



# NEWSLETTER

**INHALT**

Mikronährstoffe bei atopischer Dermatitis **1** | Omega-3-Fettsäuren senken das Risiko für Frühgeburten **2** | Safran hilft bei Depressionen **3** | Mikronährstoffe reduzieren das Risiko für grauen Star **4** | Chronische Schwermetallbelastungen erhöhen das kardiovaskuläre Risiko **5** | Tocotrienole – das andere Vitamin E **6** | Mikronährstoffe bei der alkoholischen Fettleber **7** | Rückblick Ärztekongress 2019 **8**

**EDITORIAL**

Geschätzte Leserinnen und Leser

Wie Sie als Leserin bzw. Leser dieses Newsletters bereits wissen, sind Mikronährstoffe nicht nur zur Deckung des täglichen Ernährungsbedarfs notwendig. Vielmehr bieten Mikronährstoffe häufig eine gut verträgliche Möglichkeit zur Behandlung oder Begleitung von verschiedenen Krankheitsbildern. Darum war es spannend, an unserem alljährlichen Ärztekongress zu hören, wie die gute Datenlage zu einem vermehrten Einsatz von Mikronährstoffen im klinischen Alltag führt.

In den letzten Ausgaben unseres Newsletters haben wir vermehrt auch über sekundäre Pflanzenstoffe, Probiotika und weitere hochwertige Aktivstoffe berichtet. Es ist uns ein Anliegen, unsere Leser auch über diese wertvollen bioaktiven Substanzen zu informieren, da sie gut mit Mikronährstoffen kombiniert werden können und teilweise sogar sollten.

Uns macht es Spass, alle sechs Monate aktuelle Highlights aus der Welt von Mikronährstoffen und Co. zusammenzutragen – Ihnen wünschen wir viel Freude bei der Lektüre!

Ihre  
Tanja Zimmermann-Burgerstein  
Stiftungsrätin

## Mikronährstoffe zur adjuvanten Therapie der atopischen Dermatitis

Atopische Dermatitis, auch Neurodermitis genannt, ist eine schubweise verlaufende, chronische Hauterkrankung, die mit geröteter, juckender, rissiger und entzündeter Haut einhergeht. Die Ursachen der Neurodermitis sind nur teilweise bekannt, wahrscheinlich spielen mehrere Faktoren zusammen. Bei der Mehrheit der Patienten bricht die Krankheit zum ersten Mal im Säuglings- und Kindesalter durch. Die weltweite Prävalenz hat sich im Laufe der letzten 30 Jahre erhöht. In entwickelten Ländern sind zwischen 10 bis 20 % der Kinder und 1 bis 3 % der Erwachsenen betroffen.

Neben der Behandlung mit topischen Glukokortikoiden und rückfettenden Salben kommen im Falle von schwer ausgeprägten Ekzemen auch antiinflammatorische Systemtherapien zum Zuge. In der orthomolekularen Medizin werden vor allem entzündungshemmende, antiallergische und immunmodulierende Nährstoffe verwendet, von denen nachfolgend einige diskutiert werden.

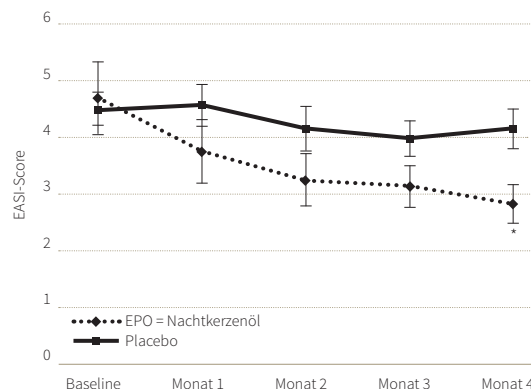
**GAMMA-LINOLENSÄURE**

Es gibt Anhaltspunkte, dass bei Neurodermitikern die Aktivität der Delta-6-Desaturase beeinträchtigt ist, wodurch weniger Gamma-Linolensäure (GLS; Omega-6-Fettsäure) aus Linolsäure gebildet werden kann. GLS ist ein entscheidender Baustein in der Bildung von Hautfett und besitzt entzündungshemmende Eigenschaften. Besonders reich an GLS sind Borretsch-, Nachtkerzen- oder schwarzes Johannisbeerkernöl.

In einer aktuellen Publikation wurde der Effekt einer täglichen Supplementierung von Nachtkerzenöl bei Neurodermitikern untersucht.<sup>1</sup> Die doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Studie umfasste 50 Patienten im Alter zwischen 2 und 24

Jahren, welche entweder 4-mal täglich 1 Kapsel mit 450 mg Nachtkerzenöl (40 mg GLS) oder ein entsprechendes Placebopräparat mit Sojaöl erhielten. Kinder zwischen 2 und 12 Jahren bekamen nur zweimal täglich eine Dosis. Zu Beginn der Studie und nach vier Monaten wurden der EASI-Score (EASI: Eczema Area Severity Index), der TEWL (transepidermaler Wasserverlust), die Hautfeuchtigkeit, die VAS (Visual Analogue Scale) für Hautjucken und die IgE im Blut bestimmt.

**Abbildung 1**



**Signifikante Verbesserung des EASI-Scores durch die Einnahme von Nachtkerzenöl (EPO) über 4 Monate im Vergleich zur Placebogruppe.**

Nach der Intervention wurde in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikante Verbesserung des EASI-Scores erzielt (p = 0,010), siehe Abb. 1. Die Abnahme des TEWL bzw. Zunahme der Hautfeuchtigkeit (Vorderarm) fiel in der Nachtkerzenölgruppe stärker aus im Vergleich zur Placebogruppe, diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Beim VAS für Hautjucken und den IgE im Blut wurden keine Unterschiede beobachtet.

Eine offene Studie von 2014 konnte zudem zeigen, dass die klinische Verbesserung der Symptome einer Neurodermitis durch eine GLS-Supplementierung mit der Stärke des GLS-Plasmaanstiegs korreliert ( $p=0,008$ ).<sup>2</sup>

### VITAMIN D3

Das aktive Vitamin D3 (1,25-(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D3) scheint die Expression von antimikrobiell wirksamen Peptiden (z. B. Cathelicidin), welche immunsuppressive Eigenschaften besitzen, auf der Haut zu induzieren. Ausserdem hilft das aktive Vitamin D3 vermutlich dabei, Hautinfektionen, die häufig bei Neurodermitikern vorkommen, zu verhindern. In einer doppelblinden, randomisierten und placebo-kontrollierten Studie an 24 Personen, welche entweder 2000 IE Vitamin D oder Placebo erhielten, konnte nach vier Wochen in der Verumgruppe eine signifikante Verbesserung sowohl des SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis)-Scores als auch des Erythem-Index im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden ( $p < 0,05$ ).<sup>3</sup> Darüber hinaus gab es eine inverse Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Serumspiegel und der Besiedlung mit *Staphylococcus aureus* und dem SCORAD-Score ( $p < 0,001$ ).

Eine Metaanalyse von 2016 konnte zeigen, dass Patienten mit Neurodermitis tiefere 25(OH)D-Serumspiegel im Vergleich zu gesunden Personen aufweisen (standardisierte Mittelwertsdifferenz =  $-2,03$  ng/ml; 95%-CI =  $-2,52 - 0,78$ ) und der SCORAD-Score sowie der EASI-Index nach Vitamin-D-Supplementation (1000–1600 IE pro Tag, 1–2 Monate) abnehmen.<sup>4</sup>

### PROBIOTIKA

In einer aktuellen Metaanalyse wurden die Effekte von Probiotika in der Therapie der Neurodermitis bei Kindern untersucht.<sup>5</sup> In die Metaanalyse eingeschlossen wurden insgesamt 13 randomisierte, doppel-

blinde, placebokontrollierte Studien mit Daten zu 1070 Kindern. Die Metaanalyse zeigte signifikant bessere Werte im SCORAD-Score nach der Gabe von Probiotika als in den Kontrollgruppen ( $p < 0,001$ ). Analysen der Subgruppen zeigten, dass diese Verbesserung diejenigen Studien mit Multispezies-Probiotika sowie *Lactobacillus fermentum* und *Lactobacillus salivarius* betrifft. Auch eine Studie mit *Lactobacillus paracasei* GMNL-133 schnitt sehr gut ab.

**Die wissenschaftliche Absicherung der positiven Effekte von Probiotika bei atopischer Dermatitis ist heute so weit fortgeschritten, dass ihre Anwendung in der aktuellen Richtlinie der World Allergy Organization (WAO) empfohlen wird.<sup>6</sup>**

### WEITERE MIKRONÄHRSTOFFE

Untersucht und teilweise eingesetzt werden auch Fischöl, Zink, Selen, Calcium, Magnesium und Vitamin C, wobei bei diesen Nährstoffen die Datenlage bei Neurodermitis noch heterogen ist.

### FAZIT

Aufgrund der vorliegenden Resultate kann eine GLS-, Vitamin-D- und Probiotika-Gabe bei Personen mit Neurodermitis, v. a. auch bei Kindern, einen zusätzlichen Nutzen zur Standardtherapie bringen.

<sup>1</sup> Chung BY et al. Effect of evening primrose oil on Korean patients with mild atopic dermatitis. A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical study. *Ann Dermatol* 2018;30(4):409–416.

<sup>2</sup> Simon D et al. Gamma-Linolenic Acid Levels Correlate with Clinical Efficacy of Evening Primrose Oil in Patients with Atopic Dermatitis. *Adv Ther* 2014;31:180–188.

<sup>3</sup> Udompataikul M et al. The Effects of Oral Vitamin D Supplement on Atopic Dermatitis: A Clinical Trial with *Staphylococcus aureus* Colonization Determination. *J Med Assoc Thai* 2015;98 Suppl 9:S23–30.

<sup>4</sup> Kim MJ et al. Vitamin D Status and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2016;8(12):pii 789.

<sup>5</sup> Huang R et al. Probiotics for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:392.

<sup>6</sup> Fiocchi A et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy J* 2015;8:4.

# Omega-3-Fettsäuren senken das Risiko für Frühgeburten

Eine erhöhte Zufuhr von mehrfach ungesättigten, langkettigen Omega-3-Fettsäuren während der Schwangerschaft reduziert das Risiko von Frühgeburten. Das hat ein jüngst veröffentlichter Cochrane Review ergeben.<sup>1</sup>

Eingeschlossen in die Analyse wurden 70 randomisierte, kontrollierte Studien mit insgesamt 19'927 Frauen. Untersucht wurde dabei die Rolle einer erhöhten Zufuhr (via Ernährung und Supplemente) von Omega-3-Fettsäuren, insbesondere Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA). In vielen der eingeschlossenen Studien wurden DHA-lastige Präparate mit 500–1000 mg DHA ab Beginn des 2. Trimesters verabreicht. Demnach senkte die erhöhte Zufuhr von

Omega-3-Fettsäuren das Risiko einer Frühgeburt vor der 37. Woche um 11 % (RR: 0.89; 95%-CI: 0.81–0.97) und das Risiko einer Frühgeburt vor der 34. Woche um 42 % (RR: 0.58; 95%-CI: 0.44–0.77). Darüber hinaus wurde das Risiko, ein untergewichtiges Baby (< 2500 g) zu bekommen, um 10 % gesenkt (RR: 0.90; 95%-CI: 0.82–0.99), und die perinatale Mortalität bei den Neugeborenen wurde um 25 % reduziert (RR: 0.75; 95%-CI: 0.54–1.03). In Bezug auf mütterliche Komplikationen wurde eine Reduktion des Risikos für Präeklampsie um 16 % beobachtet (RR 0.84; 95%-CI: 0.69–1.01). Viele schwangere Frauen nehmen zu wenig Omega-3-Fettsäuren zu sich. Dies zeigt auch eine aktuelle Verzehrsstudie aus Frankreich.<sup>2</sup>

**Die Evidenz für die Reduktion von Frühgeburten und deren Folgen ist überzeugend. Eine Supplementation mit Omega-3-Fettsäuren in der Schwangerschaft ist wichtig, da meist keine adäquate Zufuhr via Ernährung erreicht wird.**

<sup>1</sup> Middleton P et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;11:CD003402.

<sup>2</sup> Tressou J et al. Very low inadequate dietary intakes of essential n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in pregnant and lactating French women: The INCA2 survey. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2019;140:3–10.

# Safran hilft bei Depressionen



Wir alle kennen das edle und teure Gewürz Safran, das aus den roten Narbenschekeln der *Crocus-sativus*-Blüte gewonnen wird. Safran ist deshalb so teuer, weil man, um ein Kilogramm dieses Gewürzes zu

gewinnen, etwa 150'000 bis 200'000 Blüten benötigt. Hinzu kommt, dass die Ernte in reiner Handarbeit erfolgt und dass *Crocus sativus* nur einmal pro Jahr für einige Wochen im Herbst blüht.

Traditionell wurde Safran nicht nur als Gewürz, sondern auch als Arzneimittel bei verschiedenen Indikationen sowie als Abortivum (> 1,5 g) verwendet.

Safran hat auch eine stimmungsaufhellende Wirkung. Diese Wirkung ist vermutlich auf den im Safran enthaltenen Farbstoff Crocin, der im Dünndarm zu Crocetin umgewandelt wird, zurückzuführen. Crocetin hemmt spezifische Hirnrezeptoren (sogenannte NMDA-Rezeptoren) und damit auch die glutamaterge synaptische Neurotransmission. Dies könnte auch die positiven Effekte bei Depressionen erklären.

## STUDIENDATEN ZU STANDARDISIERTEN UND PATENTIERTEN SAFRANEXTRAKTEN

In der ersten Studie<sup>1</sup> wurden 128 Erwachsene mit einem „Stimmungstief“ in drei Gruppen eingeteilt. Die Placebogruppe erhielt ein Placebopräparat, die zweite Gruppe 22 mg affron® (11 mg am Morgen und 11 mg am Mittag) und die dritte Gruppe 28 mg affron® (14 mg am Morgen und 14 mg am Mittag). affron® ist ein Extrakt mit mehr als 3,5 % Crocin und Safranal. Die Stimmung der Probanden wurde mittels standardisierter Fragebögen (POMS, PANAS, DASS-21) und die Schlafqualität mittels Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) erfasst.

Nach einer 4-wöchigen Einnahme zeigte sich eine signifikante dosisabhängige Verbesserung der Gemütslage (POMS: Reduktion in den Bereichen Anspannung, Depression, Müdigkeit und Verwirrung, mehr Energie; PANAS: negative Empfindungen reduziert; DASS-21: Reduktion in den Bereichen Depression, Angst und Stress). Die Schlafqualität blieb allerdings unverändert.

Dieses Ergebnis wurde in einer Studie<sup>2</sup> mit 80 Jugendlichen (12 bis 16 Jahre), die milde bis moderate Angstsymptome oder depressive Symptome aufwiesen, jedoch nicht medikamentös behandelt

wurden, bestätigt. Nach acht Wochen wiesen mehr Jugendliche in der Safrangruppe im Vergleich zur Placebogruppe eine relevante Verbesserung der untersuchten Symptome auf (Responder-Rate (mehr als 50 % Reduktion der Symptome): Placebo: 11 %, affron®: 37 %,  $p < 0,01$ ; durchschnittliche Verbesserung: Placebo: 17 %, affron®: 33 %,  $p < 0,05$ ).

In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass sowohl affron® als auch ein Curcuma-Extrakt depressive Symptome verbessern können. Durch eine kombinierte Gabe wurde die Wirksamkeit jedoch nicht verstärkt.<sup>3</sup>

Mittlerweile wurde in zwei Metaanalysen die Wirksamkeit von Safranextrakten bei milden bis moderaten depressiven Erkrankungen analysiert: In der Metaanalyse von Yang et al. (2018)<sup>4</sup> wurden sieben Studien und in der Publikation von Tóth et al. (2018)<sup>5</sup> neun Studien berücksichtigt. Beide Metaanalysen zeigen, dass Safranextrakte im Vergleich zu Placebopräparaten bei milder bis moderater Depression wirksam sind und die Verbesserung der Symptome mit der von Antidepressiva vergleichbar ist. Safranextrakte sind zudem gut verträglich, und von schweren Nebenwirkungen wurde bisher nicht berichtet.

## SCHLUSSFOLGERUNG

**Safranextrakte können milde bis moderate depressive Symptome verbessern. Wichtig ist jedoch, dass gut standardisierte und klinisch geprüfte Extrakte eingesetzt werden.**

<sup>1</sup> Kell G. et al. affron® a novel saffron extract (*Crocus sativus* L.) improves mood in healthy adults over 4 weeks in a double-blind, parallel, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Complement Thera Med* 2017;33:58-64.

<sup>2</sup> Lopresti AL et al. affron®, a standardised extract from saffron (*Crocus sativus* L.) for the treatment of youth anxiety and depressive symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Affective Disorders* 2018;232:349-357.

<sup>3</sup> Lopresti AL & Drummond PD. Efficacy of curcumin, and a saffron/curcumin combination for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Affective Disorders* 2017;207:188-196.

<sup>4</sup> Yang X et al. Comparative efficacy and safety of *Crocus sativus* L. for treating mild to moderate major depressive disorder in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:1297-1305.

<sup>5</sup> Tóth B et al. The efficacy of saffron in the treatment of mild to moderate depression: a meta-analysis. *Planta Med.* 2018. doi: org/10.1055/a-0660-9565.

# Ausgewählte Vitamine und Carotinoide reduzieren das Risiko für grauen Star

Die altersbedingte Katarakt (Cataracta senilis, auch als Linsentrübung oder grauer Star bezeichnet) ist in der Schweiz die wichtigste Ursache für Sehbehinderungen älterer Menschen. Mehr als 2/3 der über 80-Jährigen sind von einer Katarakt betroffen. Symptome der Katarakt sind Lichtempfindlichkeit bei natürlichem Licht, das Sehen von Lichthöfen um Lichtquellen, schlechtes Sehen in der Dunkelheit und schliesslich verschwommenes Sehen.

Wichtige Risikofaktoren für die altersbedingte Katarakt sind Alter, eine genetische Veranlagung, UV-Strahlen, Diabetes mellitus, eine chronische Belastung mit Schwermetallen und eine verminderte Versorgung mit Antioxidantien. Bisher gibt es keine Möglichkeit, die Kataraktentwicklung mit einem Medikament zu stoppen oder umzukehren. Die einzige Behandlungsmöglichkeit ist eine Kataraktoperation. In der Schweiz werden bis zu 100'000 Kataraktoperationen pro Jahr durchgeführt. Die Operation ist zwar vergleichsweise einfach und sicher, sie ist jedoch mit erheblichen Kosten für unser Gesundheitssystem verbunden. Es wird geschätzt, dass durch eine Verzögerung der Operation um 10 Jahre die eine Anzahl der Personen, die eine Operation benötigen, um ca. 50 % reduziert werden könnte.

Beim altersbedingten grauen Star (Katarakt) handelt es sich um eine mit dem Alter fortschreitende Eintrübung der Augenlinse. Eine aktuelle Metaanalyse zeigt, dass eine hohe Zufuhr von Vitamin A, C und E sowie von verschiedenen Carotinoiden mit einem geringeren Risiko für altersbedingten grauen Star einhergeht. Der Effekt ist am klarsten bei den untersuchten Kohortenstudien.

Die Linse ist ein sehr stoffwechselaktives Organ. Sie muss dabei – um glasklar zu sein – mit sehr wenigen Zellen auskommen (die u. a. transparente Proteine produzieren), und sie hat keine Blutgefässe, sondern muss sich aus den Nährstoffen im Augenkammerwasser ernähren. Oxidative Schäden an Strukturproteinen des Linsenkörpers und an wichtigen Enzymen der Zellen schädigen die Linse. Schuld sind unter anderem diverse toxische Abbauprodukte des Zellstoffwechsels, freie Radikale und UV-Strahlen. Die Vitamine A, C und E sowie viele Carotinoide erfüllen als Antioxidantien eine wichtige Schutzfunktion für die strukturelle Integrität und Funktion der Linse: Als Radikalfänger reduzieren sie die intra- und extrazelluläre Konzentration von reaktiven Sauerstoff-Spezies (ROS).

Eine frühere Metaanalyse von Kohortenstudien zeigte, dass eine hohe Zufuhr von Carotinoiden wie Lutein und Zeaxanthin mit einem niedrigeren Risiko für eine altersbedingte Makuladegeneration einhergeht. Die altersbedingte Makuladegeneration (also die degenerative Schädigung der Netzhaut) entsteht vermutlich auf ähnlichen Wegen wie der graue Star.

Aus diesem Grund haben Jiang und Kollegen nun auch die protektiven Effekte einer hohen Zufuhr von Vitaminen und Carotinoiden beim altersabhängigen grauen Star evaluiert. Die Metaanalyse umfasst 20 Studien (8 randomisierte und 12 Kohortenstudien) mit insgesamt fast 350'000 Teilnehmenden.<sup>1</sup>

In den Kohortenstudien wurden insgesamt fast 200'000 Probanden untersucht. 6 der Studien waren prospektive Studien, die zu Studienbeginn vorherrschende Katarakte ausschlossen, bei den anderen 6 Studien wurden bereits existierende Katarakte miterfasst (Longitudinalstudien). Alle Probanden waren älter als 40 Jahre, die Beobachtungsdauer betrug zwischen 5 und 15 Jahre. Die Vitamin- und Carotinoid-Zufuhr wurde mittels Fragebogen ermittelt, die Daten wurden für Alter und Rauchen und weitere Risikofaktoren wie Diabetes adjustiert. Für die meisten Studien wurde die höchste Vitaminzufuhr mit der niedrigsten verglichen (siehe Tabelle).

Vitamin bzw. Carotinoid	Risikosenkung
Vitamin A	<b>Minus 19 %</b> RR: 0.81; 95%-CI: 0.71, 0.92; p = 0.001
Vitamin C	<b>Minus 20 %</b> RR: 0.80; 95%-CI: 0.72, 0.88; p < 0.001
Vitamin E	<b>Minus 10 %</b> RR: 0.90; 95%-CI: 0.80, 1.00; p = 0.049
Beta-Carotin	<b>Minus 10 %</b> RR: 0.90; 95%-CI: 0.83, 0.99; p = 0.023
Lutein und Zeaxanthin	<b>Minus 19 %</b> RR: 0.81; 95%-CI: 0.75, 0.89; p < 0.001

Tabelle: hohe Vitaminzufuhr und Kataraktisrisiko

Für  $\alpha$ -Carotin, für  $\beta$ -Kryptoxanthin und für die Gesamtcarotinoide zeigte sich in den Kohortenstudien auch ein Trend in Richtung Risikoreduktion bei hoher Zufuhr, allerdings waren die Ergebnisse nicht signifikant.

Bei den randomisierten klinischen Studien wurden 6 Studien zu Vitamin E gefunden und 4 Studien zu Beta-Carotin. Hier zeigte sich kein Effekt einer Supplementierung von Vitamin E oder Beta-Carotin auf die Häufigkeit des altersbedingten grauen Stars.

## DISKUSSION

Diese Metaanalyse zeigt in den analysierten Kohortenstudien starke Assoziationen zwischen einer hoher Vitamin- und Carotinoidzufuhr (mit der Ernährung) und einer Reduktion des Risikos für altersbedingten grauen Star. In den randomisierten klinischen Studien mit Supplementierung von Beta-Carotin und/oder Vitamin E konnten diese Effekte nicht gezeigt werden. Die Autoren vermuten, dass die zu kurze Dauer der Beobachtung (weniger als 10 Jahre) einer der möglichen Gründe hierfür ist – der graue Star entsteht langsam. Weitere Gründe, die genannt werden, sind: die teilweise hohe Dosierung in den Studien, der teilweise gute Ernährungszustand der Probanden und die Tatsache, dass die Katarakt-Diagnose mehrheitlich nicht klinisch gesichert wurde. Was von den Autoren nicht erwähnt wurde: Es dürfte jedoch auch eine wichtige Rolle spielen, ob reines Beta-Carotin resp. synthetisches Vitamin E eingesetzt wird oder natürliche Quellen verwendet werden.

Gerade bei den Vitamin-A-Vorstufen weiss man, dass synthetisches Beta-Carotin anders wirkt als ein breiteres Spektrum von Carotinoiden.

Auch die Unterschiede zwischen einem chemischen dl- $\alpha$ -Tocopherol-Racemat und einer natürlichen Vitamin-E-Quelle, welche ausschliesslich d- $\alpha$ -Tocopherol enthält – aber auch weitere Tocopherole ( $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -) und eventuell sogar noch Tocotrienole –, sind bekannt.

Spannend ist, dass die Studie auch Dosis-Wirkungs-Beziehungen analysiert hat. Die Ergebnisse fallen teilweise beachtlich aus:

- Für jede 10 mg Lutein oder Zeaxanthin, die täglich mehr zugeführt werden, zeigte sich eine Reduktion des Risikos für den altersbedingten grauen Star von 26 % (RR: 0.74; 95%-CI: 0.67–0.80;  $p < 0.001$ )
- Für jede Erhöhung der Vitamin-C-Zufuhr um 500 mg sank das Risiko um 18 % (RR: 0.82; 95%-CI: 0.74–0.91;  $p < 0.001$ )
- Für jede Erhöhung von Beta-Carotin um 5 mg pro Tag reduzierte sich das Risiko um 8 % (RR: 0.92; 95%-CI: 0.88–0.96;  $p < 0.001$ )

- Die tägliche Erhöhung der Vitamin-A-Zufuhr um 5 mg pro Tag reduziert das Risiko um 6 % (RR: 0.94; 95%-CI: 0.90–0.98;  $p < 0.001$ )

Die ausreichende Zufuhr von Antioxidantien mit der Nahrung ist also wichtig für die Linse!

Dies könnte erzielt werden, wenn die Bevölkerung die Empfehlung, jeden Tag mindestens 5 Portionen Gemüse oder Früchte zu verzehren, umsetzen würde. Auch wenn man den Verzehr von reinen Säften, Suppen und Saucen mitberücksichtigt, erreichen jedoch nur ca. 18 % der schweizerischen Bevölkerung diese Empfehlung (EDI 2017). Auch wenn die Risikoabschätzungen in Subgruppen mit und ohne Supplemente keine Unterschiede zeigten, so kann ein antioxidativer Benefit durch Supplemente sicher nicht ausgeschlossen werden. Die eindrucksvollen Dosis-Wirkungs-Beziehungen (v. a. für Vitamin C, Zeaxanthin und Lutein) sprechen dafür.

<sup>1</sup> Jiang H et al., Dietary Vitamin and Carotenoid Intake and Risk of Age-related Cataract. *Am J Clin Nutr* 2019;109:43-54.  
<sup>2</sup> EDI (Eidgenössisches Departement des Innern). Fachinformation Ernährung: Früchte- und Gemüsekonsum in der Schweiz 2014/15. März 2017.

# Chronische Metallbelastungen erhöhen das kardiovaskuläre Risiko

Der Einfluss von chronischen Metallbelastungen auf die Gesundheit gehört zu den vernachlässigten Themen in der Medizin. Zwar ist die karzinogene Wirkung von Cadmium oder Arsen längst bekannt. Auch dass Schwermetalle weitergehende Stoffwechselstörungen zur Folge haben können, wird in der toxikologischen Literatur seit Jahrzehnten beschrieben – in der Alltagsmedizin jedoch kaum wahrgenommen.

in Europa und 8 in Asien. Die Metallbelastungen wurden im Blut, im Urin sowie auch im Haar oder in Nägeln während einer Beobachtungszeit von 5 bis 36 Jahren untersucht.

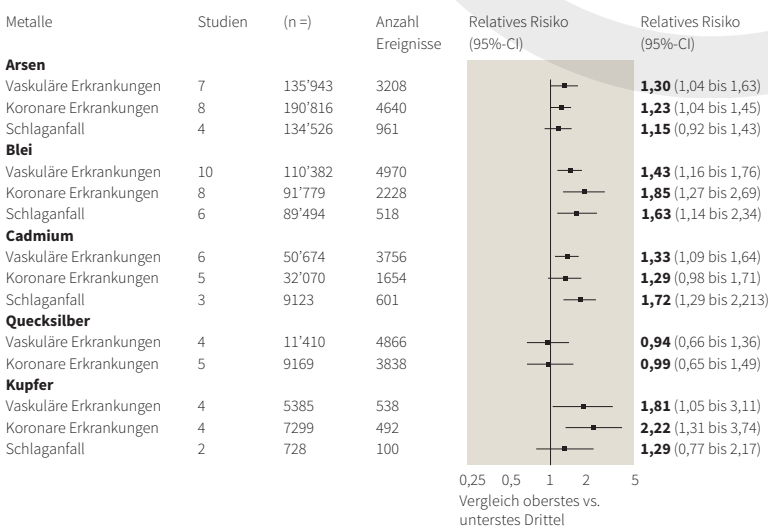
Die Ergebnisse (Abb. 1) zeigen, dass die chronische Belastung mit Arsen, Blei, Cadmium und Kupfer mit einem erkennbar erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, koronare Herzkrankungen und für Schlaganfälle einhergeht. Quecksilber hingegen zeigte keine entsprechenden Korrelationen.

Metalle und Metallverbindungen können über die Nahrungskette in den menschlichen Stoffwechsel gelangen (z. B. Meeresfrüchte, Arsen in Reis, Blei in Gemüse, Getreide usw.).<sup>2</sup> Daneben müssen aber auch weitere Expositionsrisiken (Beruf, Lifestyle, Schmuck, Piercings, Implantate) in Betracht gezogen werden.

Chronische Metallbelastungen führen u. a. zu oxidativem Stress und vermehrten Entzündungen – Einflussfaktoren, die direkt mit der Progression von arteriosklerotischen Prozessen und Gefässschäden einhergehen.

Im Rahmen der Prävention und der Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen sollten darum auch Schwermetall-Screenings im Labor durchgeführt werden, um eine Metallbelastung erkennen und ausschliessen zu können.

Abbildung 1



Bei der vorliegenden Metaanalyse und einem systematischen Review<sup>1</sup> von 37 epidemiologischen Studien (n = ca. 348'000) stand die Frage im Vordergrund, ob chronisch toxische Belastungen mit Blei, Quecksilber, Cadmium, Arsen oder Kupfer Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risiko zeigen. 12 dieser Studien wurden in Nordamerika durchgeführt, 17

<sup>1</sup> Chowdhury R et al. Environmental toxic metal contaminants and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;362:k3310.

<sup>2</sup> BfR (dt. Bundesamt für Risikobewertung). Aufnahme von Umweltkontaminanten über Lebensmittel (Cadmium, Blei, Quecksilber, Dioxine und PCB). Ergebnisse des Forschungsprojektes LEXUKon. 2010, ISBN 3-938163-70-4.

# Tocotrienole – das andere Vitamin E

Der Begriff „natürliches Vitamin E“ umfasst eine Gruppe von 8 verschiedenen Molekülen:  $\alpha$ -Tocopherol,  $\beta$ -Tocopherol,  $\gamma$ -Tocopherol,  $\delta$ -Tocopherol,  $\alpha$ -Tocotrienol,  $\beta$ -Tocotrienol,  $\gamma$ -Tocotrienol,  $\delta$ -Tocotrienol.

Tocotrienole (TT) besitzen – anders als die zumeist in Vitamin-E-Präparaten eingesetzten Tocopherole (TP) – nur eine geringe Vitamin-Aktivität. TT, insbesondere  $\alpha$ -,  $\gamma$ - und  $\delta$ -Tocotrienol, haben eigenständige biochemische Eigenschaften, die losgelöst von der Vitamin-E-Wirkung betrachtet werden sollten (siehe Abb. 1).<sup>1</sup>

Abb. 1: Die unterschiedlichen Eigenschaften von Tocotrienolen

Biochemische Wirkungen	$\alpha$ -Tocotrienol	$\beta$ -Tocotrienol	$\gamma$ -Tocotrienol	$\delta$ -Tocotrienol
Antioxidativ, neuroprotektiv (Hemmung der 12-Lipoxygenase)	✓	✓	✓✓	✓✓
Entzündungshemmung (NF-kB, COX-2)	✓		✓	✓✓
Hemmung der HMG-CoA-Reduktase	✓		✓✓	✓✓
Aktiver Ligand des Östrogen-Rezeptors $\beta$ (Er $\beta$ )			✓✓	✓✓
Induktion von Apoptose in diversen Tumorzelltypen			✓✓	✓✓
Trigger für Ca <sup>2+</sup> -Freisetzung aus dem endoplasmatischen Retikulum			✓	✓

Die Herkunft der TT spielt für ihre Wirkung eine wichtige Rolle, da sie in den wichtigsten Quellen in sehr unterschiedlichen Mengen vorkommen (Abb. 2).

Abb. 2: Vorkommen der Tocotrienole

Quellen	$\alpha$ -Tocotrienol	$\beta$ -Tocotrienol	$\gamma$ -Tocotrienol	$\delta$ -Tocotrienol	Verhältnis TP : TT
Reiskleie	✓✓	(✓)	✓✓	(✓)	50 : 50
Palmöl	✓✓	(✓)	✓✓(✓)	(✓)	25 : 75
Annatto*			✓	✓✓✓	0,1 : 99,9

\* Annatto: tiefrotes Gewürzpulver (Samen) aus Mittel- und Südamerika.

Die Datenlage über die Wirkungen der TT ist noch schmal und heterogen. Eines der Probleme von Studien mit TT liegt darin, dass diese oft zusammen mit bedeutenden Mengen an Tocopherolen (v. a.  $\alpha$ -Tocopherol) geplant und durchgeführt werden, was eine korrekte Interpretation der Wirkung der einzelnen TT erschwert.

TT scheinen stärkere antioxidative Eigenschaften zu haben als TP. TT scheinen sich zudem auch besser und quantitativer in den Lipidschichten der Zellmembran (v. a. in Leber und Gehirn) zu verteilen.

Einige neue Studien haben sich mit dem Einsatz von TT bei verschiedenen Krankheitsbildern beschäftigt.

## OSTEOPENIE / MENOPAUSE<sup>2</sup>

In einer dreiarmligen placebokontrollierten Studie erhielten postmenopausale Frauen mit einer nachgewiesenen Osteopenie während 12 Wochen entweder 430 mg oder 860 mg TT aus Annatto (bestehend aus 90 %  $\delta$ -TT, 10 %  $\gamma$ -TT) oder ein Placebo. Bei beiden TT-Gruppen zeigten sich signifikant niedrigere N-Telopeptid-Werte (NTX) im Urin – ein Marker für Knochensubstanzverluste. Ebenfalls erniedrigt war 8-OHdG (8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosin, ein Marker für oxidativen Stress) sowie BALP (knochenspezifische, alkalische Phosphatase im Serum) und sRANKL (serum soluble receptor activator of nuclear factor-kappaB-ligand; Faktor für die Reifung von Osteoklasten). Die Probanden mit der höheren TT-Dosierung hatten gegenüber denjenigen mit der niedrigeren Dosierung keine wesentlich besseren Ergebnisse.

## NICHT-ALKOHOLISCHE FETTLER (NAFLD)<sup>3</sup>

Patienten (n = 64) mit einem Fettleber-Index (FLI)  $\geq 60$  erhielten während 12 Wochen entweder 2  $\times$  300 mg  $\delta$ -TT pro Tag oder ein entsprechendes Placebo. Untersucht und verglichen wurden das Lipidprofil, die Leberfunktion, das hs-CRP sowie das Malondialdehyd (MDA) als Parameter für den oxidativen Stress. Nach der Interventionszeit waren die Serum-Aminotransferasen, das hs-CRP, das MDA und der FLI signifikant reduziert. Allerdings zeigte sich die Fettleber im Ultraschall unverändert.

## DIABETES UND DIABETISCHE NEPHROPATHIE<sup>4</sup>

In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie (n = 45, 2  $\times$  200 mg TT pro Tag, während 8 Wochen) wurde bei Typ-2-Diabetikern der Einfluss von TT auf diverse Parameter untersucht: HbA1c, Blutdruck, Serummarker wie AGE, Cystatin C sowie nephrologische Parameter wie glomeruläre Filtrationsrate, Serum-Creatinin, Verhältnis zwischen Albumin und Creatinin im Urin (UACR) usw. Nur Diabetes-Patienten mit einer diagnostizierten Nephropathie oder mit einem UACR-Wert  $> 10$  mg/mmol wurden in die Studie eingeschlossen. Die TT reduzierten dabei das Serum-Creatinin signifikant im Vergleich zur Placebogruppe ( $-11,28 \pm 4,31$   $\mu\text{mol/l}$ ; p = 0,014). Die anderen Messwerte wurden nicht signifikant beeinflusst.

## FAZIT

**Tocotrienole besitzen interessante antioxidative, neuro- und kardioprotektive<sup>5</sup> Eigenschaften.**

Es sollten vermehrt breite Studien mit reinen Tocotrienol-Präparaten durchgeführt werden. Je nach Zielsetzung kann die Herkunft der TT eine wichtige Rolle spielen.

<sup>1</sup> Comitato R et al. Tocotrienols: a family of molecules with specific biological activities. Antioxidants 2017;6:93;doi:10.3390/antiox6040093.

<sup>2</sup> Shen CL et al. Tocotrienol supplementation suppressed bone resorption and oxidative stress in postmenopausal osteopenic women: a 12-week randomized double-blinded placebo-controlled trial. Osteoporosis Int 2018;29(4):881-891.

<sup>3</sup> Pervez MA et al. Effects of delta-tocotrienol supplementation on liver enzymes, inflammation, oxidative stress and hepatic steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Turk J Gastroenterol 2018;29:170-176.

<sup>4</sup> Tan SMQ et al. Tocotrienol-rich vitamin E from palm oil (Tocovid) and its effects in diabetes and diabetic nephropathy: a pilot phase II clinical trial. Nutrients 2018;10:1315;doi:10.3390/nu10091315.

<sup>5</sup> Vasanthi HR et al. Multifaced role of tocotrienols in cardioprotection supports their structure: function relation. Genes Nutr 2012;7:19-28.

# Was hilft bei der nicht-alkoholischen Fettleber?

Die nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD) zählt zu den häufigsten Lebererkrankungen der Welt. Das Erkrankungsspektrum reicht von einer einfachen Verfettung über eine Verfettung mit entzündlichen Veränderungen (NASH, non-alcoholic steatohepatitis) bis zur Leberzirrhose. Schätzungsweise sind in Europa ca. 24 % der Bevölkerung betroffen. Risikofaktoren für die NAFLD sind Übergewicht und damit assoziierte Erkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen sowie zunehmendes Alter. Auch bei schlanken Menschen kann z. B. aufgrund einer genetischen Veranlagung oder durch Einnahme von bestimmten Medikamenten die Leber verfettet sein.<sup>1</sup>

Die Symptome einer Fettleber hängen vom Ausmass der Verfettung ab und reichen vom leichten Druckgefühl bis zu starken Schmerzen im rechten Oberbauch. Bei der Diagnose einer Fettleber werden die Krankengeschichte, Laborwerte (z. B. in Bezug auf die Leberenzyme ALT und AST), die Befunde einer körperlichen Untersuchung und von bildgebenden Verfahren wie z. B. Ultraschall und Magnetresonanztomografie berücksichtigt. In unklaren Fällen wird jedoch auch heute noch Lebergewebe, das durch eine Leberpunktion gewonnen wird, untersucht.

## THERAPIEOPTIONEN

Die Pharmaindustrie forscht zwar intensiv auf diesem Gebiet, aber zurzeit gibt es noch kein registriertes Medikament zur Behandlung einer NAFLD.<sup>2</sup> Deshalb stehen Veränderungen des Lebensstils, insbesondere eine Reduktion der Kalorienzufuhr und mehr Bewegung, nach wie vor im Vordergrund. Empfohlen wird ebenfalls, den Konsum von Zucker (insbesondere von Fruktose und Softdrinks), gesättigten Fetten, Transfettsäuren und tierischen Proteinen zu reduzieren.

## ERNÄHRUNGSFAKTOREN BEI DER PRÄVENTION UND THERAPIE DER NAFLD

Es sind einige Ernährungsfaktoren und Mikronährstoffe (Abbildung) bekannt, die die Leber vor einer Verfettung schützen.

### Omega-3-Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren können den Triglyceridspiegel im Blut reduzieren – das ist unumstritten. Weiter deuten verschiedene Studien darauf hin, dass durch eine Supplementierung von 1 bis 4 g Omega-3-Fettsäuren der Fettgehalt in der Leber reduziert werden kann. Ob auch die Insulinsensitivität verbessert wird, ist weniger klar. Patienten mit einer Fettleber wird empfohlen, auf ein Verhältnis zwischen Omega-6-Fettsäuren und Omega-3-Fettsäuren von 1–2 : 1 zu achten.<sup>3</sup>

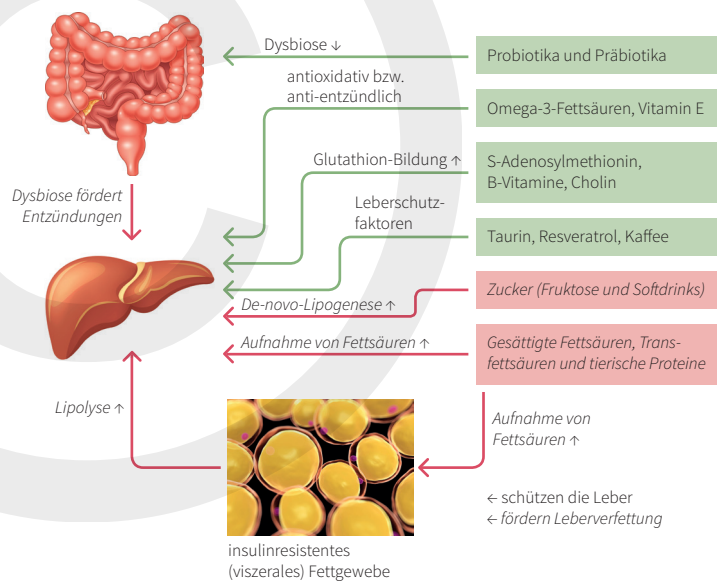
### Vitamin E

Eine Leberverfettung (NASH) ist mit vermehrtem

oxidativem Stress und entzündlichen Prozessen assoziiert. Vitamin E (Tocopherole und Tocotrienole) ist ein potentes fettlösliches Antioxidans, das auch antiinflammatorisch wirkt. Die wenigen mit Vitamin E durchgeführten Studien belegen die Wirksamkeit von Vitamin E bei ca. 50 % der Betroffenen. Die europäischen und amerikanischen Lebergesellschaften empfehlen bei eindeutig nachgewiesener Steatohepatitis (ohne Diabetes) 800 IE natürliches Vitamin E (z. B. d-alpha-Tocopherol) pro Tag.<sup>2</sup>

### Probiotika und Präbiotika

Auch eine Verbesserung der mikrobiellen Fehlsiedlung im Darm durch Pro- oder Präbiotika kann das Fortschreiten einer Leberverfettung reduzieren. Dies bestätigt eine neuere Metaanalyse, in der 25 Studien mit 1309 Patienten berücksichtigt wurden.<sup>4</sup>



Darstellung: modifiziert nach Perdomo et al. 2019<sup>3</sup>

### Weitere Ernährungsfaktoren

Durch Optimierung des Methylierungszyklus wird auch vermehrt Glutathion gebildet, welches einen Schutzfaktor für die Leber darstellt. Cholin (Bestandteil des Lecithins), B-Vitamine und S-Adenosylmethionin fördern die Glutathionbildung.<sup>5</sup> Auch Taurin, Resveratrol und Kaffeeconsum (> 2 Tassen pro Tag) sind Schutzfaktoren für die Leber.<sup>3</sup>

## SCHLUSSFOLGERUNG

Bei der Behandlung einer Leberverfettung stehen die Reduktion der Kalorienzufuhr und Steigerung der körperlichen Aktivität im Vordergrund. Durch Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren, Vitamin D3 und/oder Vitamin E und eventuell einem pro- oder präbiotischen Präparat kann der Krankheitsverlauf ebenfalls verbessert werden.

<sup>1</sup> Iqbal U et al. The epidemiology, risk profiling and diagnostic challenges of nonalcoholic fatty liver disease. *Medicines* 2019;6:41, doi:10.3390/medicines6010041.

<sup>2</sup> Neuschwander-Tetri BA. Pharmacologic management of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol Hepatol* 2018;14(10):582-589.

<sup>3</sup> Perdomo CM et al. Impact of nutritional changes on nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2019;11:677, doi:10.3390/nu11030677.

<sup>4</sup> Loman BR et al. Prebiotic and probiotic treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2018;76(11):822-839.

<sup>5</sup> Bakir MB et al. Evaluating the therapeutic potential of one-carbon donors in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Pharmacol* 2019;847:72-82.

# Mikronährstoffe besitzen ein vielfältiges präventives und therapeutisches Potenzial

**Bericht vom „13. Internationalen Ärztekongress für Mikronährstoffe in der Medizin“ in Brunnen am Vierwaldstättersee, organisiert von der Burgerstein Foundation.**

*PD Dr. Franz Riederer, Wien*, zeigte, dass sowohl Coenzym Q10 als auch Magnesium und Vitamin B2 für sich alleine in der Lage sind, die Migränefrequenz in klinisch relevanter Weise zu reduzieren. Alle drei Nährstoffe verbessern die bei der Migräne reduzierten mitochondrialen Energiereserven im Hirn. In den vorliegenden Studien waren die folgenden täglichen Dosierungen erfolgreich – bei einer Interventionszeit von meist 3 Monaten: Coenzym Q10, 3 × 100 mg; Magnesium, 25 mmol (600 mg); Vitamin B2, 400 mg. Nebst kaum vorhandenen Nebenwirkungen ist auch die Kosteneffizienz der Nährstoffe hervorzuheben.

*Prof. Dr. med. Andreas Geier, Würzburg*, berichtete über die Einsatzmöglichkeiten von Vitamin D3, Vitamin E und Omega-3-Fettsäuren bei der nicht-

alkoholischen Steatohepatitis (NASH). Die Häufigkeit der nicht-alkoholischen Fettleber (NAFLD) beträgt in der Gesamtbevölkerung zwischen 20 und 25 %, bei Diabetikern ca. 50 % und bei Menschen mit Übergewicht und Adipositas über 75 %. Dabei wird die Mehrheit

der NAFLD-Patienten weder diagnostiziert noch behandelt. Zurzeit wird kein Nährstoff in den diversen Leitlinien aktiv empfohlen. Vitamin D3 (ca. 2000 IE pro Tag) zeigte in randomisierten, kontrollierten Studien günstige Effekte auf das metabolische Syndrom und NAFLD (Reduktion ALT/GPT, hepatische Steatose, HOMA-IR, Entzündungsmarker, oxidativer Stress). Langzeitstudien (0.5 bis >2 Jahre) belegen, dass Vitamin E (meist 800 IE pro Tag) Leberwerte (ALT), die Steatose und ein Transplantat-freies Überleben verbessern können. Omega-3-Fettsäuren (EPA/DHA, 2–3 g pro Tag) bewirken meist eine Reduktion des Fettgehaltes der Leber.

*PD Dr. Bernhard Hess, Zürich*, stellte in seinem Referat die Frage nach der Notwendigkeit von Basenpräparaten. Tatsache ist, dass Basenmischungen gerade auch im Internet als Mittel „für alles“ hinhalten müssen. Wissenschaftlich sinnvoll scheint insbesondere eine langfristige Gabe eines alkalisierenden Präparats (v. a. Kaliumcitrat) zur Verbesserung der Knochendichte (Lendenwirbelsäule, Schenkelhals) oder zur Therapie einer inkompletten distalen tubulären Azidose, wenn die Niere hier nicht mehr ausreichend Säureäquivalente ausscheiden kann.

*Dr. pharm. Uwe Gröber, Essen*, sprach über die adjuvante Gabe von Mikronährstoffen bei der Hypertonie. Dabei wurden u. a. die blutdrucksenkende Wirkung von Magnesium, Omega-3-Fettsäuren, Vitamin C sowie Vitamin D3 präsentiert. Zu beachten sind bei der Beratung des Patienten mögliche Wechselwirkungen von Antihypertensiva (z. B. Thiazide, Schleifendiuretika) auf den Mikronährstoffhaushalt. Magnesium und Kalium werden vermehrt renal ausgeschieden und sollten parallel supplementiert werden.

*Dr. med. Simon Feldhaus, Baar*, berichtete als langjähriger praktizierender Arzt über zahlreiche Möglichkeiten, Mikronährstoffe im medizinischen Alltag erfolgreich einzusetzen. Hierzu gehören folgende Themen: Berücksichtigung von Drug-Nutrient-Wechselwirkungen (z. B. Metformin und Vitamin B12) zur Verbesserung der Wirkung und Verträglichkeit von Arzneimitteln, der richtige Umgang mit Omega-3-Fettsäuren und Vitamin D3 (Dosierung, Einnahme während einer Hauptmahlzeit usw.), Eisen-Supplementierung und Hecpudin, Silizium als Aluminium-Antagonist, Mitochondriopathien und chronisch toxische Metallbelastungen.

*Der nächste Kongress findet am 20. Juni 2020 statt. Das Kongressprogramm finden Sie ab Anfang 2020 unter [www.burgerstein-foundation.ch/weiterbildung](http://www.burgerstein-foundation.ch/weiterbildung)*



## IHRE MEINUNG IST UNS WICHTIG

Es ist uns ein Anliegen, in diesem Newsletter Informationen bereitzustellen, welche Sie im Alltag weiterbringen – sagen Sie uns also Ihre Meinung. Was gefällt Ihnen am Newsletter besonders? Was fehlt Ihnen? Welches Thema interessiert Sie schon lange?

Sie erreichen uns am einfachsten per E-Mail ([newsletter@burgerstein.ch](mailto:newsletter@burgerstein.ch)) oder per Telefon (+41 55 210 72 91). Herzlichen Dank – Sie helfen uns damit, den Newsletter weiterhin attraktiv zu gestalten.