



Bei Atherosklerose Omega-3-Fettsäuren besser hoch dosieren

Die Gabe von Omega-3-Fettsäuren bei kardiovaskulären Krankheiten geriet nach einigen Studien, in denen keine signifikanten Wirkungen erzielt wurden, in die Diskussion. Ein japanisches Forscherteam zeigt in einem Review und einer Meta-Analyse, dass sich mit hochdosierten Omega-3-Fettsäuren die Atherosklerose verbessern lässt.

Die vor kurzem durchgeführte (randomisiert kontrollierte) REDUCE-IT-Studie (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial) setzte tägliche Gaben von 4 g mariner Omega-3-Fettsäuren (Icosapent-Ethyl bzw. 3,84 EPA) zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ein. Daran nahmen 8.179 mit Statinen behandelte Patienten mit kardiovaskulären Krankheiten oder Diabetes und mit hohen Triglyceriden und niedrigem LDL-Cholesterin teil. Erreicht wurde eine signifikante Risikoreduktion von 25 % bei kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis steht in auffälligem Kontrast zu den Ergebnissen einiger jüngerer (randomisiert kontrollierten) Studien, in denen niedrig dosierte Omega-3-Fettsäuren (≤ 1 g/Tag) eingesetzt wurden. In den verschiedenen Gruppen zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Omega-3-Fettsäuren auf kardiovaskuläre Krankheiten. Den Grund für die Hochdosen in der REDUCE-IT-Studie (4,0 g/Tag OM3) lieferte die japanische JELIS-Studie (Japan EPA Lipid Intervention Study), in der bei rund 18.600 mit Statinen behandelten Teilnehmern die Werte von Omega-3-Fettsäuren im Blut mit hochdosierten Omega-3-Fettsäuren angehoben wurden. Eingesetzt wurden dabei täglich 1,8 g Omega-3-Fettsäuren (gereinigte EPA). Diese Menge entspricht der in der US-amerikanischen REDUCE-IT-Studie eingesetzten Dosis, da in Japan ernährungsbedingt deutlich mehr Omega-3-Fettsäuren aufgenommen werden. In der JELIS-Studie wurde damit eine signifikante Risikosenkung der kardiovaskulären Ereignisse von 19 % im Vergleich zur Kontrollgruppe erreicht.

Beide Studien zeigten, dass hoch dosierte, nicht aber niedrig dosierte Omega-3-Fettsäuren, kardiovaskuläre Krankheiten verringern können. In beiden Studien wurden jedoch die für diese Wirkung grundlegenden Mechanismen nicht untersucht. Omega-3-Fettsäuren haben unterschiedliche Auswirkungen auf die traditionellen Risikofaktoren (Blutdruck, HDL-Cholesterin, Triglyzeride etc.). Die Effekte sind bestenfalls bescheiden, selbst bei einer hohen Dosis von Omega-3-Fettsäuren (4 g/Tag), mit Ausnahme der Senkung von Triglyzeriden bei Patienten mit hohen Werten. Die signifikante Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse hängt in den beiden Studien jedoch nicht von den Triglyzerid-Werten ab. Das deutet darauf hin, dass die Triglyzerid-Senkung vermutlich kein wesentlicher Grund für die verringerten kardiovaskulären Vorkommen durch hoch dosierte Omega-3-Fettsäuren ist. Es gibt Hinweise auf weitere Wirkungen von Omega-3-Fettsäuren auf das kardiovaskuläre System, einschließlich antiatherosklerotischer, antiinflammatorischer, antithrombotischer und antiarrhythmischer

Eigenschaften. In der REDUCE-IT-Studie führte man den Nutzen der Omega-3-Fettsäuren in der Diskussion zum Teil auf antiatherosklerotische und antiinflammatorische Eigenschaften zurück, nicht aber auf antithrombotische oder antiarrhythmische Eigenschaften. Eine vor kurzem durchgeführte (randomisiert kontrollierte) US-amerikanische Studie mit Gaben von 3,4 g/Tag Omega-3-Fettsäuren bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit berichtete über eine langsamere Entwicklung der koronaren Plaques. Darüber hinaus zeigten drei japanische Studien mit Omega-3-Fettsäuren (1,8 g/Tag, entspricht 3,6 g in den USA) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit das signifikant langsamere Fortschreiten der koronaren Atherosklerose. Es wurde jedoch bisher keine systematische Überprüfung und Meta-Analysen von randomisiert kontrollierten Studien zur Wirkung hoch dosierter Omega-3-Fettsäuren auf die Atherosklerose durchgeführt. Eine Gruppe von US-amerikanischen und japanischen Forschern prüfte dies daher in einem systematischen Review und einer Meta-Analyse.

Die Forscher suchten in den relevanten Datenbanken nach entsprechenden Studien, die bis März 2019 veröffentlicht wurden. Ausgewählt wurden Studien mit erwachsenen Teilnehmern, hoch dosierten Omega-3-Fettsäuren ($\geq 3,0$ g/Tag bzw. in Japan aufgrund des höheren Fischverzehr 1,8 g/Tag und Reinheit $\geq 90\%$), Veränderungen der Atherosklerose als Ergebnis und einer Dauer der Intervention von ≥ 6 Monaten. Von rund 600 Artikeln erfüllten vier Studien aus Japan und je eine aus den USA und Großbritannien die Kriterien für eine Meta-Analyse. Daran hatten knapp 700 Personen teilgenommen, davon waren 71 % Männer. Die Teilnehmer litten an koronaren Herzkrankheiten, Typ 2 Diabetes oder nichtalkoholischer Fettleber und wurden in vier Studien mit Statinen behandelt. Nur eine Studie wurde per Placebo kontrolliert, die anderen waren Open-label-Studien ohne Placebo. Eingesetzt wurden hoch dosierte (gereinigte) Omega-3-Fettsäuren mit Gaben von 1,8 g in Japan und bis zu 3,36 g täglich in den anderen Studien für die Dauer von 6 bis zu 30 Monaten. Die vier japanischen Studien nutzten nur EPA, die US-amerikanische und englische Studie setzte die Kombination von EPA und DHA ein. Vier Studien bewerteten die Atherosklerose in den Koronar- und zwei in den Halsschlagadern. Die hoch dosierten Omega-3-Fettsäuren verlangsamten das Fortschreiten der Atherosklerose signifikant (standardisierte mittlere Differenz -1,97). Eine signifikante Heterogenität war in den sechs Studien allerdings vorhanden. Die signifikante Wirkung von hoch dosierten Omega-3-Fettsäuren auf die Atherosklerose blieb auch nach dem Wegfall der einflussreichsten Studie bestehen.

Dies wurde dann allerdings nach dem weiteren Ausschluss der zweiten einflussreichen Studie abgeschwächt und war dann nicht mehr signifikant. Die Forscher verweisen vor allem auf die Ergebnisse der REDUCE-IT-Studie (siehe oben), die doppelblind und mit einem Placebo kontrolliert durchgeführt wurde.

In der Diskussion über die Ergebnisse anderer Studien führen die Forscher auch eine kürzlich durchgeführte Untersuchung an, die über Wechselwirkungen zwischen Statinen und Omega-3-Fettsäuren berichtete. Demnach haben Statine und Omega-3-Fettsäuren sowohl synergistische als auch antagonistische bzw. pleiotrope Effekte, die sich überlappen. Zwei Studien (JELIS und REDUCE-IT) zeigten, dass hoch dosierte Omega-3-Fettsäuren als Zusatztherapie zu Statinen kardiovaskuläre Krankheiten wirksam reduzieren können. Ob hoch dosierte Omega-3-Fettsäuren kardiovaskulären Krankheiten auch ohne die Statin-Therapie senken, das muss in weiteren Studien geprüft werden. Das gilt auch für die Frage, ob die EPA allein oder in

Kombination mit der DHA wirksamer bei dem Einfluss auf die Atherosklerose sein könnte.

Die Forscher ziehen das Fazit: Diese systematische Übersicht und Meta-Analyse von randomisiert kontrollierten Studien mit hochdosierten Omega-3-Fettsäuren bei Atherosklerose zeigt, dass sie das Fortschreiten der Krankheit signifikant verlangsamen können. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass vor allem antiatherosklerotische Eigenschaften bei den Hochdosen von Omega-3-Fettsäuren ein möglicher Mechanismus zur Senkung von kardiovaskulären Krankheiten sind.

Quelle

Akira Sekikawa et al., *Effect of High-Dose Marine Omega-3 Fatty Acids on Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials*. In: *Nutrients*, Online-Veröffentlichung vom 30.10.2019, doi: 10.3390/nu11112599.

Absorption von Mikronährstoffen bei entzündlichen Darmkrankheiten

Die entzündliche Darmerkrankung (IDB) geht mit einer Fehlregulation des Immunsystems und einer chronischen Entzündung des Verdauungstraktes einher. Zur Rolle der Mikronährstoffe stellt eine Gruppe kanadischer Forscher die aktuellen Kenntnisse in einem Review vor.

Das Verständnis über die Rolle von Mikronährstoffen bei den Funktionen des Immunsystems haben sich in den letzten Jahren stark verändert und erweitert, gleiches gilt auch für das Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen der entzündlichen Darmerkrankung (IBD), die Ätiologie und die Rolle, die Mikronährstoffe dabei spielen. Obwohl die Absorption und die mit der IBD verbundenen Beziehungen zu einigen Mikronährstoffen, z.B. Vitamin D und Eisen, recht gut verstanden werden, sind die Kenntnisse über andere, z.B. Vitamin A, noch eher gering. Die zunehmende Forschung und das erweiterte Wissen über die Beziehung zwischen Mikronährstoffen und der IBD kann sich in einer verbesserten Ergänzung von Mikronährstoffen, Überwachung und Therapie für betroffene Patienten auswirken. Die kanadischen Forscher stellen in ihrem Review die Kenntnisse zu den Beziehungen der IBD zu den Vitaminen A, Folsäure, B12, D und K sowie zu den Mineralstoffen und Spurenelementen Eisen, Calcium, Zink und Selen vor.

Es gibt deutliche physiologische Zusammenhänge zwischen immunregulierenden Mikronährstoffen und dem Gleichgewicht von pro- und antiinflammatorischen Prozessen im Darm. Experimentelle Modelle vereinfachen jedoch die komplexen Abläufe oft zu sehr im Vergleich zu dem, was klinisch beobachtet wird. Gleiches gilt für Mikronährstoffe mit antioxidativer Wirkung. Darüber hinaus macht es die bidirektionale Beziehung zwischen dem Mangel und der Krankheit schwierig, die genaue Rolle der einzelnen Mikronährstoffe zu charakterisieren, da die IBD den Ernährungsstatus stören kann, z.B. durch verminderte Aufnahmen, beeinträchtigte Absorption, Vermeidung von Trigger-Lebensmitteln, verminderten Appetit, verminderter Oberfläche nach einer Resektion usw. Weiter kann der Ernährungsstatus durch erhöhte Magenverluste (chronische Diarrhöe, Blutverlust im Darm, Schleimverluste usw.) beeinträchtigt werden. Die Wirkung von Mikronährstoffen auf die IBD ist am einfachsten bei Eisen zu ver-

stehen, wo die IBD zu Eisenmangel und Anämie führen kann. Bei den anderen Mikronährstoffen ist der Zusammenhang zwischen der IBD, dem Mangel und klinischen Ergebnissen weitaus weniger klar. Einige Studien deuten auf den Nutzen der Therapie eines Eisen-, Zink- und Vitamin-D-Mangels bei der IBD hin. Ähnliche Studien wurden jedoch für andere Mikronährstoffe bisher nicht durchgeführt. Die Literatur ist in Bezug auf den Einsatz von Nahrungsergänzungen als Therapie auf wenige, kleinere Studien beschränkt, die außerdem nur auf bestimmte Untergruppen von Patienten abzielen.

All diese Faktoren erschweren bisher spezifische Empfehlungen zur Dosierung von Mikronährstoffen. Die aktuellen Empfehlungen der „European Society for Clinical Nutrition and Metabolism“ (ESPEN) schlagen derzeit vor, die Mengen an Mikronährstoffen bei IBD-Patienten jährlich zu überprüfen und eventuelle Defizite durch Ergänzungen zu korrigieren. Die Leitlinien für die Ergänzung von Eisen sind spezifischer und schlagen eine Ergänzungstherapie bei allen IBD-Patienten mit Eisenmangelanämie vor. Das Endziel ist die Normalisierung sowohl der Hämoglobin- als auch der Eisenspeicher. Intravenöses Eisen sollte bei Patienten mit einer klinisch aktiven Erkrankung und bei Patienten, die orales Eisen nicht vertragen, in Betracht gezogen werden. Orales Eisen kann bei Patienten mit inaktiver Erkrankung oder einer milderer Anämie angewendet werden. Die Dosis hängt von der gewählten Ergänzungsart und Formulierung ab, eine Reaktion von 2 g/dL innerhalb von 4 Wochen erscheint als angemessen. Bei Zink normalisiert eine tägliche Ergänzung von 200 mg ZnSO₄ über drei Monate die Zinkserum-Konzentration bei defizitären IBD-Patienten. Da Zinkcitrat eine ähnliche Bioverfügbarkeit hat und für die Patienten besser verträglich ist, kann dessen Verwendung bevorzugt werden. Ein Autor schlägt vor, Zinkergänzungen bei Patienten mit Durchfall zu erhöhen, um stärkere Verluste in Magen und Darm auszugleichen, mit einer Rate von 30–40 mg elementarem Zink für jeden

Liter Stuhlgang. Für die anderen diskutierten Nährstoffe gibt es bisher keine evidenzbasierten Empfehlungen für Ergänzungen im Zusammenhang mit der IBD. Vielmehr sollten sich Kliniker auf die Korrektur von Defiziten an Mikronährstoffen konzentrieren, die durch eine geeignete orale Therapie verbessert werden. Dazu machten Autoren bisher unterschiedliche Vorschläge für Dosierungen, wobei sie in der Regel eine hoch dosierte orale Therapie empfehlen. Ein Review von K. A. Eiden aus dem Jahr 2003 (<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.619.4251&rep=rep1&type=pdf>) hebt solche Vorschläge bei IBD-Patienten hervor und ist eine wertvolle Referenz für Kliniker mit defizitären IBD-Patienten.

Die Entwicklung spezifischer Empfehlungen für die Ergänzung und erstrebenswerte Konzentration von Mikronährstoffen sollten wei-

ter erforscht werden. Dazu sind große, gut konzipierte, kontrollierte Studien erforderlich. Angesichts der Konsistenz des beobachteten Zusammenhangs zwischen Zink und Vitamin D und der klinischen Krankheitsaktivität und Entzündungen bei IBD werden auch weitere Studien zur Ergänzung von Vitamin D und Zink als Ergänzung zur Therapie empfohlen. Aufgrund ihrer Verbindung zur Immunität und Oxidation sind auch weitere Prüfungen die Rolle der Vitamine A, Folsäure und K in der Pathogenese der IBD gerechtfertigt.

Quelle

Kyle Kilby et al., *Micronutrient Absorption and Related Outcomes in People with Inflammatory Bowel Disease: A Review*. In: *Nutrients*, Online-Veröffentlichung vom 20.6.2019, doi: 10.3390/nu11061388.

Table 1. Immune implications of micronutrient deficiencies in IBD.

Micronutrient	Level in IBD	Purported Pathogenic Role of Deficiency
Vitamin A	↓ [27]	↓ TREG cell differentiation [18,19,20,21] ↑ TH17 cell differentiation [20] ↓ T cell migration into the gut [25]
Folate	↓ [43]	↓ TREG cell survival [31,32] ↑ Proinflammatory signaling [37,39] ↑ Oxidative stress [37,38]
Vitamin B12	=↓ in patients with ileal resection [54]	--
Vitamin D	↓ [61]	↑ T cell activation [56] ↑ Proinflammatory signaling [56] ↓ Decreased T cell turnover [57]
Calcium	↓ [87,90,91]	--
Vitamin K	↓ [62]	↑ Proinflammatory signaling [84,85]
Iron	↓ [104]	--
Zinc	↓ [8,118]	↑ Proinflammatory signaling [114] ↑ Oxidative stress [116,117]
Selenium	↓ [134,135,136,137,138,139]	↑ Proinflammatory signaling [141] ↑ Oxidative stress [130]

This table presents the immune implications of micronutrient deficiencies in adult IBD patients. The arrows describe the effect of IBD on the level of micronutrient present in the individual, as well as the effect on the purported pathogenic role related to that micronutrient. For example, ↑ indicates an increase, ↓ indicates a decrease, and = indicates about the same or less.

Table 2. Clinical outcomes associated with micronutrient levels in IBD.

Micronutrient	Effect of Deficiency	Effect of Supplementation
Vitamin A	--	--
Folate	Macrocytic anemia ↑ Homocysteinemia [44]	↓ Risk of colorectal cancer [53]
Vitamin B12	Macrocytic anemia ↑ Homocysteinemia Neurologic damage [54]	--
Vitamin D	↑ Inflammatory markers [70,77] ↑ Healthcare utilization [84] ↑ Disease activity [70,71,72,73,74,75] ↑ Risk of colorectal cancer [83] ↓ Quality of life [72,85]	↑ Bone mineral density ↓ Risk of surgery
Vitamin K	↓ Bone mineral density [104,105,106] ↑ Bleeding risk [99]	↔ Disease activity ↔ Bone mineral density
Iron	Iron-deficiency anemia	Resolution of anemia ↑ Quality of life [113]
Zinc	↑ CD risk [127] ↑ Hospitalizations ↑ Surgery ↑ Complications [126]	↔ Disease activity
Selenium	? Cardiovascular disease [142]	--

This table presents the clinical outcomes associated with micronutrient levels in IBD. The arrows describe the effect of IBD on the level of micronutrient present in the individual, as well as the effect on the purported pathogenic role related to that micronutrient. For example, ↑ indicates an increase, ↓ indicates a decrease, ↔ indicates a potential increase or decrease, and ? indicates that the outcome is unknown.

... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene Verkapselungen von hochgereinigten Omega-3-Fettsäuren in ausgewogenem Verhältnis von EPA/DHA an (z. B. N-Omega-3 G von CentroSan mit Golden Omega, sowie Kirunal von Bodybio, und Super EPA Pro von Thorne Research in kleinen Kapseln).