

Neue Espen-Leitlinie zu Mikronährstoffen

Spurenelemente und Vitamine sind für den Stoffwechsel wesentlich. Neuere Forschungen zeigten, wie wichtig sie bei vielen Krankheiten sind, wobei sich ein erheblicher Mangel auf den Verlauf auswirkt. Die neue ESPEN-Leitlinie zu Mikronährstoffen soll Informationen für die tägliche klinische Ernährungs-Praxis in Bezug auf die Bewertung des Mikronährstoff-Status, der Überwachung und Verordnungen liefern.

Das mit europäischen Sachverständigen besetzte Forschungsgremium führte eine umfangreiche Recherche zu Mineralien und Vitaminen durch. Einbezogen wurden physiologische Daten, historische Belege sowie Beobachtungsstudien und/oder randomisierte Studien. Für jeden Mikronährstoff wurden die wichtigsten Funktionen, die optimalen Analysemethoden, Auswirkungen von Entzündungen, mögliche Toxizität und die Bereitstellung bei enteraler oder parenteraler Ernährung untersucht. Auch wenn der Fokus der Leitlinie sich vor allem an Kliniker richtet und sich besonders auf die enterale oder parenterale Gabe von Mikronährstoffen stützt, wird darauf verwiesen, dass Patienten auch von oralen Mikronährstoffen profitieren. Die Leitlinie soll praktische Empfehlungen bereitstellen, um bei der Beurteilung des Mikronährstoff-Status von erwachsenen Patienten zu unterstützen und darüber zu informieren, wie die Grund- oder erhöhten Mengen der einzelnen Mineralien und Vitamine bereitgestellt werden können. Die Forscher schätzen den Bedarf an einer solchen Leitlinie für Mikronährstoffe als sehr wichtig ein. Das spezifische Wissen vieler Kliniker zu diesem Thema ist nach wie vor begrenzt, wobei Spurenelemente noch weniger bekannt sind als Vitamine. Für die allgemeine Bevölkerung gibt es internationale Empfehlungen in Form von RDA (Recommended Dietary Allowances) oder DRI (Dietary Reference Intakes). Sie beziehen sich auf den Mangel an Mikronährstoffen, mit zum Teil weltweit vorhandenen Gesundheitsproblemen: Der Mangel an Jod, Eisen, Vitamin A und Zink gehört zu den schwersten Risikofaktoren für die Gesundheit der Welt. Die Weltgesundheits- sowie die Ernährungs- und Landwirtschafts-Organisation (WHO, FAO) haben eine internationale Mikronährstoff-Datenbank eingerichtet, um die Probleme der öffentlichen Gesundheit und die häufigen endemischen Mängel bei einigen Mikronährstoffen zu erfassen, die eine Anreicherung erfordern können. Um den Bedürfnissen spezifischer Pathologien gerecht zu werden, versuchten mehrere Gesellschaften und Interessengruppen, Leitlinien für verschiedene Krankheitsbilder zu erstellen, die auch Informationen zu Mikronährstoffen enthalten (z. B. ESPEN-Empfehlungen für entzündliche Darmkrankheiten und Krebs). Die meisten weisen zwar auf potenzielle Mangelzustände an Mikronährstoffen hin, geben aber keine praktischen Empfehlungen für die Diagnose oder den Umgang mit Mangelzuständen oder Toxizität. Sie orientieren sich an Krankheiten und berücksichtigen Mikronährstoffe, die krankheitspezifisch sind. Die neue ESPEN-Leitlinie wählte den umgekehrten Weg, d.h. es werden Mikronährstoff-spezifische Empfehlungen gegeben. Sie informiert, bei welchen Krankheiten ein ho-

hes Risiko in Richtung Insuffizienz oder Überlastung an bestimmten Mikronährstoffen besteht. So werden z.B. zur Orientierung in einer (nicht erschöpfenden) Liste Krankheiten und Therapien genannt, die eine Überwachung der Kombination von Mikronährstoffen rechtfertigen. Dies soll das Bewusstsein für einige oft übersehene Aspekte bei verschiedenen Krankheiten schärfen und helfen, geeignete Kombinationen von Mikronährstoffen in Betracht zu ziehen.

Trotz des Anstiegs an Veröffentlichungen zu Mikronährstoffen gab es insgesamt nur eine begrenzte Anzahl von Interventionsstudien, was eine Meta-Analyse verhinderte und zu einem niedrigen Evidenzgrad führte. Die Empfehlungen wurden einem Konsens-Verfahren unterzogen, das die prozentuale Übereinstimmung angibt: für einen starken Konsens waren mehr als 90 % der Stimmen erforderlich. Insgesamt stellt die Leitlinie Empfehlungs-Sets für 26 Mikronährstoffe vor, einbezogen sind: Chrom, Kobalt, Kupfer, Fluorid, Jod, Eisen, Mangan, Molybdän, Selen, Zink, Thiamin, Riboflavin, Niacin, Pantothenensäure, Pyridoxin, Biotin, Folsäure, Cobalamin, die Vitamine A, C, D, E und K sowie L-Carnitin, Cholin und Coenzym Q10. Dazu werden insgesamt 170 Empfehlungen gegeben. Alle essentiellen Mikronährstoffe wurden getrennt behandelt, wobei ihre individuellen Besonderheiten und ihre potenzielle Bedeutung bei akuten und chronischen Krankheiten hervorgehoben werden. Die Forscher beugen dabei dem falschen Eindruck vor, dass sie getrennt behandelt werden können. Sie heben hervor, dass diese Mikronährstoffe wie ein Netz wirken, wobei jede einzelne Substanz von ihnen, oft in Kombination, für verschiedene Schritte des Stoffwechsels, der Antioxidantien, des Hormonsystems und der Immunreaktionen verantwortlich ist.

Ein effektiver Metabolismus der wichtigsten Nährstoffe für die Versorgung mit Proteinen und Energie erfordert eine angemessene Versorgung mit allen essenziellen Mineralien und Vitaminen. Da die meisten Patienten, die eine Ernährungsunterstützung benötigen, einen unterschiedlich beeinträchtigten Mikronährstoff-Status aufweisen, ist es wichtig, von Beginn der Ernährungsunterstützung an ausreichende Mengen aller Mikronährstoffe bereitzustellen. In vielen klinischen Situationen können Mikronährstoffe aus Sicherheits- und praktischen Gründen oral oder enteral zugeführt werden, um eine Erschöpfung oder einen Mangel auszugleichen. Die verabreichte Menge muss unter Umständen die Möglichkeit einer gestörten Absorption berücksichtigen. Die parenterale Verabreichung, intravenös (IV) oder

intramuskulär (IM), kann bei schlechter Resorption oder zur schnellen Behebung eines Mangels angezeigt sein. Die Frage der Diagnose wird eher selten angesprochen und erfordert die Suche in biochemischen Laborquellen. Liegt ein anomales Laborergebnis vor, z.B. ein Blutwert unter dem Referenzbereich, weiß so mancher Arzt möglicherweise nicht, wie er dies interpretieren soll, da das Wissen über Mikronährstoffe allgemein noch begrenzter ist als das Wissen über die Ernährung. Die rationale Interpretation erfordert einen oft vergessenen wichtigen Ansatz, nämlich die Integration des Vorhandenseins und des Ausmaßes einer begleitenden Entzündungsreaktion in die klinische Bewertung und Laboruntersuchung. Entzündungen im Zusammenhang mit Operation, Trauma, Infektion sowie vielen akuten oder chronischen Krankheiten erschweren die Beurteilung des Mikronährstoff-Status anhand der Blutwerte. Für CRP (C-reaktives Protein) als Marker für die Intensität der Entzündung wurde eindeutig nachgewiesen, dass die Entzündung eine Umverteilung vieler Mikronährstoffe aus dem zirkulierenden Bereich in andere Organe bewirkt, was bei den meisten Mikronährstoffen zu niedrigen Werten führt. Niedrige Blutspiegel bedeuten daher nicht unbedingt einen Mangel oder gar eine Erschöpfung. Innerhalb von 24 Stunden nach einer elektiven Operation sind bei ansonsten Gesunden die Plasma-Konzentrationen vieler Spurenelemente und Vitamine deutlich gesunken, ohne dass sich der Mikronährstoff-Status im gesamten Körper verändert hätte. Die Wirkungen von Entzündungen als Reaktion auf ein akutes Trauma oder eine Infektion erfolgen normalerweise schnell, können aber bei chronischen Krankheiten auch länger anhalten. Unterschiede bei verschiedenen Krankheiten werden bei jedem Mikronährstoff diskutiert. Generell wird empfohlen, CRP zur gleichen Zeit wie die Mikronährstoff-Analyse zu bestimmen.

Die Arbeitsgruppe versuchte wichtige Fragen zu klären, in Bezug auf die Patienten, Probleme und Population, Intervention, Vergleich und Wirkung. Dies erwies sich als schwierig, da Mikronährstoffe Teil eines komplexen klinischen Bildes sind. Vier wichtige Themen wurden für jeden Mikronährstoff zusammengetragen: die Summe der wichtigsten Funktionen mit Ernährungsbedürfnissen bei oraler, enteraler und parenteraler Ernährung, diagnostische Methoden, die Fragen, wann und wie Defizite an Mikronährstoffen oder Toxizität behandelt werden sollten sowie Empfehlungen. Bei den einzelnen Mikronährstoffen werden jeweils die wichtigsten Funktionen, der Bedarf, typische Biomarker und analytische Methoden, der Effekt von Entzündungen und Defizienz vorgestellt. Wir stellen diese Ausführungen hier am Beispiel von Coenzym Q10 vor.

Coenzym Q10 (CoQ10) ist eine fettlösliche Verbindung, die in der inneren Membran der Mitochondrien synthetisiert wird. Es handelt sich zwar nicht um ein Vitamin im eigentlichen Sinn, doch angesichts der zunehmenden metabolischen Forschung zu diesem Molekül beschloss das Gremium, es in die Leitlinie aufzunehmen. Das Q bezieht sich auf die chemischen Chinon-Gruppen, die 10 auf die Anzahl der Isoprenyl-Untereinheiten in seinem Schwanz. CoQ10 wird aufgrund seiner Chinonstruktur und seines ubiquitären Vorkommens in den meisten Tieren und Bakterien sowie in praktisch allen Zellen des menschlichen Körpers auch Ubichinon genannt. CoQ10 hat zwei Hauptfunktionen: Erstens spielt es eine grundlegende Rolle in der Bioenergetik der Mitochondrien als Elektronen- und Protonenüberträger (Vermittler des Elektronentransports von Komplex I oder II zu Komplex III), wo-

durch die zelluläre Energieproduktion (ATP) erleichtert wird. CoQ10 ist daher in Geweben mit einem hohen Energiebedarf, wie Herz, Skelettmuskeln, Nieren, Leber und Gehirn, von entscheidender Bedeutung. Zweitens ist es das einzige endogen synthetisierte fettlösliche Antioxidans. Es ist in allen Zellmembranen vorhanden, sowohl in den Lipoproteinen hoher und niedriger Dichte als auch in den Mitochondrien. Es schützt sie vor der toxischen Wirkung freier Radikale, die beim normalen Zellstoffwechsel entstehen. Es hilft auch bei der Regeneration von Vitamin E in seine antioxidative Form. Weitere Funktionen von CoQ10 sind die Genregulation des gesamten Gewebe-Stoffwechsels, der Schutz des Nervensystems durch Hemmung der Glutamat-Freisetzung und des Kalzium-Influx und möglicherweise die Immunmodulation. Alles in allem ist CoQ10 für die Gesundheit aller Gewebe und Organe unerlässlich. CoQ10 ist eine vitaminähnliche Verbindung, die im menschlichen Körper überwiegend de novo synthetisiert wird, in einer geschätzten Menge von 500 mg/Tag. Doch die endogene Biosynthese nimmt mit dem Alter tendenziell ab. CoQ10 wird aus mehreren Komponenten synthetisiert, darunter Mevalonat (Salz der Mevalonsäure, eine Hydroxyfettsäure), Tyrosin, Riboflavin, Folat sowie die Vitamine B12 und C. Es wird im Plasma durch Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) transportiert. Die intestinale Absorption von CoQ10 ist aufgrund seiner Hydrophobie und seines großen Molekulargewichts gering. Sie ist außerdem langsam, wobei Plasma-Spitzenwerte 5 bis 10 Stunden nach der Aufnahme erreicht werden. Die durchschnittliche tägliche Aufnahme von CoQ10 aus der Nahrung beträgt 3 bis 5 mg/Tag. Gute Quellen sind vor allem Herz, Hühnerkeule, Hering und Forelle. Der körpereigene Gehalt wird durch die Produktionsrate, die Aufnahmemenge und die Verzehrsrate bestimmt. Es wurden bisher keine Bedarfswerte (DRI, RDA) für CoQ10 festgelegt. In Studien wurden meist CoQ10-Dosen von 50 bis 1200 mg bei Erwachsenen (bis zu 3000 mg/Tag) und bis zu 10 mg/kg/Tag bei Kindern verwendet.

Da der CoQ10-Spiegel vom Lipoprotein-Status (als Hauptträger von CoQ10 im Blutkreislauf) abhängt, wurde vorgeschlagen, den Plasma-CoQ10-Spiegel als Verhältnis zum Gesamt-Plasma-Cholesterin auszudrücken. Vermutlich ist Plasma-CoQ10 klinisch relevanter, da Plasma-CoQ10, nicht aber CoQ10/Gesamt-Plasma-Cholesterin mit dem CoQ10-Gehalt in Thrombozyten und Leukozyten korreliert. Der CoQ10-Spiegel wird normalerweise in Blutproben bestimmt, doch es ist unklar, ob der Serumspiegel die Verfügbarkeit von CoQ10 in den Mitochondrien angemessen widerspiegelt. Die Messung des Gesamt-CoQ10 entspricht der Summe aus der reduzierten Form (Ubichinol-10) und der oxidierten Form (Ubichinon-10). Im menschlichen Plasma liegt CoQ10 überwiegend in der reduzierten Form vor. Die Hydrophobie und die leichte Oxidation machen die Messung von CoQ10 schwierig. Ubichinol-10 kann bei Raumtemperatur zu Ubichinon-10 oxidiert werden, daher sollten Blutproben in Heparin-Röhrchen entnommen und sofort auf Eis gelegt werden. Anschließend sollte die Probe zur Extraktion des Plasmas zentrifugiert und bei 80° C gelagert werden. In den meisten Veröffentlichungen wurden CoQ10-Messungen mittels Umkehrphasen-HPLC mit elektrochemischer Detektion durchgeführt. Die meisten veröffentlichten Referenzintervalle für Plasma-CoQ10 bei Erwachsenen liegen zwischen 0,40 und 1,91 mmol/l (0,34 - 1,65 mg/ml).

Bei verschiedenen Entzündungszuständen sind die CoQ10-Plasmaspiegel invers mit den Entzündungsmarkern verbunden. Bei Patien-

ten mit Sepsis korrelierten die CoQ10-Plasmaspiegel negativ mit dem vaskulären Zelladhäsionsmolekül-1 (VCAM-1) und nach Bereinigung um die LDL-Spiegel auch mit Interleukin-10 (IL-10)-Plasmaspiegeln und bei Aufnahme mit IL-8 und TNF-alpha. Bei Patienten, die einen Herzstillstand erlitten hatten, bestand ein inverser Zusammenhang zwischen den IL-6- und IL-8- und CoQ10-Spiegeln, obwohl die Beziehung bei Berücksichtigung von Mehrfach-Vergleichen nicht signifikant blieb. In einer systematischen Übersicht und Meta-Analyse hatte die CoQ10-Ergänzung eine signifikant senkende Wirkung auf Entzündungsmarker wie CRP, IL-6 und TNF-alpha.

Ein CoQ10-Mangel kann durch eine gestörte CoQ10-Synthese aufgrund von Ernährungsmängeln (Pyridoxinmangel, wesentlicher Co-faktor für die CoQ10-Synthese) oder durch einen genetischen oder erworbenen Defekt der CoQ10-Synthese entstehen. Darüber hinaus können die Plasma-CoQ10-Spiegel unter klinischen Bedingungen durch einen erhöhten Verlust über die Körperflüssigkeiten, eine erhöhte endotheliale Permeabilität, Umverteilung, veränderte Proteinbindung, unzureichende Aufnahme oder Verwertung oder erhöhten Bedarf verringert sein.

Die CoQ10-Plasmaspiegel zeigen möglicherweise nicht die Gewebespeicher und die tatsächliche Verfügbarkeit in den Mitochondrien an. Sie könnten lediglich ein Epiphänomen darstellen, das den Schweregrad der Krankheit anzeigt oder eine adaptive Reaktion widerspiegelt. Über erniedrigte CoQ10-Plasmaspiegel wird bei einer Reihe von Krankheiten berichtet, z. B. bei primärem CoQ10-Mangel, Mitochondrien-Krankheiten, Herz-Kreislauf-Krankheiten (chronische Herzinsuffizienz), Krebs, Diabetes mellitus, neurodegenerative Erkrankungen, Sepsis und nach Herzstillstand. Die Schwere der Anzeichen und Symptome ist sehr unterschiedlich und hängt von der jeweiligen Ursache und dem Alter bei Beginn des Mangels ab. Zu den Symptomen eines CoQ10-Mangels können Muskelkater, Muskelschwäche, Müdigkeit, geistige Verwirrung, Zahnfleischentzündung, erhöhter Blutdruck, hohe Cholesterinwerte, Krampfanfälle, Seh- und/oder Hörverlust und Nierenschäden gehören.

CoQ10 ist im Handel entweder als Ubichinol (reduzierte Form) oder Ubichinon (oxidierte Form) erhältlich. Derzeit gibt es keine intravenöse Formulierung. Studien zur Ergänzung wurden bei vielen Krankheiten durchgeführt, jedoch allgemein mit eher geringem Nutzen. Primäre Defizite und mitochondriale Erkrankungen liegen außerhalb des Bereichs dieser Leitlinie. Die Ergänzung von CoQ10 scheint sicher zu sein, es wurden nur wenige Nebenwirkungen beobachtet, z. B. einige gastrointestinale Wirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Anorexie. Auch Hochdosen wurden in einigen Studien gut vertragen (bis zu 3.000 mg täglich). Die wichtigste Arzneimittel-Wechselwirkung tritt mit Warfarin auf. CoQ10 hat eine gewisse strukturelle Ähnlichkeit mit Vitamin K und kann den Metabolismus von Warfarin

durch selektive Interaktion mit den Cytochrom-p450-Enzymen erhöhen. Mehrere Berichte zeigten, dass es bei Patienten, die CoQ10 und Warfarin einnehmen, schwierig ist, angemessene Ziele der Antikoagulation zu erreichen. Dies kann bei der Herzinsuffizienz, bei der ein erheblicher Anteil der Patienten Vorhofflimmern hat und möglicherweise antikoaguliert ist, ein Problem sein. Eine randomisierte, kontrollierte Studie zeigte jedoch, dass die Ergänzung von 100 mg/Tag CoQ10 die klinische Wirkung von Warfarin nicht beeinflusste. Der Bericht über CoQ10 schließt mit der Empfehlung: Es gibt keine klinische Indikation für die Messung des CoQ10-Plasmaspiegels. Die Messungen sind hauptsächlich für Forschungsstudien bestimmt.

Die Forscher ziehen das Fazit: Die neue ESPEN-Leitlinie soll ermöglichen, den suboptimalen und mangelhaften Status von Mikronährstoffen bei Risiko-Krankheiten anzugehen. Sie bietet praktische Ratschläge für die Bereitstellung und Überwachung von Mikronährstoffen für die Zeit der Ernährungsunterstützung. Bei Ernährung und Stoffwechsel ist es unerlässlich, Mikronährstoffe umfassend zu betrachten. Daher muss die gesamte Palette der Mikronährstoffe gemeinsam bereitgestellt werden. Einige Mängel oder Defizite an Mikronährstoffen können zu bestimmten Krankheiten führen oder diese verschlimmern, während andere die Folge bestimmter Zustände sein können. Kliniker sollten sich dieser Kombinationen bewusst sein und die Bewertung, Bereitstellung und Überwachung von Mikronährstoffen angemessen berücksichtigen. Zum anderen können sich einige Therapien direkt auf den Mikronährstoff-Status auswirken. Die gezielte Gabe von Mikronährstoffen und die Überwachung des Status sollten in die Routinetherapie einbezogen werden. Die Datenlage zu Mikronährstoffen ist zwar nach wie vor begrenzt, doch gibt es genügend Nachweise, die eine sichere Zufuhr aller Mikronährstoffe empfehlen, um einen Mangel zu verhindern und die meisten Anforderungen zu erfüllen. Die Leitlinie soll auch beitragen, die Forschung über Mikronährstoffe zu fördern, z.B. um Dosierungen zu ermitteln, die zur Optimierung von Gewebefunktionen erforderlich sind. Dabei sollten nicht nur die Mengen der einzelnen Mikronährstoffe, sondern auch geeignete Kombinationen untersucht werden.

Auch wenn orthomolekulare Therapeuten sicherlich nicht in jedem Fall mit den Aussagen und Empfehlungen zu Mikronährstoffen übereinstimmen werden, so enthält die neue ESPEN-Leitlinie wohl die zur Zeit aktuellste und vollständigste Übersicht über die Funktionen und Wirkungen von Mineralien und Vitaminen sowie mit Carnitin, Cholin und Coenzym Q10 auch zu einigen der „benachbarten“ Stoffe.

Quelle

Mette M. Berger et al., *ESPEN micronutrient guideline*. In: *Clinical Nutrition*, online 16.2.2022, doi: 10.1016/j.clnu.2022.02.015.

... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene gut verträgliche umfassende Kombinationsprodukte zur Ergänzung des Mikronährstoffstatus, sowie Monoprodukte zur gezielten Gabe an (z.B. Basic Nutrients VE EU-Formula (Basis-Multi mit Vitaminen + Mineralstoffen), Q-Best 100 mit Coenzym Q10 und L-Carnitine von Thorne Research).