



# NEWSLETTER

## INHALT

Zink in der Therapie von Diabetes Typ 2 **1** | L-Carnitin: ein ausführliches Update **3** | Vitamin B12: die verschiedenen Formen **5** |  
 Glutamin hilft bei Reizdarm **7** | Probiotika schützen vor Reisedurchfall **7** | Vitamin D und Krebs des Gastrointestinaltrakts **8**

## EDITORIAL

Geschätzte Leserinnen  
 und Leser

In der Welt der Mikronährstoffe stehen grosse Veränderungen an: Das Schweizer Bundesamt für Lebensmittel und Veterinärwesen (BLV) hat die Höchstmengen komplett überarbeitet. Für viele Mikronährstoffe wurde die erlaubte tägliche Zufuhr erhöht, für einige wenige nach unten angepasst. Aufgrund dieser geänderten Schweizer Höchstmengen ist mit neuen Produkten zu rechnen. Aber weil „mehr“ nicht immer auch „besser“ ist, wird eine ehrliche, faktenbasierte Kommunikation und Aufklärung in Zukunft noch wichtiger – einer der Hauptgründe für uns, diesen Newsletter zu verfassen.

Viele Internet-Anbieter verstehen oft mehr von Marketing als von Biochemie und Physiologie. Gelegentlich wird zum Beispiel bei der Anpreisung übersehen, dass Nahrungsergänzungsmittel zuerst in den Magen gelangen, bevor sie im Darm aufgenommen werden. Im Magen ist es sehr sauer (pH: 1–2). Und auch die Darmzellen verändern viele Nährstoffe während der Aufnahme – lesen Sie beispielhaft dafür unsere Zusammenfassung zu Vitamin B12.

Ich hoffe, Sie bleiben mit uns neugierig, und wünsche Ihnen viel Spass bei der Lektüre.

Ihre  
 Tanja Zimmermann-Burgerstein  
 Stiftungsrätin

# Zink – klinisch relevant in der Therapie des Diabetes Typ 2

Die Rolle von Zink bei der Entstehung und Therapie des Diabetes Typ 2 wird schon seit langer Zeit diskutiert. Zink ist ein essenzielles Spurenelement, welches in vielfacher Weise in den Kohlenhydrat-Stoffwechsel involviert ist:

- Beteiligung an der körpereigenen Insulinsynthese
- Insulin wird als Zinkkristall in den Granula der Beta-Zellen des Pankreas gelagert (6 Moleküle Insulin : 2 Moleküle Zn<sup>2+</sup>)
- Zink ist Cofaktor für die Sekretion des Insulins aus den Betazellen der Bauchspeicheldrüse
- Cofaktor für die Wirkung des Insulins in den Zellen
- Zink spielt eine Rolle im Hinblick auf die Insulinsensitivität durch die Aktivierung der Phosphoinositol-3-Kinase-/Proteinkinase B-Kaskade
- Durch die Regulation des Glukosetransporters Typ 4 (GLUT-4) kann Zink auch die Glukoseaufnahme in insulinabhängigem Gewebe stimulieren
- Zink hemmt Glykierungsreaktionen (HbA1c, Advanced Glycation End Products, AGEs)

Zink ist ein Antioxidans und kann zudem proinflammatorische Zytokine unterdrücken. Dazu gehören Interleukin-1 $\beta$  sowie auch NF-kappa-B. Damit schützt Zink die Betazellen (produzieren Insulin) der Bauchspeicheldrüse.

Zwei voneinander unabhängige Metaanalysen haben vor Kurzem den Einfluss einer Zink-Supplementierung auf die klassischen Glukose-Blutspiegel, auf das HbA1c sowie weitere Parameter (hs-CRP, HDL, LDL) untersucht.

*Metaanalyse und systematische Review von Wang et al.<sup>1</sup>*

In dieser Arbeit wurden insgesamt 32 kontrollierte

Studien statistisch ausgewertet. Dabei ging es um die Fragestellung, ob eine Supplementierung von Zink bei Patienten mit diagnostiziertem Diabetes Typ 2 sowie bei Patienten mit einem Prädiabetes zu einer Verbesserung der üblicherweise kontrollierten Laborwerte führt. In 20 Studien kam Zink alleine zum Einsatz, bei 12 Studien in Kombination mit anderen Mikronährstoffen. Die mittlere Zinkdosierung betrug 35 mg pro Tag (Median: 30 mg Zink pro Tag). Dabei kamen in den verschiedenen Studien sowohl anorganische (Sulfat, Oxid) als auch organische (Aminochelate, Acetat, Glukonat) Zinkverbindungen zum Einsatz. Die Interventionszeit lag im Bereich von 1 bis 12 Monaten. Das Alter der Probanden lag über 18 Jahren (in 1 Studie: 6–10 Jahre). Insgesamt wurden rund 1700 Probanden aus 14 Ländern erfasst. Die Ergebnisse sind in der Abbildung auf der nächsten Seite aufgeführt.

## ERGEBNISSE

Die Resultate zeigen sowohl beim Nüchtern-Glukose-Spiegel, beim postprandialen Glukosewert, HbA1c, bei der HOMA-IR und auch beim hs-CRP eine signifikante und auch klinisch relevante Wirkung. Interessant sind auch die Ergebnisse aus den durchgeführten Analysen der Subgruppen. Dabei erzielte die Zink-Supplementierung eine stärkere Wirkung bei diagnostizierten Diabetikern als bei Diabetes-Risikopatienten. Im Hinblick auf gewisse Parameter schienen anorganische Zinkverbindungen wirksamer als organische; allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass die Dosierungen bei den anorganischen Verbindungen (52 mg Zink pro Tag) im Durchschnitt deutlich höher lagen als bei den organischen Verbindungen (40 mg Zink pro Tag).

Metaanalyse von Jafarnejad et al.<sup>2</sup>

Diese Metaanalyse umfasst 20 kontrollierte Studien mit Typ-2-Diabetikern (Alter: 18–73 Jahre), bei denen die Wirkung von Zink – alleine und auch zusammen mit Vitaminen und Mineralstoffen – auf die glykämische Kontrolle sowie auf HDL, LDL und das Gesamtcholesterin untersucht wurde. Die Interventionsdauer lag zwischen 3 Wochen und 6 Monaten. Die Zinkdosierungen waren sehr heterogen.

**ERGEBNISSE**

Je besser die Studienqualität war, desto weniger ausgeprägt zeigten sich die klinischen Benefits. Jedoch war der Effekt einer alleinigen Zinkgabe auf den Nüchtern-Glukose-Wert (- 28.20 mg/dl) sowie auf den des HDL-Spiegels (+5.38 mg/dl) signifikant und klinisch relevant. Die Ergebnisse dieser Metaanalyse sind ebenfalls in der Abbildung unten aufgeführt.

**DIE ROLLE VON ZINK BEI DER PRÄVENTION VON FOLGEERKRANKUNGEN DES DIABETES**

Die Gabe von Zinksupplementen scheint also die Glukosewerte, die Werte des Langzeitzuckers HbA1c sowie auch die HDL- und LDL-Werte zu verbessern. Darüber hinaus sollte eine Zinkgabe beim Diabetiker zur Prävention von Folgeerkrankungen sowie auch bei weiteren Situationen mitberücksichtigt werden:

Wundheilung und diabetischer Fuss

Eine neuere randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie<sup>3</sup> konnte zeigen, dass eine tägliche Gabe von 50 mg Zink während 12 Wochen bei Diabetikern (n = 60) mit einem diabetischen Fuss (Schweregrad 3) die Ulkus-Grösse signifikant reduzieren konnte. Zudem bewirkte Zink deutliche Verbesserungen bei der Stoffwechselsituation der Diabetiker: Nüchternglukose: -40.5 mg/dl, Seruminsulin: -8.0 µIU/ml, HOMA-IR: -3.9, HbA1c: -0.5 %, HDL: +4.1 mg/dl, hs-CRP: -20.4 µg/ml.

Hinzu kommen eine verbesserte antioxidative Kapazität und höhere Glutathionspiegel.

Kompensation der Zinkverluste aufgrund der Polyurie

Viele Diabetiker leiden an Mineralstoff- und Spurenelementmangel, weil sie häufiger urinieren müssen (Polyurie). Dabei gehen Zink, Magnesium, Kalium, Mangan und Chrom vermehrt verloren. Diese Verluste müssen regelmässig mittels einer Supplementierung kompensiert werden.

Medikation mit ACE-Hemmern

ACE-Hemmer können zu einer vermehrten renalen Elimination von Zink und zu entsprechenden Zinkmängeln führen. Eine Kontrolle des Zinkstatus und eine begleitende Zinkgabe sind empfehlenswert.

Diabetische Retinopathie, Katarakt

Zinkmangel scheint die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie und von Katarakt negativ zu beeinflussen.<sup>4</sup> Zink könnte hier als Antioxidans und als Schwermetallantagonist agieren.

Diabetische Neuropathie

Einige kleinere Studien<sup>5</sup> zeigten, dass Zinkgaben (im Bereich von 100 mg Zink pro Tag, während 12 Wochen) klare neurophysiologische Verbesserungen bei der diabetischen Neuropathie ergeben können. Es konnten Verbesserungen bei der Nervenreizleitung und bei der Sensorik nachgewiesen werden.

**FAZIT**

Zink spielt bei der Therapie des Diabetes eine wichtige Rolle. Zum einen kann es wesentlich zur Verbesserung der Nüchtern- und postprandialen Glukosewerte sowie zur Senkung des HbA1c beitragen. Die beim Diabetiker häufig entgleisten Lipidwerte HDL und LDL werden durch Zink ebenfalls positiv beeinflusst. Langfristig wichtig sind darüber hinaus auch die antiinflammatorischen Effekte (hs-CRP) von

**Abbildung:** Einfluss einer Zink-supplementierung auf die wichtigsten Laborwerte beim Diabetiker

	Metaanalyse Wang et al. <sup>1</sup>		Metaanalyse Jafarnejad et al. <sup>2</sup>
	Zink als alleiniges Supplement (Anzahl Studien in Klammern) s = signifikant ns = nicht signifikant	Zink und Co-Supplement (Anzahl Studien in Klammern) s = signifikant ns = nicht signifikant	Auswertung aller Studien (Zink alleine oder in Kombination) (Anzahl Studien in Klammern) s = signifikant ns = nicht signifikant
<b>Glukose, nüchtern</b>	-13.26 mg/dl (20), s	-16.42 mg/dl (9), s	-19.66 mg/dl (16), s (alleinige Zinkgabe: -28.20 mg/dl, s)
<b>Glukose, postprandial (2 Std.)</b>	-39.87 mg/dl (6), s	-19.70 mg/dl (1), s	
<b>Nüchtern-Insulin</b>	-1.96 mU/l (13), ns	-1.74 mU/l (7), ns	
<b>HOMA-IR (Insulinresistenz)</b>	-0.87 (11), s	-0.44 (5), ns	
<b>HbA1c</b>	-0.35 % (8), s	-0.79 % (6), s	-0.43 % (13), s
<b>hs-CRP</b>	-1.63 mg/l (9), s	-0.35 mg/l (2), s	
<b>Triglyceride</b>			-0.32 mg/dl (13), ns
<b>Gesamtcholesterin</b>			-18.51 mg/dl (13), s
<b>HDL</b>			+1.45 mg/dl (13), s (alleinige Zinkgabe: +5.38 mg/dl, s)
<b>LDL</b>			-4.80 mg/dl (13), s

Zink, die Verbesserung der Wundheilung und des diabetischen Fusses, der präventive Nutzen im Hinblick auf Folgeerkrankungen des Diabetes (Neuropathie, Retinopathie, Katarakt), aber auch die Kompensation von Zinkmängeln, die durch eine Polyurie oder durch Begleitmedikationen (z. B. Zinkmangel durch ACE-Hemmer) entstehen.

<sup>1</sup> Wang X et al. Zinc supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 2019;110:76-90.  
<sup>2</sup> Jafarnejad S et al. Meta-analysis: effects of zinc supplementation alone or with multi-nutrients, on Glukose control and lipid levels in patients with type 2 diabetes. Prev Nutr Food Sci 2019;24(1): 8-23.  
<sup>3</sup> Momen-Heravi M et al. The effects of zinc supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Wound Repair Regen 2017;25:512-520.  
<sup>4</sup> Miao X et al. Zinc and diabetic retinopathy. J Diabetes Res 2013.doi 10.1155/2013/425854  
<sup>5</sup> Gupta S et al. Zinc supplementation significantly improves neurophysiological and glycemic measures in patients with diabetic neuropathy. Int J Curr Res Acad Rev 2017;5(7):61-69.

# L-Carnitin: ein ausführliches Update

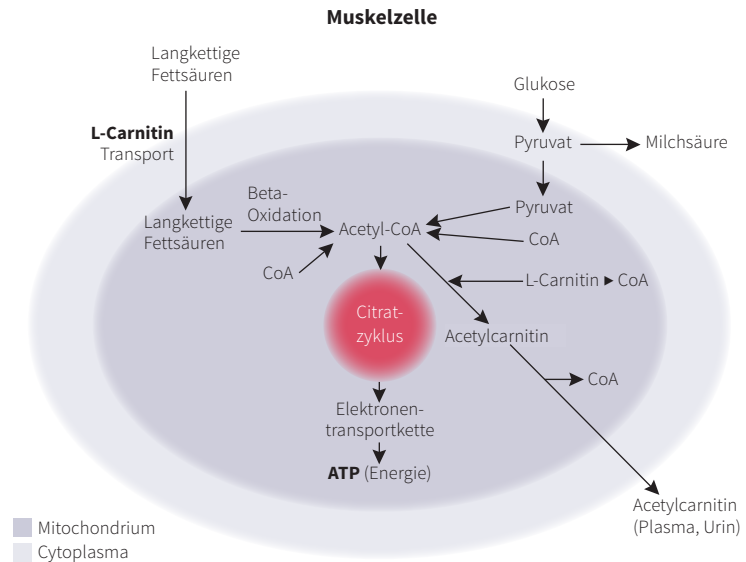
L-Carnitin ist eine Aminosäure-ähnliche Verbindung mit wichtigen Funktionen im Energiestoffwechsel und antioxidativen Eigenschaften. Der grösste Teil des Körperbestandes (ca. 20 bis 25 g) befindet sich in der Herz- und Skelettmuskulatur. L-Carnitin wird entweder mit der Nahrung (primär tierische Produkte wie Fleisch und Leber) aufgenommen oder vom Körper aus den essenziellen Aminosäuren L-Methionin und L-Lysin gebildet.

Fett ist im Vergleich zu Kohlenhydraten und Eiweiss ein sehr guter Energielieferant. Fettsäuren werden in den Mitochondrien oxidiert. Damit langkettige Fettsäuren in die Mitochondrien transportiert werden können, müssen sie an L-Carnitin gekoppelt werden. In den Mitochondrien werden die langkettigen Fettsäuren durch Coenzym A (CoA, wird aus Pantothen säure und Cystein gebildet) aktiviert, und L-Carnitin wird wieder freigesetzt. Die aktivierten Fettsäuren werden zu Acetyl-CoA verstoffwechselt und dann im Citratzyklus zu CO<sub>2</sub> abgebaut. Bei diesem Abbauprozess wird Energie in Form von ATP gebildet (siehe Abbildung 1). L-Carnitin ist aber indirekt auch wichtig für den Kohlenhydratstoffwechsel. Damit Glukose vollständig abgebaut werden kann und nicht im Cytosol zu Laktat (Milchsäure) verstoffwechselt wird, muss Pyruvat in die Mitochondrien transportiert werden, wo es wie die Fettsäuren in Acetyl-CoA umgewandelt wird. Somit braucht es sowohl für den Fettsäuren- als auch für den Glukose-Stoffwechsel CoA. Wenn zu viele Acyl- bzw. Acetyl-CoA-Moleküle in den Mitochondrien vorliegen, können die Acyl- bzw. Acetyl-Reste wieder an Carnitin gebunden und aus den Mitochondrien in das Cytosol transportiert werden (siehe Abbildung 1). Dieser Prozess schützt die Mitochondrien. Im Jahr 2019 sind mehrere Metaanalysen erschienen, in denen die Wirksamkeit einer L-Carnitin-Supplementierung bei verschiedenen Indikationen zusammenfassend ausgewertet wurde.

## METABOLISCHES SYNDROM

### Lipidstoffwechsel und Blutdruck

Gleich in drei aktuellen Metaanalysen<sup>1a, 2, 3</sup> wurde der Effekt einer L-Carnitin-Supplementierung auf die Blutlipidspiegel untersucht. Je nach Metaanalyse wurden 24 bis 55 randomisierte, kontrollierte Studien berücksichtigt. In allen 3 Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass L-Carnitin den Gesamtcholesterinspiegel (7.8–13.7 mg/dl) und den LDL-Spiegel (4.7–7.7 mg/dl) reduziert, während der HDL-Spiegel (0.8–1.6 mg/dl) erhöht wurde. Gemäss Asadi et al.<sup>3</sup> konnte zudem der Lipoprotein-a-Spiegel reduziert werden, während Apo A-I und Apo B-100 nicht beeinflusst wurden. Auch gemäss Sheikh et al.<sup>4</sup> tritt keine Veränderung der Apo-B-100- und der Apo-A-I-Spiegel auf, hingegen wird in der älteren Metaanalyse<sup>5</sup> von einer Reduktion der Apo-B-100- und Apo-A-I-Werte durch L-Carnitin-Gabe berichtet.



Die Aussagen bezüglich Senkung des Triglyceridspiegels sind ebenfalls nicht eindeutig: In den Metaanalysen von Reiner et al.<sup>2</sup> und Askarpour et al.<sup>1a</sup> trat eine signifikante Reduktion auf, während gemäss Asadi et al.<sup>3</sup> L-Carnitin keinen Effekt auf den Triglyceridspiegel hatte. Der VLDL-Spiegel scheint ebenfalls nicht beeinflusst zu werden.

Eine zweite Metaanalyse von Askarpour et al.<sup>1b</sup> zeigte zudem, dass eine L-Carnitin-Supplementierung zu einer geringen, aber signifikanten Reduktion des diastolischen Blutdrucks führte, jedoch keinen Effekt auf den systolischen Blutdruck hatte.

### Diabetes, Leber und Entzündungen

Asadi et al.<sup>3</sup> untersuchten auch, ob eine L-Carnitin-Supplementierung die glykämische Kontrolle verbessert: Ihre Auswertungen zeigten eine Reduktion der Parameter Nüchternblutglukose (–6.25 mg/dl), HbA1c und HOMA-IR. Eine Verbesserung des Nüchternblutglukose-Wertes (–14.3 mg/dl), nicht jedoch von HbA1c, wurde auch von Vidal-Casariago et al.<sup>5</sup> gezeigt. Die positiven Effekte auf den Glukosestoffwechsel lassen sich möglicherweise auch darauf zurückführen, dass L-Carnitin Entzündungsmediatoren wie CRP, IL-6 und TNF- $\alpha$  im Blut reduziert<sup>6</sup> und den Leberstoffwechsel positiv beeinflusst, was sich anhand der reduzierten Leberenzymen (ALT, AST und GGT) im Blut zeigen lässt.<sup>7</sup> Auch die Metaanalyse von Abbasnezhad et al.<sup>8</sup> bestätigt, dass L-Carnitin die Blutspiegel an Ammonium, ALT und AST reduziert und somit den Leberstoffwechsel positiv zu beeinflussen scheint.

Eine aktuelle Cochrane-Metaanalyse<sup>9</sup> deutet darauf hin, dass Acetyl-L-Carnitin schmerzhafte diabetische periphere Neuropathien vermindern kann, allerdings ist gemäss den Autoren die Datenlage zu schwach, um eine robuste Aussage machen zu können.

**Abbildung 1:** Bedeutung von L-Carnitin für die mitochondriale Energie(ATP)-Gewinnung.

## LITERATUR

- <sup>13</sup> Askarpour M et al. Efficacy of L-carnitine supplementation for management of blood lipids: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019a; pii:S0939-4753(19)30280-7.
- <sup>14</sup> Askarpour M et al. Effects of L-carnitine supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens* 2019b; doi: 10.1038/s41371-019-0248-1.
- <sup>2</sup> Reiner Z et al. The effects of L-carnitine supplementation on serum lipids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Pharm Des* 2019; doi: 10.2174/1381612825666190830154336.
- <sup>3</sup> Asadi M et al. The effect of L-carnitine supplementation on lipid profile and glycaemic control in adults with cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Clin Nutr*. 2019; pii: S0261-5614(19)30038-X.
- <sup>4</sup> Sheikh A et al. The effect of supplementation with L-carnitine on apolipoproteins: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Pharmacol* 2019;858:172493.
- <sup>5</sup> Vidal-Casariago A et al. Metabolic effect of L-carnitine on type 2 Diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol* 2013;121:234-8.
- <sup>6</sup> Haghghatdoost F et al. The effect of L-carnitine on inflammatory mediators: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;75:1037-46.
- <sup>7</sup> Pirmadah F et al. Does L-carnitine supplementation affect serum levels of enzymes mainly produced by liver? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr* 2019; doi:10.1007/s00394-019-02068-4.
- <sup>8</sup> Abbasnezhad A et al. Effect of L-carnitine on liver enzymes and biochemical factors in hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; doi: 10.1111/jgh.14765.
- <sup>9</sup> Rolim LC et al. Acetyl-L-carnitine for the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:CD011265.
- <sup>10</sup> Subramaniam S & Fletcher C. Trimethylamine N-oxide: breathe new life. *Br J Pharmacol* 2018;175:1344-53.
- <sup>11</sup> Koeth RA et al. L-carnitine in omnivorous diets induces an atherogenic gut microbial pathway in humans. *J Clin Invest* 2019;129(1):373-387.
- <sup>12</sup> DiNicolantonio JJ et al. Association of moderately elevated trimethylamine N-oxide with cardiovascular risk: is TMAO serving as a marker for hepatic insulin resistance. *Open Heart* 2019;6:e000890.
- <sup>13</sup> Samulak JJ. Plasma Trimethylamine-N-oxide following cessation of L-carnitine supplementation in healthy aged women. *Nutrients* 2019;11:1322.
- <sup>14</sup> Canyelles M et al. Trimethylamine N-Oxide: a link among diet, gut microbiota, gene regulation of liver and intestine cholesterol homeostasis and HDL function. *Int J Mol Sci* 2018;19:3228.
- <sup>15</sup> Swiss Sports Nutrition Society. Carnitin/L-Carnitin.2018. <http://www.ssn.ch/wp-content/uploads/2018/12/SSNS-Supplementguide-Carnitin.pdf> - assessed 10.10.2019.
- <sup>16</sup> Wall BT et al. Chronic oral ingestion of L-carnitine and carbohydrate increases muscle carnitine content and alters muscle fuel metabolism during exercise in humans. *J Physiol* 2011;589:4:963-73.
- <sup>17</sup> Grivas GV. The role of L-carnitine in distance athletes. *Int J Sports Sci* 2018;8(5):158-163.
- <sup>18</sup> Moradi M. Safety and efficacy of clomiphene citrate and L-carnitine in idiopathic male infertility. *Urol J* 2010;7(3):188-93.
- <sup>19</sup> Buhling K. Influence of oral vitamin and mineral supplementation on male infertility: a meta-analysis and systematic review. *RBMO* 2019;39(2):269-79.
- <sup>20</sup> Salas-Huetos A et al. The effect of nutrients and dietary supplements on sperm quality parameters: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Ad Nutr* 2018;9(6):833-48.

Orale Aufnahme  
(Fleisch, Eier, tierische  
Lebensmittel): Cholin,  
L-Carnitin, Lecithin

Bestimmte  
Darmbakterien

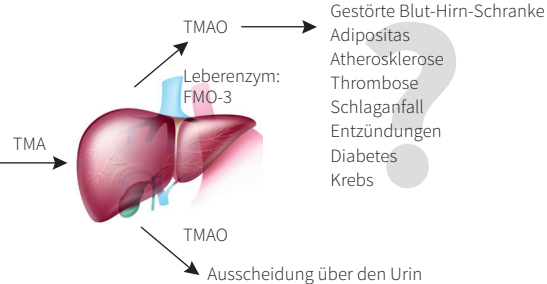
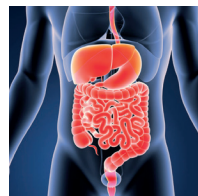


Abbildung 2: Zusammenhang zwischen L-Carnitin-Aufnahme und dem TMAO-Spiegel<sup>10</sup>

## TMAO

Auch wenn die aufgeführten Studien darauf hindeuten, dass eine L-Carnitin-Supplementierung eine positive Wirkung auf den Lipid- und Glukosestoffwechsel haben kann, kann die Einnahme von L-Carnitin nicht uneingeschränkt empfohlen werden. Der Grund hierfür ist, dass L-Carnitin von unseren Darmbakterien in Trimethylamin (TMA) umgewandelt wird (siehe Abbildung 2).

TMA wird vom Darm in die Leber transportiert und dort vom Leberenzym flavinhaltige Monooxygenase 3 (FMO3) in Trimethylamin-N-Oxid (TMAO) umgewandelt. TMAO gilt als eine Substanz, die Arteriosklerose fördert, und erhöhte TMAO-Spiegel korrelieren mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Insulinresistenz.<sup>11, 12</sup> Dass Dosierungen von 250 bis 1500 mg L-Carnitin pro Tag den TMAO-Spiegel signifikant erhöhen, ist unumstritten.<sup>11, 13</sup> Ebenfalls ist bekannt, dass dieser Effekt bei Personen, welche tierische Produkte essen, stärker ausgeprägt ist als bei Vegetariern und Veganern<sup>11</sup> und dass nach Absetzen von L-Carnitin die TMAO-Werte wieder auf Basalniveau absinken.<sup>13</sup> Allerdings ist noch nicht geklärt, ob ein erhöhter TMAO-Spiegel primär ein Biomarker für arteriosklerotische Veränderungen im Körper ist (z. B. ist die Ausscheidung von TMAO über die Niere bei Arteriosklerose eingeschränkt) oder ob TMAO direkt Gefäße schädigen kann. Diskutiert wird z. B., ob TMAO die Schaumzellbildung (Schlüsselprozess der Atherogenese) fördert. Bekannt ist aber auch, dass das Enzym FMO3, unabhängig von der TMAO-Bildung, die Entstehung von Fettstoffwechselstörungen fördern kann.<sup>14</sup>

## WEITERE INDIKATIONEN

## Sport und Übergewicht

Da L-Carnitin wichtig für die Fettsäureoxidation und die Energiegewinnung im Muskel ist, wurde vermutet, dass L-Carnitin die Leistungsfähigkeit bei Ausdauersportarten wie Radfahren, insbesondere durch Einsparung von Glykogen, verbessern kann. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass L-Carnitin nur dann im Muskel aufgenommen wird, wenn es mit 80 bis 100 g schnell verfügbaren Kohlenhydraten kombiniert wird.<sup>15, 16</sup> Eine kurzfristige L-Carnitin-Supplementierung scheint keinen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit zu haben. Die Daten bezüglich einer leistungssteigernden Wirkung

durch eine längerfristige Supplementierung sind widersprüchlich. L-Carnitin scheint jedoch zelluläre Schäden und Muskelkater nach Überlastung zu reduzieren und kann so die Erholungszeit verkürzen. Auch in der Therapie von Adipositas kann durch L-Carnitin-Gabe bestenfalls ein sehr moderater Gewichtsverlust erzielt werden.<sup>17</sup>

## Männliche Infertilität

L-Carnitin kommt in hoher Konzentration im Nebenhoden vor. Es wird vermutet, dass L-Carnitin die Spermazellen vor oxidativen Schäden schützt und so möglicherweise die Spermaqualität verbessern kann. Die Ergebnisse einer Studie mit 52 Männern mit idiopathischer Infertilität bestätigen diese Annahme: Die Männer wurden in 2 Gruppen eingeteilt und 3 Monate lang entweder mit Clomifen (Antiöstrogenmedikament) oder mit 2 g L-Carnitin pro Tag behandelt. Beide Substanzen erhöhten die Spermienzahl und die Beweglichkeit der Spermien, während das Spermavolumen nur durch L-Carnitin und die Spermienmorphologie nur durch Clomifen verbessert wurde.<sup>18</sup> Auch zwei neuere Metaanalysen<sup>19, 20</sup> zeigen, dass L-Carnitin die Beweglichkeit der Spermien verbesserte. Ob auch die Anzahl der Spermien und die Morphologie signifikant verbessert werden, kann noch nicht abschliessend beurteilt werden.

## ZUSAMMENFASSUNG UND ABSCHLIESSENDE BEURTEILUNG:

Carnitin kommt in einer so genannten D- und L-Form vor, wobei nur die L-Form physiologisch wirksam ist. In den meisten Studien wurden 2–4 g L-Carnitin (z. B. als L-Carnitin-L-Tartrat) eingesetzt. L-Carnitin sollte zusammen mit einer kohlenhydrathaltigen Mahlzeit eingenommen werden. Wird mehr als 2 g pro Tag supplementiert, sollte die L-Carnitin-Menge auf 2 Portionen verteilt werden. Eine begleitende L-Carnitin-Supplementierung zur Verbesserung der Spermienqualität und möglicherweise auch bei Ausdauersportarten ist durchaus empfehlenswert. Eine L-Carnitin-Supplementierung bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen und metabolischen Störungen wie Diabetes und Leberstoffwechselstörungen kann nicht uneingeschränkt empfohlen werden, da L-Carnitin den TMAO-Spiegel erhöhen kann. Die Supplementierung sollte zeitlich beschränkt werden, und L-Carnitin sollte ausgeschlossen, d. h. nicht abrupt abgesetzt werden.

# Vitamin B12 und aktivierte Märchen

Immer wieder wird Methylcobalamin gegenüber anderen Vitamin-B12-Formen als überlegen dargestellt mit der Begründung, dass es „aktiviert“ und so besser verwertbar sei. Welches Märchen sich hinter dieser Aussage versteckt, erfahren Sie in diesem Text.

## DIE AUFNAHME VON VITAMIN B12 AUS DER NAHRUNG

Vitamin B12 (Cobalamin) ist das „wertvollste“ Vitamin – es ist selten, und der Tagesbedarf beträgt lediglich 2,5 µg.

Im Rachen bindet sich das wenige frei verfügbare B12 an Haptocorrin, welches das säureempfindliche Cobalamin vor dem niedrigen pH-Wert im Magen schützt. Aber erst im Magen wird der Grossteil des Vitamin B12 aus seiner Proteinumgebung befreit. Im Dünndarm bindet sich das B12 dann an den sogenannten Intrinsic Factor, der im Magen produziert wird. Mit diesem zusammen wird es durch besondere Rezeptoren in die Dünndarmzellen aufgenommen. Während der Intrinsic Factor in den Zellen abgebaut wird, wird das Vitamin B12 ins Pfortaderblut abgegeben, wo es sich an Transcobalamine (Transcobalamine dienen als „Transportschutz“) bindet für den Weitertransport zu anderen Zellen (oder natürlich auch von den Darmzellen für eigene Stoffwechselläufe genutzt wird). Mit dem hochspezifischen Intrinsic-Factor-System können bei einer Zufuhr von 10 µg aus einer Mahlzeit ca. 2–3 µg B12 aufgenommen werden.

## VITAMIN B12 KANN AUCH OHNE INTRINSIC FACTOR RESORBIERT WERDEN

Die Resorption von Vitamin B12 ohne Intrinsic Factor geschieht durch passive Diffusion im Dünndarm. Hierbei wird aber nur ca. 1 % des zugeführten Vitamin B12 aufgenommen; also bei 500 µg oralem B12 nur rund 5 µg. Aus diesem Grund ist dieser Resorptionsmechanismus erst bei hohen, nicht durch normale Ernährung erreichbaren Dosierungen relevant. So können orale Dosierungen ab ca. 250 µg auch bei geringem (oder fehlendem) Intrinsic Factor einen Vitamin-B12-Mangel verhindern. **Es braucht definitiv nicht immer eine Vitamin-B12-Spritze – orale Supplementierung funktioniert meist ebenso gut.**

## CHEMISCHE STRUKTUR

Vitamin B12 ist eines der komplexesten Moleküle in der Biologie. Auch heute noch wird B12, das in Produkten eingesetzt wird, fast immer von Bakterien produziert, weil das Molekül zu kompliziert ist für eine chemische Synthese. Beim Cobalamin können verschiedene Moleküle (in Abbildung 1 als R bezeichnet) an das Cobalt-Ion gebunden sein resp. während biochemischer Reaktionen an- und abdocken. Die verschiedenen Cobalamine erhalten ihre Namen dann von diesem R-Molekül, z. B. Methylcobalamin.

In jeder menschlichen Zelle hat B12 zwei Hauptaufgaben: Entweder kurzfristig das Methyl- oder das Adenosyl-Coenzym A zwischenzubinden, während dieses von einem Substrat auf ein anderes übertragen wird. Das B12 ist somit ein Cofaktor für wichtige Enzyme.

## FUNKTIONEN VON B12 IN DER ZELLE

1. Das B12-abhängige Enzym Methionin-Synthase ist mitinvolvert beim Abbau von Homocystein (welches als Risikofaktor in Bezug auf Herz-Kreislauf-Probleme gilt) und bei dessen Umbau zur Aminosäure Methionin, siehe Abbildung 2. Methionin selbst ist dann Substrat für die Synthese von S-Adenosylmethionin, welches seinerseits einzelne Methylgruppen für biochemische Reaktionen bereitstellt. Methylgruppen braucht es bei der Synthese von Neurotransmittern (Adrenalin, Acetylcholin etc.), beim Abbau von Histamin, bei der Umwandlung einiger nicht essenzieller Aminosäuren oder um die DNA zu methylieren. In dieser Reaktion bekommt das B12 das Methylmolekül von Methyltetrahydrofolat (einer mit Methyl beladenen Folsäureform) übertragen („R“ gemäss Abbildung 1 in dieser biochemischen Reaktion also eine Methylgruppe) – dann ist es aktiviert – und gibt dieses Methyl weiter an Homocystein. Anschliessend steht das B12 für eine nächste Syntheserunde wieder bereit.

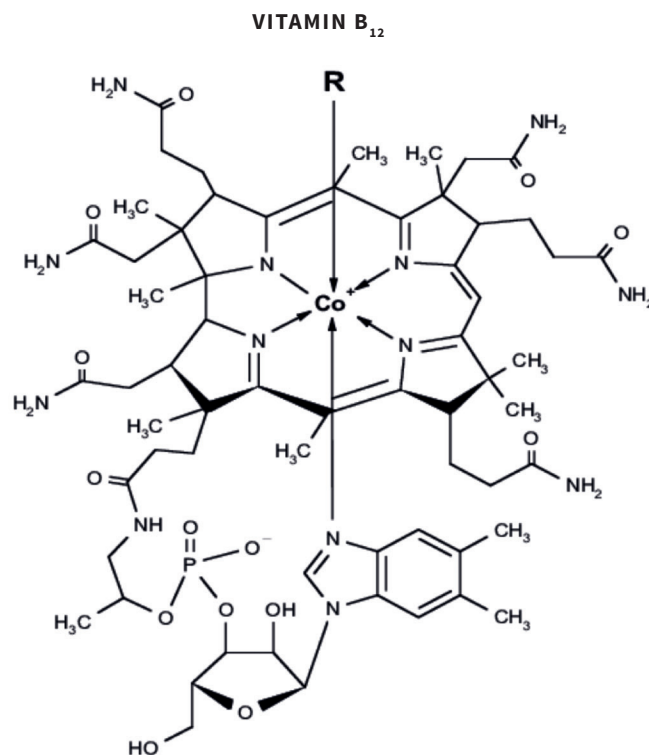


Abbildung 1: Vitamin B12 – ein komplexes Molekül (mit 4 möglichen R-Gruppen) R = Hydroxo- (OH), Cyano- (CN), Methyl- (CH<sub>3</sub>), Adenosylgruppe

2. Im Mitochondrium fügt das Enzym Methylmalonyl-CoA-Mutase eine Adenosylgruppe dem Methylmalonyl-Coenzym A hinzu, wodurch Succinyl-Coenzym A entsteht. Die Adenosylgruppe wird während dieser biochemischen Reaktion temporär an das Vitamin B12 gehängt („R“ in **Abbildung 1** ist in diesem Moment eine Adenosyl-Gruppe, das B12 kann als aktiviert bezeichnet werden). Anschliessend steht das „unbeladene“ (inaktive) B12 für eine nächste Syntheserunde wieder bereit, während das Succinyl-Coenzym A seinerseits als Substrat unter anderem bei der Bildung von Häm (dem Sauerstofftransporter) dienen kann oder im Energiestoffwechsel eine Rolle spielt.

#### VITAMIN-B12-FORMEN IM MENSCHLICHEN ORGANISMUS ODER IN SUPPLEMENTEN

**Adenosylcobalamin:** die Form dient v.a. in den Mitochondrien der Zielzellen und für die Speicherung der B12-Reserven in der Leber.

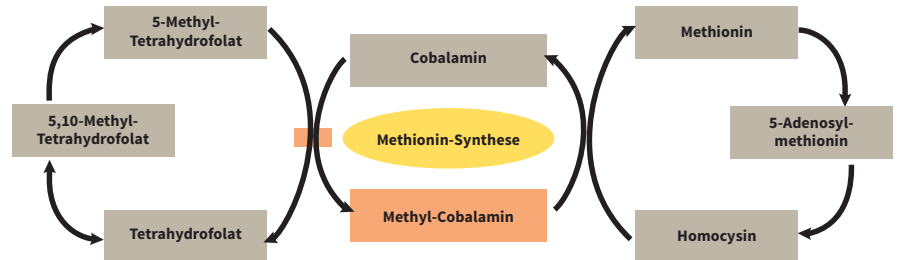
**Methylcobalamin:** spielt eine Rolle im Cytosol der Zellen. In dieser Form wird Vitamin B12 auch meist im Blut transportiert.

**Hydroxocobalamin:** „R“ = eine OH-Gruppe. In dieser Form wird Vitamin B12 aus der Nahrung am häufigsten aufgenommen. Bei der Aufnahme in die Darmzelle wird die mitgelieferte OH-Gruppe abgespalten, wie alle anderen „R“ auch. Wenn die Darmzelle das Vitamin B12 nicht selbst braucht, schleust sie es an der basolateralen Membran in den Blutkreislauf aus – vor allem Hydroxocobalamin und Methylcobalamin kommen im Blut vor.

**Cyanocobalamin:** Eine **Cyanid-Gruppe hängt als „R“ am Cobalt**. Vorteil dieser Form sind die hohe Stabilität des Vitamins in Tabletten und Kapseln, wenige Interaktionen mit anderen Mikronährstoffen und eine gute Nachweisbarkeit im Labor. Dies ist die Form von Vitamin B12, wie sie in Nahrungssupplementen am häufigsten vorkommt.

Der Nachteil: Es enthält Cyanid. Dies ist vor allem ein psychologischer Aspekt. Faktisch ist die Menge des Cyanids komplett vernachlässigbar und stellt keinerlei Belastung dar. Das Enzym Rhodanase, das Cyanidverbindungen abbaut, haben wir sowieso, da auch immer Cyanide aus pflanzlicher Nahrung (z. B. aus Mandeln oder geschroteten Leinsamen) abgebaut werden müssen.

Ein weiterer Vergleich: Eine einzige Zigarette liefert 400–500 µg Cyanid. Das deutsche Bundesamt für Risikobewertung (BfR) hält fest, dass die Zufuhr von 4,5 mg Blausäure pro Tag unbedenklich ist – dies würde man erst mit 225 mg resorbiertem Cyanocobalamin erreichen, d. h. mehreren Hundert hoch dosierten Vitamin-B12-Tabletten pro Tag.



Bei der intravenösen Gabe von Vitamin B12 in sehr hohen Dosen scheint Cyanocobalamin schneller renal ausgeschieden zu werden als andere B12-Formen. **Bei der oralen Gabe sind aber alle Vitamin-B12-Formen gleichwertig.**

#### FAZIT:

Für therapeutische Effekte braucht es nicht immer Vitamin-B12-Spritzen – orale Supplementierung funktioniert meist ebenso gut. Unbedingt muss darauf geachtet werden, dass die Dosierungen genügend hoch sind. **Dabei spielt es für die Verwertung keine Rolle, in welcher Form Vitamin B12 in einem oralen Supplement vorliegt – alle sind bei der oralen Einnahme gleichwertig. Es gibt keinerlei Unterschiede hinsichtlich der klinischen Wirkung.**

Die Mär der Überlegenheit der oralen aktivierten B12-Formen findet man vor allem auf einschlägigen Websites und bei einigen Produktherstellern, die erzählen, dass Adenosylcobalamin und Methylcobalamin im Zellstoffwechsel bessere Effekte besitzen. Diese Websites und Firmenvertreter ignorieren bewusst, dass das Vitamin B12 zuerst einmal aus dem Darm in die Darmzellen gelangen muss und dabei das „R“ immer entfernt wird. Das nackte Cobalamin bekommt anschliessend ein neues „R“ je nach Stoffwechsellage und gelangt dann erst via Blut zu den Zielzellen (wo das „R“ bei Eintritt in die Zelle auch wieder abgespalten wird).

Das initiale „R“ spielt also absolut keine Rolle, und als aktiviert gelten die Vitamine streng genommen erst im Rahmen ihrer Stoffwechsellageaufgaben in den Zielzellen. Der Mensch ist komplexer als eine Petrischale mit kultivierten Zellen.

**Abbildung 2:** Die Methylgruppe für die Reaktion Homocystein > Methionin stammt von der Folsäure und wird via Vitamin B12 übertragen

#### LITERATUR

[https://www.ernaehrungs-umschau.de/fileadmin/Ernaehrungs-Umschau/pdfs/pdf\\_2007/10\\_07/EU10\\_594\\_601.qxd.pdf](https://www.ernaehrungs-umschau.de/fileadmin/Ernaehrungs-Umschau/pdfs/pdf_2007/10_07/EU10_594_601.qxd.pdf) – assessed 11.11.2019.

<https://newsletter.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2018/daz-28-2018/vitamin-b12-alternative-methylcobalamin-kann-man-nehmen-muss-man-aber-nicht> – assessed 11.11.2019.

Biesalski HK. Vitamine, Spurenelemente und Minerale. Thieme-Verlag, 2. Auflage. Stuttgart 2019.

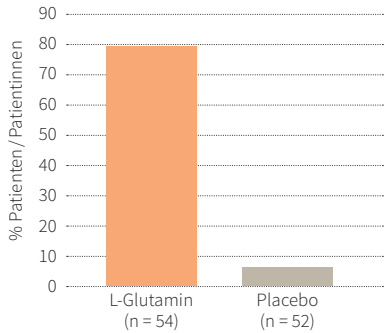
Paul C et al. Comparative Bioavailability and Utilization of Particular Forms of B12 Supplements With Potential to Mitigate B12-related Genetic Polymorphisms. *Integr Med (Encinitas)* 2017;16(1):42–49.

Wang H et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar 15;3:CD004655.

Bundesamt für Risikobewertung. Zwei bittere Aprikosenkerne pro Tag sind für Erwachsene das Limit - Kinder sollten darauf verzichten. Aktualisierte Stellungnahme Nr. 009/2015 des BfR vom 7. April 2015. <https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/zwei-bittere-aprikosenkerne-pro-tag-sind-fuer-erwachsene-das-limit-kinder-sollten-darauf-verzichten.pdf>

# Glutamin hilft bei Reizdarm

## IBS-SS-Reduktion $\geq$ 50 Punkte



**Abbildung:** Prozentualer Anteil der Patienten und Patientinnen, die am Ende der Studie (8 Wochen) den primären Endpunkt (IBS-SS (Irritable Bowel Syndrome Severity Score)-Reduktion  $\geq$  50 Punkte) erreichten.

L-Glutamin ist die häufigste frei vorkommende Aminosäure im menschlichen Körper. Sie erfüllt im Organismus zahlreiche Funktionen. Unter anderem dient L-Glutamin als Energiequelle für die sich

schnell teilenden Darmzellen. L-Glutamin ist essenziell für die Intaktheit der Dünndarmschleimhaut und schützt vor dem Auftreten eines „leaky gut“ (gesteigerte Durchlässigkeit der Darmbarriere).

Reizdarm zählt zu den häufigsten gastrointestinalen Erkrankungen. Typische Symptome sind Krämpfe, Schmerzen, Blähungen, Übelkeit, Durchfall, aber auch Verstopfung. Die Ursache des Reizdarms ist oft unklar, man weiss jedoch, dass nach einem Infekt im Magen-Darm-Trakt das Risiko, an einem Reizdarm zu erkranken, stark ansteigt. In der vorliegenden Studie<sup>1</sup> wurden 106

Patientinnen und Patienten, die an einem postinfektiösen Reizdarm mit dem Hauptsymptom Durchfall litten, in 2 Gruppen geteilt. Die Gruppen erhielten 8 Wochen lang 3-mal täglich 5 g L-Glutamin oder ein Placebopräparat (Molkenprotein). Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patientinnen und Patienten, die eine Reduktion des Reizdarm-

Schweregrads (IBS-SSS, Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System) um mehr als 50 Punkte erzielten. Sekundäre Endpunkte waren IBS-SS Score, Veränderung der Stuhlfrequenz und Konsistenz des Stuhlgangs (Bristol Stool Scale) sowie die Darmpermeabilität. Nach 8 Wochen Therapie erreichten in der Glutamin-Gruppe 14-mal mehr Patienten eine relevante Verbesserung der Reizdarmsymptome (primärer Endpunkt) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (siehe Abbildung). Auch alle sekundären Endpunkte waren in der Glutamin-Gruppe signifikant verbessert: IBS-SS Score: 301 (Placebo) vs. 181,  $p < 0.0001$ ; reduzierte tägliche Stuhlfrequenz: 5.4 (Placebo) vs. 2.9,  $p < 0.0001$ ; die Konsistenz des Stuhlgangs war fester (Bristol Stool Scale: 6.5 (Placebo) vs. 3.9,  $p < 0.0001$ ; Normalisierung der Durchlässigkeit der Darmbarriere (Verhältnis Lactulose/Mannitol): 0.11 (Placebo) vs. 0.05,  $p < 0.0001$ .

### SCHLUSSFOLGERUNGEN:

L-Glutamin normalisierte bei postinfektiösem Reizdarm die Durchlässigkeit des Darms und verbesserte in der Folge die gastrointestinalen Symptome.

# Probiotika schützen vor Reisedurchfall

Bald beginnt wieder die Reisezeit, und viele Menschen werden wieder Länder besuchen, in denen die hygienischen und klimatischen Bedingungen mit denen in der Schweiz nicht vergleichbar sind. Als Folge werden zahlreiche Reisende von Durchfällen betroffen sein und können somit ihre Ferien nur eingeschränkt geniessen.

In der vorliegenden Metaanalyse<sup>2</sup> wurde nun untersucht, ob die Einnahme von Probiotika oder Präbiotika vor Reisedurchfällen schützt und welche Stämme besonders wirksam sind. In der Metaanalyse wurden 6 randomisierte, kontrollierte Studien berücksichtigt. Die Stämme, die am häufigsten zum Einsatz kamen, waren *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (*S. boulardii*), *Lactobacillus rhamnosus* GG (*L. rhamnosus* GG) und *Lactobacillus acidophilus* (*L. acidophilus*). Bei den Präbiotika wurden FOS (Fructo-Oligosaccharide), GOS (Galacto-Oligosaccharide) und Natriumbutyrat getestet. Die Pro- bzw. Präbiotika wurden einige Tage vor der Reise bis zum Ende der Reise verabreicht. Die Häufigkeit von Reisedurchfall variierte bei den Personen, die

Probiotika einnahmen, zwischen 3.9 % und 55.3 %, in den Präbiotika-Gruppen zwischen 4.5 % und 38.5 % und in den Placebo-Gruppen zwischen 7.6 % und 70.7 %. Eine Subanalyse zeigte, dass der Hefestamm *S. boulardii* die Häufigkeit des Reisedurchfalls signifikant reduzierte (RR = 0.79, 95%-CI: 0.72–0.87,  $p < 0.001$ ). Der Bakterienstamm *L. rhamnosus* GG zeigte eine tendenzielle Reduktion der Reisedurchfälle (RR = 0.86, 95%-CI: 0.74–1.02,  $p = 0.08$ ), während der Bakterienstamm *L. acidophilus* keine Wirkung zeigte. Bei den präbiotischen Präparaten schienen GOS und Butyrat – nicht jedoch FOS – die Häufigkeit von Reisedurchfällen zu reduzieren. Allerdings war in den Präbiotika-Studien die Probandenzahl sehr gering, sodass eine abschliessende Beurteilung nicht möglich ist.

### SCHLUSSFOLGERUNGEN:

Der Hefestamm *S. boulardii* und tendenziell auch der Bakterienstamm *L. rhamnosus* GG scheinen vor Reisedurchfall zu schützen.

<sup>1</sup> Zhou Q et al. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2019;68:996-1002.

<sup>2</sup> McFarland LV & Goh S. Are probiotics and prebiotics effective in the prevention of travellers' diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2019;27:11-19.

# Vitamin D und Krebs des Gastrointestinaltraktes

Dass hohe 25-OH-Vitamin-D3-Plasmaspiegel (75–100 nmol/l) mit einer Senkung des Darmkrebsrisikos und einem verbesserten Überleben bei Darmkrebspatienten verbunden sind, konnte bereits mehrfach gezeigt werden.<sup>1,2,3</sup>

Kürzlich erschienen nun in der renommierten Zeitschrift JAMA die Resultate zweier randomisierter, prospektiver Doppelblindstudien, die untersuchten, ob die zusätzliche Vitamin-D-Gabe positive Effekte auf Patienten mit Kolorektalkarzinomen oder anderen Krebserkrankungen des Gastrointestinal(GI)-Trakts haben.<sup>4,5</sup>

## **SUNSHINE: ADD-ON ZU CHEMOTHERAPIE BEIM KOLONKARZINOM**

Bei SUNSHINE handelt es sich um eine Phase-II-Studie aus Nordamerika mit 139 Patienten mit nicht operablen oder metastasierten Kolorektalkarzinomen. Die Vitamin-D-Gabe erfolgte begleitend zu einer Chemotherapie, bestehend aus mFOLFOX6 (5-Fluorouracil + Leucovorin + Oxaliplatin) und Bevacizumab alle zwei Wochen. 69 Patienten erhielten hohe Dosen Vitamin D (8000 IE/Tag während der ersten 2 Wochen, danach 4000 IE/Tag), die anderen 70 eine Standarddosierung (400 IE/Tag) während der Zytostatika-Behandlung, die im Median 28 bis 30 Wochen dauerte. Danach wurden die Supplemente abgesetzt. Die mediane Follow-up-Dauer betrug 22.9 Monate. Als primärer Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben gewählt. Ferner wurden die Gesamtmortalität und die Tumorsprechrates ausgewertet. Unter der hohen Vitamin-D3-Dosierung zeigte sich eine tendenzielle Verbesserung des durchschnittlichen progressionsfreien Überlebens im Vergleich zur Standarddosierung (13 Monate vs. 11 Monate; p = 0.07). Bei einer zusätzlichen Analyse, bei welcher der primäre Endpunkt mit dem Auftreten von Todesfällen kombi-

niert wurde, war der Vorteil bei der die Hochdosis-Gruppe signifikant (multivariate HR: 0.64; einseitiges 95%-CI: 0–0.90; p = 0.02). Der Effekt einer Hochdosis-Vitamin-D-Gabe auf das progressionsfreie Überleben war zudem grösser bei Patienten mit einem tiefen BMI, mehr Metastasen und auch einem KRAS-Wildtyp-Tumor. Im Hinblick auf die Tumorsprechrates (58 vs. 63 %) und das Gesamtüberleben wurde zwischen beiden Gruppen kein Unterschied beobachtet (beide 24.3 Monate).

## **AMATERASU: POSTOPERATIVE VITAMIN-D-GABE**

An dieser Studie nahmen 471 Teilnehmern aus Japan teil, die an GI-Krebserkrankungen litten (10 % Ösophagus-, 42 % Magen- und 48 % Dickdarmkrebs). Die Vitamin-D-Gabe erfolgte postoperativ über einen medianen Beobachtungszeitraum von 3.5 Jahren. 251 Patienten erhielten eine orale Vitamin-D-Supplementation mit 2000 IE/Tag und 166 Placebo. Der primäre Endpunkt (progressionsfreies 5-Jahres-Überleben) verfehlte die Signifikanz und lag bei demjenigen der Vitamin-D-Supplementation (77 %) und bei demjenigen der Placebo-Supplementation (66 %) (HR: 0.76; 95%-CI: 0.50–1.14; p = 0.18). Da die Patienten der Vitamin-D-Gruppe älter waren als die der Placebo-Gruppe, wurde zusätzlich eine altersadjustierte Analyse durchgeführt, bei der sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der Vitamin-D-Gruppe ergab (HR: 0.66; 95%-CI: 0.43–0.99; p = 0.048). Ebenfalls zeigte sich bei Patienten mit einem Vitamin-D-Spiegel zwischen 20 und 40 ng/ml ein besseres rezidivfreies Überleben im Vergleich zu Placebo, bei Patienten mit geringeren Basiswerten hingegen nicht. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass die Vitamin-D-Dosierung bei Patienten mit einem ausgeprägten Defizit nicht ausreicht.

Die beiden Vitamin-D-Studien wurden im Editorial der entsprechenden JAMA-Ausgabe diskutiert. Aus Sicht der Experten wiesen beide Studien diverse Limitationen auf. So sei die Beobachtungsdauer in SUNSHINE zu kurz, das Patientenkollektiv in AMATERASU zu heterogen und die Patientenzahl in beiden Untersuchungen zu niedrig. Aus Sicht der Experten liefern SUNSHINE und AMATERASU aber wertvolle neue Erkenntnisse, die in grösseren Studien bestätigt werden sollten.

## **FAZIT:**

Eine gute Vitamin-D-Versorgung ist für Krebspatienten sehr wichtig. Es sollte darauf geachtet werden, dass ausreichend hohe Dosierungen (z. B. > 1000 IE/Tag) gewählt werden und dass sie täglich verabreicht werden statt als einmalige/seltene Bolusgabe. Wenn Patienten nach einer Behandlung mit Vitamin D nicht die erwarteten Vitamin-D-Blutspiegel zeigen, sollte ebenfalls an einen möglichen Magnesiummangel gedacht werden, da die Aktivierung von Vitamin D zu 25-OH-D in der Leber und weiter zu 1.25-(OH)<sub>2</sub>-Vitamin-D in der Niere Magnesium-abhängig ist.

<sup>1</sup> Ma Y et al. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* 2011;29(28):3775-3782.

<sup>2</sup> Yuan Ch et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Patients with Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: Findings from CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *Clin Cancer Res* 2019 Sep 23.

<sup>3</sup> McCullough M et al. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *J Natl Cancer Inst* 2019;111(2):158-169.

<sup>4</sup> Ng K et al. Effect of high-dose vs standard-dose vitamin D3 supplementation on progression-free survival among patients with advanced or metastatic colorectal cancer. The SUNSHINE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321(14):1370-1379.

<sup>5</sup> Urashima M et al. Effect of vitamin D supplementation on relapse-free survival among patients with digestive tract cancers. The AMATERASU Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321(14):1361-1369.

## **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) oder per Telefon (+41 55 210 72 91).  
Herzlichen Dank – Sie helfen uns damit, den Newsletter weiterhin attraktiv zu gestalten.