

Vitalstoffe 2

2019

Das Magazin für Mikronährstoffe und deren Wirkungen



BK nutri network

TITEL: Cannabis

Co-Enzym Q 10

Vitamin A

Magnesium

Diabetes

Arteriosklerose

Leistungsfähigkeit

4 198985 808905



Rainer Mutschler

Gesteigerte Bioverfügbarkeit durch liposomale Vitalstoffe – Vorteile bei Diabetes mellitus



© Africa Studio – stock.adobe.com

Bei Diabetes mellitus kommt es durch die überhöhten Blutzuckerspiegel häufig zur Reaktion von Zuckern mit körpereigenen Proteinen. Das Immunsystem versucht, die entstandenen Glukosylierungsprodukte abzubauen. Dies führt zu einer Entzündungsreaktion mit vermehrter Sauerstoffradikalbildung. Die enorme oxidative Belastung ruft Gefäßschäden hervor, die das Auftreten der typischen diabetischen Komplikationen zur Folge haben. Aus diesem Grund sind anti-entzündliche und antioxidative Vitalstoffe für diabetische Patienten von besonderer Bedeutung. Als neuartige Darreichungsformen können liposomale Formulierungen die Bioverfügbarkeit und damit die Wirksamkeit erheblich verbessern.

Als Diabetes mellitus bezeichnet man eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die durch erhöhten Blutzucker (Hyperglykämie) gekennzeichnet sind. Dem Diabetes mellitus Typ 1 liegt dabei eine Störung der Sekretion des blutzuckersenkenden Hormons Insulin zugrunde. Im Zuge einer Autoimmunerkrankung zerstört das Immunsystem die insulinproduzierenden Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse. Infolge der verminderten Insulinproduktion kommt es zu einem absoluten Insulinmangel. Dagegen liegt dem Diabetes mellitus Typ 2 ein eher relativer Insulinmangel zugrunde. Insulin ist dabei zwar vorhanden, kann jedoch an den Rezeptoren der Zielzellen nicht richtig wirken (Insulinresistenz). Die Glukose, die dadurch nicht ausreichend in die Zellen aufgenommen werden kann, sammelt sich

im Blut an. In den Zellen fehlt sie als Energieträger. Wenn der Blutzuckerspiegel auf über ca. 180 mg/dl ansteigt, kommt es zu einer vermehrten Ausscheidung von Glucose über die Nieren (Glukosurie). Durch die verstärkte Diurese gehen ebenfalls Flüssigkeit und Nährstoffe mit dem Urin verloren. Nährstoffdefizite können die Pathogenese der Erkrankung in negativer Weise beeinflussen. Der Nährstoffversorgung diabetischer Patienten kommt deshalb eine besondere Bedeutung zu. Etwa 90% der Diabetes-Erkrankungen sind dem Typ 2 zuzuordnen. Diese Form ist bei über 50-Jährigen besonders häufig, jedoch wird sie zunehmend auch bei jüngeren Menschen diagnostiziert. Schätzungen zufolge liegt die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland bei den 55 – 74-Jährigen im Bereich von 15%, sodass in dieser Altersklasse fast jeder Siebte von der Erkrankung betroffen ist. Man nimmt an, dass die Zahl der Diabetiker bis 2030 weiter zunehmen wird (1).

Aufgrund der chronischen Hyperglykämie entwickeln sich bei Diabetes mellitus häufig Langzeitschäden, Funktionsstörungen und Funktionseinschränkungen verschiedener Organe. Dies betrifft insbesondere die Augen (Retinopathie), die Nieren (Nephropathie), die Nerven (Neuropathie) und das Herzkreislaufsystem (Herzkomplikationen, Schlaganfall). An den Extremitäten kommt es durch die Nervenschädigung zu Empfindungsstörungen. Es treten Durchblutungsstörungen auf. Zusammen mit den erhöhten Glukosekonzentrationen fördert

dies das Wachstum von Keimen. Besonders an den Füßen können selbst kleine Verletzungen oder Druckstellen zu großflächigen Wunden auswachsen, die oft erst spät bemerkt werden. Aus einer einfachen „Fußpilz“-Infektion können dann massive Entzündungen entstehen. Wird ein diabetischer Fuß zu spät erkannt und behandelt, kann eine Amputation erforderlich werden (Abb. 1).

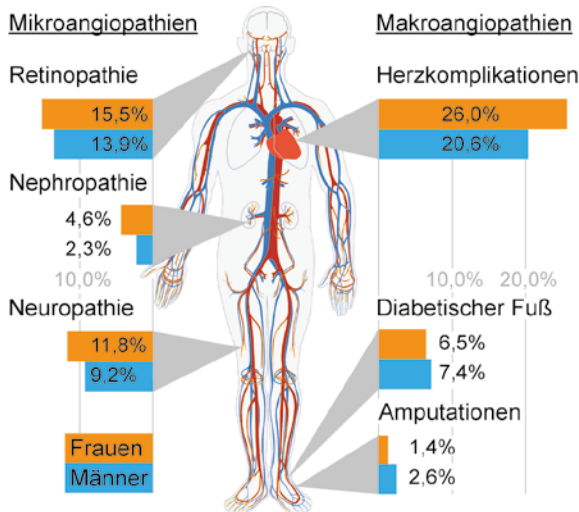


Abb. 1: Diabetische Komplikationen entstehen durch pathologische Veränderungen an kleinen Blutgefäßen (Mikroangiopathie) bzw. an mittleren bis großen Blutgefäßen (Makroangiopathie). Die Abbildung zeigt die Häufigkeit von Komplikationen bei deutschen Erwachsenen mit diagnostiziertem Diabetes mellitus (nach Daten einer Untersuchung des Robert-Koch-Instituts (2)).

und zunehmend auch „gesunde“ Strukturen angegriffen. Dies bewirkt eine enorme oxidative Belastung, in deren Verlauf die diabetischen Gefäßschäden entstehen (Abb. 2) (3).

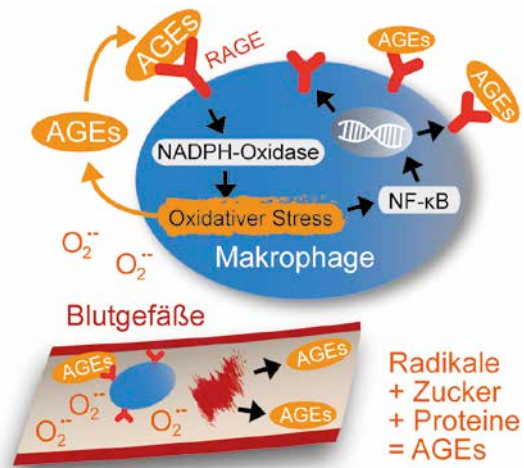


Abb. 2: Erhöhte Glukosekonzentrationen führen über radikalinduzierte Reaktionen zur verstärkten Bildung von Glykosylierungsprodukten (AGEs). Immunzellen wie Makrophagen verfügen über Rezeptoren, die AGEs erkennen. Das Immunsystem versucht, die AGEs abzubauen. Über einen NF-κB-abhängigen Signalweg werden vermehrt AGE-Rezeptoren (RAGE) erzeugt. Über das Enzym NADPH-Oxidase werden verstärkt Superoxidradikale (O_2^-) gebildet. Das Ergebnis ist eine sich selbst verstärkende systemische Entzündungsreaktion und die Entstehung vaskulärer Schäden.

Die Pathogenese diabetischer Komplikationen

Bei Diabetes mellitus führen die überhöhten Blutzuckerspiegel dazu, dass vermehrt Zucker mit körpereigenen Proteinen reagieren. Dabei entstehen sog. Glykosylierungsprodukte („Advanced Glycation End Products“, AGEs). Ein Glykosylierungsprodukt des Hämoglobins, das sog. HbA1c, wird bei diabetischen Patienten als Marker für die Qualität der Blutzuckereinstellung der letzten 8 – 12 Wochen herangezogen. Es werden ebenfalls andere Strukturen wie antioxidative Enzyme verzuckert und in ihrer Funktion beeinträchtigt. Auf der anderen Seite versucht das Immunsystem, die AGEs abzubauen. Glykosylierte Proteine binden an Rezeptoren von Makrophagen und anderen Immunzellen und aktivieren pro-inflammatorische Stoffwechselwege. Über das Enzym NADPH-Oxidase werden verstärkt freie Radikale gebildet, um geschädigte Proteinstrukturen aufzulösen. Die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-κB, der eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Entzündungsprozessen spielt, führt zur vermehrten Bildung von AGE-Rezeptoren (RAGE). Dadurch wird die Radikalbildung weiter verstärkt

Antioxidative und entzündliche Vitalstoffe

Verschiedene Vitalstoffe können die Pathogenese der Erkrankung in günstiger Weise beeinflussen. Das Gewürz Kurkuma ist ein seit Jahrhunderten genutztes Heilmittel der traditionellen indischen Medizin. Kurkuma enthält zwischen drei und sechs Prozent Curcuminoiden, die sich durch ihre antioxidativen und entzündlichen Eigenschaften auszeichnen. Die entzündungshemmende Wirkung wird dabei auf eine Inhibierung der Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-κB zurückgeführt (4). Auf der anderen Seite tragen die Curcuminoiden zur Senkung überhöhter Blutzuckerspiegel bei. Die Anwendung bei Diabetes mellitus Typ 2 wurde in einer aktuellen Doppelblindstudie mit 100 Teilnehmern untersucht. Dabei konnten neben einer signifikanten Senkung des Blutzuckerspiegels ebenfalls deutlich förderliche Effekte auf den HbA1c und auf die Leberenzymwerte herausgestellt werden (5). Das therapeutische Potential der Curcuminoiden wird jedoch durch ihre geringe Bioverfügbarkeit erheblich eingeschränkt. Die Curcuminoiden sind in wässriger Umgebung kaum löslich.

In Pulverkapseln eingenommen neigen sie dazu, im Magen-Darm-Trakt zu agglomerieren, so dass nur eine geringe Menge für eine Resorption zur Verfügung steht. Nur Moleküle an der Oberfläche der Agglomerate können in die Enterozyten des Dünndarms aufgenommen werden. Der überwiegende Teil passiert den Körper unverändert. Die aufgenommenen Curcuminoiden unterliegen einer schnellen Verstoffwechslung, so dass ausreichend hohe Blutspiegel kaum erreicht werden. Es wurden deshalb verschiedene Möglichkeiten untersucht, um die Bioverfügbarkeit der Curcuminoiden zu verbessern. Beispielsweise lassen sich durch Mischung mit Piperin höhere Blutspiegel erzielen. Piperin beeinträchtigt die Glucuronidierung, einen bedeutenden Abbauweg der Curcuminoiden, so dass eine gesteigerte systemische Verfügbarkeit die Folge ist. Piperin hemmt jedoch ebenfalls Enzyme, die für den Abbau verschiedener Medikamente und Xenobiotika verantwortlich sind. In diesem Zusammenhang konnte aufgezeigt werden, dass die Wirkdauer des Benzodiazepins Midazolam fast doppelt so lange anhält, wenn gleichzeitig Piperin gegeben wird (6). Mögliche Interaktionen mit Arzneimitteln sollten besonders bedacht werden bei Typ 2-Diabetikern, die häufig mit mehreren Medikamenten gleichzeitig behandelt werden.

Eine andere Möglichkeit zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit besteht darin, die Resorptionsrate der Curcuminoiden zu erhöhen. Dabei ist der Einsatz künstlicher Lösungsvermittler mit schädigenden Wirkungen auf die Darmschleimhaut verbunden. Es gibt jedoch auch natürliche Substanzen, mit denen die Aufnahme der Wirkstoffe verbessert werden kann. Das Phospholipid Phosphatidylcholin ist Bestandteil der Lecithine und ebenfalls in der Gallenflüssigkeit enthalten. Aufgrund seiner zwischen Wasser und Fett vermittelnden Wirkung erleichtert es die Spaltung von Nahrungsfetten in kleine Tröpfchen, die wesentlich besser in die Enterozyten des Dünndarms aufgenommen werden können. Durch das „Vorverpacken“ der fettlöslichen Curcuminoiden mit Phosphatidylcholin in sog. Liposomen kann die Resorption erheblich gesteigert werden. Daneben werden die Curcuminoiden in einer liposomalen Formulierung vor einer vorzeitigen Zerstörung im Verdauungstrakt geschützt (Abb. 3).

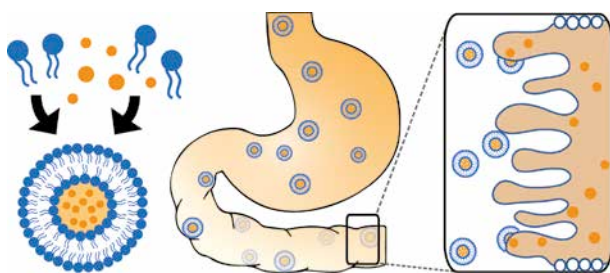


Abb. 3: Mit Phosphatidylcholin können Curcuminoiden liposomal verpackt werden (links). Die Wirkstoffe werden dadurch vor der rauen Umgebung des Verdauungstrakts geschützt (Mitte) und können im Dünndarm erheblich besser aufgenommen werden (rechts).

Vitamin C ist aufgrund seiner antioxidativen Wirkung für diabetische Patienten von besonderer Bedeutung. Bei Gesunden liegen die Vitamin-C-Plasmakonzentrationen im Bereich von 0,7 mg/dl. Bei Typ 2-Diabetikern konnten dagegen Spiegel von lediglich etwa 0,4 mg/dl gemessen werden (7). Aufgrund der hohen oxidativen Belastung besteht ein deutlich erhöhter Bedarf. Hohe Vitamin-C-Plasmaspiegel sind für Diabetiker jedoch auch deshalb besonders wichtig, da Vitamin C Glukose kompetitiv von den Aminogruppen der Proteine verdrängt. Damit wird die Bildung von Glykolysierungsprodukten verringert. Daneben verbessert Vitamin C den Glukosestoffwechsel. Damit diese Effekte zum Tragen kommen, sind jedoch höhere Vitamin-C-Blutkonzentrationen erforderlich. Dies konnte in einer Untersuchung herausgestellt werden, in der 84 Typ-2-Diabetiker entweder 500 oder 1000 mg Ascorbinsäure erhielten. In der 1000-mg-Gruppe konnten nach sechs Wochen deutliche Verbesserungen hinsichtlich HbA1c (8,82 auf 7,66%) und Blutzuckerspiegel (169,33 mg auf 144,80 mg/dl) gemessen werden. Dagegen konnten bei den Teilnehmern der 500-mg-Gruppe keine signifikanten Veränderungen beobachtet werden (8). Eine aktuelle klinische Studie konnte gleichfalls aufzeigen, dass Vitamin C in höherer Dosierung die stoffwechselregulierende Wirkung von Metformin (Blutzuckersenkung, HbA1c) verbessert (9). Mit Hilfe von Liposomen lässt sich ebenfalls die Bioverfügbarkeit von wasserlöslichen Wirkstoffen wie Vitamin C verbessern. Nach der Gabe von liposomal verkapseltem Vitamin C konnten deutlich höhere Plasmaspiegel gemessen werden, im Vergleich zu der unverkapselten Form (Abb. 4) (10).

Eine liposomale Formulierung mit Phosphatidylcholin trägt ebenfalls zum Schutz der Magenschleimhaut bei. Im Körper bildet Phosphatidylcholin auf der Magenschleimhaut eine hydrophobe Barriere. Bei gleichzeitiger Gabe mit Ibuprofen kann es dessen schleimhautschädigende Wirkung abschwächen. (11) Aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften können Liposomen das therapeutische Potential von Vitalstoffen erheblich steigern. Daneben tragen sie ebenfalls zu einer verbesserten Verträglichkeit bei.

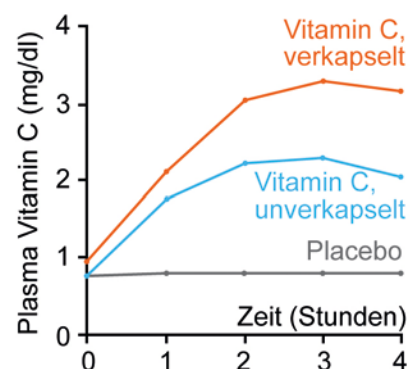


Abb. 4: Vitamin C-Plasmaspiegel nach der Gabe von 4 g liposomal verkapseltem Vitamin C, 4 g unverkapseltem Vitamin C bzw. Placebo (nach 10).

Fazit

Bei Diabetes mellitus kommt es durch die überhöhten Blutzuckerspiegel zu einer systemischen Entzündung mit vermehrter Bildung von Sauerstoffradikalen. Der oxidative Stress spielt eine Schlüsselrolle bei der Entstehung diabetischer Komplikationen. Antientzündliche und antioxidative Vitalstoffe sind für diabetische Patienten besonders wichtig. Die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe stellt jedoch meist einen limitierenden Faktor dar, der das therapeutische Potential erheblich einschränkt. Zur Verbesserung der systemischen Verfügbarkeit zeichnen sich liposomale Formulierungen besonders aus. Natürliche Vitalstoffe können in Liposomen „vorverpackt“ werden. Dies schützt sie vor der rauen Umgebung des Magen-Darm-Trakts und erleichtert ihre Aufnahme in die Enterozyten des Dünndarms in entscheidender Weise. Dabei orientieren sich die neuartigen Darreichungsformen an natürlichen Prozessen. Die Hülle der Liposomen besteht aus dem Phospholipid Phosphatidylcholin, das natürlicherweise in der Gallenflüssigkeit enthalten ist, um die Verdauung von Nährstoffen zu erleichtern.

Literatur

- (1) Tönnies, T., Röckl, S., et al. (2019). Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040. *Diabetic Medicine*.
- (2) Burger, M., & Tiemann, F. (2005). Diabetes mellitus in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 48(11), 1242-1249.
- (3) Giacco, F., & Brownlee, M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation research*, 107(9), 1058–1070.
- (4) Fazel Nabavi, S., Thiagarajan, R., Rastrelli, L., Daglia, M., Sobarzo-Sanchez, E., Alinezhad, H., & Mohammad Nabavi, S. (2015). Curcumin: a natural product for diabetes and its complications. *Current topics in medicinal chemistry*, 15(23), 2445-2455.
- (5) Panahi, Y., Khalili, N., Sahebi, E., Namazi, S., Simental-Mendia, L. E., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2018). Effects of curcuminoids plus piperine on glycemic, hepatic and inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Drug research*, 68(07), 403-409.
- (6) Rezaee, M. M., Kazemi, S., Kazemi, M. T., Gharooee, S., Yazdani, E., Gharooee, H., ... & Moghadamnia, A. A. (2014). The effect of piperine on midazolam plasma concentration in healthy volunteers, a research on the CYP3A-involving metabolism. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22(1), 8.
- (7) May, J. M. (2016). Ascorbic acid repletion: A possible therapy for diabetic macular edema?. *Free Radical Biology and Medicine*, 94, 47-54.
- (8) Afkhami-Ardekani, M., & Shojaoddiny-Ardekani, A. (2007). Effect of vitamin C on blood glucose, serum lipids & serum insulin in type 2 diabetes patients. *Indian Journal of Medical Research*, 126(5), 471.
- (9) El-Aal, A. A., El-Ghffar, E. A. A., et al. (2018). The effect of vitamin C and/or E supplementations on type 2 diabetic adult males under metformin treatment: A single-blinded randomized controlled clinical trial. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 12(4), 483-489.
- (10) Davis, J. L., Paris, H. L., et al. (2016). Liposomal-encapsulated ascorbic acid: Influence on vitamin C bioavailability and capacity to protect against ischemia-reperfusion injury. *Nutrition and metabolic insights*, 9, NMI-S39764.
- (11) Lanza, F. L., Marathi, U. K., Anand, B. S., & Lichtenberger, L. M. (2008). Clinical trial: comparison of ibuprofen-phosphatidylcholine and ibuprofen on the gastrointestinal safety and analgesic efficacy in osteoarthritic patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 28(4), 431-442.



Autor:
Dr. Rainer Mutschler
BioMedical Center Speyer
Gründer und Chefarzt