im Vergleich zu einer niedrigen im Vergleich zu einer hohen Spermidinaufnahme (Vergleich der extremen Drittel) und die mit dem chronologischen Alter, indem wir die relevanten  $\beta$  Koeffizienten aus einem alters-, geschlechts- und kalorienverhältnisbereinigten Modell verglichen (mit KIs, die unter Verwendung des Bootstraps mit 10.000 Replikationen berechnet wurden).

Alle *P*-Werte sind 2-seitig, und es wurde ein  $\alpha$  Wert von 0,05 verwendet. Die Analysen wurden mit Hilfe von R 3.2.2 (R Foundation for Statistical Computing) und den Paketen *survival*, *flexsurv*, *obsSens* und *cmprsk* durchgeführt.

## BEFUND

### Einnahme von Spermidin

Die Spermidinaufnahme war bei Frauen höher als bei Männern und nahm mit dem Alter ab (**Supplemental Table 6**), veränderte sich aber unabhängig von Alter und Geschlecht nicht mit der Kalenderzeit ( $p = 0,138$ ). Der Anteil von Spermidin an der gesamten Polyaminaufnahme betrug 26,0 % (95 %-KI: 21,2 %, 31,1 %). Die Hauptquellen für die Spermidinaufnahme in der Bruneck-Studie waren Vollkornprodukte (13,4 % der Gesamtzahl), Äpfel und Birnen (13,3 %), Salat (9,8 %), Gemüsesprossen (7,3 %) und Kartoffeln (6,4 %) (**ergänzende Abbildung 2**). Die Merkmale der Studienpopulation in Abhängigkeit von der Spermidinaufnahme (Tertilgruppen) sind in **Tabelle 1** dargestellt.

TABELLE 1. Charakteristika der Studienpopulation nach der Aufnahme von Spermidin über die Nahrung in der Bruneck-Studie<sup>a</sup>

Leere Zelle	Einnahme von Spermidin			Leere Zelle
Charakteristisch	Tertil 1 (<62,2 $\mu\text{mol/d}$ )	Tertil 2 (62,2–79,8 $\mu\text{mol/d}$ )	Tertil 3 (>79,8 $\mu\text{mol/d}$ )	<i>P</i>
Alter, y	69,0 $\pm$ 10,8	66,6 $\pm$ 10,3	64,7 $\pm$ 10,2	<0,001
Weibliches Geschlecht, <i>n</i> (%)	322 (38.0)	458 (54.1)	539 (63.6)	<0,001
Kalorienverhältnis, <sup>2</sup> kcal:kcal	1,11 $\pm$ 0,40	1,06 $\pm$ 0,39	1,05 $\pm$ 0,37	0.002
Niedriger sozialer Status, <i>n</i> (%)	565 (66.7)	482 (57.0)	414 (48.8)	<0,001
Körperliche Aktivität, MET-h/wk	42,4 $\pm$ 35,9	49,9 $\pm$ 35,1	53,9 $\pm$ 35,8	<0,001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25,7 $\pm$ 3,8	25,9 $\pm$ 4,1	25,8 $\pm$ 4,0	0.52

Leere Zelle	Einnahme von Spermidin			Leere Zelle
Charakteristisch	Tertil 1 (<62,2 $\mu\text{mol/d}$ )	Tertil 2 (62,2–79,8 $\mu\text{mol/d}$ )	Tertil 3 (>79,8 $\mu\text{mol/d}$ )	<i>P</i>
Aktueller Raucher, <i>n</i> (%)	158 (18.7)	151 (17.9)	96 (11.3)	<0,001
Alkoholkonsum, g/d	26,7 $\pm$ 29,2	20,5 $\pm$ 20,6	14,3 $\pm$ 16,0	<0,001
Diabetes, <i>n</i> (%)	50 (5.9)	62 (7.3)	85 (10.1)	0.002
Bluthochdruck, <i>n</i> (%)	434 (51.3)	434 (51.4)	443 (52.4)	0.86
Aspirin-Medikamente, <i>n</i> (%)	143 (16.9)	162 (19.2)	153 (18.2)	0.46
Rotes/verarbeitetes Fleisch, Portionen/Tag	0,71 $\pm$ 0,46	0,61 $\pm$ 0,40	0,54 $\pm$ 0,36	<0,001
Obst/Gemüse, Portionen/d	3,29 $\pm$ 1,19	4,46 $\pm$ 1,31	6,01 $\pm$ 2,06	<0,001
Milchprodukte, Portionen/Tag	2,69 $\pm$ 1,60	2,45 $\pm$ 1,28	2,45 $\pm$ 1,34	<0,001
Glykämische Last	137 $\pm$ 29	141 $\pm$ 25	146 $\pm$ 22	<0,001
Index für alternative gesunde Ernährung	31,2 $\pm$ 6,1	36,7 $\pm$ 6,6	40,9 $\pm$ 7,6	<0,001

<sup>1</sup>

Bei den Werten handelt es sich um Mittelwerte  $\pm$  SDs, sofern nicht anders angegeben. Die Werte für alle Variablen mit Ausnahme von Alter und Geschlecht sind standardisiert für Alter und Geschlecht. MET, metabolisches Äquivalent der Aufgabe.

<sup>2</sup>

Das Kalorienverhältnis wurde als Verhältnis von Kalorienaufnahme zu Energieverbrauch berechnet (Online-Dokumentation, Seite 3) und spiegelt den Kalorienüberschuss oder die Kalorienrestriktion wider.

## Spermidinaufnahme und Mortalität

Während der 13.019 Personenjahre wurden 341 Todesfälle verzeichnet (mediane Zeit bis zum Tod: 9,8 Jahre): 137 durch Gefäßerkrankungen, 94 durch Krebs und 110 durch andere Ursachen. Die rohen Gesamtraten (95%-KIs) der Todesfälle nahmen in den tertilen Gruppen mit steigender Spermidinaufnahme signifikant ab: 40,5 (36,1, 44,7), 23,7 (20,0, 27,0) und 15,1 (12,6, 17,8) pro 1000 Personenjahre, was einer alters-, geschlechts- und kalorienaufnahmebereinigten kumulativen 20-Jahres-Todesinzidenz von 0,48 (0,5, 0,51), 0,41 (0,38, 0,45) und 0,38 (0,34, 0,41) entspricht (**Tabelle 2, Ergänzende Abbildung 3**).

TABELLE 2. Gesamtmortalität in Abhängigkeit von der Polyaminaufnahme über die Nahrung<sup>1</sup>

Leere Zelle	Tertil			Gesamte Gruppe		
Leere Zelle	Tertil 1 (geringe Aufnahme)	Tertil 2	Tertil 3 (hohe Aufnahme)	<i>P</i>	Pro 1-SD höhere Aufnahme	<i>P</i>
Spermidin-Gruppe						
Personen-Jahre, <i>n</i>	4227	4353	4439	—	—	—
Todesfälle, <i>n</i>	171	103	67	—	—	—

Leere Zelle	Tertil			Gesamte Gruppe		
Leere Zelle	Tertil 1 (geringe Aufnahme)	Tertil 2	Tertil 3 (hohe Aufnahme)	<i>P</i>	Pro 1-SD höhere Aufnahme	<i>P</i>
Inzidenzrate pro 1000 Personenjahre	40.5 (36.1, 44.7)	23.7 (20.0, 27.0)	15.1 (12.6, 17.8)	—	—	—
Kumulative Zwanzig-Jahres-Sterbeinzidenz: alters-, geschlechts- und kalorienzufuhrbereinigt	0.48 (0.45, 0.51)	0.41 (0.38, 0.45)	0.38 (0.34, 0.41)	—	—	—
Unbereinigte HR	1.00	0.57 (0.45, 0.73)	0.37 (0.28, 0.49)	<0,00 1	0.62 (0.55, 0.69)	<0,00 1
Alters-, geschlechts- und kalorienverhältnisbereinigte HR	1.00	0.77 (0.60, 0.99)	0.56 (0.42, 0.74)	<0,00 1	0.74 (0.66, 0.83)	<0,00 1
Alters-, geschlechts- und kalorienverhältnisbereinigte HR: Basis-Permidin-Zufuhr	1.00	0.80 (0.62, 1.03)	0.61 (0.47, 0.81)	<0,00 1	0.75 (0.67, 0.83)	<0,00 1
Alters-, geschlechts- und kalorienverhältnisbereinigte HR: nicht kumulative Aktualisierung	1.00	0.79 (0.62, 1.01)	0.63 (0.47, 0.83)	<0,00 1	0.80 (0.71, 0.89)	<0,00 1
Multivariabel eingestellte Herzfrequenz <sup>2</sup>	1.00	0.82 (0.63, 1.05)	0.61 (0.45, 0.83)	0.002	0.76 (0.67, 0.86)	<0,00 1
Multivariabel adjustierte Herzfrequenz: Spermidineintake zu Studienbeginn <sup>2</sup>	1.00	0.83 (0.64, 1.08)	0.70 (0.52, 0.94)	0.002	0.78 (0.69, 0.88)	<0,00 1
Multivariabel einstellbare HR: zusätzliche Anpassung <sup>3</sup>	1.00	0.92 (0.67, 1.25)	0.76 (0.49, 1.18)	0.23	0.73 (0.60, 0.90)	0.004
Multivariable adjustierte HR: die ersten 5 Jahre des Follow-ups ausgeschlossen <sup>2</sup>	1.00	0.76 (0.56, 1.02)	0.55 (0.39, 0.79)	0.001	0.72 (0.62, 0.84)	<0,00 1
Multivariabel eingestelltes Verhältnis von HR zu Spermidin zu Polyamin <sup>2,4</sup>	1.00	0.64 (0.49, 0.84)	0.61 (0.45, 0.81)	<0,00 1	0.76 (0.67, 0.87)	<0,00 1
Multivariabel eingestellte HR: Spermidin-zu-Polyamin-Verhältnis und AHEI-Anpassung <sup>2,4</sup>	1.00	0.72 (0.55, 0.95)	0.69 (0.51, 0.93)	0.014	0.83 (0.73, 0.94)	0.004
Spermin-Gruppe						
Alters-, geschlechts- und kalorienverhältnisbereinigte HR	1.00	0.84 (0.65, 1.08)	0.84 (0.65, 1.08)	0.175	0.90 (0.81, 1.00)	0.048
Multivariabel eingestellte Herzfrequenz <sup>2</sup>	1.00	0.87 (0.67, 1.12)	0.83 (0.64, 1.09)	0.174	0.89 (0.80, 0.99)	0.039

Leere Zelle	Tertil				Gesamte Gruppe	
Leere Zelle	Tertil 1 (geringe Aufnahme)	Tertil 2	Tertil 3 (hohe Aufnahme)	P	Pro 1-SD höhere Aufnahme	P
Putrescine-Gruppe						
Alters-, geschlechts- und kalorienverhältnisbereinigte HR	1.00	0.85 (0.66, 1.11)	1.01 (0.78, 1.31)	0.95	1.01 (0.91, 1.12)	0.90
Multivariabel eingestellte Herzfrequenz <sup>2</sup>	1.00	0.81 (0.62, 1.07)	1.01 (0.77, 1.32)	0.90	1.02 (0.91, 1.14)	0.78

<sup>1</sup> Die Werte sind HRs (95%-KIs) oder *n* (%), sofern nicht anders angegeben. Personenjahre der Nachbeobachtung wurden für jeden Teilnehmer vom Ausgangswert 1995 bis zum Tod oder 31. Oktober 2015 angesammelt; 95%-KIs für rohe Inzidenzraten wurden als biaskorrigierte beschleunigte Bootstrap-CIs berechnet. Die kumulative 20-jährige Inzidenz des Gesamttodes in Dritteln der Spermidinaufnahme wurde mit Hilfe einer parametrischen Überlebensanalyse unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Kalorienaufnahme durch inverse Wahrscheinlichkeitsgewichtung geschätzt. Die HRs (95%-KIs) wurden aus der Cox-Regressionsanalyse mit zeitveränderlichen Kovariaten (alle 5 Jahre aktualisiert) abgeleitet und für Tertilgruppen berechnet (Spalten 2–4; *P-Trend* über Tertilgruppen in Spalte 5) oder ein um 1 SD höherer Logarithmus<sub>e</sub>-transformierte kalorienbereinigte kumulativ aktualisierte Spermidinzufuhr, was einer um 37,6 % höheren Aufnahme entspricht (Spalte 6 mit entsprechenden *P-Werten* in Spalte 7). Die Sensitivitätsanalysen verwendeten eine nicht kumulative Aktualisierung der Spermidinaufnahme oder konzentrierten sich nur auf die Spermidinaufnahme zu Studienbeginn. AHEI, Index für alternative gesunde Ernährung.

<sup>2</sup> Die Analysen wurden um Alter, Geschlecht und das Kalorienverhältnis (Variable, die den Kalorienüberschuss oder die Kalorienrestriktion widerspiegelt) bereinigt. Die multivariablen Modelle wurden zusätzlich für den sozioökonomischen Status, das körperliche Aktivitätsniveau, den Alkoholkonsum (Gramm pro Tag), den BMI, das Rauchen, Diabetes, Bluthochdruck und die Aspirin-Medikation angepasst. Die Einheiten der Kovariaten finden Sie in [Tabelle 1](#).

<sup>3</sup> Zusätzlich bereinigt um einen Propensity-Score, der Zusammenhänge zwischen der Spermidinaufnahme und Makronährstoffen (Gesamtfett-, Kohlenhydrat- und Proteinkonsum, ausgedrückt als Prozentsatz der Kalorienaufnahme), zusammengesetzten Kategorien von Lebensmitteln (kalorienbereinigte Aufnahme von rotem/verarbeitetem Fleisch, Gemüse/Obst und Milchprodukten), glykämischer Last und Gesamtballaststoffen widerspiegelt.

<sup>4</sup> Wir haben das Verhältnis von Spermidin zu Gesamtpolyaminaufnahme für die Spermidinaufnahme substituiert und auch für die AHEI angepasst.

Die inverse Assoziation zwischen Spermidinaufnahme und Gesamtmortalität blieb auch unter progressiver Anpassung signifikant: Entsprechende HRs (95%-KIs) für eine um 1-SD höhere Spermidinaufnahme in unadjustierten; alters-, geschlechts- und kalorienverhältnis angepasst; und weitere multivariable adjustierte Modelle waren 0,62 (0,55, 0,69),  $P < 0,001$ ; 0,74 (0,66; 0,83),  $P < 0,001$ ; und 0,76 (0,67, 0,86),  $P < 0,001$ ] ([Tabelle 2](#)). Die inverse Assoziation war ein linearer Dosis-Wirkungs-Typ ( $P$ -nichtlinear = 0,71 durch bestrafte kubische Splines).

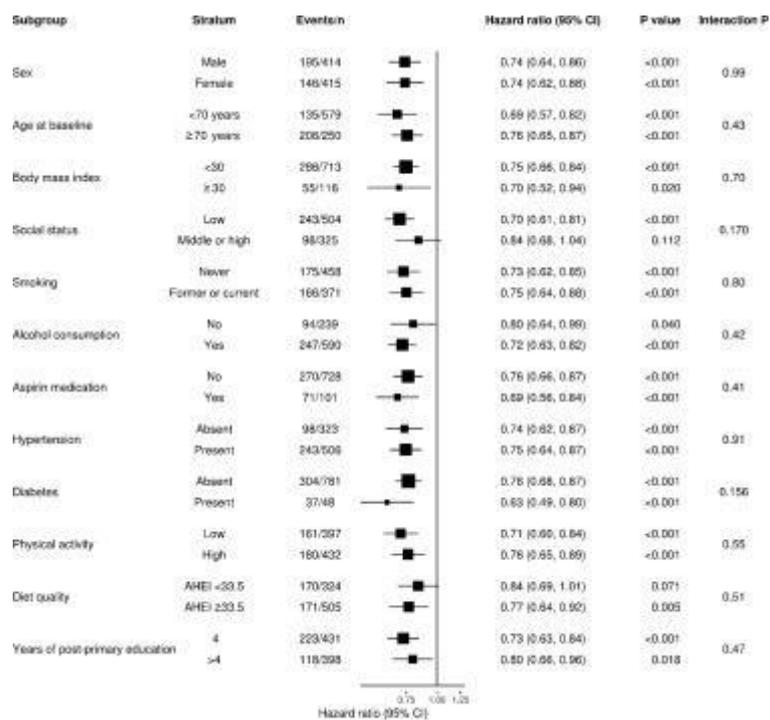
Im Vergleich zu den Teilnehmern im unteren Drittel der Spermidinaufnahme betragen die alters-, geschlechts- und kalorienverhältnisbereinigten HRs (95%-KIs) der Teilnehmer im mittleren und oberen Drittel 0,77 (0,60, 0,99) und 0,56 (0,42, 0,74) und die entsprechenden multivariablen adjustierten HRs 0,82 (0,63, 1,05) und

0,61 (0,45, 0,83) (*P-Trend* < 0,001 und 0,002). Diese Verringerung des Mortalitätsrisikos entsprach dem Effekt, der auf einen 5,7-jährigen (95%-KI: 3,6, 8,1 Jahre) Altersunterschied im chronologischen Alter zurückzuführen ist. **Ergänzende Abbildung 4** zeigt *P*-Werte für die Assoziationen zwischen 146 Nährstoffen und der Gesamtmortalität.

Die Ergebnisse unterschieden sich nicht nennenswert, wenn man sich auf die Spermidinaufnahme zu Studienbeginn konzentrierte und nicht auf kumulativ aktualisierte Werte (**Tabelle 2**), und die Spermidinaufnahme zu Studienbeginn war mit der Mortalität über die gesamte Nachbeobachtungszeit assoziiert [d. h. alters-, geschlechts- und kalorienverhältnisbereinigte HRs (95%-KIs) betragen 0,81 (0,65; 1,01) für Todesfälle, die zwischen 1995 und 2000 auftraten, 0,73 (0,59, 0,91) für 2000–2005, 0,69 (0,55; 0,87) für 2005–2010 und 0,72 (0,56; 0,91) für 2010–2015].

### Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen

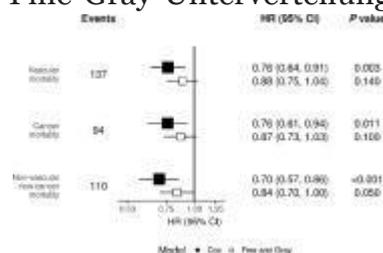
Die inverse Beziehung zwischen Spermidinaufnahme und Gesamtmortalität war bei Frauen, Männern und zahlreichen Untergruppen stabil (**Abbildung 2**). Analysen, die die ersten 5 Jahre der Nachbeobachtung ausschlossen oder zusätzlich um eine Vielzahl von Lebensstil- und Ernährungsmerkmalen bereinigt wurden, ergaben ähnliche Ergebnisse (**Tabelle 2**). Darüber hinaus fanden wir keine relevante Abschwächung der Assoziation von Spermidin mit der Mortalität bei der Adjustierung für einzelne Lebensmittel, die zur Gesamtaufnahme von Spermidin beitragen, während die positiven Wirkungen von Vollkornprodukten und verschiedenen Obst- und Gemüsesorten unter Adjustierung für die Spermidinaufnahme abnahmen (**Supplemental Table 7**). Eine geringere Spermidinaufnahme in höherem Alter war zum Teil auf einen verringerten Salatkonsum zurückzuführen, und auch die Anpassung für Salat hatte keinen relevanten Einfluss auf die Schlüsselassoziation (**Ergänzende Tabelle 7**). Darüber hinaus gab es keine Hinweise auf einen differentiellen Zusammenhang zwischen Spermidin und Mortalität in Abhängigkeit von der ernährungsbedingten Herkunft von Spermidin (Daten nicht gezeigt). Die Korrektur des Messfehlers erhöhte das Ausmaß der Assoziation zwischen Spermidinaufnahme und Mortalität (alters-, geschlechts- und kalorienverhältnisbereinigte HR: 0,60; 95%-KI: 0,50, 0,74), während die Verwendung des Spermidin-Polyamin-Verhältnisses und der Kontrolle für den Alternate Healthy Eating Index zu abgeschwächten, aber immer noch signifikanten Assoziationen führte (**Tabelle 2**). Mögliche Auswirkungen eines hypothetischen, nicht gemessenen Confounders sind in **Supplemental Table 8** dargestellt, wobei der mutmaßliche Confounder durch seine Korrelation mit der Spermidinaufnahme ( $r = 0,0-1,0$ ; Zeilen) und die Assoziation mit der Mortalität (HRs: 1,0–0,5; Spalten) gekennzeichnet ist. Diese Sensitivitätsanalyse deutet darauf hin, dass nur ein Störfaktor, der sowohl mit der Mortalität (z. B. HR = 0,6) als auch mit der Spermidinaufnahme (z. B.  $r = 0,4$ ) stark assoziiert ist, eine Assoziation der beobachteten Stärke vortäuschen kann, wenn keine echte Assoziation vorliegt.



1. [Download : Hochauflösendes Bild herunterladen \(284KB\)](#)
2. [Herunterladen : Bild in voller Größe herunterladen](#)

ABBILDUNG 2. HRs für die Gesamtmortalität nach Spermidinaufnahme in Untergruppen. Die vorgestellten HRs beziehen sich auf eine um 1-SD höhere Spermidinaufnahme. Das körperliche Aktivitätsniveau wurde als hoch angesehen, wenn die Teilnehmer  $\geq 42$  metabolische äquivalente Stunden/Woche trainierten. Der AHEI-Cutoff wurde auf der Grundlage des Modus der AHEI-Verteilung gewählt. Die Ergebnisse wurden mit Hilfe der Cox-Regression berechnet. AHEI, Index für alternative gesunde Ernährung.

Die Spermidinaufnahme war umgekehrt proportional zu allen wichtigen Todesursachen; Es wären jedoch mehr Endpunkte erforderlich, um eindeutige Schlussfolgerungen zu ziehen. Abbildung 3 und [ergänzende Tabelle 5](#) zeigen ursachenspezifische HRs, und [Abbildung 3](#) zeigt auch Daten aus Fine-Gray-Unterverteilungs-Gefahrenmodellen.



1. [Download : Hochauflösendes Bild herunterladen \(53KB\)](#)
2. [Herunterladen : Bild in voller Größe herunterladen](#)

ABBILDUNG 3. HRs für die ursachenspezifische Mortalität entsprechend der Spermidinaufnahme in der Bruneck-Studie. Die HRs (95%-KIs) wurden für eine um 1-SD höhere Spermidinaufnahme mit Anpassung an Alter, Geschlecht und Kalorienverhältnis berechnet. Die Ergebnisse stammen aus ursachenspezifischen Gefahrenmodellen (durchgezogene Quadrate) und feingrauen Unterverteilungs-Gefahrenmodellen (offene Quadrate), die konkurrierende Sterberisiken berücksichtigen. Ursachenspezifische HRs sind die bevorzugte Wahl für die Untersuchung der Ätiologie von Krankheiten (unser Hauptaugenmerk), während Subverteilungs-HRs besser für die Vorhersage individueller Risiken geeignet sind.

Die Fine-Gray-Modelle stützen sich nur auf die Ausgangszufuhr von Spermidin, da zeitveränderliche Variablen in dieser Umgebung nicht modelliert werden können, während ursachenspezifische Cox-Modelle auf einer kumulativ aktualisierten Spermidinaufnahme beruhen.

Es wurden keine Assoziationen für die Aufnahme von Putrescin (Tabelle 2) und Arginin oder Methionin (Daten nicht gezeigt) beobachtet, bei denen es sich um natürliche Quellen (d. h. Stoffwechselforläufer) der endogenen Polyaminsynthese handelt. Die Sperminaufnahme zeigte schwache inverse Assoziationen und die Assoziation für die Gesamtmortalität war signifikant (Tabelle 2).

## Externe Replikation

In der SAPHIR-Studie war die Spermidinaufnahme quantitativ ähnlich wie in der Bruneck-Studie (geometrisches Mittel: 74,5 µmol/d) und bei Frauen höher ( $P < 0,001$ ). Der Beitrag einzelner Lebensmittel zur Spermidinaufnahme in SAPHIR war im Vergleich zur Bruneck-Studie für Salat (10,8 %), Kartoffeln (6,6 %) und Obst (24,1 %) nahezu identisch, aber niedriger für Vollkornprodukte (6,5 %) und höher für anderes Gemüse als Salat (30,5 %). Insgesamt starben 48 Teilnehmer: 7 an einer Gefäßerkrankung, 29 an Krebs und 12 an anderen Ursachen. Die Spermidinaufnahme war umgekehrt proportional zur Mortalität mit alters-, geschlechts- und kalorienverhältnisbereinigten und multivariablen HRs (95%-KIs) pro 1-SD-Einheit einer höheren Spermidinaufnahme von 0,71 (0,53, 0,95) und 0,74 (0,56, 0,99), was den Schätzungen der Bruneck-Studie ähnelt (**Supplemental Table 9**).

## Kalorienverhältnis und Mortalität

Sowohl in der Bruneck- als auch in der SAPHIR-Studie zeigte ein niedriges Kalorienverhältnis, ein Maß für die Kalorienrestriktion, signifikante Assoziationen mit der Gesamtmortalität [alters- und geschlechtsbereinigte HRs (95%-KIs) für ein 1-SD niedrigeres Kalorienverhältnis: 0,86 (0,78, 0,94) und 0,69 (0,56, 0,85);  $P = 0,001$  bzw.  $P < 0,001$ ], die nach Adjustierung der Spermidinaufnahme signifikant blieben.

# DISKUSSION

## Spermidin und Lebensdauer

Die Determinanten eines erhöhten Überlebens sind von großem historischem und aktuellem Interesse (3), und die potenziellen Auswirkungen von Ernährungsinterventionen auf das Überleben wurden in kurzlebigen Modellorganismen und menschlichen Zelllinien umfassend untersucht, einschließlich einer Kalorienrestriktion von ~30 % unter dem Niveau der ad libitum-Fütterung und der Spermidin-Supplementierung (3). Beide Interventionen reduzierten in ähnlicher Weise die Acetylierung mehrerer zellulärer Proteine, einschließlich Histonen (und damit Transkriptionsprogramme) und zytoplasmatischer Enzyme (und damit Stoffwechselfunktionen), Prozesse, die für die Zellhomöostase bei Alterung und Hunger entscheidend sind (**Abbildung 1**) (5,9, 10, 11) und effektiv induzierte Autophagie, einen zytoprotektiven Selbstverdauungsprozess und Schlüssel zur Langlebigkeit (5, 40, 41). Obwohl es Grund zu der Annahme gibt, dass die Kalorienrestriktion ein gesundes Altern beim Menschen begünstigt (42), ein Konzept,

das auch durch die aktuellen Analysen bestätigt wird, liegen für Spermidin bisher keine entsprechenden Daten vor.

Unseres Wissens ist unsere Studie die erste, die eine umgekehrte Beziehung zwischen der Menge der Spermidinaufnahme über die Nahrung und der Gesamtmortalität in der Allgemeinbevölkerung zeigt ([Tabelle 2](#)). Die Assoziation erwies sich als unabhängig von anderen Determinanten der Langlebigkeit und des Lebensstils. Der Überlebensvorteil wurde durch ein geringeres Sterberisiko durch alle Hauptursachen angetrieben. Die Schlüsselassoziation war in den Untergruppen sehr konsistent ([Abbildung 2](#)) und konnte in einer unabhängigen Kohorte aus derselben geografischen Region erfolgreich repliziert werden. Es wies einen linearen Dosis-Wirkungs-Typ und eine besondere Stärke auf. Spermidin zeigte unter 146 untersuchten Nährstoffen die stärkste inverse Beziehung zur Mortalität ([ergänzende Abbildung 4](#)). Die Verringerung des Mortalitätsrisikos im Zusammenhang mit einer spermidinreichen Ernährung (oberes im Vergleich zum unteren Drittel der Spermidinaufnahme) war vergleichbar mit der Verringerung eines 5,7-jährigen jüngeren Alters. Alle Ergebnisse gelten für Spermidin aus Nahrungsquellen und für Mengen, die in der westlichen Ernährung charakteristisch sind, und können nicht ohne weiteres auf eine hochdosierte Spermidin-Supplementierung oder extreme Diäten extrapoliert werden.

Um das Risiko einer Restverzerrung durch Lebensstil und Ernährungsmuster im Zusammenhang mit der Polyaminaufnahme zu minimieren, wurden zusätzliche Analysen sorgfältig für mehrere Merkmale der Ernährung angepasst (zusammengesetzte Kategorien von Lebensmitteln, Makronährstoffen, einzelnen Lebensmitteln und Indizes einer gesunden oder ungesunden Ernährung), aber keiner dieser Ansätze schwächte die Schlüsselassoziation ab. Darüber hinaus erwies sich die Spermidin-Mortalitäts-Assoziation als robust aus dem Einfluss ungemessener Verzerrungen und erstreckte sich nicht auf Putrescin, ein weiteres wichtiges Polyamin, das in vielen gesunden Lebensmitteln enthalten ist (siehe unten). Abschließend liefern wir Beweise gegen umgekehrte Kausalität und korrigiert um Messfehler.

Unsere Humandaten sind attraktiv angesichts des schnell wachsenden Wissens über mögliche positive Wirkungen von Spermidin und der soliden experimentellen Beweise, die die Einnahme von Spermidin mit einer längeren Lebensdauer in Modellorganismen, einschließlich Säugetieren, in Verbindung bringen ([Ergänzende Tabelle 1](#)). Ein erhöhtes Überleben nach lebenslanger und später oraler Supplementierung von Spermidin wurde kürzlich bei Mäusen gezeigt ([4](#)). Frühere Experimente an Mäusen erzielten ein erhöhtes Überleben durch Nahrungsergänzung mit Probiotika, die die Polyaminsynthese der Darmmikrobiota verstärkten, oder reduzierten die Sterblichkeit in der Lebensmitte durch eine polyaminreiche Ernährung bei kurzlebigen Mausstämmen ([6, 7](#)).

## Potentielle mechanistische Verknüpfungen

Spermidin kann durch seine Fähigkeit, eine effiziente Autophagie wiederherzustellen oder zu induzieren ([5](#)) und durch andere Mechanismen mit dem Überleben in Verbindung gebracht werden ([Abbildung 1](#)). In Bezug auf Gefäßerkrankungen hilft die Autophagie beim Recycling von beschädigtem und potenziell schädlichem Zellmaterial durch Sequestrierung innerhalb von Autophagosomen und lysosomaler Verdauung ([43](#)). Es wurde berichtet, dass es die Widerstandsfähigkeit von Zellen gegen Stressbedingungen erhöht, dysfunktionale Mitochondrien beseitigt, Entzündungen eindämmt, die Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid wiederherstellt ([12](#)) und die arterielle Ablagerung von fortgeschrittenen

Glykationsendprodukten bei Mäusen reduziert (12). Andere Berichte deuteten auf thrombozytenaggregationshemmende Wirkungen von Spermidin bei Kaninchen hin (13) und mögliche Rollen bei der antioxidativen Abwehr in menschlichen Endothelzellen (14) und im Fettstoffwechsel (15), einschließlich des Lipidausflusses von fortgeschrittenen Plaques bei Mäusen (16). Eine kürzlich durchgeführte wegweisende Studie fand blutdrucksenkende und mehrfache kardioprotektive Wirkungen von Spermidin bei Mäusen und Ratten, die möglicherweise durch eine erhöhte globale Arginin-Bioverfügbarkeit und eine verbesserte kardiale Autophagie und Mitophagie vermittelt werden (4). Die Spermidin-Supplementierung verzögerte in dieser Studie die Entwicklung einer hypertensiven Herzerkrankung und schützte vor Bluthochdruck-assoziierten Nierenschäden (4).

In Bezug auf Krebs umfassen die tumorunterdrückenden Wirkungen der Autophagie die genomische Stabilisierung, die Begrenzung von Entzündungen und die Erleichterung adäquater Immunantworten gegen Krebszellen (43); Es wurde gezeigt, dass Spermidin, das im Trinkwasser supplementiert wird, die Anti-Krebs-Immunüberwachung bei Mäusen in einer autophagieabhängigen Weise verbessert (44). Erste Untersuchungen an Knockout- und transgenen Mäusen deuteten darauf hin, dass die Verstärkung der Polyaminsynthese in der Lage ist, die Karzinogenese zu fördern (43); Aktuelle Forschungen an gealterten Mäusen zeigten jedoch kein erhöhtes Krebsrisiko bei Spermidinfütterung, aber noch niedrigere Raten von Dickdarm- und einigen anderen (6, 44, 45) Tumoren und konsistente Humandaten wurden kürzlich veröffentlicht (46).

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die Polyaminproduktion durch die Mikrobiota niedriggradige Entzündungen im Dickdarm unterdrückt, die Barrierefunktion des Dickdarms wiederherstellt und vor altersabhängigen Gedächtnisstörungen bei Mäusen schützt (6, 47). Die orale Verabreichung von Spermidin schützte die Fliegen vor altersbedingten Gedächtnisstörungen (48, 49) und linderte die experimentelle autoimmune Enzephalitis in einem Mausmodell der Multiplen Sklerose (50).

## Andere Polyamine

Die Schlüsselassoziation in unserer Studie bezieht sich auf Spermidin und, in geringerem Maße, auf Spermin, das in Spermidin umgewandelt werden kann oder umgekehrt, das aus Spermidin durch regulatorische Schaltkreise synthetisiert wird, an denen das Enzym Sperminsynthase beteiligt ist (Tabelle 2), aber nicht auf Putrescin. In diesem Zusammenhang muss betont werden, dass die Experimente Spermidin (und Spermin) überzeugend mit einem erhöhten Überleben in Verbindung brachten, nicht aber mit Putrescin (4). Darüber hinaus ist Spermidin das Polyamin, das am leichtesten aus dem menschlichen Darm ohne Darmstoffwechsel aufgenommen wird (40–80 %), während Putrescin fast vollständig metabolisiert wird. Schließlich gibt es starke Hinweise auf eine separate Regulierung jedes der 3 Polyamine (1, 2, 51).

## Vorzüge und Einschränkungen

Zu den Stärken unserer Studie gehören das populationsbasierte Design, die langfristige praktisch vollständige Nachbeobachtung, die wiederholte und validierte qualitativ hochwertige Bewertung der Ernährung (mit Unterstützung von Ernährungsberatern), die sorgfältige Feststellung der Todesursachen und die Replikation in einer unabhängigen Kohorte. Es gibt auch Einschränkungen. Trotz des erheblichen Aufwands kann eine Verzerrung durch komplexe Messfehler und

Restverzerrungen nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus gelten die Einschränkungen der Ernährungsepidemiologie auch für unsere Studie. Dazu gehören Messfehler aufgrund der Selbsteinschätzung der Teilnehmer über die Ernährung und die Nichtberücksichtigung der Lagerbedingungen und der Lebensmittelzubereitung für jedes Lebensmittel, die über den Rahmen der FFQs hinausgehen würden, aber den Spermidingehalt beeinflussen können. Schließlich waren alle Teilnehmer weiß, und die Ergebnisse gelten nicht unbedingt für andere Ethnien mit anderen sozioökonomischen Hintergründen und demografischen Merkmalen.

## Schlüsse

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Studie unseres Wissens nach den ersten Beweis für einen Zusammenhang zwischen spermidinreicher Ernährung und erhöhtem Überleben beim Menschen liefert. Diese Daten ergänzen experimentelle Befunde, die auf langlebige und gesundheitsfördernde Wirkungen von Spermidin in Modellorganismen und menschlichen Zelllinien hindeuten (2, 3, 5, 6, 7). Wenn sich unsere Studie in zukünftigen Interventionsstudien bestätigt, könnte sie Auswirkungen auf die Gesundheitserziehung auf Bevölkerungsebene haben, die einen hohen Spermidingehalt als neues Merkmal einer gesunden Ernährung befürwortet.

## BESTÄTIGUNGEN

Die Verantwortlichkeiten der Autoren waren wie folgt: SK, JW, BP, HT und FM: Bereitstellung wesentlicher Reagenzien oder Bereitstellung wesentlicher Materialien; RP und SK: analysierte Daten oder durchgeführte statistische Analysen; SK und RP: schrieben das Manuskript; JW, SK und FM: hatten die Hauptverantwortung für den endgültigen Inhalt; SK, RP, P Willeit, MN, KW, P Werner, BP, BI, LK, MC, CR, SW, BM, MG, SS, HS, FO, GK, MM, TE, HT, FM und JW: trugen zur Datenerfassung und kritischen Überarbeitung des Manuskripts auf wichtige intellektuelle Inhalte bei; und alle Autoren: führten Recherchen durch (praktische Durchführung der Experimente und Datenerhebung) und lasen und genehmigten das endgültige Manuskript. Alle Autoren haben das Formular "Unified Competing Interest" bei [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) ausgefüllt (erhältlich auf Anfrage beim korrespondierenden Autor). FM, TE und SS sind an TLL beteiligt, einem 2016 gegründeten Unternehmen, das natürliche Lebensmittelextrakte entwickeln wird. Alle anderen Autoren erklärten, dass sie in den letzten 3 Jahren keine finanziellen Beziehungen zu einem Unternehmen oder einer Organisation hatten, die ein Interesse an der eingereichten Arbeit haben könnte, und es gibt keine anderen Beziehungen oder Aktivitäten, die den Anschein erwecken könnten, dass sie die eingereichte Arbeit beeinflusst haben.

## nqy102\_Supplemental\_Files

Die ergänzenden Tabellen 1–9 und die ergänzenden Abbildungen 1–4 sind über den Link "Ergänzende Daten" in der Online-Veröffentlichung des Artikels und über denselben Link im Online-Inhaltsverzeichnis unter <https://academic.oup.com/ajcn/> verfügbar.  
Download : ZIP-Datei herunterladen (843KB)

## REFERENZEN

1. 1

Igarashi K, Kashiwagi K

Modulation der Zellfunktion durch Polyamine

Int J Biochem Cell Biol, 42 (2010), S. 39-51

[PDF ansehen](#)[Artikel ansehen](#)[In Scopus ansehen](#)[Google Scholar](#)

2. 2

Minois N, Carmona-Gutierrez D, Madeo F

Polyamine bei Alterung und Krankheit

Altern (Albany NY), 3 (2011), S. 716-732

[View article\\_](#)

[Querverweis](#)[In Scopus ansehen](#)[Google Scholar](#)

3. 3

de Cabo R, Carmona-Gutierrez D, Bernier M, Halle MN, Madeo F

Die Suche nach Anti-Aging-Interventionen: von Elixieren bis zu Fastenkuren

Zelle, 157 (2014), S. 1515-1526

[PDF ansehen](#)[Artikel ansehen](#)[In Scopus ansehen](#)[Google Scholar](#)

4. 4

Eisenberg T, Abdellatif M, Schroeder S, Primessnig U, Stekovic S, Pendl T, Harger A, Schipke J, Zimmermann A, Schmidt A

Kardioprotektion und Verlängerung der Lebensdauer durch das natürliche Polyamin Spermidin

Nat Med, 22 (2016), pp. 1428-1438

[View article\\_](#)

[CrossRefView in Scopus](#)[Google Scholar](#)

5. 5

Eisenberg T, Knauer H, Schauer A, Buttner S, Ruckenstuhl C, Carmona-Gutierrez D, Ring J, Schroeder S, Magnes C, Antonacci L

Induction of autophagy by spermidine promotes longevity

Nat Cell Biol, 11 (2009), pp. 1305-1314

[View article\\_](#)

[CrossRefView in ScopusGoogle Scholar](#)

6. 6

Matsumoto M, Kurihara S, Kibe R, Ashida H, Benno Y

Longevity in mice is promoted by probiotic-induced suppression of colonic senescence dependent on upregulation of gut bacterial polyamine production

PLoS One, 6 (2011), p. e23652

[View article\\_](#)

[CrossRefView in ScopusGoogle Scholar](#)

7. 7

Soda K, Dobashi Y, Kano Y, Tsujinaka S, Konishi F

Polyamine-rich food decreases age-associated pathology and mortality in aged mice

Exp Gerontol, 44 (2009), pp. 727-732

[View PDFView articleView in ScopusGoogle Scholar](#)

8. 8

Tabor CW, Tabor H

Polyamines

Annu Rev Biochem, 53 (1984), pp. 749-790

[View article\\_](#)

[CrossRefGoogle Scholar](#)

9. 9

Marino G, Pietrocola F, Eisenberg T, Kong Y, Malik SA, Andryushkova A, Schroeder S, Pendl T, Harger A, Niso-Santano M

Regulation of autophagy by cytosolic acetyl-coenzyme A

Mol Cell, 53 (2014), pp. 710-725

[View PDFView articleView in ScopusGoogle Scholar](#)

10. 10

Morselli E, Marino G, Bennetzen MV, Eisenberg T, Megalou E, Schroeder S, Cabrera S, Benit P, Rustin P, Criollo A

Spermidine and resveratrol induce autophagy by distinct pathways converging on the acetylproteome

J Cell Biol, 192 (2011), pp. 615-629

[\\_View PDF\\_](#)

This article is free to access.

[CrossRefView in ScopusGoogle Scholar](#)

11. 11

Pietrocola F, Lachkar S, Enot DP, Niso-Santano M, Bravo-San Pedro JM, Sica V, Izzo V, Maiuri MC, Madeo F, Marino G

Spermidine induces autophagy by inhibiting the acetyltransferase EP300

Cell Death Differ, 22 (2015), pp. 509-516

[\\_View PDF\\_](#)

This article is free to access.

[CrossRefView in ScopusGoogle Scholar](#)

12. 12

LaRocca TJ, Gioscia-Ryan RA, Hearon CM Jr., Seals DR

The autophagy enhancer spermidine reverses arterial aging

Mech Ageing Dev, 134 (2013), pp. 314-320

[View PDFView articleView in ScopusGoogle Scholar](#)

13. 13

de la Pena NC, Sosa-Melgarejo JA, Ramos RR, Mendez JD

Inhibition of platelet aggregation by putrescine, spermidine, and spermine in hypercholesterolemic rabbits

Arch Med Res, 31 (2000), pp. 546-550

[View PDFView articleView in ScopusGoogle Scholar](#)

14. 14

Yang H, Lee SE, Kim GD, Park HR, Park YS

Hemoxygenase-1 mediates an adaptive response to spermidine-induced cell death in human endothelial cells

Oxid Med Cell Longev, 2013 (2013), p. 238734

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

15. 15

Minois N

Molecular basis of the “anti-aging” effect of spermidine and other natural polyamines—a mini-review

Gerontology, 60 (2014), pp. 319-326

[\\_View PDF\\_](#)

This article is free to access.

[CrossRefView in ScopusGoogle Scholar](#)

16. [16](#)

Michiels CF, Kurdi A, Timmermans JP, De Meyer GR

Spermidine reduces lipid accumulation and necrotic core formation in atherosclerotic plaques via induction of autophagy

Atherosclerosis, 251 (2016), pp. 319-327

[View PDFView articleView in ScopusGoogle Scholar](#)

17. [17](#)

Atiya AM, Poortvliet E, Stromberg R, Yngve A

Polyamines in foods: development of a food database

Food Nutr Res, 55 (2011), p. 5572

[Google Scholar](#)

18. [18](#)

Zoumas-Morse C, Rock CL, Quintana EL, Neuhouser ML, Gerner EW, Meyskens FL Jr.

Development of a polyamine database for assessing dietary intake

J Am Diet Assoc, 107 (2007), pp. 1024-1027

[View PDFView articleView in ScopusGoogle Scholar](#)

19. [19](#)

Nishimura K, Shiina R, Kashiwagi K, Igarashi K

Decrease in polyamines with aging and their ingestion from food and drink

J Biochem, 139 (2006), pp. 81-90

[View article\\_](#)

[CrossRefView in ScopusGoogle Scholar](#)

20. [20](#)

Willeit P, Willeit J, Mayr A, Weger S, Oberhollenzer F, Brandstatter A, Kronenberg F, Kiechl S

Telomere length and risk of incident cancer and cancer mortality

JAMA, 304 (2010), pp. 69-75

[\\_View PDF\\_](#)

This article is free to access.

[CrossRefView in ScopusGoogle Scholar](#)

21. **21**

Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, Witztum JL, Santer P, Mayr M, Xu Q, Mayr A, Willeit J, Tsimikas S

Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study

J Am Coll Cardiol, 64 (2014), pp. 851-860

[View PDFView articleView in ScopusGoogle Scholar](#)

22. **22**

Stegemann C, Pechlaner R, Willeit P, Langley SR, Mangino M, Mayr U, Menni C, Moayyeri A, Santer P, Rungger G

Lipidomics profiling and risk of cardiovascular disease in the prospective population-based Bruneck study

Circulation, 129 (2014), pp. 1821-1831

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

23. **23**

Kiechl S, Wittmann J, Giaccari A, Knoflach M, Willeit P, Bozec A, Moschen AR, Muscogiuri G, Sorice GP, Kireva T

Blockade of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANKL) signaling improves hepatic insulin resistance and prevents development of diabetes mellitus

Nat Med, 19 (2013), pp. 358-363

[View article\\_](#)

[CrossRefView in ScopusGoogle Scholar](#)

24. **24**

Kiechl S, Lorenz E, Reindl M, Wiedermann CJ, Oberhollenzer F, Bonora E, Willeit J, Schwartz DA

Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis

N Engl J Med, 347 (2002), pp. 185-192

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

25. [25](#)

Langley SR, Willeit K, Didangelos A, Matic LP, Skroblin P, Barallobre-Ba  
rreiro J, Lengquist M, Rungger G, Kapustin A, Kedenko L

Extracellular matrix proteomics identifies molecular signature of  
symptomatic carotid plaques

J Clin Invest, 127 (2017), pp. 1546-1560

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

26. [26](#)

Melmer A, Lamina C, Tschoner A, Röss C, Kaser S, Laimer M, Sandhof  
er A, Paulweber B, Ebenbichler CF

Body adiposity index and other indexes of body composition in the  
SAPHIR study: association with cardiovascular risk factors

Obesity (Silver Spring), 21 (2013), pp. 775-781

[\\_View PDF\\_](#)

This article is free to access.

[CrossRef](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

27. [27](#)

Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, Rosner B, Bain C, Witschi J, Hen  
nekens CH, Speizer FE

Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency  
questionnaire

Am J Epidemiol, 122 (1985), pp. 51-65

[View article\\_](#)

[CrossRef](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

28. [28](#)

Gebhardt SE, Lemar LE, Pehrsson PR, Exler J, Haytowitz DB, Showell BA,  
Nickle MS, Thomas RG, Patterson KK, Bhagwat SA et al. USDA national  
nutrient database for standard reference, release 23. Available  
from:<http://www.ars.usda.gov/nutrientdata>(accessed 20 December, 2017).

[Google Scholar](#)

29. [29](#)

Hu FB, Stampfer MJ, Rimm E, Ascherio A, Rosner BA, Spiegelman D,  
Willett WC

Dietary fat and coronary heart disease: a comparison of approaches for adjusting for total energy intake and modeling repeated dietary measurements

Am J Epidemiol, 149 (1999), pp. 531-540

[\\_View PDF\\_](#)

This article is free to access.

[CrossRefView in ScopusGoogle Scholar](#)

30. 30

Willett W, Stampfer MJ

Total energy intake: implications for epidemiologic analyses

Am J Epidemiol, 124 (1986), pp. 17-27

[View article\\_](#)

[CrossRefView in ScopusGoogle Scholar](#)

31. 31

Cole SR, Hernan MA

Adjusted survival curves with inverse probability weights

Comput Methods Programs Biomed, 75 (2004), pp. 45-49

[View PDFView articleView in ScopusGoogle Scholar](#)

32. 32

Royston P, Parmar MK

Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects

Stat Med, 21 (2002), pp. 2175-2197

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

33. 33

Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di AE, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I

Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death

N Engl J Med, 364 (2011), pp. 829-841

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

34. 34

Pintilie M

Analysing and interpreting competing risk data

Stat Med, 26 (2007), pp. 1360-1367

[View article\\_](#)

[CrossRefView in ScopusGoogle Scholar](#)

35. 35

Fine JP, Gray RJ

A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk

J Am Stat Assoc, 94 (1999), S. 496-509

[In Scopus ansehenGoogle Scholar](#)

36. 36

Austin PC, Lee DS, Fine JP

Einführung in die Analyse von Überlebensdaten bei konkurrierenden Risiken

Auflage, 133 (2016), S. 601-609

[In Scopus ansehenGoogle Scholar](#)

37. 37

McCullough ML, Feskanich D, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Rimm EB, Hu FB, Spiegelman D, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC

Ernährungsqualität und hohes Risiko für chronische Krankheiten bei Männern und Frauen: Auf dem Weg zu einer verbesserten Ernährungsberatung

Am J Clin Nutr, 76 (2002), S. 1261-1271

[PDF ansehenArtikel ansehenQuerverweisIn Scopus ansehenGoogle Scholar](#)

38. 38

Lin DY, Psaty BM, Kronmal RA

Bewertung der Sensitivität von Regressionsergebnissen gegenüber nicht gemessenen Störfaktoren in Beobachtungsstudien

Biometrie, 54 (1998), S. 948-963

[View article\\_](#)

[Querverweis](#)[In Scopus ansehen](#)[Google Scholar](#)

39. 39

Keogh RH, Weiß IR

Ein Toolkit zur Korrektur von Messfehlern mit Schwerpunkt  
Ernährungsepidemiologie

Stat Med, 33 (2014), S. 2137-2155

[\\_View PDF\\_](#)

This article is free to access.

[Querverweis](#)[In Scopus ansehen](#)[Google Scholar](#)

40. 40

Lopez-Otin C, Blasco MA, Rebhuhn L, Serrano M, Kroemer G

Die Kennzeichen des Alterns

Zelle, 153 (2013), S. 1194-1217

[PDF ansehen](#)[Artikel ansehen](#)[In Scopus ansehen](#)[Google Scholar](#)

41. 41

Madeo F, Pietrocola F, Eisenberg T, Kroemer G

Kalorienrestriktionsmimetika: Auf dem Weg zu einer molekularen  
Definition

Nat Rev Drug Discov, 13 (2014), S. 727-740

[View article\\_](#)

[Querverweis](#)[In Scopus ansehen](#)[Google Scholar](#)

42. 42

Willcox BJ, Willcox DC

Kalorienrestriktion, Kalorienrestriktionsmimetika und gesundes  
Altern in Okinawa: Kontroversen und klinische Implikationen

Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 17 (2014), S. 51-58

[In Scopus ansehen](#)[Google Scholar](#)

43. 43

Rubinsztein DC, Marino G, Kroemer G

Autophagie und Alterung

Zelle, 146 (2011), S. 682-695

[PDF ansehen](#)[Artikel ansehen](#)[In Scopus ansehen](#)[Google Scholar](#)

44. [44](#)

Pietrocola F, Pol J, Vacchelli E, Rao S, Enot DP, Baracco EE, Levesque S, Castoldi F, Jacquelot N, Yamazaki T

Kalorienrestriktionsmimetika verbessern die Immunüberwachung gegen Krebs

Krebszelle, 30 (2016), S. 147-160

[PDF ansehen](#)[Artikel ansehen](#)[In Scopus ansehen](#)[Google Scholar](#)

45. [45](#)

Soda K, Kano Y, Chiba F, Koizumi K, Miyaki Y

Erhöhte Polyaminaufnahme hemmt altersbedingte Veränderungen in der globalen DNA-Methylierung und 1,2-Dimethylhydrazin-induzierte Tumorgenese

PLoS One, 8 (2013), S. e64357

[View article\\_](#)

[Querverweis](#)[In Scopus ansehen](#)[Google Scholar](#)

46. [46](#)

Vargas AJ, Ashbeck EL, Wertheim BC, Wallace RB, Neuhaus ML, Thomson CA, Thompson PA

Nahrungsaufnahme von Polyamin und Darmkrebsrisiko bei postmenopausalen Frauen

Am J Clin Nutr, 102 (2015), S. 411-419

[PDF ansehen](#)[Artikel ansehen](#)[Querverweis](#)[In Scopus ansehen](#)[Google Scholar](#)

47. [47](#)

Kibe R, Kurihara S, Sakai Y, Suzuki H, Ooga T, Sawaki E, Muramatsu K, Nakamura A, Yamashita A, Kitada Y

Die Hochregulierung von luminalen Polyaminen, die von der Darmmikrobiota produziert werden, verzögert die Seneszenz bei Mäusen

Sci Rep, 4 (2014), S. 4548

[\\_View PDF\\_](#)

This article is free to access.

[In Scopus ansehen](#)[Google Scholar](#)

48. 48

Gupta VK, Scheunemann L, Eisenberg T, Mertel S, Bhukel A, Koemans TS, Kramer JM, Liu KS, Schroeder S, Stunnenberg HG

Die Wiederherstellung von Polyaminen schützt vor altersbedingten Gedächtnisstörungen in autophagieabhängiger Weise

Nat Neurosci, 16 (2013), S. 1453-1460

[View article\\_](#)

[QuerverweisIn Scopus ansehenGoogle Scholar](#)

49. 49

Gupta VK, Pech U, Bhukel A, Fulterer A, Ender A, Mauermann SF, Andlauer TF, Antwi-Adjei E, Beuschel C, Thriene K

Spermidin unterdrückt altersbedingte Gedächtnisstörungen, indem es eine nachteilige Zunahme der Größe und Freisetzung der präsynaptischen aktiven Zone verhindert

PLoS Biol, 14 (2016), S. e1002563

[View article\\_](#)

[QuerverweisIn Scopus ansehenGoogle Scholar](#)

50. 50

Yang Q, Zheng C, Cao J, Cao G, Shou P, Lin L, Velletri T, Jiang M, Chen Q, Han Y

Spermidin lindert experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis durch Induktion hemmender Makrophagen

Cell Death Differ, 23 (2016), S. 1850-1861

[\\_View PDF\\_](#)

This article is free to access.

[QuerverweisIn Scopus ansehenGoogle Scholar](#)