

LITERATURVERZEICHNIS

Betain (Trimethylglycin) * Vitamin B9 (Folat) * Vitamin B12 * Vitamin B6 * Haritaki (Chebulische Myrobalane, Terminalia chebula) * Chrom

Die Bedeutung und die physiologischen Wirkungen der Wirkstoffe basierend auf der wissenschaftlichen Literatur, einsehbar auf der Produkt-Website:

www.gallmet.eu & www.gallmet.co.uk

Zweck dieses Dokuments ist es, den Kunden durch eine Zusammenfassung der Inhalte der einschlägigen wissenschaftlichen Literatur vor dem Kauf angemessene und umfassende Informationen zur Verfügung zu stellen, um ihnen zu helfen, eine fundierte Entscheidung zu treffen. Dieses Merkblatt trägt somit der grundlegenden Anforderung Rechnung, die Zufriedenheit der Verbraucher zu gewährleisten, mit besonderem Schwerpunkt auf dem Recht der Kunden/Verbraucher auf Leben und Gesundheit, indem es klare und eindeutige Informationen darüber liefert, welchem Zweck die verschiedenen Inhaltsstoffe dienen.

Bei der Zusammenstellung dieses Dokuments haben wir die in der einschlägigen Gesetzgebung zum Ausdruck gebrachte Absicht, den Verbrauchern möglichst umfassende und detaillierte Informationen über die Wirkungen der Inhaltsstoffe in dem zu kaufenden Produkt zur Verfügung zu stellen, in vollem Umfang berücksichtigt.

Die Angaben zu den Wirkstoffen der Inhaltsstoffe dienen nur der Information, sie geben keine Hinweise auf synergistische Wirkungen der Inhaltsstoffe, auf die in den Produktaussagen verwiesen wird.

Die verschiedenen Wirksamkeitsbereiche, die den unten aufgeführten Inhaltsstoffen zugeschrieben werden, garantieren weder einzeln noch in ihrer Gesamtheit, dass sie in jedem Fall bei jeder Person gleichermaßen wirksam sind.

Wenn Sie gesundheitliche Probleme haben, konsultieren Sie Ihren Arzt.

Über Homocystein

Homocystein ist eine lebensnotwendige organische Verbindung (Aminosäure), die für eine normale Zellfunktion unerlässlich ist. Ein hoher Homocysteinspiegel hat jedoch unerwünschte Auswirkungen, daher gibt es zwei Möglichkeiten, überschüssiges Homocystein abzubauen:

- a) In den meisten Geweben wird es **bei Vorhandensein von Vitamin B12 und Vitamin B9 (Folat)** durch zwei Enzyme (MS und MTHFR) in eine andere Aminosäure (Methionin) umgewandelt. Wenn der Blutspiegel von Vitamin B9 und/oder Vitamin B12 niedrig ist, ist der Homocysteinspiegel folglich hoch.
- b) Es wird durch ein Enzym in der Leber (BHMT) umgewandelt, an dem Betain beteiligt ist - **mit Hilfe von Vitamin B6** - das dann über den Urin ausgeschieden werden kann. ¹

Es ist zu beachten, dass viele Produkte, die Vitamin B9 enthalten, Folsäure enthalten, wobei die **Verwertung von Folsäure bei Patienten mit entsprechenden Gendefekten** (MTHFR 1298C und MTHFR C677T) nicht die gleiche ist wie die von natürlichem Folat (Vitamin B9); Folsäure senkt den Homocysteinspiegel nicht, sondern kann Nierenschäden verursachen! ²

Wird der MTHFR-Gendefekt von beiden Elternteilen vererbt (homozygot T/T), ist die Funktion des Homocystein senkenden Enzyms zu 50-60 % beeinträchtigt. Bei einem Gendefekt, der nur von einem Elternteil vererbt wird (heterozygot C/T), ist die Funktion des Homocystein senkenden Enzyms um 25-30 % vermindert. ³

Die klinische Bedeutung von Homocystein wurde 1962 deutlich, als erstmals entdeckt wurde, dass **Patienten mit erhöhtem Homocysteinspiegel ein besonders hohes Risiko für Gefäßverschlüsse** haben. Bei gesunden Menschen liegt der optimale Homocysteinspiegel im Blut zwischen 5,0 und 15,0 µmol/l (gemessen mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie - HPLC) bzw. zwischen 5,0 und 12,0 µmol/l (bestimmt mittels Immunoassay). In jüngerer Zeit werden sogar noch niedrigere Werte (**10 µmol/l**) verwendet, um **den Wert zu definieren, ab dem Homocystein als Risikofaktor gilt.** ⁴

In einer umfassenden Analyse wurden **mehr als 100 Krankheiten oder Zustände identifiziert, die mit erhöhten Werten von Gesamt-Homocystein im Blutplasma in Zusammenhang stehen.** Besonders häufig werden Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems und des zentralen Nervensystems damit in Zusammenhang gebracht, aber auch eine Reihe von entwicklungs- und altersbedingten Erkrankungen. ⁵ Hohe Homocysteinwerte werden unter anderem auch mit vererbten genetischen Störungen, Ernährungsgewohnheiten und Medikamenten in Verbindung gebracht. Der Homocysteinspiegel wird durch eine höhere Zufuhr von tierischem Eiweiß, Fett und Zucker erhöht. **Der Folsäuregehalt der westlichen Ernährung ist sehr niedrig und entspricht nur etwa einem Drittel der internationalen Ernährungsempfehlungen.** Was die eingenommenen Medikamente betrifft, so sind diejenigen, die einen der folgenden Wirkstoffe erhalten, besonders betroffen:

Cholestyramin, Insulin, Metformin, Östrogen, Tamoxifen, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Methotrexat, Thiazididiuretika, Sulfasalazin.^{6,7}

Schädliche Auswirkungen eines hohen Homocysteinspiegels⁸

- a) Es schädigt die innere Oberfläche der Blutgefäße (Endothelfunktion) durch schädliche Substanzen (Superoxide und Peroxide).
- b) Es erhöht die Adhäsion der Blutplättchen aneinander und damit das Risiko einer Verstopfung der Blutgefäße.
- c) Es erhöht die Blutgerinnung: Erhöht die Aktivität der Faktoren XI und V und verringert die Aktivierung von Protein C und erhöht die Funktion verschiedener Gewebefaktoren.
- d) Beeinträchtigt die Fähigkeit der Blutgefäße, sich zu erweitern (es wird nicht genügend Stickstoffmonoxid produziert).
- e) Hemmt die Aktivität der Glutathionperoxidase (das Enzym, das eine entscheidende Rolle bei der Neutralisierung schädlicher Sauerstoffradikale spielt).

Der Schweregrad eines hohen Homocysteinspiegels wird durch eine Reihe von Risikofaktoren wie Alterung, Rauchen und oxidativen Stress begünstigt, die **auch Risikofaktoren für andere Krankheiten wie Alzheimer und Parkinson, Demenz, neuropsychiatrische Erkrankungen, Thrombose, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Osteoporose, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs und SARS-CoV-2** sind - folglich sind hohe Homocysteinspiegel mit einem erhöhten Sterberisiko verbunden.^{9,10}

1. **BETAINE, Vitamin B9 (Folat), Vitamin B6 und B12 senken erhöhte Homocysteinwerte im Blut und tragen so zu einer normalen Herz- und Gefäßfunktion bei, was die Gesundheit von Herz und Kreislauf erhalten kann. HARITAKI (Chebulische Myrobalane, Terminalia Chebula), ein Extrakt aus der Schale der Frucht, trägt zur Aufrechterhaltung der kardiovaskulären Gesundheit bei und trägt zu einem normalen Cholesterinspiegel bei. CHROM ist Teil der Enzyme, die für den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel erforderlich sind, wichtig für einen normalen Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsel.**

- 1.1. **Atherosklerose und Gefäßverengung (Arteriosklerose), Herzerkrankungen (Angina pectoris, Herzinfarkt), Schlaganfall, Gefäßverschlüsse (Thrombose, Embolie), abnorme Blutfette (Dyslipidämie, hohes LDL-Cholesterin, hohe Triglyceride), Bluthochdruck (Hypertonie), SARS-CoV-2-Infektion (COVID).**

Ein abnorm erhöhter Homocysteinspiegel im Blut **erhöht das Risiko von Atherosklerose in den Blutgefäßen der Gliedmaßen, den Koronararterien des Herzens und des Gehirns und steigert das Risiko für schwerwiegende Komplikationen wie das Koronarsyndrom** (koronare Herzkrankheit und Herzinfarkt aufgrund einer Störung der Blutversorgung des Herzmuskels), **Schlaganfall und Thrombose (Verstopfung von Blutgefäßen in den Gliedmaßen)**. Studien haben gezeigt, dass die **schädlichen Auswirkungen von abnormalen Blutfetten, Bluthochdruck, Rauchen und Typ-2-Diabetes durch Homocystein deutlich verstärkt werden**. Die Erhöhung des Homocysteinspiegels im Blut ist in Bezug auf die Gefäßschäden mit der von Cholesterin vergleichbar.^{11,12}

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind weltweit eine der häufigsten Todesursachen.¹³ In Ungarn sind sie **für 49 % der Todesfälle verantwortlich**. Mehr als 80 % der Todesfälle durch kardiovaskuläre Ursachen sind auf **Herzinfarkt und Schlaganfall** zurückzuführen, und etwa **ein Drittel dieser Todesfälle tritt bei Menschen unter 70 Jahren** auf.¹⁴ Traditionelle Risikofaktoren wie erhöhtes LDL-Cholesterin und/oder Triglyceride, vermindertes HDL-Cholesterin, Bluthochdruck, Rauchen oder Diabetes erklären das Auftreten von Krankheiten und Todesfällen nicht vollständig. Mehrere Studien haben gezeigt, dass ein **erhöhter Homocysteinspiegel im Blut ein von den traditionellen Risikofaktoren unabhängiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist**. Die Messung des Homocysteinspiegels in Bluttests kann die Entstehung von Krankheiten prognostizieren.^{15,16,17,18}

Der erhöhte Homocysteinspiegel im Blut ist das Ergebnis eines Mangels an den Enzymen, die für die Verarbeitung von Homocystein verantwortlich sind. Dieser Mangel kann durch eine Genmutation (MTHFR 1298C und C677T) oder einen Mangel an Vitamin B9 (Folat), B12 und B6 verursacht werden. Die Oxidation von **Homocystein führt** zur Bildung von Wasserstoffperoxid, das die **innere Oberfläche der Blutgefäße - das Endothel - durch oxidativen Stress schädigt und zur Alterung der Blutgefäße beiträgt**.^{19,20} Eine der Funktionen des Endothels ist die **Produktion** von Vasodilatoren, **die die Blutzirkulation und damit die Blutversorgung des Gewebes regulieren**.²¹ Bei Patienten mit hohem Homocysteinspiegel wird eine **beeinträchtigte Endothelfunktion auch mit einer erhöhten Thromboseanfälligkeit (Gefäßverschlüsse) in Verbindung gebracht**, was auf die Hemmung verschiedener Systeme zur Regulierung der Blutgerinnung zurückzuführen sein könnte. Homocystein führt zu einer **Verringerung des Stickstoffmonoxidspiegels** in den

Endothelzellen, **was eine Vasokonstriktion der kleinen Blutgefäße im zentralen Nervensystem verursacht und ein Risikofaktor für Bluthochdruck ist.** ^{22,23}

Vitamin B9 (Folat) ist von größter Bedeutung, um den schädlichen Auswirkungen von Homocystein entgegenzuwirken und die Endothelfunktion zu verbessern, **aber auch die Vitamine B12 und B6** spielen eine Rolle bei der Aufrechterhaltung eines normalen Homocysteinspiegels. Mit den Vitaminen B9 (Folat), B12 und B6 kann die **Entwicklung von Gefäßerkrankungen, die mit hohem Homocysteinspiegel einhergehen, vermieden werden**: 20 % der koronaren Gefäßerkrankungen, 40 % der zerebralen Gefäßerkrankungen, 60 % der endothelialen Gefäßerkrankungen. Die Einnahme dieser drei Vitamine kann das Risiko von Gefäßkrankheiten um 62 % und die Zahl der Krankheitsfälle um 66 % senken. ²⁴

In einer klinischen Studie wurde bei 100 Probanden die Veränderung der Plaquemenge in der Hauptschlagader der Halsschlagader nach **täglicher Verabreichung der Vitamine B9 (Folat), B6 und B12** untersucht. Die Behandlung **verlangsamte die Zunahme der Plauefläche über 1 Jahr hinweg signifikant**. Sie argumentieren, dass eine Behandlung bei Homocysteinwerten >9 µmol/l notwendig ist. In einer anderen klinischen Studie wurden 158 gesunde **Probanden** und 167 **Probanden mit früher Atherosklerose 2 Jahre lang mit Vitamin B9 (Folat) und Vitamin B6 behandelt**. Am Ende der Behandlung waren die Homocysteinkonzentrationen um 50 % gesunken und die **durch das Belastungs-EKG festgestellte abnorme Herzfunktion hatte sich verbessert**. ²⁵

Daraus ist erkennbar, wie Genmutationen und eine unzureichende Vitaminverwertung zu einem Mangel an Vitamin B9 (L-Methylfolat), erhöhtem Homocysteinspiegel und Bluthochdruck führen und wie **eine Supplementierung mit Vitamin B9 und B6 eine sichere Option zur Bekämpfung der resistenten Hypertonie darstellt**, die letztlich die neurologischen und kardiovaskulären Ergebnisse verbessert. Die Einnahme von **BETAIN, Vitamin B9 (Folat), Vitamin B12 und Vitamin B6** ist eine sichere Therapie zur Behandlung von Bluthochdruck und zur Verringerung des Schlaganfallrisikos, wobei der **Blutdruck um bis zu 6-13 mmHg gesenkt** werden kann. ²⁶ Eine erfolgreiche Senkung des behandlungsresistenten Bluthochdrucks ist wichtig, um Schäden an Herz, Gehirn und Sehkraft zu verringern. **Eine Senkung des Homocysteinspiegels im Blut um 5 µmol/l senkt das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen um schätzungsweise 20-30 %**. **Eine Ernährung, die reich an Betain ist, kann das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wirksam verringern.** ²⁷ **Eine Betain-Supplementierung ist vor allem für Patienten wichtig, die nicht auf eine Vitamin B6-Supplementierung ansprechen und die keine eiweißarme Ernährung einhalten.** ²⁸

Neue Erkenntnisse deuten darauf hin, dass **Patienten mit COVID-19 ein hohes Risiko für die Entwicklung von Thrombosen und Hämophilie** haben. Thromboembolien sind ein wichtiger Bestandteil der Pathogenese der SARS-CoV-2-Infektion, da **erhöhtes Homocystein im Blut eine erhöhte Anfälligkeit für Gerinnung und Thromboembolien** prognostiziert. Bei Patienten mit COVID-19 und Schlaganfall wird der Homocysteinspiegel mit dem Fortschreiten der Krankheit in Verbindung gebracht, da **Homocystein eine entscheidende Rolle bei der Blutgerinnung spielt.** ^{29,30} **Der Homocysteinspiegel kann den Schweregrad der COVID-19-Erkrankung prognostizieren, und ein hoher Homocysteinspiegel kann als Risikofaktor bei COVID-19-Patienten angesehen werden.** ³¹ In einer Studie fanden Forscher heraus, dass die **Messung des Homocysteinspiegels im Blutplasma** - im Zusammenhang mit einer entzündlichen Erkrankung der Blutgefäßwände (Vaskulitis) - **im Zusammenhang mit schweren COVID-19-Komplikationen wichtig** ist, sowohl für die Prognose des Krankheitsverlaufs als auch für eine gezielte Prävention. ³² Die genetische Anfälligkeit für einen veränderten Homocystein-Stoffwechsel könnte eine Rolle spielen, denn es **besteht ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der MTHFR C677T-Genmutation und der Inzidenz und Mortalität von COVID-19 bei einer weltweiten Prävalenz.** ³³

Zu den Auswirkungen von Homocystein gehören Prozesse, die eine COVID-19-Erkrankung verschlimmern und eine erfolgreichere Behandlung der Krankheit verhindern können. SARS-CoV-2 dringt über seine Spike-Proteine in die Zellen ein. Diese binden an Zellrezeptoren für das Enzym ACE2 und bilden so einen Tunnel, durch den das Virus in die Zelle eindringt. **Das Homocystein** kann, wenn es an das Enzym (ACE2) gebunden ist, dessen Bindung an die Rezeptoren hemmen und **mehr Viren in die Zellen eindringen lassen**. **Hohe Homocysteinspiegel** erhöhen die Überproduktion von Entzündungsstoffen (Zytokinen), **beeinträchtigen die Endothelfunktion im „Zytokinsturm“ und führen zu Gefäßverschlüssen**. **Bei Patienten mit COVID mit Atemstillstand konnte durch die Behandlung mit den Vitaminen B12 und D3 sowie Magnesium über einige Tage hinweg der Bedarf an Sauerstofftherapie von 62 % auf 18 % gesenkt werden.** ³⁴

Das Long-COVID-Syndrom (Post-COVID), das bei Patienten auftritt, die sich von einer COVID-19-Infektion erholt haben, ist inzwischen weltweit immer häufiger anzutreffen, wobei eine zunehmende Zahl von Patienten nach der Genesung von COVID-19 nicht mehr zu ihrem ursprünglichen Gesundheitszustand zurückkehrt. **SARS-CoV-2 beeinträchtigt die Versorgung der Wirtszelle mit Methylgruppen (Folat und Betain als Methylspender)** während der Virämiephase (Blutphase) aufgrund hoher Homocysteinspiegel. Long-COVID hat viele sich überschneidende Symptome mit schwerer Anämie und chronischem Müdigkeitssyndrom, die gut auf

Vitamin B12 ansprechen. **Oxidativer Stress erhöht das Risiko einer Schädigung von Vitamin B12 im Körper, wodurch die Umwandlung von Homocystein in Methionin beeinträchtigt wird.**³⁵ Thromboembolien sind ein wichtiger Bestandteil der Entwicklung und des Fortschreitens der durch die SARS-CoV-2-Infektion verursachten Krankheit, da **erhöhtes Homocystein im Blut eine erhöhte Gerinnung und eine erhöhte Anfälligkeit für Thromboembolien prognostiziert.**³⁶

HARITAKI (TERMINALIA CHEBULA) - ein traditionelles ayurvedisches Kraut - hat in einer klinischen Studie gezeigt, dass es die **Endothelfunktion** (Verbesserung der Stickoxidproduktion, Verringerung des oxidativen Stresses) **bei Typ-2-Diabetes signifikant verbessert, das HDL-Cholesterin** (gutes Cholesterin) **im Blut erhöht, das LDL-Cholesterin** (schlechtes Cholesterin) **verringert und andere kardiovaskuläre Risikoindikatoren signifikant verbessert.**^{37,38}

CHROM ist ein Spurenelement, das zur **Aufrechterhaltung eines angemessenen Blutfettspiegels beiträgt**, indem es den Gesamtcholesterinspiegel senkt und so **indirekt das Risiko von Atherosklerose verringert und die Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen unterstützt.**^{39,40} Die Forschung hat gezeigt, dass die **Einnahme von Chrompicolinat das Gesamtcholesterin um 7 %, das LDL-Cholesterin um 10 %** und das **Apolipoprotein B um 16 %**⁴¹ sowie die **Blutfettwerte (Triglyceride) um 17,4 % senkt.**⁴²

1.2. Neurodegenerative und neuropsychiatrische Erkrankungen: Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, geistiger Verfall (Demenz) und Depression

In den späten 1990er Jahren wurde in zwei Studien festgestellt, dass ein **erhöhter Homocysteinspiegel im Blut mit der Alzheimer-Krankheit in Verbindung steht.** In einer histologischen Studie wurde außerdem festgestellt, dass vaskuläre Demenz mit erhöhten Werten von Homocystein und proinflammatorischen Zytokinen in Verbindung gebracht wurde.⁴³ B-Vitamine sind die wichtigsten Determinanten des Homocysteinspiegels und der Folatkonzentration in den roten Blutkörperchen. **Niedrige Blutserumspiegel von Vitamin B9 (Folat) und B12 werden ebenfalls mit der Diagnose Alzheimer in Verbindung gebracht.** Da ein erhöhter Homocysteinspiegel durch B-Vitamine und Betain gesenkt werden kann, **könnte dies ein Schlüsselfaktor bei der Vorbeugung von Demenz und Alzheimer-Krankheit** bei älteren Menschen sein.⁴⁴

Mehrere Studien haben einen Zusammenhang zwischen Vitamin B6 und der Gehirnfunktion im Alter gezeigt. Die Analyse der Daten einer Studie mit 70 Männern (Alter 54 bis 81 Jahre) **ergab eine Korrelation zwischen höheren Vitamin B6-Konzentrationen und besseren Ergebnissen bei Gedächtnistests.**⁴⁵

In einer Studie **senkte eine Vitamin-B-Behandlung den Homocysteinspiegel um 30,2 % und verlangsamte die Geschwindigkeit der Hirnatrophie** bei 168 Teilnehmern, die sich einer MRT unterzogen, **um 29,6 %, während sich bei Teilnehmern mit einem Homocysteinspiegel >13 µmol/l die Geschwindigkeit der Hirnatrophie um 53 % verlangsamte.** Bei diesen Personen verlangsamte oder verhinderte die Vitamin-B-Behandlung den geistigen Abbau des episodischen Gedächtnisses (Fähigkeit, sich neues Wissen anzueignen), des semantischen Gedächtnisses (Langzeitgedächtnis) und der allgemeinen geistigen Fähigkeiten. Studien an älteren Menschen mit geistigen Beeinträchtigungen zeigen, dass eine **Homocystein senkende Vitamin-B-Behandlung die Geschwindigkeit der gesamten und regionalen Hirnatrophie deutlich verlangsamt und den geistigen Verfall verlangsamt.**⁴⁶

In einer Studie in Tianjin, China, zeigten Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (LKB) nach 400 µg Folat (Vitamin B9) eine signifikante Verbesserung. **Die Folsäuresupplementierung verbesserte den Intelligenzquotienten über einen Zeitraum von 12 Monaten und führte zu einer signifikanten Verbesserung der geistigen Leistungsfähigkeit.**⁴⁷

In einer Studie mit **älteren Patienten mit geistiger Beeinträchtigung** (597 Frauen und 264 Männer) wurde der Zusammenhang zwischen den Blutspiegeln von Harnsäure und Homocystein und zerebrovaskulären Erkrankungen untersucht. **Personen mit hohen Homocysteinwerten hatten niedrigere Blutspiegel von Folat und Vitamin B12 und höhere Harnsäurewerte** als Personen mit normalen Homocysteinwerten. Die Autoren der Studie schlussfolgern, dass eine **zusätzliche Gabe von Vitamin B9 (Folat) und Vitamin B12 gegen hohe Harnsäure- und Homocysteinspiegel bei geistigem Verfall in Verbindung mit Gefäßläsionen hilfreich wäre.**⁴⁸

Depressive Symptome treten weltweit bei einem Viertel der Bevölkerung auf, wobei die Prävalenz bei Menschen im Alter von 60 Jahren und darüber noch höher ist.

In einer Studie wiesen **52 % der depressiven Patienten einen erhöhten Homocysteinspiegel im Blut auf.** Frühere Studien haben gezeigt, dass **bis zu einem Drittel der Patienten mit schweren Depressionen einen Mangel an Folat (Vitamin B9) aufweisen, und eine Behandlung mit dem Vitamin kann zur Wiederherstellung einer gesunden Psyche beitragen.** Andere Studien haben einen Zusammenhang

zwischen Folatmangel und einem gestörten Stoffwechsel von Neurotransmittern im Gehirn - Serotonin, Dopamin und Noradrenalin - aufgezeigt, die bei Stimmungsstörungen eine Rolle spielen. ⁴⁹

In einer Studie **stieg die Wahrscheinlichkeit, an einer Depression zu erkranken, um 4 % mit jeder Einheit ($\mu\text{mol/l}$), die der Homocysteinspiegel anstieg.** Die Analyse zeigte, **dass ältere Menschen mit einem hohen Homocysteinspiegel ein erhöhtes Risiko für Depressionen hatten. Träger der Genmutation MTHFR C677 TT (siehe Mitte Seite 1) haben ein um 22 % höheres Risiko, derzeit depressiv zu sein - oder in der Vergangenheit depressiv gewesen zu sein - als Menschen ohne diesen Gendefekt.** ⁵⁰

Niedrige Folsäurespiegel werden nicht nur mit der Entwicklung von Depressionen in Verbindung gebracht, sondern **können auch dazu führen, dass die Behandlung mit Antidepressiva fehlschlägt. Bei Menschen, die zu Depressionen neigen, wird ein erhöhter Homocysteinspiegel beobachtet.** ⁵¹

Eine aktuelle Studie hat gezeigt, dass **Homocysteinwerte über 20 $\mu\text{mol/l}$ im Zusammenhang mit einer 8,64-fachen Zunahme der Parkinson-Krankheit stehen.** ⁵² Eine Studie aus dem Jahr 2019 zeigte, dass erhöhte Homocysteinwerte mit einer stärkeren motorischen Beeinträchtigung bei Männern mit Parkinson-Krankheit und einer schlechteren geistigen Leistungsfähigkeit bei Frauen verbunden waren. ⁵³

Die entzündungshemmenden Eigenschaften des Krauts **TERMINALIA CHEBULA** sind in verschiedenen Experimenten gut dokumentiert worden. Terminalia chebula besitzt **starke** antioxidative und **neuroprotektive Eigenschaften für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit und Demenz.** ⁵⁴

1.3. Tumore und Krebs

Ergebnisse aus Tierversuchen zeigen, dass eine **Ernährung mit einem Mangel an Vitamin B9 (Folat) und Betain die Wahrscheinlichkeit für bestimmte Krebsarten erhöht. Eine Nahrungsergänzung mit Folsäure kann jedoch ein wirksames Mittel zur Krebsvorbeugung sein.** Dies **belegen Untersuchungen**, die zeigen, dass das **Risiko, an Darmkrebs zu erkranken**, bei Menschen, die ausreichende Mengen an Folat zu sich nehmen oder einen hohen Folatspiegel im Plasma haben, **um 20 bis 40 % sinkt.** Selbst innerhalb des Normalbereichs wirken sich unterschiedliche Blutserum-Folatspiegel auf das Auftreten von Tumoren aus. Personen mit Werten am oberen Ende des gesunden Bereichs ($\geq 31,04$ nmol/l) haben ein **etwa halb so hohes Risiko, an Darmkrebs zu erkranken, wie Personen** mit niedrigeren Werten ($\leq 12,23$ nmol/l). ⁵⁵

Der Zeitpunkt der Nahrungsergänzung ist äußerst wichtig, denn während sie im gesunden Gewebe von Vorteil ist, verschlimmert sie den bestehenden präkanzerösen Zustand!

Die **MTHFR C677T-Genmutation** wird nachweislich mit einem **erhöhten Risiko für Gebärmutterkrebs, abnorme Oberflächenzellen des Gebärmutterhalses** (zervikale intraepitheliale Neoplasie), **Brustkrebs, Magenkrebs, Blasenkrebs usw. in Verbindung** gebracht. Insgesamt 29 Studien wurden in eine umfassende Analyse einbezogen, deren Ergebnisse einen signifikanten Zusammenhang zwischen der MTHFR C677T-Genmutation und **Speiseröhrenkrebs** zeigten. ⁵⁶

Eine andere Studie hatte zum Ziel, den Zusammenhang zwischen MTHFR-Gendefekten (Methylentetrahydrofolat-Reduktase) und Gebärmutterhalskrebs aufzuzeigen. Die Folsäurespiegel im Blutserum sanken allmählich mit der Entwicklung von Läsionen am Gebärmutterhals. **Niedrige Folsäurespiegel standen signifikant mit dem Gebärmutterhalskrebsrisiko in Zusammenhang.** Umgekehrt **kann ein Defekt im MTHFR A1298C-Gen das Risiko sowohl für Gebärmutterhalskrebs als auch für abnorme Zellen, die auf der Oberfläche des Gebärmutterhalses wachsen** (zervikale intraepitheliale Neoplasie), **erhöhen.** ⁵⁷

Eine umfassende Analyse umfasste 50 Studien mit 19 260 Fällen und 26 364 Kontrolluntersuchungen, darunter 39 Studien über Brustkrebs und 8 Studien über Eierstockkrebs. Bei asiatischen Frauen mit dem **Gendefekt MTHFR C677T** wurde ein signifikanter Zusammenhang mit dem Risiko für Brustkrebs und/oder Eierstockkrebs festgestellt. Im Gegensatz dazu wurde **bei Frauen europäischer Abstammung** keine starker Zusammenhang mit dem Risiko für Eierstockkrebs, aber ein **signifikant erhöhtes Risiko für Brustkrebs festgestellt.** ⁵⁸

2. **CHROM ist wichtig für den Blutzuckerspiegel, die Blutzuckertoleranz, die Insulinfunktion, den normalen Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsel. CHROM fördert den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel - da es ein Bestandteil der dafür benötigten Enzyme ist - und hilft, das Körpergewicht zu halten. HARITAKI (Chebulische Myrobalane, Terminalia chebula) Fruchtschalenextrakt spielt eine Rolle bei der Aufrechterhaltung eines normalen Blutzuckerspiegels. Es trägt zur Aufrechterhaltung eines normalen Blutzuckerspiegels bei. BETAINE, Vitamin B9 (Folsäure), Vitamin B6 und B12 senken erhöhte Homocysteinwerte im**

Blut und tragen so zu einer normalen Herz- und Gefäßfunktion bei, was die Gesundheit von Herz und Kreislauf erhalten kann.

2.1. Diabetes mellitus (Typ-2-Diabetes, Schwangerschaftsdiabetes), Insulinresistenz, diabetesbedingte Nervenschäden (diabetische Neuropathie), metabolisches Syndrom, diabetische Retinopathie, Makuladegeneration (AMD), diabetische Nierenschäden (diabetische Nephropathie)

Bei der Insulinresistenz werden die am Kohlenhydratstoffwechsel beteiligten Organe (Skelettmuskeln, Leber, Fettgewebe) unempfindlich gegenüber Insulin, was sich vor allem in einer verminderten Glukoseaufnahme durch ihre Zellen und der Unfähigkeit der Bauchspeicheldrüse äußert, den Blutzuckerspiegel im idealen Bereich zu halten, was bedeutet, dass der Glukosewert nach 120 Minuten über 7,8 steigt.

Zu den Symptomen des metabolischen Syndroms gehören Glukoseintoleranz (eine Neigung zu erhöhten Blutzuckerwerten), Bluthochdruck, abdominale Adipositas, hohe Blutfett- und Cholesterinwerte, die zusammen die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Typ-2-Diabetes erhöhen. **Patienten mit metabolischem Syndrom haben deutlich höhere Homocysteinwerte im Blut, was mit einem erhöhten Auftreten von koronaren und zerebrovaskulären Erkrankungen einhergeht. Der Homocysteinspiegel steht in direktem Zusammenhang mit dem Alter, dem Taillenumfang, dem Nüchternblutzucker, den Blutfett- und Harnsäurewerten.**^{59,60}

Die Prävalenz von Typ-2-Diabetes ist weltweit auf dem Vormarsch. Im Jahr 2018 sind schätzungsweise 8,8 % der erwachsenen Bevölkerung und 500 Millionen Menschen davon betroffen. Nahezu normale Blutzuckerwerte können die Entwicklung von Diabetes-Komplikationen verhindern oder verzögern und deren Verschlimmerung verlangsamen. Verteilung der möglichen Komplikationen von Diabetes unter den Patienten: Erkrankung des Sehnervs im Auge 12 %, Nervenschäden an den Gliedmaßen 18-35 %, anhaltend hohe Eiweißwerte im Urin 16 % (ein Zeichen für Nierenschäden).⁶¹

Diabetes ist in Ungarn die Hauptursache für Erblindung in der Bevölkerung im erwerbsfähigen Alter. 4,5 % der Menschen mit Diabetes sind in unserem Land blind. **Langfristig erhöhte oder schwankende Blutzuckerwerte mit schlechter Kontrolle schädigen die Wände der kleinen Blutgefäße (Kapillaren).**

Wenn die Wand der Makula undicht wird, führt dies zu einer Verschlechterung des Sehvermögens und langfristig zu einem dauerhaften Verlust des Sehvermögens. Eine Verstopfung der peripheren Blutgefäße der Netzhaut führt zu Sauerstoffmangel. Die **beste und wirksamste Methode zur Vorbeugung und Behandlung von Augenkomplikationen bei Diabetes besteht darin, den Blutzuckerspiegel, den Blutdruck und die Blutfette langfristig zu kontrollieren.**⁶² In einer Studie verringerte eine Supplementierung mit Vitamin B9 (Folat), Vitamin B12 und Vitamin B6 das Risiko einer Makuladegeneration um 34% und einer Makuladegeneration, die das Sehvermögen erheblich beeinträchtigt, um 41%. Erhöhtes Homocystein wird mit der Entwicklung von diabetischer Retinopathie und Makuladegeneration in Verbindung gebracht. Daher ist die **Senkung eines hohen Homocysteinspiegels eine vielversprechende Intervention bei alternden Krankheiten wie diabetischer Retinopathie und Makuladegeneration.**^{63,64}

In einer Studie, an der 208 Patienten und 49 Kontrollpersonen teilnahmen, zeigte sich, dass die **Ausgangswerte für Homocystein bei Patienten mit diabetischer Nierenerkrankung signifikant erhöht waren und mit der Schwere der Erkrankung zusammenhingen.** Die Ergebnisse stützen das Konzept, dass ein **hoher Homocysteinspiegel im Blut** ein unabhängiger Risikofaktor und ein **früher Indikator für die Entwicklung einer diabetischen Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetikern ist.**⁶⁵

Das Spurenelement **CHROM** unterstützt das reibungslose Funktionieren vieler Lebensprozesse. Es verbessert die Insulinempfindlichkeit und die Glukoseaufnahme in die Zellen und **trägt so dazu bei, den Blutzuckerspiegel langfristig zu regulieren.** Chrom **spielt eine Rolle bei Glukoseintoleranz, Typ-2-Diabetes und Schwangerschaftsdiabetes.** In einer Fallstudie **wurden der Diabetes und die Neuropathie der Patientin gelindert,** als den künstlichen Ernährungslösungen zusätzliches Chrom zugesetzt wurde. Der Chrombedarf hängt vom Schweregrad der Insulinresistenz und des Typ-2-Diabetes ab: 200 µg/Tag zusätzliches Chrom ist für Patienten mit leichter Glukoseintoleranz ausreichend. **Menschen mit schwereren Fällen von Glukoseintoleranz und Diabetes benötigen jedoch meist mehr als 200 µg/Tag, ebenso wie Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes.** In einer klinischen Studie wurden 180 Menschen mit Typ-2-Diabetes untersucht. Diejenigen, die zweimal täglich 200 µg Chrompicolinat erhielten, hatten nach 4 Monaten eine signifikante Verbesserung des HbA1c-Wertes (8,5 +/- 0,2% > 7,5 +/- 0,2%). Diese Daten zeigen, dass **Chrom eine signifikante positive Wirkung auf den HbA1c-Wert, den Blutzuckerspiegel, den Insulinspiegel und den Cholesterinspiegel bei Personen mit unterschiedlich starker Glukoseintoleranz und Typ-2-Diabetes hatte.**^{66,67}

Die Bestandteile des Fruchtschalenextrakts von TERMINALIA CHEBULA haben alle eine deutlich positive Wirkung auf den Blutzuckerspiegel.⁶⁸ Der Verlust der Funktion des Plattenepithels, das die innere Oberfläche der Blutgefäße auskleidet (endotheliale Dysfunktion), ist eine der wichtigsten Komplikationen bei Typ-2-Diabetes und steht in Zusammenhang mit dem Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Eine klinische Studie hat gezeigt, dass eine 12-wöchige Einnahme von Terminalia chebula-Extrakt die endotheliale Dysfunktion bei Typ-2-Diabetes deutlich verbessern kann. Terminalia chebula minimierte auch das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und hohen Blutzuckerwerten, indem es die Blutfettwerte und den HbA1c-Wert veränderte. Diese Daten deuten darauf hin, dass Terminalia chebula-Extrakt als Hauptbestandteil in kardiovaskulären Therapien verwendet werden kann.⁶⁹

2.2. Gicht (Arthritis urica), Nierenschäden (Nephropathie)

Gicht kann erblich bedingt sein, sie kann sich aber auch aufgrund von Lebensstilfaktoren wie Ernährung, Alkoholkonsum usw. entwickeln, und sie kann auch durch eine unzureichende Nierenfunktion, Enzymmängel und Enzymstörungen verursacht werden. Ein hoher Harnsäurespiegel im Blut (Hyperurikämie) ist an sich kein Hinweis auf Gicht, erhöht aber die Anfälligkeit.

Eine Studie liefert Beweise für eine **kausale Beteiligung von hohem Homocystein bei der Entwicklung von chronischem Nierenversagen** und beschreibt mehrere Prozesse, durch die **Homocystein Nierenschäden verursacht**.⁷⁰ Eine andere Studie hat eine umgekehrte Korrelation zwischen Homocysteinspiegel und der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR bei Labortests, die auf eine eingeschränkte Nierenfunktion hinweisen) gezeigt, d. h. **höhere Homocysteinspiegel stehen mit einer geringeren Nierenfunktion in Zusammenhang**. Diese Studie umfasste 91 männliche Patienten mit Gicht und 97 altersgleiche gesunde Männer. Die Harnsäurespiegel im Serum unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gichtpatienten und den gesunden Kontrollpersonen, **aber die Homocysteinspiegel im Serum waren bei den Gichtpatienten signifikant höher**. Dies zeigt, dass der **Harnsäurespiegel an sich nicht mit Gicht zusammenhängt**, dass aber eine eingeschränkte Nierenfunktion mit dem Homocysteinspiegel im Plasma und der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung und Verschlimmerung von Gicht verbunden ist.⁷¹ Eine US-Studie ergab, dass ein **Anstieg von Homocystein 1 das Risiko für erhöhte Serumharnsäurespiegel um 8,8 erhöht**. Dieser Effekt war bei Jungen im Alter von ≥ 17 Jahren und bei Personen mit niedriger eGFR stärker ausgeprägt.⁷²

Die Serumharnsäurekonzentration im Blut steigt mit zunehmendem Alter stetig an. Eine Studie zeigt, dass im Vergleich zu Menschen, die nur blutdrucksenkende Medikamente einnehmen, **Antihypertensiva und Folat zusammen wirksamer waren, um den Anstieg der Harnsäurekonzentration zu verringern und das Auftreten neu auftretender hoher Harnsäurespiegel zu reduzieren. Folat hatte eine stärkere harnsäuresenkende Wirkung bei Teilnehmern mit höheren Ausgangswerten von Homocystein.**⁷³

Dieses Literaturverzeichnis mit fast 60 wissenschaftlichen und fachlichen Referenzen ist auch in dem Literaturverzeichnis auf der Produkt-Website verfügbar.

- ¹ **Plasma homocysteine levels in ischemic heart patients** - Dr. László Márk, Dr. Ferenc Erdei, Dr. János Márki-Zay, Dr. Erika Nagy, András Kondacs and Dr. András Katona - Orvosi hetilap_2001.07.29. 30. nr. <http://real-j.mtak.hu/11264/>
- ² **New Evidence for Homocysteine Lowering for Management of Treatment-Resistant Hypertension** - Merrill F. Elias and Craig J. Brown <https://academic.oup.com/ajh/article/35/4/303/6475983>
- ³ **The physiological and pathophysiological significance of B9vitamin** - Dr. Sára Zsigrai, Dr. Alexandra Kalmár, Dr. Gábor Valcz, Dr. Andrea Krisztina Szigeti, Dr. Barbara Kinga Barták, Brigitta Zsófia Nagy, Dr. Péter Igaz, Dr. Zsolt Tulassay and Dr. Béla Molnár <https://akjournals.com/view/journals/650/160/28/article-p1087.xml>
- ⁴ **Homocysteine - from disease biomarker to disease prevention** - Smith AD, Refsum H. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13279>
- ⁵ **Homocysteine - from disease biomarker to disease prevention** - Smith AD, Refsum H. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13279>
- ⁶ **Using data mining technology to explore homocysteine at low levels** - Tseng FC, Huang TC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8376364/>
- ⁷ **The role of homocysteine in the pathogenesis of early-onset ischaemic heart disease** - Dr. Lajos Szollár http://real.mtak.hu/62/1/34815_ZJ1.pdf
- ⁸ **Plasma homocysteine levels in ischemic heart patients** - Dr. László Márk, Dr. Ferenc Erdei, Dr. János Márki-Zay, Dr. Erika Nagy, András Kondacs and Dr. András Katona - Orvosi hetilap_2001.07.29. 30. nr. <http://real-j.mtak.hu/11264/>
- ⁹ **Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person** - Koklesova L, Mazurakova A, Samec M, Biringer K, Samuel SM, Büsselberg D, Kubatka P, Golubnitschaja O. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8581606/>
- ¹⁰ **Homocysteine and the SARS-CoV-2 Coronavirus - the X Factor of Severe Disease and Death** - Nancy Lord & Mary Ruwart https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3708654
- ¹¹ **Homocysteine - a risk factor for atherosclerosis** - Dr. László Debreceni - Orvosi hetilap_2001.07.08. 27. nr. <http://real-j.mtak.hu/11264/>
- ¹² **The role of homocysteine in the pathogenesis of early-onset ischaemic heart disease** - Dr. Lajos Szollár http://real.mtak.hu/62/1/34815_ZJ1.pdf
- ¹³ **Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015** - Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, Ahmed M, Aksut B, Alam T, Alam K, Alla F, Alvis-Guzman N, Amrock S, Ansari H, Ärnlöv J, Asayesh H, Atey TM, Avila-Burgos L, Awasthi A, Banerjee A, Barac A, Bärnighausen T, Barregard L, Bedi N, Belay Ketema E, Bennett D, Berhe G, Bhutta Z, Bitew S, Carapetis J, Carrero JJ, Malta DC, Castañeda-Orjuela CA, Castillo-Rivas J, Catalá-López F, Choi JY, Christensen H, Cirillo M, Cooper L, Ciriqui M, Cundiff D, Damasceno A, Dandona L, Dandona R, Davletov K, Dharmaratne S, Dorairaj P, Dubey M, Ehrenkranz R, El Sayed Zaki M, Faraon EJA, Esteghamati A, Farid T, Farvid M, Feigin V, Ding EL, Fowkes G, Gebrehiwot T, Gillum R, Gold A, Gona P, Gupta R, Habtewold TD, Hafezi-Nejad N, Hailu T, Hailu GB, Hankey G, Hassen HY, Abate KH, Havmoeller R, Hay SI, Horino M, Hotez PJ, Jacobsen K, James S, Javanbakht M, Jeemon P, John D, Jonas J, Kalkonde Y, Karimkhani C, Kasaeian A, Khader Y, Khan A, Khang YH, Khara S, Khoja AT, Khubchandani J, Kim D, Kolte D, Kosen S, Krohn KJ, Kumar GA, Kwan GF, Lal DK, Larsson A, Linn S, Lopez A, Lotufo PA, El Razek HMA, Malekzadeh R, Mazidi M, Meier T, Meles KG, Mensah G, Meretoja A, Mezgebe H, Miller T, Mirrakhimov E, Mohammed S, Moran AE, Musa KI, Narula J, Neal B, Ngalesoni F, Nguyen G, Obermeyer CM, Owolabi M, Patton G, Pedro J, Qato D, Qorbani M, Rahimi K, Rai RK, Rawaf S, Ribeiro A, Safiri S, Salomon JA, Santos I, Santric Milicevic M, Sartorius B, Schutte A, Sepanlou S, Shaikh MA, Shin MJ, Shishehbor M, Shore H, Silva DAS, Sobngwi E, Stranges S, Swaminathan S, Tabarés-Seisdedos R, Tadele Atnafu N, Tesfay F, Thakur JS, Thrift A, Topor-Madry R, Truelsen T, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Uthman O, Vasankari T, Vlassov V, Vollset SE, Wakayo T, Watkins D, Weintraub R, Werdecker A, Westerman R, Wiyongse CS, Wolfe C, Workicho A, Xu G, Yano Y, Yip P, Yonemoto N, Younis M, Yu C, Vos T, Naghavi M, Murray C. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28527533/>
- ¹⁴ **Elevated homocysteine levels in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis** - Jin N, Huang L, Hong J, Zhao X, Chen Y, Hu J, Cong X, Xie Y, Pu J. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34414939/>
- ¹⁵ **PON1 status and homocysteine levels as potential biomarkers for cardiovascular disease** - Ponce-Ruiz N, Murillo-González FE, Rojas-García AE, Barrón-Vivanco BS, Bernal-Hernández YY, González-Arias CA, Ortega-Cervantes L, Ponce-Gallegos J, López-Guarnido O, Medina-Díaz <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32827712/>
- ¹⁶ **The association between homocysteine levels and cardiovascular disease risk among middle-aged and elderly adults in Taiwan** - Shih CC, Shih YL, Chen JY. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33879044/>
- ¹⁷ **Hyperhomocysteinemia as an Independent Risk Factor for Coronary Heart Disease: Comparison with Conventional Risk Factors** - Muzaffar R, Khan MA, Mushtaq MH, Nasir M, Khan A, Haq IU, Muhammad J. <https://www.scielo.br/j/bjb/a/t7MnTLxYGHcvJ9FzbkqFF6f/?lang=en>
- ¹⁸ **The role of homocysteine in the pathogenesis of early-onset ischaemic heart disease** - Dr. Lajos Szollár http://real.mtak.hu/62/1/34815_ZJ1.pdf
- ¹⁹ **Impaired Homocysteine Metabolism and Atherothrombotic Disease** - Philippe Durand, Michel Prost, Nadine Loreau, Suzanne Lussier-Cacan, and Denis Blache <https://www.nature.com/articles/3780275>
- ²⁰ **Homocysteine accelerates endothelial cell senescence** - Dong Xua, Richard Nevilleb, Toren Finkela <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/S0014-5793%2800%2901278-3>
- ²¹ **The role of homocysteine in the pathogenesis of early-onset ischaemic heart disease** - Dr. Lajos Szollár http://real.mtak.hu/62/1/34815_ZJ1.pdf
- ²² **New Evidence for Homocysteine Lowering for Management of Treatment-Resistant Hypertension** - Merrill F. Elias and Craig J. Brown. <https://academic.oup.com/ajh/article/35/4/303/6475983>
- ²³ **Endothelial Dysfunction: The Link Between Homocysteine and Hydrogen Sulfide** - Sathnur Pushpakumar, Sourav Kundu and Utpal Sen <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5539954/>
- ²⁴ **Homocysteine - a risk factor for atherosclerosis** - Dr. László Debreceni - Orvosi hetilap_2001.07.01. 27. nr. <http://real-j.mtak.hu/11264/>
- ²⁵ **Homocysteine - a risk factor for atherosclerosis** - Dr. László Debreceni - Orvosi hetilap_2001.07.01. 27. nr. <http://real-j.mtak.hu/11264/>
- ²⁶ **New Evidence for Homocysteine Lowering for Management of Treatment-Resistant Hypertension** - Merrill F. Elias and Craig J. Brown. <https://academic.oup.com/ajh/article/35/4/303/6475983>
- ²⁷ **Low Dose Betaine Supplementation Leads to Immediate and Long Term Lowering of Plasma Homocysteine in Healthy Men and Women** - Margreet R. Olthof, Trinetten van Vliet, Esther Boelsma and Petra Verhoef <https://academic.oup.com/jn/article/133/12/4135/4687457>
- ²⁸ **Health Functionalities of Betaine in Patients With Homocystinuria** - Truitt C, Hoff WD, Deole R. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8459993/>

- ²⁹ **Prognostic Genetic Markers for Thrombosis in COVID-19 Patients: A Focused Analysis on D-Dimer, Homocysteine and Thromboembolism** - Mohamed Abu-Farha, Salman Al-Sabah, Maha M. Hammad, Prashantha Hebbar, Arshad Mohamed Channanath, Sumi Elsa John, Ibrahim Taher, Abdulrahman Almaeen, Amany Ghazy, Anwar Mohammad, Jihad Abubaker, Hossein Arefanian, Fahd Al-Mulla and Thangavel Alphonse Thanaraj <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.587451/full>
- ³⁰ **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection is Associated with Homocysteine Levels and Clinical Outcomes in Ischemic Stroke Patients** - Syahrul Syahrul, Imran Imran, Nasrul Musadir and Vivi Keumala Mutiawati <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/8243>
- ³¹ **Homocysteine as a marker for predicting disease severity in patients with COVID-19** - Adem Keskin, Goksenin U Ustun, Recai Aci and Utku Duran <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/bmm-2021-0688>
- ³² **Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person** - Koklesova L, Mazurakova A, Samec M, Biring K, Samuel SM, Büsselberg D, Kubatka P, Golubnitschaja O. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8581606/>
- ³³ **COVID-19 spreading across world correlates with C677T allele of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene prevalence** - Giovanni Ponti, Lorenza Pastorino, Marco Manfredini, Tomris Ozben, Gabriella Oliva, Shaniko Kaleci, Raffaele Iannella and Aldo Tomasi <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8209953/>
- ³⁴ **Homocysteine and the SARS-CoV-2 Coronavirus - the X Factor of Severe Disease and Death** - Nancy Lord & Mary Ruwart https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3708654
- ³⁵ **Impaired Folate-Mediated One-Carbon Metabolism in Type 2 Diabetes, Late-Onset Alzheimer's Disease and Long COVID** - Melvin R. Hayden and Suresh C. Tyagi <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8779539/>
- ³⁶ **COVID-19: A methyl-group assault?** - Andrew McCaddon, Björn Regland <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030698772100061X>
- ³⁷ **Effect of an aqueous extract of Terminalia chebula on endothelial dysfunction, systemic inflammation, and lipid profile in type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blind, placebo-controlled clinical study** - Usharani Pingali, Deepasree Sukumaran, Chandrasekhar Nutalapati <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.6771>
- ³⁸ **Hypolipidemic Effect of Triphala in Experimentally Induced Hypercholesteremic Rats** - Selvaraj Saravanan, Ramasundaram Srikumar, Sundaramahalingam Manikandan, Narayanaperumal Jeya Parthasarathy and Rathinasamy Sheela Devi https://www.ijstage.jst.go.jp/article/yakushi/127/2/127_2_385/article
- ³⁹ **Elevated Intakes of Supplemental Chromium Improve Glucose and Insulin Variables in Individuals With Type 2 Diabetes** - Richard A. Anderson, Nanzheng Cheng, Noella A. Bryden, Marilyn M. Polansky, Nanping Cheng, Jiaming Chi and Jinguang Feng <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/46/11/1786/10196/Elevated-Intakes-of-Supplemental-Chromium-Improve>
- ⁴⁰ **Chromium, Glucose Intolerance and Diabetes** - Richard A. Anderson <https://paulogentil.com/pdf/Chromium%2C%20Glucose%20Intolerance%20and%20Diabetes.pdf>
- ⁴¹ **The effect of chromium picolinate on serum cholesterol and apolipoprotein fractions in human subjects** - Raymond Press MD, Jack Geller MD and Gary W. Evans PhD <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1002252/>
- ⁴² **Beneficial Effect of Chromium Supplementation on Serum Triglyceride Levels in NIDDM** - Nancy A. Lee MD, Charles A. Reasner MD <https://diabetesjournals.org/care/article/17/12/1449/18598/Beneficial-Effect-of-Chromium-Supplementation-on>
- ⁴³ **Homocysteine Induces Inflammation in Retina and Brain** - Nehal M. Elsherbiny, Isha Sharma, Dina Kira, Suhil Alhusban, Yara A. Samra, Ravirajsinh Jadeja, Pamela Martin, Mohamed Al-Shabrawey and Amany Tawfik <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7175372/>
- ⁴⁴ **Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement** - A. David Smith, Helga Refsum, Teodoro Bottiglieri, Michael Fenech, Babak Hooshmand, Andrew McCaddon, Joshua W. Miller, Irwin H. Rosenberg and Rima Obeid <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5836397/>
- ⁴⁵ **Vitamin B6 Fact Sheet for Health Professionals** - National Institutes of Health <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB6-HealthProfessional/>
- ⁴⁶ **Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement** - A. David Smith, Helga Refsum, Teodoro Bottiglieri, Michael Fenech, Babak Hooshmand, Andrew McCaddon, Joshua W. Miller, Irwin H. Rosenberg and Rima Obeid <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5836397/>
- ⁴⁷ **Folic acid supplementation improves cognitive function by reducing the levels of peripheral inflammatory cytokines in elderly Chinese subjects with MCI** - Fei Ma, Tianfeng Wu, Jiangang Zhao, Aili Song, Huan Liu, Weili Xu and Guowei Huang <https://www.nature.com/articles/srep37486>
- ⁴⁸ **The Different Relationship Between Homocysteine and Uric Acid Levels with Respect to the MTHFR C677T Polymorphism According to Gender in Patients with Cognitive Impairment** - Hee-Jin Kim, Il Woong Sohn, Young Seo Kim and Jae-Bum Jun <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/4/1147/htm>
- ⁴⁹ **Homocysteine and Depression in Later Life** - Teodoro Bottiglieri, Malcolm Laundry, Richard Crellin, Brian K Toone, Michael W P Carney, Edward H Reynolds <https://jnnp.bmj.com/content/69/2/228>
- ⁵⁰ **Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression** - Osvaldo P. Almeida MD PhD, FRANZCP, Kieran McCaul PhD, Graeme J. Hankey MD, FRACP et al <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/482884>
- ⁵¹ **The physiological and pathophysiological significance of B9vitamin** - Dr. Sára Zsigrai, Dr. Alexandra Kalmár, Dr. Gábor Valcz, Dr. Andrea Krisztina Szigeti, Dr. Barbara Kinga Barták, Brigitta Zsófia Nagy, Dr. Péter Igaz, Dr. Zsolt Tulassay and Dr. Béla Molnár <https://akjournals.com/view/journals/650/160/28/article-p1087.xml>
- ⁵² **Serum Homocysteine Level in Parkinson's Disease and Its Association with Duration, Cardinal Manifestation, and Severity of Disease** - Payam Saadat, Alijan Ahmadi Ahangar, Seyed Ehsan Samaei, Alireza Firozjaie, Fatemeh Abbaspour, Sorrayya Khafri and Azam Khoddami <https://www.hindawi.com/journals/pd/2018/5813084/>
- ⁵³ **Elevated Serum Homocysteine Levels Have Differential Gender-Specific Associations with Motor and Cognitive States in Parkinson's Disease** - Megan C. Bakeberg, Alexa Jefferson, Maddeson Riley, Michelle Byrnes, Soumya Ghosh, Frank L. Mastaglia, Malcom K. Horne, Sarah McGregor, Rick Stell, Jade Kenna, Sue Walters and Dana Hince et al. <https://www.hindawi.com/journals/pd/2019/3124295/>
- ⁵⁴ **A Review on Potential Mechanisms of Terminalia chebula in Alzheimer's Disease** - Amir R. Afshari, Hamid R. Sadeghnia and Hamid Mollazadeh <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4749770/>
- ⁵⁵ **The physiological and pathophysiological significance of B9vitamin** - Dr. Sára Zsigrai, Dr. Alexandra Kalmár, Dr. Gábor Valcz, Dr. Andrea Krisztina Szigeti, Dr. Barbara Kinga Barták, Brigitta Zsófia Nagy, Dr. Péter Igaz, Dr. Zsolt Tulassay and Dr. Béla Molnár <https://akjournals.com/view/journals/650/160/28/article-p1087.xml>
- ⁵⁶ **MTHFR C677T polymorphism and risk of esophageal cancer: An updated meta-analysis** - Pradeep Kumar, Vandana Rai <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S110863018300570>
- ⁵⁷ **The association between MTHFR polymorphism and cervical cancer** - Jiao-Mei Gong, Yong Shen, Wan-Wan Shan and Yan-Xia He <https://www.nature.com/articles/s41598-018-25726-9>

-
- ⁵⁸ **MTHFR C677T polymorphism and breast, ovarian cancer risk** - Pradeep Kumar, Vandana Rai
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110863018300570>
- ⁵⁹ **Elevated Homocysteine Levels Are Associated With the Metabolic Syndrome and Cardiovascular Events in Hypertensive Patients** - Cristiana Catena, Gianluca Colussi, Francesca Nait, Frine Capobianco and Leonardo A. Sechi <https://academic.oup.com/ajh/article/28/7/943/2743393>
- ⁶⁰ **Metabolic complications of obesity in adolescents, with special reference to the occurrence of elevated uric acid levels** - Dr. László Ságodi, Dr. Viktória Fehér, Dr. Emőke Kiss-Tóth, Dr. Andrea Almási and Dr. László Barkai <https://core.ac.uk/reader/42947800>
- ⁶¹ **The prevalence of diabetic neuropathy and other complications at the University of Debrecen Diabetes Neuropathy Centre** - Dr. Ferenc Sztanek, Dr. Bernadett Balogh, Dr. Ágnes Molnár, Dr. Eszter Zöld, Dr. Nóra Tóth, Dr. Áron András Jakab and Dr. György Paragh
<https://akjournals.com/downloadpdf/journals/650/161/30/article-p1243.pdf>
- ⁶² **About the ocular complications of diabetes - Diabetic retinopathy and macular oedema** <https://semmelweis.hu/szemeszet/rendelesi-idok/a-szem-betegsegei/a-diabetesz-szemeszeti-szovodmenyeirol/>
- ⁶³ **Homocysteine - from disease biomarker to disease prevention** - Smith AD, Refsum H. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13279>
- ⁶⁴ **Homocysteine Induces Inflammation in Retina and Brain** - Nehal M. Elsherbiny, Isha Sharma, Dina Kira, Suhil Alhusban, Yara A. Samra, Ravirajsinh Jadeja, Pamela Martin, Mohamed Al-Shabrawey and Amany Tawfik <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7175372/>
- ⁶⁵ **Association between plasma homocysteine and progression of early nephropathy in type 2 diabetic patients** - Huan Wang, Kai Cui, Ke Xu, and Shixin Xu <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4565303/>
- ⁶⁶ **Chromium, Glucose Intolerance and Diabetes** - Richard A. Anderson PhD
<https://paulogentil.com/pdf/Chromium%2C%20Glucose%20Intolerance%20and%20Diabetes.pdf>
- ⁶⁷ **Elevated Intakes of Supplemental Chromium Improve Glucose and Insulin Variables in Individuals With Type 2 Diabetes** - Richard A. Anderson, Nanzheng Cheng, Noella A. Bryden, Marilyn M. Polansky, Nanping Cheng, Jiaming Chi and Jinguang Feng
<https://diabetesjournals.org/diabetes/article/46/11/1786/10196/Elevated-Intakes-of-Supplemental-Chromium-Improve>
- ⁶⁸ **A Review on Potential Mechanisms of Terminalia chebula in Alzheimer's Disease** - Amir R. Afshari, Hamid R. Sadeghnia and Hamid Mollazadeh
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4749770/>
- ⁶⁹ **Effect of an aqueous extract of Terminalia chebula on endothelial dysfunction, systemic inflammation, and lipid profile in type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blind, placebo-controlled clinical study** - Usharani Pingali, Deepasree Sukumaran, Chandrasekhar Nutalapati
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.6771>
- ⁷⁰ **Homocysteine in Renal Injury** - Yanjun Longa and Jing Niea <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4947689/>
- ⁷¹ **Elevated Serum Homocysteine Levels Were Not Correlated with Serum Uric Acid Levels, but with Decreased Renal Function in Gouty Patients** - Sang Tae Choi, Jin Su Kim and Jung-Soo Song
https://www.researchgate.net/publication/263130600_Elevated_Serum_Homocysteine_Levels_Were_Not_Correlated_with_Serum_Uric_Acid_Levels_but_with_Decreased_Renal_Function_in_Gouty_Patients
- ⁷² **Serum Homocysteine Level Is Positively Correlated With Serum Uric Acid Level in U.S. Adolescents: A Cross Sectional Study** - Yumeng Shi, Zuxiang Wu, Ji Wu, Zhiqiang Chen and Ping Li <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2022.818836/full>
- ⁷³ **Folic acid therapy reduces serum uric acid in hypertensive patients: a substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT)** - Xianhui Qin, Yubao Li, Mingli He, Genfu Tang, Delu Yin, Min Liang, Binyan Wang, Jing Nie, Yong Huo, Xin Xu and Fan Fan Hou
<https://academic.oup.com/ajcn/article/105/4/882/4638049>