

## NAFLD und die Beziehungen zu Omega-3-Fettsäuren

Die nichtalkoholische Fettleber ist die weltweit am häufigsten auftretende chronische Fettleberkrankheit. Sie ist nicht nur mit bestimmten Formen der Fehlernährung (Kwashiorkor, Morbus Wilson, Cholinmangel) verbunden, sondern steht auch in Zusammenhang mit Adipositas, Typ-2-Diabetes und dem metabolischen Syndrom. Dabei gibt es gute Gründe für den Einsatz von Omega-3-Fettsäuren in der NAFLD-Therapie.

Bei der NAFLD handelt es sich um ein Spektrum von Lebererkrankungen, die von der hepatischen Makrosteatose (Fettleber), die durch eine abnorme Anhäufung neutraler Lipide (TAGs - Triacylglycerine, DAGs - Diacylglycerine und CEs - Cholesterinester) in der Leber definiert ist, bis zu NASH (nichtalkoholische Steatohepatitis) als fortgeschrittene Form der NAFLD, Zirrhose (ausgedehnte Fibrose) und hepatozellulärem Krebs (HCC) reicht. Neuere Erkenntnisse deuten darauf hin, dass die NASH direkt zu HCC fortschreiten kann, ohne dass sich zuvor eine Zirrhose entwickelt. Der erste klinische Hinweis auf NAFLD ist die Anhäufung neutraler Lipide in der Leber, die als kleine Lipidtröpfchen (MIS - mikrovesikuläre Steatose) und große Lipidtröpfchen (MAS - makrovesikuläre Steatose) auftreten. Neben der Speicherung von TAG und CE spielt auch die übermäßige Anhäufung von freiem Cholesterin in den Lebermembranen und Lipidtröpfchen eine kausale Rolle bei Leberschäden, die zu NASH führen.

Die übermäßige Anhäufung von nicht veresterten Fettsäuren (NEFAs) und/oder Cholesterin in den Zellen ist toxisch und führt zu einer Leberschädigung, d. h. zum Absterben der Hepatozyten. Die abnorme Anhäufung von Lipiden in Form von MAS, NEFAs oder freiem Cholesterin wird als erster Schritt in einem mehrstufigen, multizellulären Prozess angesehen, der zu hepatischer Lipotoxizität, Entzündung, oxidativem Stress und hepatozellulärem Schaden führt. Neben Ultraschall und MRT sowie der Messung von ALT, AST und GGT gilt als Goldstandard für die NAFLD-Diagnose jedoch die histologische Untersuchung biopsierter Leberproben. Sie gibt Aufschluss über die Hepatosteatose (MIS versus MAS), Hepatozytenballonierung (Vergrößerung der Hepatozyten um das 1,5- bis 2,0-fache), Nekrose, entzündliche Infiltrate (Leukozyten) sowie den Ort und das Ausmaß der Fibrose. Zwei US-amerikanische Forscher stellten in einer Übersicht die neueren Ansätze für die Therapie von NAFLD und NASH mit Omega-3-Fettsäuren und Probiotika vor, aus denen wir einige Auszüge vorstellen.

Die NAFLD wird mit dem metabolischen Syndrom in Verbindung gebracht, dazu gehören die Hyperglykämie, überschüssiges Körperfett um die Taille (Adipositas), Dyslipidämie

(Cholesterin- und/oder TAG-Werte im Blut) und ein hoher Blutdruck. Diese Merkmale sind Risikofaktoren für Herzkrankheiten, Schlaganfall und Typ-2-Diabetes. Das metabolische Syndrom ist das vorherrschende Merkmal bei 36 bis zu 67 % der NAFLD-Patienten, während 88 % der NASH-Patienten ein metabolisches Syndrom haben, wodurch die Gesamt mortalität erhöht wird. Insgesamt 7 bis 30 % der NAFLD-Patienten entwickeln eine NASH, und 20 bis 30 % der NASH-Patienten entwickeln eine Zirrhose, die zum hepatozellulären Karzinom und Leberversagen führen kann.

Der Schweregrad der NAFLD, d. h. das Fortschreiten von Makrosteatose zu NASH, Zirrhose und HCC, ist mit einem Rückgang der hepatischen Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren verbunden. Diese Veränderung der mehrfach ungesättigten Fettsäuren verschlechtert das Omega-6/Omega-3-Verhältnis, das mit verstärkten Entzündungen verbunden wird. Die NAFLD könnte daher als Krankheit mit einem Mangel an Omega-3-Fettsäuren angesehen werden, zumindest auf hepatischer Ebene. Die Alpha-Linolensäure (ALA, 18:3, Omega-3) ist essenziell und die vorherrschende Omega-3-Fettsäure in der Ernährung. ALA durchläuft eine Reihe von Entsättigungs- und Verlängerungs-Schritten sowie eine peroxisomale Beta-Oxidation, um als Endprodukt die DHA Docosahexaensäure (22:6, Omega-3) zu erzeugen.

Der Mensch wandelt jedoch nur einen kleinen Teil (0,2 bis 9 %) der mit der Nahrung aufgenommenen ALA in DHA um, sie ist die vorherrschende Omega-3-Fettsäure, die sich in der Leber ansammelt. Andere Omega-3-Fettsäuren (Stearidon-, EPA, DPA) sind im Vergleich zur DHA nur in geringen Mengen vorhanden. Interessant ist, dass überschüssige hepatische DHA zu EPA und DPA retrokonvertiert. Es gibt mehrere Gründe, warum Ergänzungen mit EPA und DHA die Leberfunktionen verbessern können: Sie senken Triglyzeride im Blut, unterdrücken die de novo-Lipogenese und die Funktion von Transkriptionsfaktoren (Srebp1c, Chrebp/MLX), erhöhen die mitochondriale, peroxisomale und mikrosomale Fettsäureoxidation, sind entzündungshemmend, wirken antifibrotisch, und NASH-Patienten haben niedrige hepatische Omega-3-Fettsäuren.

Da es keine zugelassenen Medikamente für NAFLD und NASH gibt, konzentrieren sich die derzeitigen Behandlungsstrategien auf die mit der Krankheit verbundenen Komorbiditäten wie Fettleibigkeit und Diabetes. Die NAFLD-Diagnose basiert auf der Bewertung von Hepatosteatose, Entzündung und Fibrose durch histologische Scoring-Verfahren sowie auf bildgebende Verfahren und Plasma-Biomarker für Leberschäden (z. B. ALT, AST und GGT). Die NAFLD-Diagnose umfasst auch eine Bewertung des Alkoholkonsums und den Ausschluss anderer Ursachen für die Steatose (z. B. Virushepatitis, Medikamente oder andere Krankheiten, die mit der Fettleber verbunden sind). Modifikationen des Lebensstils, einschließlich Gewichtsabnahme, Ernährungsumstellung und Behandlung der zugrunde liegenden Merkmale des metabolischen Syndroms sind derzeitige Ansätze für die NASH-Therapie. Eine Reihe von Diäten wurde daraufhin untersucht, ob sie geeignet sind, das Körpergewicht zu reduzieren und die NAFLD zu behandeln, darunter die kohlenhydratarme, ketogene, eiweißreiche, mediterrane, paläolithische und pflanzliche Ernährung sowie das intermittierende Fasten. Dabei erhielt die mediterrane Diät die meiste Aufmerksamkeit mit einigen vielversprechenden Ergebnissen. Als eine mögliche Behandlungsstrategie für NAFLD wurden auch Probiotika und/oder Präbiotika eingesetzt. Neuere Metaanalysen kamen zum Schluss, dass sie leberspezifischen Marker bei NAFLD-Patienten verbessern. Noch entwickelt sich jedoch dieser Ansatz und weitere Studien sind erforderlich, um spezifische Probiotika und Präbiotika zu identifizieren, die die Darmgesundheit wiederherstellen können. Ein dritter Ansatz ist die bariatrische Chirurgie zur Reduzierung des Körpergewichts bei krankhaft fettleibigen Patienten. Pharmazeutische Ansätze, die sich auf NAFLD-Komorbiditäten, besonders Diabetes, Insulinresistenz und Fettleibigkeit, konzentrieren, haben das Ziel, den Blutzucker zu kontrollieren, die Insulinwirkung zu verbessern und das Körpergewicht zu reduzieren. Dazu gehören Metformin, Inhibitoren der renalen Glukose-Rückresorption und die verbesserte Insulin-Signalübertragung. Die aktuellen Empfehlungen der „American Association for the Study of Liver Disease“ sehen für erwachsene NASH-Patienten eine gezielte Behandlung der Insulinresistenz mit einem PPAR $\gamma$ -Agonisten in Kombination mit Vitamin E vor, während für Kinder nur Vitamin E empfohlen wird.

Die am häufigsten mit NAFLD in Verbindung gebrachte Diät ist die westliche Ernährung mit einem hohen Anteil an gesättigten Fetten, einfach ungesättigten Fetten, Transfetten, Cholesterin und Einfachzucker, wenig Ballaststoffen und einem ungünstigen Omega-6/Omega-3-Verhältnis. Patienten mit NASH, Zirrhose und Lebererkrankungen im Endstadium haben niedrige Werte der Omega-3-Fettsäuren in der Leber. Dieser hepatische Mangel an EPA und DHA kann durch Nahrungsergänzungen korrigiert werden. Sie können den Spiegel der beiden Fettsäuren in den roten Blutkörperchen und in der Leber erhöhen. Daher sollte eine ausreichende Versorgung mit essenziellen Fettsäuren und eine Ergänzung von EPA und DHA ein Bestandteil der NAFLD-Therapie sein. Sie könnten Plasma-ALT, GGT und die Lebersteatose beeinflussen. Weiter könnten Omega-3-Fettsäuren die Plasma-Triglyzeride sowie

Gesamt- und HDL-Cholesterin verbessern. Sie wirkten sich allerdings nicht auf die Leberfibrose, das Plasma-LDL-Cholesterin, den Blutzucker, die Insulinresistenz oder den BMI aus. Zwar sind die Ergebnisse insgesamt ermutigend, doch es gibt einige Vorbehalte. Die histologische Bestätigung von Steatose und Fibrose wurde in vielen klinischen Studien häufig versäumt, die Omega-3-Fettsäuren zur NAFLD-Therapie einsetzen. Außerdem wurden Omega-3-Fettsäuren oft allein verwendet und nicht in Verbindung mit anderen Therapien, die mit NAFLD verbundene Komorbiditäten verringern. MRS oder Ultraschallverfahren sind zwar nicht invasiv, unterscheiden jedoch nicht zwischen MIS und MAS und liefern keine Informationen über die Leberentzündung oder Fibrose-Details.

Eine Abwandlung der Omega-3-Fettsäuren-Therapie bei NAFLD umfasst die gleichzeitige Behandlung mit Probiotika. Die Begründung für diesen Ansatz beruht auf der bekannten Rolle, die Probiotika für die Darmgesundheit spielen, und auf der Rolle, die die Darm-Leber-Achse bei der Entstehung und dem Fortschreiten der NAFLD spielt. Einige Studien zeigten, dass die gemeinsame Einnahme von Omega-3-Fettsäuren und Probiotika zu besseren Ergebnissen bei der Therapie von Stoffwechselkrankheiten führt als die getrennte Einnahme. Einige klinische Studien berichten von einer Verbesserung der Insulinsensitivität, der Entzündungsmarker und der Vielfalt des Darmmikrobioms nach der Ergänzung von Omega-3-Fettsäuren und Probiotika. Letztere sind ein sinnvoller Ansatz zur Wiederherstellung der Darmgesundheit, und dies sollte als Teil einer NAFLD/NASH-Therapie in Betracht gezogen werden.

Die Forscher ziehen das Fazit: Nach den klinischen und präklinischen Erkenntnissen verringert eine Nahrungsergänzung mit den Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA den Schweregrad der NAFLD, indem sie die Hepatosteatose und die Leberschädigung reduziert. Es ist jedoch klar, dass sie allein nicht alle mit NASH verbundenen Merkmale beseitigen kann. Darüber hinaus kann keiner der pharmazeutischen Ansätze den hepatischen Mangel an EPA und DHA beheben, der bei NASH und zirrhotischen Patienten festgestellt wurde. Da diese beiden Omega-3-Fettsäuren pleiotrope Regulatoren der Leberfunktion sind, könnten pharmazeutische Therapien mit Ergänzungen von EPA und DHA die Ergebnisse verbessern. Sie haben dabei sowohl unabhängige als auch sich überschneidende Auswirkungen auf die Leberzell-Funktionen. Während EPA ein robusterer Aktivator der hepatischen PPAR $\alpha$ - und PPAR $\alpha$ -Signalübertragung ist als DHA, ist DHA ein wirksamerer Inhibitor der Srebp1c-vermittelten Unterdrückung von DNL (de-novo Lipogenese), Fettsäurenverlängerung und Entsättigung. Da die DHA leicht in EPA rückverwandelt wird, schlagen die Forscher vor, dass DHA die bessere Wahl ist, um den Beginn und das Fortschreiten von NAFLD zu mildern.

#### Quelle

Melinda H. Spooner und Donald B. Jump, *Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Omega-3 Fatty Acids: Mechanisms and Clinical Use*. In: *Annual Review of Nutrition Vol. 43, August 2023*, doi: 10.1146/annurev-nutr-061021-030223.

## Kognitive Leistungen und ihre Verbindungen zu Mineralien und Schwermetallen

Der Abbau der kognitiven Leistungen ist bei einer deutlich älter werdenden Bevölkerung ein Gesundheitsproblem in der ganzen Welt. Dabei können die Beziehungen zu einigen Spurenelementen bzw. auch die Belastungen durch Schwermetalle eine wichtige Rolle spielen, wie eine neue Studie zeigt.

Eine Gruppe chinesischer Forscher prüfte den Zusammenhang zwischen dem kognitiven Abbau von älteren US-Amerikanern und den Werten von Serum-Eisen sowie den Blutwerten der essentiellen Spurenelemente Selen und Mangan und der Schwermetalle Blei, Cadmium und Quecksilber. Die Daten für diese Querschnittsstudie wurden aus der NHANES-Studie 2011-2014 (National Health and Nutritional Examination Survey) bezogen. Insgesamt wurden 2002 Erwachsene im Alter ab 60 Jahren in die Untersuchung einbezogen. Ihre kognitiven Leistungen wurden mit verschiedenen Tests (CERAD – Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, Animal Fluency Test, DSST – Digit Symbol Substitution Test) bestimmt. Anhand von gewichteten univariablen und multivariaten Analysen wurden die Zusammenhänge zwischen den sechs Spurenelementen und geringen kognitiven Leistungen bewertet. Die Beziehungen wurden anhand von Untergruppen-Analysen auf der Grundlage von Diabetes und Bluthochdruck in der Vorgeschichte der teilnehmenden Personen weiter untersucht.

Nach Anpassung der Kontrollvariablen wurde festgestellt, dass erhöhte Eisenspiegel im Serum mit einem geringeren Risiko für verminderte kognitive Leistungen verbunden waren. Das galt besonders bei den älteren Teilnehmern ohne Diabetes sowie für diejenigen mit einem Bluthochdruck in der Vorgeschichte. Erhöhte Cadmium-Werte im Blut waren bei den Teilnehmern mit Diabetes

und Bluthochdruck in der Anamnese mit einem höheren Risiko für geringere kognitive Leistungen verbunden. Erhöhte Mangan-Werte im Blut waren bei alten Teilnehmern mit Bluthochdruck mit geringeren kognitiven Leistungen verbunden. Erhöhte Blei-Werte im Blut waren bei hoher Wahrscheinlichkeit mit einer geringeren kognitiven Leistungsfähigkeit verbunden, das galt besonders bei den älteren Teilnehmern ohne Diabetes und Bluthochdruck in der Vorgeschichte. Hohe Selen-Konzentrationen im Blut waren bei allen älteren Teilnehmern mit einem geringeren Risiko für den Abbau der kognitiven Leistungen verbunden.

Die Forscher ziehen das Fazit: Die angemessene Ergänzung von Eisen und Selen und der Verzehr von Lebensmitteln, die reichlich Eisen und Selen enthalten, könnte sich bei einer gleichzeitig geringen Belastung durch die Schwermetalle Blei, Cadmium und erhöhtes Mangan positiv auf die kognitiven Funktionen von älteren Menschen auswirken.

### Quelle

Kui Lu et al., *Association between serum iron, blood lead, cadmium, mercury, selenium, manganese and low cognitive performance in old adults from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): a cross-sectional study*. In: *British Journal of Nutrition* Vol. 130, Nr. 10, S. 1743-1753. doi: 10.1017/S0007114523000740.

... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene gut verträgliche umfassende Kombinationsprodukte zur Ergänzung des Mikronährstoffstatus, sowie Monoprodukte zur gezielten Gabe an November 2023

(z.B. Super EPA und Pro-Resolving Mediators mit EPA/DHA, Iron Bisglycinat mit gut verträglichem Eisen 25 mg und Ferrasorb mit Folsäure/B12/B6/Vit C und Eisenbisglycinat 25 mg als Formel u.a. von Thorne Research, z.B. Selenium mit Selenomethionine 200 mcg, EnteroMend als Darmformel u.a. mit Glutamin, Curcumin, Präbiotika, Flora Mend Prime Probiotic, u.a. von Thorne Research).

