

## Nährstoffe bei nichtalkoholischer Fettleber

Bei der NAFLD könnten Nahrungsergänzungen ein wichtiger Faktor sein, um die Krankheit und damit verbundene Folgen, wie z.B. kardiovaskuläre Krankheiten, zu verringern.

Die nichtalkoholische Fettleberkrankheit (NAFLD) ist durch die Lipidinfiltration der Leber gekennzeichnet. Sie ist in der Allgemeinbevölkerung recht weit verbreitet, rund 25 % der Erwachsenen sind betroffen, die Vorkommen sind doppelt so hoch bei Diabetikern und adipösen Patienten. Die wichtigsten Risikofaktoren für die primäre NAFL und NAFLD sind ein schlechter Lebensstil, Übergewicht/Adipositas, Insulinresistenz/Typ-2-Diabetes, Hypertriglyzeridämie und damit verbundene ernährungsbedingte Auslöser, zu denen u.a. mit Fruktose gesüßte Getränke gehören. Zu den Risikofaktoren gehören weiter mangelnde Körperbewegung, Rauchen und das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom. Vor kurzem wurde außerdem ein starker Zusammenhang zwischen der Hypothyreose und NAFLD durch eine Meta-Analyse bestätigt. Dabei zeigte sich, wie die Hypothyreose das NAFLD-Risiko auf mehr als 50 % erhöhen könnte. Nahezu ein Drittel der NAFLD-Fälle entstehen bei der nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH), was zu Fibrose und Leberzirrhose führen kann. Die Hauptursachen für die Sterblichkeit von NAFLD-Patienten sind jedoch Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Für die NAFLD-Therapie sind derzeit keine spezifischen Medikamente zugelassen, die Behandlung basiert vorwiegend auf einem optimierten Lebensstil. Daher könnten auch die Ernährung und Nahrungsergänzungen eine wichtige Rolle bei der Verbesserung der NAFLD spielen. Im Vordergrund stehen Substanzen mit leberschützender Wirkung und solche, die das Herz-Kreislauf-System und die Insulinresistenz verbessern. Forscher aus Italien und der Schweiz stellten in einem Review verfügbare, klinische Daten über die Wirkung von Nahrungsergänzungen auf NAFLD und damit verbundene Parameter vor. Insgesamt wurden bisher relativ wenige Nahrungsergänzungen in ausreichender Form auf ihre Wirkung auf NAFLD hin untersucht. Eingehender analysiert wurden die Wirkungen von Silymarin, Vitamin E, Vitamin D, Omega-3-Fettsäuren, Astaxanthin, Coenzym Q10, Berberin, Curcumin, Resveratrol sowie Extrakten aus *Salvia milthiorrizza* und Probiotika.

**Silymarin** trägt allein oder in Verbindung mit Vitamin E dazu bei, die Insulinresistenz und indirekt die Marker der Hepatosteatose zu verbessern. Gut beeinflusst wird auch die metabolische Kontrolle bei Diabetikern, die ein erhöhtes NAFLD-Risiko haben.

**Vitamin E** wird bei NAFLD meist in Verbindung mit Silymarin eingesetzt und verbessert die kardiovaskulären Funktionen.

**Vitamin D** fehlt häufiger bei NAFLD-Patienten. Obwohl die Wirkungen von Vitamin D-Ergänzungen bei NAFLD nicht eindeutig

geklärt sind, wird die Ergänzung empfohlen, um neben den Leberfunktionen auch das Immun- und Herz-Kreislauf-Systems zu verbessern.

**Omega-3-Fettsäuren** (EPA und DHA) zeigten in einer Meta-Analyse (kontrollierte klinische Studien), dass die Ergänzung signifikant zur Senkung des zirkulierenden Niveaus von AST und Gamma-Glutamyltransferase beiträgt. Dieser Effekt, verbunden mit hypotriglyzeridämischen und entzündungshemmenden Wirkungen, machen die Omega-3-Fettsäuren zu potenziell aktiven und wirksamen Nahrungsergänzungen bei NAFLD und NASH.

**Astaxanthin** (aus der Xanthophyll-Klasse der Carotinoide) ist in experimentellen Studien deutlich stärker in seinen antioxidativen Wirkungen als etwa die Vitamine A, C und E. Es kann auf die Lipogenese, Insulinresistenz, Leberentzündungen und Fibrogenese einwirken und könnte für die Prävention von NAFLD nützlich sein. Bisher fehlen jedoch Nachweise beim Menschen.

**Coenzym Q10** mit 100 mg täglich über drei Wochen führte in einer neueren (doppelblinden, randomisierten, klinischen) Studie zur signifikanten Senkung von Transaminasen, Gamma-GT, hsCRP und NAFLD-Grad sowie zum verbesserten Verhältnis von Adiponektin/Leptin. Coenzym Q10 könnte helfen, das Lipidmuster zu verbessern, das typischerweise mit NAFLD verbunden wird, es könnte auch oxidierte LDL-Spiegel und den arteriellen Druck verringern. Da Coenzym Q10 oral nicht sehr gut verfügbar ist, sollte es in den besser verfügbaren reduzierten Formen angewendet werden.

**Berberin HCL** kann die Werte von indirekten Markern der Hepatosteatose verbessern, u.a. Lipid-Parameter, Insulin-Resistenz und Leber-Marker.

**Curcumin** zeigte in präklinischen Studien und einigen vorläufigen klinischen Studien signifikante Verbesserungen von mit NAFLD verbundenen Parametern. Eine klinische Studie mit 100 asiatischen Patienten mit metabolischem Syndrom verbesserte statistisch signifikant den Grad der Lebersteatose bei täglichen Gaben von 400 mg Curcumin. Neuere Formulierungen mit besserer Bioverfügbarkeit von Curcumin können die Wirkung verbessern bzw. geringere Dosierungen ermöglichen.

**Resveratrol** ist bei NAFLD bisher nicht eindeutig geklärt, da die Anwendungen meist zu kurz waren, Es könnte bei langfristigen

Gaben mit geeigneten Dosen einen wichtige antihypertensive Wirkung bei NAFLD haben.

**Salvia miltiorrhiza** (Rotwurz-Salbei) konnte in einer Meta-Analyse an asiatischen Patienten signifikant die Transaminase-Werte verringern und den Grad der Hepatosteatose senken.

**Probiotika** könnten verschiedene mit NAFLD verbundene Parameter verbessern (z.B. Insulinresistenz, Transaminase, Lipidinfiltration der Leber). Studien wurden mit verschiedenen Stämmen und Kombinationen durchgeführt, so dass eine spezifische Empfehlung schwierig ist. Verbesserte Leberfunktionen zeigten sich z.B. mit *L. bulgaris*, *S. thermophilus*, Laktobazillen (*L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus*) und Bifidobakterien.

Auch andere Nahrungsergänzungen könnten einige positive Auswirkungen auf die NAFLD haben, bei denen bisher jedoch weniger Nachweise vorliegen. So könnte z.B. L-Carnitin als Adjuvans wegen seiner intrazellulären und metabolischen Funktionen interessant sein, auch wenn es noch an Nachweisen für die Wirkung fehlt. Leinsamen wurde bei NAFLD kürzlich in einer randomisiert kontrollierten Studie bewertet. Bei 50 NAFLD-Patienten verbesserte sich durch die Ergänzung von 30 g/täglich mit braun gemahlenem Leinsamen für 12 Wochen der BMI und der Taillenumfang sowie Serumtransaminasen, hs-CRP-, TNF-alpha-, Glukose- und Insulinkonzentrationen im Vergleich zu Kontrollpersonen. HOMA-IR, Leberfibrose und Steatosewerte verbesserten sich in beiden Gruppen, die Werte waren jedoch in der Leinsamengruppe signifikant höher. *Phyllanthus urinaria* reduziert nachweislich die Lebersteatose und Nekroinflammation *in vitro* und *in vivo*. In einer randomisiert kontrollierten Studie erhielten 60 Fettleber-Patienten dreimal täglich 1 g *Phyllanthus urinaria* oder ein Placebo für 24 Wochen. Mit *Phyllanthus urinaria* sanken der NAFLD-Aktivitätswert, der Stea-

toseprozentsatz und der Steatosegrad signifikant gegenüber dem Ausgangswert, die Veränderungen in der Kontrollgruppe waren nicht signifikant. Anthocyane werden mit verbesserter Hyperlipidämie, geringerem oxidativen Stress und der Senkung von Gefäßentzündungen verbunden. Studien an Menschen mit Lebersteatose fehlen jedoch noch. Weiter fehlt es bisher an klinische Daten für Knoblauch, *Chlorella vulgaris*, *Myrica* (Brombeere) und grünen Tee. In der Literatur wird außerdem über traditionelle chinesische Kräuterformeln berichtet, die signifikante Anti-NAFLD-Wirkungen haben (*Artemisia capillaris*, *Gardenia jasminoides*, *Rheum palmatum*). Sie können dazu beitragen, die Ansammlung von Leberfett zu verringern, die Proliferation von endothelialen Vorläuferzellen zu erhöhen, die Adiponektin-Sekretion zu verbessern und die PPAR-Expression zu fördern.

Die Forscher ziehen das Fazit, dass vor allem Silymarin, die Vitamine E und D, die Omega-3-Fettsäuren, Coenzym Q10, Berberin und Curcumin, wenn sie gut dosiert und über einen längeren Zeitraum verabreicht werden sowie mit Veränderungen im Lebensstil verbunden sind, sich positiv auf die NAFLD und die damit verbundenen Parameter auswirken können. Für die Zukunft sind langfristige doppelblinde, randomisierte klinische Studien erforderlich, um zu sichern, ob sich die bisher beobachteten Ergebnisse bestätigen lassen. Darüber hinaus sollten die molekularen Ziele und Signaltransferwege vieler Nahrungsergänzungen noch genauer untersucht werden, das gilt besonders für Pflanzenextrakten und ihre jeweils einzelnen bioaktiven Verbindungen.

Quelle

Arrigo F. G. Cicero et al., *Nutraceutical Approach to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): The Available Clinical Evidence*. In: *Nutrients*, Online-Veröffentlichung vom 23.8.2018, doi: 10.3390/nu 10091153.

## Zink bei chronischer Hepatitis C und chronischen Leberkrankheiten

Zink ist für gute Leberfunktionen wichtig, der Zinkmangel wird bei chronischen Leberkrankheiten häufig beobachtet. Zwei japanische Studien prüften den Einfluss von Zink auf die Hepatitis C sowie bei chronischen Leberkrankheiten und die Wirkungen auf die Entwicklung von Leberzellkrebs.

Zink besitzt entzündungshemmende, antifibrogene und antikarzinogene Wirkungen bei verschiedenen Lebererkrankungen. Ein Zinkmangel wird häufig bei chronischen Lebererkrankungen beobachtet. Zink spielt eine zentrale Rolle in verschiedenen Zinkenzymen, die für die Aufrechterhaltung der Leberfunktionen entscheidend sind. Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zeigen in der Regel niedrigere Zink-Konzentrationen, die mit fortschreitender Leberfibrose weiter abnehmen. Die Zinkergänzung übt auch bei Patienten mit chronischem Hepatitis-C-Virus (HCV) eine entzündungshemmende Wirkung auf die Leber aus, indem sie die Eisenüberladung verringert. Mehrere Studien zeigten mit Zinkgaben bei HCV-Patienten eine verbesserte Reaktion oder Toleranz gegenüber der Interferon-Therapie. Bisher fehlen jedoch Studien, die sich auf den Zinkstatus von HCV-Patienten konzentrieren, die eine antivirale Therapie erhalten. In einer Studie wurden daher die Veränderungen des Serum-Zinkspiegels und seine Verbindungen mit anderen

Blutparametern bei antiviral behandelten HCV-Patienten geprüft, die seit über zwei Jahren eine nachhaltige virologische Reaktion erreicht hatten.

An der Studie nahmen von 2014 bis 2016 95 HCV-Patienten teil, die während der Therapie bzw. im Lauf von zwei Jahren danach keine Ergänzungen von Zink, Eisen oder Kalzium eingenommen hatten. Bei allen Teilnehmern wurden zu Beginn der antiviralen Therapie Ausgangsmerkmale (Alter, Geschlecht, BMI, Alkoholkonsum) und Blutparameter erfasst. Ein Zinkmangel wurde definiert als Serum-Zinkspiegel < 70 µg/dL. Ein Zinkmangel fand sich anfangs bei rund der Hälfte der Teilnehmer (46 Patienten). Nach zwei Jahren hatten sich die Zink-Defizite deutlich verringert, sie wurden nur noch für 16 Patienten (16,8 %) nachgewiesen. Serum-Zinkwerte unter 65 µg/dL und Harnsäurewerte über 5,5 mg/dL waren unabhängige Risikofaktoren für eine Zink-Defizienz zwei Jahre nach

der antiviralen HCV-Therapie. Die Hypozinkämie war signifikant mit Hypoalbuminämie und dem Leberfibrostatischen Index verbunden, was darauf hindeutet, dass die Zinkergänzung auch nach der antiviralen Therapie in Betracht gezogen werden sollte, das gilt besonders für Patienten mit einem schlechtem fibrotischen Leberzustand. Der Serum-Zinkspiegel sollte genau überwacht werden, da ein verbesserter Zinkstatus in hohem Maß mit der Regression der Leberfibrose verbunden ist. Darüber hinaus war die Hyperurikämie bei Patienten mit einem niedrigen Zinkstatus zu Beginn der Studie signifikant mit gewohnheitsmäßigem Alkoholkonsum verbunden, was auf potenzielle Risiken für die Entwicklung von Stoffwechselstörungen und einen nachfolgenden Zinkmangel unabhängig von der HCV-Clearance hinweist. In solchen Fällen sollte eine Anpassung des persönlichen Lebensstils oder der Ernährungsgewohnheiten in der klinischen Praxis dringend empfohlen werden. In weiteren Studien sollte u.a. der Mechanismus geklärt werden, wie der Zinkspiegel auf den von der Harnsäure induzierten oxidativen Stress reagiert. Auch sind größere Studien an mehreren medizinischen Institutionen und mit verschiedenen Studiengruppen nötig, um die Ergebnisse weiter zu prüfen.

Ob eine langfristige Zink-Supplementierung die Leberfunktion verbessert und das Risiko der Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms senken kann, das ist bisher nicht bekannt. 267 Patienten mit chronischen Leberkrankheiten erhielten entweder ein Zinkpräparat (196 Patienten) oder kein Zink (71 Patienten). In der Gruppe ohne Zinkergänzung hatten sich nach sechs Monaten die Leberfunktionen signifikant verschlechtert. In der Zink-Gruppe wurden dagegen

keine nennenswerten Veränderungen beobachtet. Die kumulierten Inzidenzraten von Ereignissen und den Vorkommen von Leberzellkrebs waren nach drei Jahren in der Zink-Gruppe jedoch um bis zu knapp 10 % niedriger als in der Kontrollgruppe ohne Zink. Die Inzidenzraten waren bei Zink-Konzentrationen  $\geq 70 \mu\text{g/dL}$  signifikant geringer. Zinkergänzungen scheinen demnach bei der Aufrechterhaltung der Leberfunktionen wirksam zu sein und können vermutlich zur Prävention von Leberzellkrebs beitragen. Dabei muss eine Serum-Zink-Konzentration von mehr als  $70 \mu\text{g/dL}$  aufrechterhalten werden, um gute klinische Ergebnisse zu erzielen. Die Patienten sollten mehr als 90 mg Zink täglich einnehmen, um die genannte Serum-Zink-Konzentration zu erreichen. Die Wirksamkeit hängt nicht von der Ätiologie der chronischen Leberkrankheiten ab. Die Zinkgaben sind ebenso nützlich für Patienten mit einer HCV-Infektion, HBV-Infektion, NASH oder alkoholbedingten Lebererkrankungen. Die Forscher halten es für notwendig, die Bedeutung von Zink bei chronischen Leberkrankheiten hervorzuheben und mit der Verabreichung von Zink im klinischen Umfeld zu beginnen.

#### Quellen

– Yi-Ling Ko et al., *Factors Attenuating Zinc Deficiency Improvement in Direct-Acting Antiviral-Agent-Treated Chronic Hepatitis C Virus Infection*. In: *Nutrients*, Online-Veröffentlichung vom 2.11.2018, doi: 10.3390/nu10111620.

– Atsushi Hosui et al., *Long-Term Zinc Supplementation Improves Liver Function and Decreases the Risk of Developing Hepatocellular Carcinoma*. In: *Nutrients*, Online-Veröffentlichung vom 10.12.2018, doi: 10.3390/nu10121955.

#### ... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene Verkapselungen von hochgereinigten Omega-3-Fettsäuren in ausgewogenem Verhältnis von EPA/DHA, Vitamin D auch flüssig zur optimalen Dosierung, gut bioverfügbares Silymarin und Curcumin als Siliphos und Meriva Phytosom, sowie gut bioverfügbares Zink in verschiedenen Dosierungen an (z. B. von Thorne Research, CentroSan).