

Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten

Seite 284

**Mikronährstoffe
in der Diabetologie**



Seite 280

**Kontroverse um
Mammographie-Screening**

Seite 295

50 Jahre Cytochrom P450



Mikronährstoffe in der Diabetologie

Komplementäre Medizin: Update 2014

Uwe Gröber, Essen, Klaus Kisters, Herne, und Joachim Schmidt, Dresden

Diabetes mellitus zählt weltweit zu den häufigsten endokrinen Krankheiten. Die Stoffwechselstörung ist verbunden mit hohem oxidativem Stress, mitochondrialer Dysfunktion und Entzündung von Gefäßen. Zudem kommt es zum Verlust von Mikronährstoffen; Defizite in der Nährstoffversorgung können das Krankheitsbild verschlechtern. Der folgende Beitrag behandelt die Bedeutung von Vitaminen, Coenzym Q₁₀, Magnesium, Zink, Chrom und Kupfer bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes in der komplementären Medizin. Es existieren Belege über den positiven Einfluss einer Supplementierung von Mikronährstoffen auf die glykämische Kontrolle und das Risiko von Komplikationen bei Diabetes.

In den vergangenen Jahrzehnten hat sich Diabetes mellitus zu einer bedrohlichen Epidemie entwickelt. Zählte die Weltgesundheitsorganisation 1994 weltweit rund 110 Millionen Diabetiker, so sind es heute schon über 300 Millionen und in 20 Jahren dürfte die Zahl bei etwa 500 Millionen liegen. In Europa ist Deutschland nach den neuesten Zahlen der Internationalen Diabetes-Föderation das Land mit der höchsten Diabetesprävalenz. Nach Angaben des Deutschen Gesundheitsberichts Diabetes 2014 wird davon ausgegangen, dass in unserem Land mittlerweile etwa 10 Millionen Menschen von Diabetes mellitus betroffen sind; Tendenz weiter steigend [1–3]. Über 95% der Diabetiker sind an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt. Schätzungen zur Folge werden mehr als 20% der Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherungen in unserem Land mittlerweile für die Behandlung von Diabetes mellitus und seiner Folgeerkrankungen verbraucht [4–6].

Diabetische Angiopathien: Ursachen und Folgen

Das Schicksal des Diabetikers wird maßgeblich von diabetisch bedingten Mikro- und Makroangiopathien bestimmt. Sie führen zu schwerwiegenden Beeinträchtigungen der Lebensqualität und sind Ursache der im Mittel um 30% verringerten Lebenserwartung. Spätschäden an den kleinen Gefäßen der Augen, Nieren oder Nerven erhöhen das Risiko zu erblinden, chronisches Nierenversagen zu entwickeln oder an Neuropathien zu erkranken. Makroangiopathien sind die Hauptursache für die hohe Inzidenz von atherothrombotischen Ereignissen (z. B. Myokardinfarkt) bei metabolischem Syndrom und manifestem Typ-2-Diabetes (**Kasten 1**). Mikro- und Makroangiopathien sind zu 80% die Todesursache bei Diabetikern: etwa drei Viertel der Diabetiker sterben an Myokardinfarkt oder Schlaganfall und etwa ein Drittel im Rahmen einer Urämie.

Die gewebeschädigenden Effekte einer Hyperglykämie betreffen vor allem kapilläre Endothelzellen der Netzhaut, glomeruläre Mesangiumzellen sowie Neuronen und Schwann-Zellen der peripheren Nerven. Gemeinsames Bindeglied der Hyperglykämie-bedingten Spätfolgen ist die Induktion prooxidativer und entzündlicher Prozesse, die vor allem auf eine mitochondriale Mehrproduktion von Superoxid-Radikalen (O_2^-) zurückzuführen sind (**Abb. 1**) [1, 8].

Mikronährstoffe bei diabetischer Stoffwechsellage

Neben einer frühzeitigen Diagnostik und optimalen Stoffwechseleinstellung sollte bei Diabetes mellitus rechtzeitig durch kausal-therapeutische Interventionen in die pathologischen Prozesse der Angio- und Neuropathien eingegriffen werden. Eine vielversprechende komplementär- und präventivmedizinische Therapieoption bildet hierbei die gezielte individualisierte und frühzeitige Supplementierung antioxidativ wirksamer und den Kohlenhydratstoffwechsel-regulierender Mikronährstoffe.

Vitamin C (Ascorbinsäure)

Vitamin C stellt für den Diabetiker das wichtigste antioxidativ wirksame Vitamin dar. Nach den Ergebnissen der EPIC-Norfolk-Studie, einer multizentrischen Kohorten-Studie an 2898 Männern und 3560 Frauen (Alter: 45–74) korreliert der HbA_{1c}-Wert invers mit dem Vitamin-C-Status: Danach haben Personen mit niedrigem HbA_{1c}-Wert (<7%) signifikant hö-

Apotheker Uwe Gröber, Akademie & Zentrum für Mikronährstoffmedizin, Zweigertstraße 55, 451310 Essen, E-Mail: uwegroeber@gmx.net
 Prof. Dr. med. Klaus Kisters, Medizinische Klinik I, St. Anna Hospital, Hospitalstraße 19, 44649 Herne
 Prof. Dr. med. Joachim Schmidt, Straußstraße 4, 01324 Dresden

Infokasten 1: Diabetes mellitus – Folgeerkrankungen in Zahlen [nach 1, 2]

Diabetische Makroangiopathien: Das kardiovaskuläre Risiko ist für Diabetiker zwei- bis vierfach erhöht, bei Frauen sogar bis zu sechsfach. Drei Viertel aller Diabetiker sterben an akuten Gefäßverschlüssen, zumeist am Myokardinfarkt, gefolgt von Schlaganfall. Koronare Herzkrankheit (KHK) und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) treten vor allem bei Typ-2-Diabetes auf. Bei Typ-1-Diabetes entwickelt sich im Laufe der Erkrankungsdauer eine mit Typ-2-Diabetes vergleichbare Gefäßpathologie.

Diabetische Neuropathie: Neuropathien entwickeln sich bei mehr als jedem dritten Diabetiker und verursachen vielfältige, zum Teil sehr unangenehme und schwerwiegende Beschwerden (z. B. diabetische Fußgeschwüre)

Diabetisches Fuß-Syndrom (DFS): Jeder vierte Diabetiker erleidet im Laufe seines Lebens ein diabetisches Fußsyndrom (Spätkomplikation bei Diabetes mellitus infolge Durchblutungsstörungen und/oder Nervenschädigungen). Die gefährlichsten Konsequenzen: Ulzerationen sowie kleine und hohe Amputationen. Das Amputationsrisiko ist bei Diabetikern um etwa das 20-Fache erhöht.

Diabetische Nephropathie: Die diabetische Nephropathie ist mit einem Anteil von über 35 % die häufigste Ursache für eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz.

Diabetische Retinopathie: Die weltweite Prävalenz der diabetischen Retinopathie beträgt 35 %. Ursachen: irreguläre Neubildung von Blutgefäßen (proliferative diabetische Retinopathie) und Ödembildung im Bereich der Stelle des schärfsten Sehens (diabetisches Makulaödem).

Demenz und Depressionen: Erkrankungen wie Depression und Demenz treten im Zusammenhang mit Diabetes zum Teil doppelt so häufig auf wie in der Normalbevölkerung. Menschen mit klinisch manifester Depression haben in der Folge ein bis zu vierfach höheres Risiko für kardiale Erkrankungen.

Parodontitis: Die Parodontitis ist eine weit verbreitete und nicht zu unterschätzende Folgeerkrankung. Prävalenz, Schweregrad und Progression der Parodontitis und des Zahnverlusts sind mit Diabetes mellitus assoziiert.

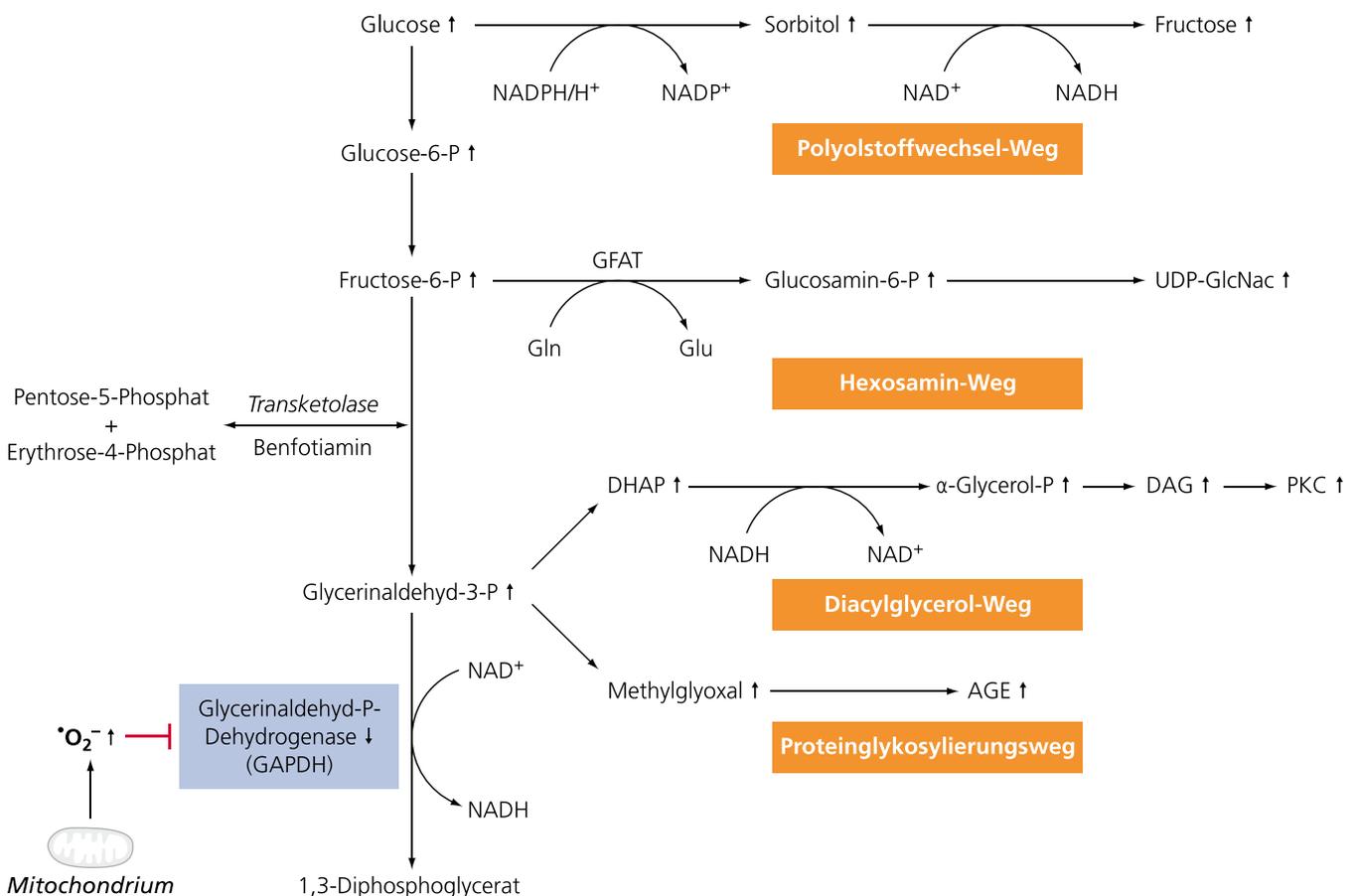


Abb. 1. Pathomechanismen der diabetischen Folgeschäden und mitochondriale Überproduktion von Superoxid-Radikalen (O₂⁻) [Modell nach 8 und 13]. AGE: Advanced Glycation Endproduct; DAG: Diacylglycerol; DHAP: Dihydroxyacetonphosphat; GFAT: Glutamin-Fructose-6-phosphat-Amidotransferase; Gln: Glutamin; Glu: Glutaminsäure; NAD⁺/NADH: Nicotinamidadenindinukleotid; NADP⁺/NADPH/H⁺: Nicotinamidadenindinukleotidphosphat; P: Phosphat; PKC: Protein kinase C; UDP-GlcNac: Uridinphosphat-N-Acetylglucosamin. Die Akkumulation von Sorbitol führt im Polyolstoffwechsel-Weg zum Verbrauch von NADPH als kritischem Cofaktor für die Regeneration vom endogenen Antioxidans L-Glutathion. UDP-GlcNac als Stoffwechselprodukt des Hexosamin-Wegs verändert Transkriptionsfaktoren und erhöht die Insulinresistenz. Infolge der Aktivierung der Proteinkinase C über den Diacylglycerol-Weg kommt es unter anderem zur Reduktion der endothelialen NO-Synthase und zur Erhöhung des vasokonstriktorisch wirkenden Endothelin-1 (Störung der Blutrheologie). Proteinglykosylierungsweg siehe Vitamin C

here Vitamin-C-Plasmaspiegel als solche mit einem hohen HbA_{1c}-Wert ($\geq 7\%$). Eine Erhöhung der Vitamin-C-Plasmaspiegel um 20 $\mu\text{mol/l}$ (0,35 mg/dl) reduziert das Risiko einer nicht diagnostizierten Hyperglykämie um nahezu ein Drittel [9]. Im Vergleich zu gesunden Personen weisen Diabetiker signifikant reduzierte Vitamin-C-Spiegel im Plasma (um über 30%) und in den Zellen auf [10]. Die zelluläre Vitamin-C-Aufnahme in die Zelle wird durch Insulin gefördert und durch hohe Blutzuckerspiegel gehemmt [11, 12, 21].

In Untersuchungen an Diabetikern mit (DA) und ohne Mikroangiopathie (D) sowie gesunden Kontrollen (C) waren die Vitamin-C-Plasmaspiegel bei Patienten mit Mikroangiopathie signifikant erniedrigt (DA: 42,1 $\mu\text{mol/l}$, D: 55,6 $\mu\text{mol/l}$ bzw. K: 82,9 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,01$). Bemerkenswert ist, dass im Rahmen einer sechswöchigen Supplementierung von 1000 mg Vitamin C pro Tag die Vitamin-C-Spiegel in allen drei Gruppen nach drei Wochen signifikant anstiegen ($p < 0,0001$), aber nach weiteren drei Wochen Einnahme von Vitamin C nur in der Kontrollgruppe (C) erhöht blieben, während bei den Diabetikern mit und ohne Mikroangiopathien die Vitamin-C-Spiegel trotz Supplementierung erneut abfielen (DA: 87,3 $\mu\text{mol/l}$, D: 97,6 $\mu\text{mol/l}$ bzw. C: 151,6 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,01$) [13]. Glykierte Reaktionsprodukte (Advanced glycation end-products, AGE) können an Rezeptoren der Zelloberfläche (RAGE) binden und führen so zu einer proinflammatorischen Aktivierung vaskulärer Zellen, die zur Atherogenese beitragen. In der Folge kommt es zur erhöhten Endothelpermeabilität, sodass Lipoproteine und andere Plasmakomponenten in die Gefäßwand eindringen. Vitamin C beugt der RAGE-induzierten erhöhten Endothelpermeabilität vor und verbessert die Endothelfunktion [22].

Vitamin C reduziert bei diabetischer Stoffwechsellage die übermäßige Radikalbelastung im Gefäßsystem, erhöht die NO-Bioverfügbarkeit und verbessert die endotheliale Dysfunktion über verschiedene Mechanismen [14, 15]:

- Abfangen von Superoxid-Radikalen (O_2^-) mit der Folge, dass der Abbau des NO-Synthase-Inhibitors ADMA (asymmetrisches Dimethylarginin) über die Dimethylarginin-Diaminohydrolase (DDAH) verbessert wird (Referenzwert für ADMA: 0,3–0,7 $\mu\text{mol/l}$)
- Hemmung des Abbaus des für die NO-Synthase wichtigen Kofaktors Tetrahydrobiopterin (BH_4) und Förderung der Umwandlung von BH_2 zu BH_4
- Verminderung der S-Nitrosylierung und Aktivierung der Arginase, eines kompetitiven Enzyms um das Substrat L-Arginin

Unter hyperglykämischen Bedingungen steigt der Glucosepiegel in Zellen, deren Glucoseaufnahme insulinabhängig erfolgt, auf so hohe Werte an, dass eine Sättigung der Hexokinase erreicht wird und bis zu einem Drittel des gesamten Glucoseumsatzes über den Polyolstoffwechsel-Weg abläuft. Die erhöhten Glucosespiegel führen damit zur Akkumulation von Sorbitol. Sorbitol, das als polares Abbauprodukt nur schwer die Zellen wieder verlassen kann und dessen weiterer Abbau zu Fructose langsamer abläuft als dessen Neubildung, bedingt eine vermehrte Wasseraufnahme in die Zelle. Der steigende osmotische Druck führt zum Abpumpen kleinerer

Moleküle wie L-Glutathion und Nicotinamidadenindinukleotid (NAD) aus der Zelle [8, 88–90]. Die daraus resultierende Zellschädigung findet sich primär in Nervengewebe und Retina. Die intrazelluläre Akkumulation von Sorbitol wird durch hohe Vitamin-C-Gaben signifikant reduziert. In einer kontrollierten Studie führte die Supplementierung von 500 mg bzw. 2000 mg Vitamin C pro Tag bei Gesunden zu einer Reduktion der erythrozytären Sorbitol-Spiegel um 12,6% bzw. 56,1%. Unter der Gabe von täglich 2000 mg Vitamin C sank bei Diabetikern die Sorbitol-Konzentration in den Erythrozyten um 44,5% [16–18].

Darüber hinaus verringert Vitamin C die nichtenzymatische Proteinglykosylierung, indem es Glucose kompetitiv von den NH_2 -Gruppen der Proteine verdrängt. In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit Typ-2-Diabetikern führte die Supplementierung von 2-mal 500 mg Vitamin C pro Tag über einen Zeitraum von vier Monaten gegenüber Placebo zu einer signifikanten Abnahme der Insulinresistenz (Hyperinsulinämie), des glykosylierten Hämoglobins, der Gesamt- und LDL-Cholesterolspiegel sowie zur Verbesserung des antioxidativen Status [19]. In einer aktuellen Doppelblindstudie konnte gezeigt werden, dass Vitamin C (2-mal 500 mg/Tag, p. o.) auch die stoffwechselregulierende Wirkung (z. B. HbA_{1c}, Insulinresistenz) von Metformin verbessert [20]. Die Supplementierung von Vitamin C hat darüber hinaus auch einen günstigen Einfluss auf Begleiterkrankungen wie Depressionen und Parodontitis bei Diabetikern [23, 24].

Empfehlung

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 sollten im Hinblick auf das erhöhte Risiko für Angiopathien täglich 500 bis 1000 mg Vitamin C supplementieren, um Endothel-protective Vitamin-C-Spiegel im Blutplasma von $\geq 90 \mu\text{mol/l}$ zu erreichen. Auch die Kombination mit Vitamin E (200–500 I. E. Vitamin E/Tag, p. o.) ist zur Reduktion der Lipidperoxidationsrate (z. B. F2-Isoprostane) bei Diabetikern sinnvoll.

Coenzym Q₁₀ (Ubichinol/Ubichinon)

In den Komplexen I bis III der mitochondrialen Atmungskette werden mithilfe von Coenzym Q₁₀ Elektronen von den aus der Oxidation von Glucose und Fettsäuren entstehenden Redoxäquivalenten NADH auf Sauerstoff unter Bildung von Wasser übertragen. Das entstehende mitochondriale Membranpotenzial wird zur Synthese von energiereichen Phosphaten (ATP) verwendet (oxidative Phosphorylierung). Der aerobe Stoffwechsel ist daher obligat auf eine adäquate Verfügbarkeit von Coenzym Q₁₀ angewiesen. Die höchsten Coenzym-Q₁₀-Konzentrationen finden sich in Organen mit hohem Energiebedarf, wie Pankreas, Herzmuskel, Leber und Nieren [25]. Die Coenzym-Q₁₀-Serumspiegel sind bei Typ-2-Diabetikern häufig erniedrigt ($\leq 0,8 \mu\text{g/ml}$); niedrige Coenzym-Q₁₀-Serumspiegel können darüber hinaus mit einer subklinischen diabetischen Kardiomyopathie assoziiert sein. Bei Patienten mit diabetischer Retinopathie ist das Verhältnis von Ubichinol zu Ubichinon als Zeichen einer erhöhten oxi-

dativen Belastung deutlich erniedrigt [25, 26]. Im Pankreas fällt im Alter der Gehalt an Coenzym Q₁₀ deutlich ab. Die altersbedingte Coenzym-Q₁₀-Depletion bildet für sich alleine schon eine Rationale, Coenzym Q₁₀ bei Diabetes mellitus regelmäßig zu supplementieren. Coenzym Q₁₀ optimiert beim Diabetiker die kardiale Bioenergetik, erhöht die Oxidationsresistenz von Lipoproteinen, reduziert die Lipidperoxidation und verbessert die Endothelfunktion. In einigen Interventionsstudien an Typ-2-Diabetikern zeigte Coenzym Q₁₀ zudem das Potenzial, den diastolischen und systolischen Blutdruck zu reduzieren [27–32].

Empfehlung

An eine Supplementierung von Coenzym Q₁₀ sollte vor allem bei Typ-2-Diabetikern gedacht werden, die wegen Hypercholesterinämie mit CSE-Hemmern (z. B. Simvastatin) behandelt werden. Alle CSE-Hemmer senken dosisproportional den Coenzym-Q₁₀-Status. Nach aktuellen Studien schädigen die potenten Statine Rosuvastatin, Atorvastatin und Simvastatin direkt die Mitochondrien, wirken ausgesprochen diabetogen und steigern das Risiko für schwere Nierenerkrankungen [95, 96]. Auch bei Medikation mit Metformin sollte an Coenzym Q₁₀ zur Stützung des Komplex I gedacht werden. Der Richtwert für Endothelprotektive Coenzym-Q₁₀-Plasmaspiegel in der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen dürfte bei $\geq 2,5 \mu\text{g/ml}$ liegen. Zur Erhöhung der Coenzym-Q₁₀-Spiegel im Plasma von $1 \mu\text{g/ml}$ auf $2 \mu\text{g/ml}$ ist nach Dosis-Findungs-Studien eine Dosierung von mindestens 100 mg Coenzym Q₁₀ pro Tag erforderlich.

B-Vitamine

Die acht Vitamine der B-Gruppe spielen als Coenzyme eine zentrale Rolle im Kohlenhydrat-, Protein- und Lipidstoffwechsel. Die diabetische Stoffwechsellage ist zum einen mit einem erhöhten Bedarf, zum anderen mit einem erhöhten renalen Verlust an B-Vitaminen infolge Glukosurie assoziiert, insbesondere bei schlechter Einstellungsqualität.

Aktuelle Studien zeigen, dass über 70% der Typ-1- und Typ-2-Diabetiker unzureichend mit Vitamin B₁ versorgt sind. Es existieren Hinweise darauf, dass bei diabetischer Stoffwechsellage der Metabolismus und die Clearance von Thiamin gestört sind, sodass sich ein gewebespezifischer Vitamin-B₁-Mangel (z. B. Nieren) entwickeln kann, der das Risiko für vaskuläre Komplikationen erhöht (z. B. Nephropathie) [33–35]. Bei Diabetes mellitus empfiehlt sich zur Vorbeugung eines Vitamin-B₁-Mangels die regelmäßige Supplementierung von 20

bis 50 mg Vitamin B₁ täglich. In tierexperimentellen Studien und kleineren Interventionsstudien konnte gezeigt werden, dass Benfotiamin die komplikationsauslösenden Stoffwechselwege der diabetischen Folgeerkrankungen (**Abb. 1**) über die Aktivierung der Transketolase verringert [93, 94]. In der Therapie von diabetischen Neuropathien wird Benfotiamin (z. B. 300–600 mg/Tag, p. o.) seit Jahren erfolgreich auch mit Alpha-Liponsäure (initial: 600 mg i. v., 2- bis 3-mal/Woche, danach: 2-mal 600 mg/Tag, p. o.) kombiniert [36–38].

Im Vergleich zu Nicht-Diabetikern haben Diabetiker ein drei- bis fünffach erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall. Als Zeichen eines leichten Mangels an Vitamin B₁₂ und/oder Folsäure sind häufig erhöhte Homocysteinspiegel im Blutplasma ($> 10 \mu\text{mol/l}$) nachweisbar (**Abb. 2**). Erhöhte Homocysteinspiegel sind ein Risikofaktor für Demenz, Schlaganfall, Osteoporose, Gefäßkomplikationen, Bluthochdruck und Makuladegeneration [39]. Wie eine aktuelle Studie an 300 Patienten mit Typ-2-Diabetes zeigt, sind erhöhte Homocysteinspiegel und ein Mangel an Vitamin B₁₂ mit einem deutlich gesteigerten Risiko für diabetische Augenschäden verbunden. Sehstörungen bis hin zur Erblindung können die Folge sein [40]. Ein Mangel an Vitamin B₁₂ bleibt auch nicht ohne Folgen für die Hirn- und Nervengesundheit. Das Risiko für die Entwicklung diabetischer Nervenschäden wird bei einem Vitamin-B₁₂-Mangel deutlich gesteigert. In der aktuellen VITACOG-Studie konnte bei älteren Personen mit erhöhten Homocysteinspiegeln das kernspintomographisch ermittelte Fortschreiten einer Hirnatrophie durch die regelmäßige Einnahme von Vitamin B₁₂ (500 $\mu\text{g/Tag}$, p. o.), Vitamin B₆ und Folsäure im Vergleich zu Placebo erheblich verlangsamt werden [41]. Wird Metformin in der Therapie des Typ-2-Diabetes eingesetzt, ist eine labormedizinische Kontrolle des Vitamin-B₁₂-Status obligatorisch sowie die regelmäßige Gabe von Vitamin B₁₂, um einen Metformin-bedingten Vitamin-B₁₂-Mangel zu vermeiden. In einer aktuellen Studie an 126 Typ-2-Diabetikern, die mit Metformin behandelt wurden, führte

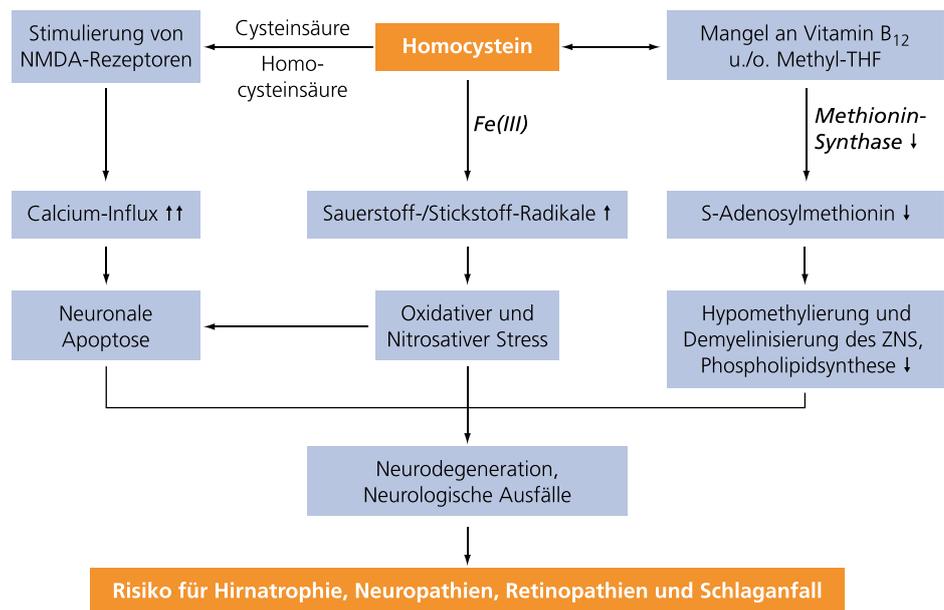


Abb. 2. Diabetes mellitus: Vitamin B₁₂ und Homocystein [Gröber U. Arzneimittel und Mikronährstoffe. 3.Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges., 2014]

gangen werden, dass in Europa sehr viele Menschen nicht ausreichend mit Vitamin K versorgt sind, insbesondere Vitamin K₂. Problematisch ist, dass sich ein Vitamin-K₂-Mangel erst nach Jahren durch handfeste Zivilisationskrankheiten wie Osteoporose und Arteriosklerose bemerkbar macht.

Solange noch keine eindeutigen Empfehlungen für Vitamin K₂ vorliegen, könnte man sich unter präventiven Aspekten an einer tägliche Zufuhr von etwa 0,5–1 µg MK-7 pro kg Körpergewicht orientieren bzw. 25 bis 50 µg pro Tag [46, 52]. Die Endothel-protektiven Wirkungen von Vitamin K₂ bei Gefäßerkrankungen sind neben koronarer Herzkrankheit (KHK) auch bei Diabetes mellitus interessant. Eine aktuelle Placebo-kontrollierte Studie an 42 gesunden Männern zeigt, dass die Supplementierung von 30 mg Vitamin K₂ als MK-4 (3-mal täglich) im Vergleich zu Placebo über die Aktivierung von Osteocalcin (ucOC → cO) die Insulinproduktion und Insulinsensitivität der Zellen verbessert. Carboxyliertes Osteocalcin (cO) scheint ein körpereigenes Hormon zu sein, das auch den Insulinstoffwechsel unterstützt [47, 48]. Auch die Konzentration des untercarboxylierten Matrix-Gla-Proteins, einem Risikofaktor für Atherosklerose, wird durch MK-7 gesenkt [49, 50].

MK-7 besitzt wegen seiner längeren Isoprenoid-Seitenkette eine deutlich höhere Bioverfügbarkeit als Vitamin K₁ und MK-4. MK-7 besitzt ausgeprägte antioxidative und antientzündliche Eigenschaften. Es kann den redoxsensitiven Transkriptionsfaktor NFκB hemmen und wirkt als Inhibitor der Gefäßkalzifizierung der Entstehung von atherosklerotischen Prozessen im Gefäß entgegen.

Darüber hinaus unterstützt MK-7 den mitochondrialen Energiestoffwechsel. Die Molekülstruktur lässt vermuten, dass MK-7 in Bezug auf die Mitochondrien ein Q10-Mimetikum ist [46, 52, 53].

Empfehlung

Im Hinblick auf das hohe Fraktur- und Gefäßrisiko bei Diabetikern ist eine begleitende Einnahme von 2 bis 4 µg MK-7 pro Tag empfehlenswert. Eine Ausnahme bilden grundsätzlich Diabetiker, die auch mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Phenprocoumon, Warfarin) behandelt werden. Eine aktuelle Dosisfindungsstudie konnte zeigen, dass bereits eine Supplementierung von täglich 10 µg MK-7 zu Störungen in der Blutgerinnungseinstellung führt [51].

Vitamin D

Ein Vitamin-D-Mangel (25-Hydroxycholecalciferol [25-OH-D] <20 ng/ml) und/oder eine Vitamin-D-Insuffizienz (21–29 ng/ml) zählen zu den häufigsten Gesundheitsproblemen unserer Zeit. Nach aktuellen Studien dürfte eine unzureichende Versorgung mit Vitamin D nicht nur die allgemeine und die kardiovaskuläre Mortalität erhöhen, sondern auch ein wichtiger ätiologischer Faktor bei der Pathogenese zahlreicher chronischer Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 sein [57, 60].

Das Land mit einer der bislang höchsten bekannten Inzidenzen für Diabetes mellitus ist Finnland. Jedoch hat die Rate der Neuerkrankungen bei Jugendlichen zumindest in den letzten

15 Jahren nicht mehr weiter zugenommen. Forscher bringen dies mit einer Vitamin-D-Anreicherung der Milch in Verbindung. Sowohl In-vitro- als auch In-vivo-Studien belegen, dass Vitamin D in seiner hormonaktiven Form 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25-[OH]₂-D) in der Lage ist, die Zerstörung der Insulin-produzierenden Betazellen im Pankreas zu verhindern und somit die Prävalenz des Typ-1-Diabetes, der durch eine Autoimmunreaktion ausgelöst wird, verringern kann. Dies dürfte überwiegend auf der immunmodulierenden Wirkung des 1,25-(OH)₂-D auf die Immunantwort der T-Helfer-Zellen und der Suppression von proinflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α) beruhen [54, 55].

Zwei aktuelle Studien bestätigen erneut die Beziehung zwischen Vitamin-D-Mangel und Typ-2-Diabetes. Es gibt Hinweise darauf, dass ein Mangel an Vitamin D als pathogener Faktor für Typ-2-Diabetes und das metabolische Syndrom gezählt werden muss, da ein Vitamin-D-Mangel (25-OH-D <20 ng/ml) die Insulinresistenz erhöht und die Insulinsekretion der Betazellen im Pankreas verringert. Zwischen dem 25-Hydroxycholecalciferol-Status und der Diabetes-Prävalenz, der Glucosekonzentration im Blut und der Insulinresistenz besteht eine inverse Relation. Dabei spielt auch die Suppression des proinflammatorischen Zytokins TNF-α wiederum eine wesentliche Rolle. Bei Gesunden findet sich eine inverse Korrelation zwischen dem Blutspiegel an TNF-α und der Glucoseoxidation und Glucoseelimination [56, 57].

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit insulinresistenten südasiatischen Frauen (Alter: 23–68 Jahre), die im Median einen 25-OH-D-Ausgangswert von <10 ng/ml aufwiesen, führte die tägliche Supplementierung von 4000 I. E. Vitamin D über sechs Monate gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der Insulinsensitivität und Reduktion der Insulinresistenz (p=0,003 bzw. p=0,02). Die Insulinresistenz nahm insbesondere dann ab, wenn die 25-OH-D-Spiegel über 32 ng/ml (=80 nmol/l) stiegen. Optimale Konzentrationen an 25-OH-D für die Verbesserung der Insulinresistenz lagen bei 32 bis 47,6 ng/ml (80–119 nmol/l). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass der Nutzen einer Vitamin-D-Supplementierung zur Verbesserung der Insulinresistenz vom basalen 25-OH-D-Status abhängt. Von der Vitamin-D-Supplementierung profitieren insbesondere Patienten mit einem ausgeprägten Vitamin-D-Mangel [58].

Ein Vitamin-D-Mangel (25-OH-D <20 ng/ml) scheint nach den aktuellen Daten nicht nur die Progression vom Prädiabetes zum manifesten Typ-2-Diabetes zu steigern, sondern hat beim metabolischen Syndrom auch einen Einfluss auf die Mortalität: In der LURIC-Studie an 1801 Patienten mit metabolischem Syndrom war ein guter Vitamin-D-Status (25-OH-D ≥30 ng/ml) gegenüber einem schweren Vitamin-D-Mangel (25-OH-D <10 ng/ml) mit einer 75%igen Reduktion der Gesamtsterblichkeit und 66% Reduktion der kardiovaskulären Mortalität verbunden (**Abb. 4**). Patienten mit einem guten Vitamin-D-Status hatten gegenüber denjenigen mit einem schweren Vitamin-D-Mangel ein um 85% bzw. 76% reduziertes Mortalitätsrisiko durch plötzlichen Herztod bzw.

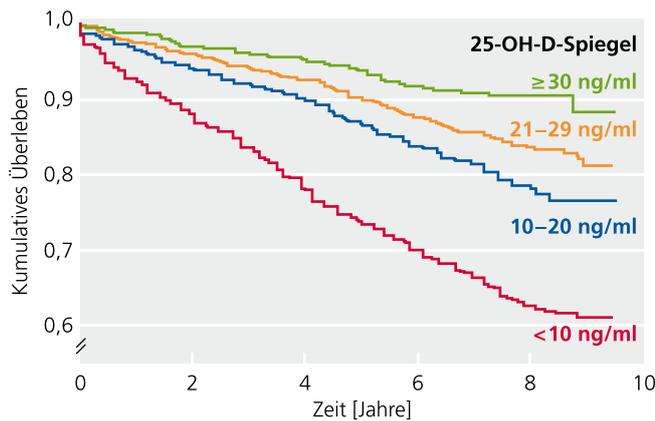


Abb. 4. Gesamtmortalität in Abhängigkeit vom Vitamin-D-Status bei Patienten mit metabolischem Syndrom (LURIC-Studie, $p < 0,001$ [59]). 25-OH-D: 25-Hydroxycholecalciferol

Herzinsuffizienz. Selbst wenn Patienten mit Typ-2-Diabetes aus der Analyse herausgenommen wurden, wiesen diejenigen mit einem optimalen Vitamin-D-Status im Vergleich zu denen mit einem schweren Vitamin-D-Mangel eine um 64 % reduzierte Gesamtmortalität auf [57, 59].

Empfehlung

Bei Diabetikern sollte grundsätzlich der 25-Hydroxycholecalciferol-Status kontrolliert und auf Normalwerte (40–60 ng/ml) eingestellt werden. Zur Aufrechterhaltung eines gesunden Vitamin-D-Haushalts ist täglich die Einnahme von 40 bis 60 I. E. Vitamin D pro kg Körpergewicht notwendig. Wie Patientenbeispiele aus der Praxis zeigen, ist nicht auszuschließen, dass der Bedarf an Insulin und oralen Antidiabetika durch Vitamin D verringert werden kann.

Magnesium

Ein Magnesium-Mangel spielt bei der Entstehung von Diabetes mellitus eine wichtige Rolle. Eine erniedrigte intrazelluläre Magnesium-Konzentration ist eine wesentliche pathophysiologische Ursache für die Insulinresistenz. Durch Beeinflussung der Tyrosinkinase-Aktivität des Insulinrezeptors und der Signalweiterleitung auf Postrezeptorebene verbessert Magnesium die glykämische Kontrolle [61]. Diabetiker – besonders jene mit nicht optimaler metabolischer Kontrolle – weisen durch die erhöhte osmotische Diurese zum Teil schwere renale Magnesiumverluste auf, die zu chronischem Magnesium-Mangel führen können [62].

Darüber hinaus ist bei Diabetikern der Magnesium-Status häufig defizitär, da sie einerseits weniger von dem Mineralstoff mit der Nahrung aufnehmen und andererseits der Bedarf deutlich erhöht ist, da Polyurie und Azidose Magnesium aus dem Körper ausschwaschen. Untersuchungen zeigen zudem, dass häufig verwendete orale Antidiabetika neben Diuretika den Magnesium-Status negativ beeinflussen. Die Kombination von Sulfonylharnstoff und Metformin führte besonders häufig zu niedrigen Serumwerten [71].

Bei verminderten Magnesium-Spiegeln im Serum steigt die Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP), insbesondere bei Patienten mit schlechter Stoffwechseleinstellung. Erhöhte CRP-Werte gelten als wesentlicher Risikofaktor für die Ent-

stehung von Gefäßkomplikationen wie Thrombose und Herzinfarkt [72].

Zahlreiche Studien zeigen ein deutlich häufigeres Auftreten von Hypomagnesiämien (Magnesium-Spiegel $< 0,8$ mmol/l) bei Diabetikern und eine erhöhte Insulinresistenz bzw. schlechtere Glucosetoleranz bei Personen mit niedrigen Serum-Magnesium-Konzentrationen. Bei hoher diätetischer Magnesium-Zufuhr konnte hingegen eine verminderte Insulinresistenz nachgewiesen werden [63]. In diesem Zusammenhang zeigen große epidemiologische Studien der letzten 10 bis 20 Jahre eine inverse Korrelation zwischen dem Risiko, an Diabetes mellitus zu erkranken, und der Serum-Magnesiumkonzentration sowie der diätetischen Magnesium-Zufuhr. Eine umfangreiche epidemiologische Studie mit mehr als 300 000 Studienteilnehmern zeigte, dass sowohl das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 als auch das Risiko für das metabolische Syndrom als eine Vorstufe von Diabetes mit sinkendem Magnesium-Gehalt der Nahrung steigt. Einer Metaanalyse zufolge wird das Diabetes-Risiko um 15 % je 100 mg zusätzlich eingenommenes Magnesium verringert [64]. Die neueste Metaanalyse von 13 Studien mit insgesamt 536 318 Teilnehmern ergab ein um 22 % vermindertes Risiko für Diabetes, wenn man die jeweiligen Gruppen mit der höchsten Magnesium-Zufuhr mit denen der niedrigsten verglich. Bemerkenswert ist, dass die Auswertung auch Personen einbezog, die Supplemente des Mineralstoffs verwendeten. Hier zeigte sich in der Gruppe mit der höchsten Magnesium-Zufuhr (aus Nahrung und Supplementen) eine um etwa 60 % verminderte Wahrscheinlichkeit, Diabetiker zu werden [65]. Pathophysiologisch kommt es bei Diabetes mellitus durch eine erhöhte renale Exkretion zum Magnesium-Mangel. Hieraus resultieren eine verschlechterte Glucose-Utilisation, eine gesteigerte Insulinresistenz, schlechtere Blutglucose- und HbA_{1c} -Spiegel, ein schlechter HOMA-Index sowie eine weitere Blutdrucksteigerung und Dyslipoproteinämie. Häufig folgt eine Progression der diabetischen Folgeschäden (z. B. Retinopathie, Nephropathie, Polyneuropathie oder diabetischer Fuß) [66].

In der ARIC-Studie an 12 128 Patienten wurde bei niedriger Serum-Magnesium-Konzentration ein um 55 % erhöhtes Diabetesrisiko beobachtet. Bei Bestimmung der sensitiven ionisierten Magnesium-Konzentrationen wurde bei der Hälfte eines Diabetes-Typ-2-Kollektivs ein Magnesium-Mangel festgestellt. Ferner belegen mehrere Untersuchungen, dass ein ausgeglichener Magnesium-Haushalt das Risiko für die Entwicklung von diabetischen Folgeerkrankungen signifikant verringert. Die diabetische Retinopathie ist bei Diabetikern mit niedrigem Magnesium-Status häufiger und der Schweregrad höher als bei Diabetikern mit guter Magnesium-Versorgung. Ebenso tritt die diabetische Polyneuropathie häufiger bei schlechtem Magnesium-Status auf; die Supplementierung von Magnesium zeigt hier eine signifikante Verbesserung [67].

Der gleiche Zusammenhang besteht für das Auftreten einer Depression: Eine Supplementierung von Magnesium (450 mg/Tag, p. o.) war bei Diabetikern mit Hypomagnesiämie und neu aufgetretener Depression gleich wirksam in der

Besserung der depressiven Symptomatik wie das Antidepressivum Imipramin (50 mg/Tag, p. o.) [68–70].

Empfehlung

Ein Magnesium-Mangel (Magnesium-Serumspiegel: $\leq 0,8$ mmol/l) ist ein erheblicher Risikofaktor bei metabolischem Syndrom und für Gefäßkomplikationen bei manifestem Typ-2-Diabetes. Bei Vorliegen einer unzureichenden Versorgung sollte deshalb unter allen Umständen für einen Ausgleich dieses Defizits gesorgt werden. Bei Diabetikern sollte grundsätzlich der Magnesium-Status kontrolliert und auf Normalwerte (Magnesium-Serumspiegel: 0,8–1,15 mmol/l) durch Supplementierung (z. B. 400 mg/Tag, p. o.) kompensiert werden. Zur Aufrechterhaltung eines gesunden Magnesium-Haushalts ist die tägliche Einnahme von Magnesium in gut verfügbarer Form (z. B. Magnesiumcitrat) empfehlenswert. Wie Patientenbeispiele aus der Praxis zeigen, ist nicht auszuschließen, dass der Bedarf an Insulin und oralen Antidiabetika durch Magnesium verringert werden kann.

Zink, Chrom und Kupfer

Zink hat eine Schlüsselrolle bei der Synthese und Wirkung von Insulin. Es ist ein integraler Bestandteil der Insulinstruktur, speziell der Speicherform des Insulins, das in den Betazellen der Langerhans-Inseln in Form eines Zink-Insulinkoordinierten Hexamers gespeichert wird. Es stabilisiert die Insulinstruktur und schützt vor seiner oxidativen Schädigung. Zink-Mangel führt zur verminderten Insulinrezeptorsynthese, zur Verminderung von Glucosetoleranz und Insulinsensitivität. Sowohl Typ-1- als auch Typ-2-Diabetiker weisen einen im Vergleich zu Nichtdiabetikern verminderten Zink-Status auf, verbunden mit einer vermehrten Zink-Ausscheidung und Störungen der Absorption von Zink. Experimentelle und klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass Zink-Mangel Glucoseintoleranz, Diabetes mellitus, Insulinresistenz und arteriosklerotische Gefäßveränderungen begünstigt [73, 74]. Singh et al. fanden in einer Untersuchung von 3575 Personen im Alter von 25 bis 64 Jahren eine signifikant erhöhte Diabetes- und Glucose-Intoleranzprävalenz bei geringer Aufnahme von Zink und einem im Vergleich zu Nichtdiabetikern verringerten Zink-Serumspiegel [75]. Personen mit einer Aufnahme von > 15 mg Zink/Tag hatten im Vergleich zu Personen mit einer Aufnahme von < 7 mg oder 7 bis 15 mg Zink/Tag signifikant weniger häufig einen manifesten Diabetes bzw. eine Glucose-Intoleranz.

Außerdem gibt es Hinweise auf eine Begünstigung der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus und subnormalen Serum-Zink-Konzentrationen. Soinio et al. untersuchen mögliche Zusammenhänge von Serum-Zink-Konzentrationen und koronarer Herzkrankheit an 1059 Patienten mit Typ-2-Diabetes im Alter von 45 bis 64 Jahren. Die mittlere Dauer der Diabetes-Erkrankung betrug acht Jahre. Patienten mit einer Serum-Zink-Konzentration von $\leq 14,1$ $\mu\text{mol/l}$ zu Studienbeginn hatten ein höheres Risiko für Tod durch KHK als Patienten mit einem Serum-Zinkspiegel $> 14,1$ $\mu\text{mol/l}$ (20,8 und 12,8%, $p=0,001$). Die Risi-

ken für tödliche oder nichttödliche Myokardinfarkte waren 30,5 bzw. 22,0% ($p=0,005$). In der Cox-Regressionsanalyse waren niedrige Serum-Zink-Konzentrationen signifikant mit KHK-Mortalität (relatives Risiko [RR] 1,7; $p=0,002$) und mit allen KHK-Ereignissen (RR 1,37; $p=0,030$) verbunden. Niedrige Serum-Zinkspiegel erwiesen sich als ein unabhängiger Risikofaktor für KHK-Ereignisse [76].

Zink erweist sich damit als ein wichtiger supplementärer Faktor bei Diabetes mellitus. Eine Metaanalyse von 14 Studien mit 3978 Patienten ergab eine statistisch gesicherte Verminderung der Nüchtern-Glucosewerte ($-0,19 \pm 0,08$ mmol/l, $p=0,013$) und eine leichte Senkung des HbA_{1c}-Werts ($-0,64 \pm 0,36\%$, $p=0,072$) unter Zink-Supplementierung [77].

Empfehlung

Grundsätzlich sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus auf eine adäquate Versorgung mit Zink geachtet werden. Der Zinkbedarf gesunder Menschen beträgt 7 bis 10 mg/Tag. Diabetiker haben einen erhöhten Bedarf. Es ist daher die zusätzliche Verabreichung von 15 bis 25 mg Zink/Tag zu empfehlen.

Chrom ist ein essenzielles Spurenelement mit einer besonderen Bedeutung für den Glucose- und Lipidstoffwechsel. Es unterstützt die Wirkung von Insulin und sensibilisiert die Betazellen der Bauchspeicheldrüse, wodurch die Bereitstellung von Insulin gefördert wird. Die Bindung von Insulin und die Aktivierung des Insulinrezeptors erfordern die Verfügbarkeit von Chrom in Form einer niedermolekularen Chrom-bindenden Substanz, die als Chromodulin oder auch Glucose-Toleranzfaktor bezeichnet wird. Das Chromodulin bindet ebenfalls an den Insulinrezeptor und aktiviert die Insulinrezeptor-Tyrosinkinase. Die Aktivität dieses Enzyms ist von dessen Chrom-Gehalt abhängig. Chromodulin hemmt zudem die Phospho-Tyrosinphosphatase, wodurch die Insulinempfindlichkeit des Insulinrezeptors erhöht wird. Außerdem weisen experimentelle Befunde auf eine Erhöhung von Rezeptorzahl, Insulininternalisierung (Rückzug der Insulinrezeptoren in das Zellinnere) und Betazell-Sensitivität durch Chrom hin. Das begründet die Bedeutung von Chrom für Patienten mit Diabetes mellitus [78–80].

Chrom-Mangel führt erwiesenermaßen zur Verminderung der Glucosetoleranz und Störung der Glucoseverwertung. Die Wirksamkeit von Chrom-Supplementen bei Diabetes mellitus wurde in mehreren klinischen Studien untersucht. Obwohl die Befunde nicht einheitlich sind, war mehrheitlich durch die Supplementierung mit Chrom (III) als Chlorid oder Picolinat eine Verbesserung von Parametern des Glucose- und/oder des Lipidstoffwechsels nachweisbar. Besonders deutlich waren die therapeutischen Effekte in Studien mit Patienten mit einem marginalen oder schlechten Chrom-Status [81]. Eine Medline-Analyse aller im Zeitraum von 1966 bis Mai 2002 mit Typ-2-Diabetikern durchgeführten Studien bestätigt die Bedeutung von Chrom in der unterstützenden Behandlung des Typ-2-Diabetes. In der Metaanalyse von Balk et al. erfolgte eine Auswertung von 41 klinischen Studien zur

Wirksamkeit von Chrom (III) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Die Chrom-Substitution verbesserte den HbA_{1c}-Wert um 0,6 Prozentpunkte (95%-KI 0,9–0,2) und den Nüchternblutzucker um 1,0 mmol/l (95%-KI –1,4 bis –0,5). Zudem ergaben die Studien positive Einflüsse auf den Lipidstoffwechsel. Bei Personen ohne Diabetes mellitus waren demgegenüber keine Veränderungen nachweisbar [82, 83].

Empfehlung

Grundsätzlich sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus auf eine adäquate Versorgung mit Chrom geachtet werden. Der Chrombedarf gesunder Menschen beträgt 30 bis 100 µg/Tag. Chromreiche Lebensmittel sind Fleisch (besonders Leber und Nieren), Pilze, Schalentiere, Fisch, Eier, Nüsse, Vollkornbrot, Käse, Hefe und auch Bier. Für Diabetiker ist die zusätzliche Verabreichung von 100 bis 200 µg Chrom/Tag zu empfehlen.

Kupfer ist als Bestandteil verschiedener Enzyme an wichtigen Stoffwechselreaktionen beteiligt. Dazu gehören die Atmungskette (Cytochrom-C-Oxidase), antioxidative Abwehrsysteme (Superoxiddismutase, Coeruloplasmin) sowie Synthese und Abbau von Katecholaminen (Dopamin-beta-Hydroxylase, Monoaminoxidase). Nur bei einer ausreichenden Verfügbarkeit von Kupfer sind diese Systeme voll funktionstüchtig [84]. In Anbetracht des bei Diabetes mellitus bestehenden erhöhten Bedarfs an antioxidativ wirkenden Schutzfaktoren ist eine ausreichende Versorgung mit Kupfer somit unbedingt erforderlich. Dem Körper genügen geringste Mengen an Kupfer, ein Zuviel kann ihn schädigen. Der Tagesbedarf beträgt etwa 1,0 bis 1,5 mg. Das Spurenelement wird vor allem in der Leber gespeichert, aber auch in Muskeln, Knochen und Gehirn. Aus den Depots geht es nach Bedarf ins Blut über. Überschüssiges Kupfer gibt die Leber an die Galle ab. Den größten Teil scheidet der Darm aus, ein kleiner Anteil verlässt den Körper über die Nieren. Kupfer-Mangel führt zu Störungen der Glucosetoleranz und einer verminderten Aktivität der Superoxiddismutase, der Glutathionperoxidase und der Katalase und damit zu erhöhtem oxidativen Stress.

Der Kupfer-Bedarf wird in der Regel mit der Ernährung ausreichend gedeckt. Durch Regulation von Aufnahme und Ausscheidung erfolgt eine relativ strenge Regulierung des Körperpools. Kupferionen besitzen anti- und auch prooxidative Eigenschaften. Hohe Kupfer-Plasmawerte korrelieren mit der Entstehung einer Arteriosklerose. In mehreren Studien

wurden erhöhte Kupfer-Konzentrationen im Plasma von Diabetikern gefunden, weiter erhöhte Werte zeigten Typ-2-Diabetiker mit Hyperlipidämie oder diabetischen Folgeerkrankungen. Um das Risiko für Mikro- und Makroangiopathie oder Nephropathie zu vermindern, sollten Diabetiker daher eine überhöhte Kupfer-Zufuhr vermeiden [85–87].

Empfehlung

Grundsätzlich sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus auf eine adäquate Versorgung mit Kupfer geachtet werden. In der Mehrzahl der Fälle wird der Bedarf mit der Ernährung ausreichend gedeckt. Es ist daher nur bei erwiesenem Mangel an Kupfer die zusätzliche Verabreichung von 0,5 bis 2 mg/Tag zu empfehlen. Eine überhöhte Kupfer-Zufuhr sollte wegen der damit verbundenen Risiken vermieden werden.

Fazit

In der medizinischen Praxis sollte auf eine adäquate Versorgung mit essenziellen Mikronährstoffen wie Vitamin D, Vitamin B₁₂, Magnesium und Vitamin C bei Diabetes mellitus Typ 1 und 2 geachtet werden. Hierzu sind regelmäßige Laborkontrollen notwendig. Mikronährstoffe, die den Lipid- und Glucosestoffwechsel regulieren, können dazu beitragen, die metabolische Einstellbarkeit zu verbessern, die Therapie zu optimieren und das Risiko für diabetische Folgeerkrankungen deutlich zu senken.

Micronutrients in diabetology: complementary medicine update 2014

Diabetes mellitus is one of the most prevalent endocrine diseases that is associated with high oxidative stress and vascular inflammation. Type 1 and 2 diabetes are characterized by significant losses of important micronutrients such as vitamin C, magnesium, zinc or vitamin D due to metabolic basis of the disease, medication and/or its complications. The evidence of changes in micronutrient metabolism as a consequence of the disease and the influence of selective supplementation are reviewed in this paper. The importance of micronutrients, notably vitamin C, B-group vitamins, vitamin D, vitamin K, coenzyme Q10, magnesium, zinc, chromium and copper under practical conditions are assessed. There is a lot of evidence that demonstrates the positive influence of micronutrient supplementation on glycemic control and the risk of diabetic complications.

Literatur

Das Literaturverzeichnis finden Sie im Internet (www.medmopharm.de) unter „Archiv“, „Literatur“, Heft 8/2014.

Vorsicht! Vitamin- und Mineralstoff-Räuber!

Von Apotheker Uwe Gröber und Prof. Dr. Klaus Kisters.

2014. Ca. 150 Seiten. 63 farbige Abbildungen.

35 farbige Illustrationen. 10 farbige Tabellen.

Format 15,3 x 23,0 cm. Kartoniert.

Einzelpreis: € 14,80 [D]

Staffelpreise pro Stück:

ab 10 Expl. € 10,50 [D]

ab 20 Expl. € 9,50 [D]

ab 30 Expl. € 8,50 [D]

ab 50 Expl. € 7,50 [D]

ISBN 978-3-8047-3267-4

PZN 10743788



Gehören auch Sie zu den vielen Menschen, die regelmäßig Medikamente einnehmen? Ob Antibabypille, Antibiotika, Blutdrucksenker, Cholesterinsenker, Diabetesmittel, harntreibende Medikamente, Krebsmedikamente, Magen-Darm-Mittel oder Osteoporosemittel: Viele Medikamente „rauben“ Ihnen lebensnotwendige Vitamine und Mineralstoffe.

Der medikationsbedingte Mangel an Mikronährstoffen ist nicht selten die unerkannte Ursache für Arzneimittelnebenwirkungen.

Symptome wie Abgeschlagenheit, Depressionen, Konzentrationsstörungen, Reizbarkeit, Schlafstörungen bis hin zur Demenz können damit zusammenhängen.

Das muss nicht sein! Wer über derartige Folgen informiert ist, kann vorbeugen, Nebenwirkungen vermeiden und seine Arzneimitteltherapie optimieren. Worauf Sie dabei achten müssen und wie Sie Ihre Lebensqualität verbessern können, lesen Sie in diesem Ratgeber.

Bestellung

Expl. Gröber / Kisters

Arzneimittel als Mikronährstoff-Räuber.

2014. Format 15,3 x 23,0 cm. Kart.

— Einzelpreis: € 14,80 [D]

Bitte liefern Sie mir:

Staffelpreise pro Stück:

— ab 10 Expl. € 10,50 [D]

— ab 20 Expl. € 9,50 [D]

— ab 30 Expl. € 8,50 [D]

— ab 50 Expl. € 7,50 [D]

ISBN 978-3-8047-3267-4

www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

**Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft Stuttgart**
Birkenwaldstraße 44
70191 Stuttgart

Online-Shop:

www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

WVG

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Absender

Name / Vorname

Firma / Institution

Straße / Hausnummer

PLZ, Ort

E-Mail

Kunden-Nummer

Datum / Unterschrift

Sofortbestellung Mo.-Fr. von 8-18 Uhr sind wir persönlich für Sie erreichbar: Tel. 0711 2582 -341 | Fax 0711 2582 -390
Bestell Service: 0800 2990 000
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Alle Preise inklusive MwSt. [D], sofern nicht anders angegeben. Lieferung erfolgt versandkostenfrei innerhalb Deutschlands. Lieferung ins Ausland zuzüglich Versandkostenpauschale von € 8,90 pro Versandstück. E-Books sind als PDF online zum Download erhältlich unter www.buchoffizin.de.

Als Verbraucher steht Ihnen das Recht zu, diesen Vertrag ohne Angabe von Gründen binnen 14 Tagen ab Erhalt der Ware zu widerrufen. Die Kosten der Rücksendung trägt der Verlag. Ein Widerrufsrecht für elektronische Datenträger besteht nicht, wenn die Versiegelung der Verpackung entfernt wurde.

Sämtliche Informationen zu Ihrem gesetzlichen Widerrufsrecht, zu unseren AGBs und den Pflichtinformationen finden Sie auf www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de. Gerne senden wir Ihnen diese Informationen auf Ihren Wunsch zu. Bitte rufen Sie uns an unter Tel. 0711 2582 341.