



© eakn5409/fotolia.com

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wie epidemiologische Daten zeigen, ist die chronische Niereninsuffizienz weltweit eine sehr häufige Erkrankung. Für Deutschland gibt es keine genauen Zahlen, da die Anfangsstadien der Erkrankung oftmals gar nicht erfasst werden.

Im Laufe der chronischen Nierenerkrankung kommt es zu einer Vielzahl von pathobiochemischen Veränderungen, zu denen auch Mikronährstoffmängel gehören. Neuere Studien zu diesem Thema haben wir für Sie zusammengefasst.

Mit freundlichen Grüßen

H. G. Wegler

Niere und Mikronährstoffmedizin

Das chronische Nierenversagen oder die chronische Niereninsuffizienz (CNI) ist ein langsamer, über Monate oder Jahre fortschreitender Verlust der Nierenfunktion. In diesem Zusammenhang ist es natürlich gut, sich noch einmal der Aufgaben der Nieren bewusst zu machen. Dazu gehören die Entfernung von Stoffwechselgiften aus dem Körper, die Regulierung des Flüssigkeitshaushalts, des Elektrolythaushalts und des Säure-Basen-Haushalts. Die Nieren sind auch von zentraler Bedeutung für die Entfernung von Medikamenten und Giftstoffen aus dem Körper. Außerdem sind die Nieren auch hormonproduzierende Organe. Die Abgabe von Renin hat eine wichtige Bedeutung für die Regulierung des Blutdrucks. Erythropoietin (EPO) ist erforderlich für die Bildung der roten Blutkörperchen. 25(OH)D wird in den Nieren in seine stoffwechselaktive Form 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ umgewandelt. Die Nieren haben auch eine nicht unerhebliche Funktion für die Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels. Nur die Nieren, die Leber und der Darm sind in der Lage, Glukose aus Nichtzuckerkomponenten zu bilden. Nach einer nächtlichen Fastenperiode bilden die Nieren immerhin ein Viertel der Glucose, die ins Blut abgegeben wird.

Eine chronische Nierenkrankheit liegt dann vor, wenn die glomeruläre Filtrationsrate unter einen bestimmten Wert abgesunken ist oder wenn im Urin Eiweiß ausgeschieden wird. Weltweit leiden mehr als 500 Mio. Menschen an einer chronischen Nierenkrankheit, die in ihren ersten Stadien häufig überhaupt nicht erkannt wird.

Zu einer chronischen Nierenkrankheit können sowohl primäre Erkrankungen der Niere führen als auch andere Erkrankungen, die dann sekundär eine Funktionseinschränkung der Nieren bewirken können. Primäre Nierenerkrankungen sind z.B. Entzündungen der Nierenkörperchen oder Entzündungen von Nierenkanälchen. Die häufigste Nierenerkrankung in den Industrienationen sind die diabetische Nephropathie und die Nephrosklerose, d.h. eine Nierenschädigung bei Diabetes mellitus und Bluthochdruck. Auch systemische entzündliche Erkrankungen können eine chronische Nierenerkrankung hervorrufen. Eine zunehmende Einschränkung der Nierenfunktion führt dann wiederum zu zahlreichen Folgeerkrankungen, die mehrere Organsysteme betreffen, z.B. Bluthochdruck, Störungen des Knochenstoffwechsels, der Blutbildung, des Elektrolythaushalts, des Säure-Basen-Haushalts

und des Immunsystems. Mit zunehmender Niereninsuffizienz kommt es auch zu einer Abnahme der geistigen und körperlichen Leistungsfähigkeit. Im Stadium fünf des chronischen Nierenversagens treten zunehmend Probleme der Hamvergiftung (Urämie) auf. Bereits eine geringe Einschränkung der Nierenfunktion führt zu einer erhöhten Sterblichkeit.

Die Behandlungsziele bei chronischer Nierenerkrankung sind insbesondere die frühzeitige Erkennung und konsequente Behandlung von Diabetes und Bluthochdruck. Im Stadium fünf sind dann Nierenersatzverfahren wie Dialyse oder eine Nierentransplantation erforderlich.

Im Verlauf der CNI kommt es zu einer Reihe von pathophysiologischen und pathobiochemischen Veränderungen, z.B. zu einem Anstieg der Harnsäure. Die Retention von Oxidantien steigert den oxidativen Stress und erhöht die Entzündungsbereitschaft. Die herabgesetzte Ausscheidung und der oxidative Stress steigern dann wiederum die Plasmakonzentrationen von Urämietoxinen. Die Substanzen wirken über ganz unterschiedliche Mechanismen toxisch. ADMA hemmt z.B. die Bildung von Stickstoffmonoxid und begünstigt dadurch eine Minderdurchblutung der Organe und einen Blutdruckanstieg. Harnstoff kann z.B. in hohen Konzentrationen Proteine destabilisieren. Methylglyoxal beschleunigt den Abbau der Erythrozyten und stört die Leukozytenfunktion. Die eingeschränkte Bildung von Erythropoietin führt zur Entwicklung einer renalen Anämie, die eine Aktivierung des Sympathikus nach sich zieht.

Bei der CNI sind häufig Mikronährstoffdefizite nachweisbar, die wiederum Folgeschäden begünstigen. Hierzu verschiedene Fakten aus Studien:

Aminosäuren

CNI-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, hauptsächlich bedingt durch Atherosklerose. Wissenschaftler aus Indien konnten in einer Studie nachweisen, dass CNI-Patienten in allen Stadien niedrigere Spiegel von Stickstoffmonoxid und höhere Konzentrationen von ADMA aufwiesen. Die verminderte Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid könnte sowohl durch einen Argininmangel wie auch durch die erhöhten ADMS-Konzentrationen hervorgerufen worden sein.

Es ist schon länger bekannt, dass bei CNI-Patienten die Tyrosinbildung aus Phenylalanin beeinträchtigt ist. Bei den Patienten ist der Phenylalaninfluss normal, allerdings wird aus Phenylalanin nur wenig Tyrosin gebildet, so dass Tyrosin bei der CNI einen essentiellen Charakter

bekommt. Außerdem führt der oxidative Stress zur Bildung von Nitrotyrosin und Chlorotyrosin, was wiederum die Tyrosinverfügbarkeit vermindert.

2008 wurde eine Studie von schwedischen Wissenschaftlern publiziert, die bei CNI-Patienten im letzten Stadium signifikant niedrigere Histidinkonzentrationen nachweisen konnten. Die niedrigen Histidinspiegel waren mit einer katabolen Stoffwechsellage, mit einer erhöhten Entzündungsaktivität, oxidativem Stress und größerer Sterblichkeit assoziiert.

Bei Kindern mit CNI im fortgeschrittenen Stadium wurden erhöhte Konzentrationen von Glutamin und Homocystein nachgewiesen. Die Glutaminkonzentration zeigte eine positive Korrelation mit dem Harnstoffgehalt im Blut sowie mit dem Ammoniakspiegel. Durch Dialyse allein konnte bei den Kindern die Veränderungen der Aminosäurekonzentration nicht rückgängig gemacht werden.

Bei Patienten mit renaler Dysfunktion wurde ein Anstieg von oxidiertem Cystein sowie eine verminderte Redoxkapazität des Plasmas nachgewiesen, die mit einer Verminderung von reduziertem Albumin verbunden war. Bei Dialysepatienten verringerte eine Behandlung mit N-Acetylcystein die Anzahl von Schlaganfällen und kardialen Ereignissen. Außerdem wurde eine Anämie signifikant verbessert und die Plasmaspiegel von Oxidationsprodukten vermindert.

Eine cholesterinsenkende Therapie mit Statinen führte bei den Nierenpatienten zu einem signifikanten Anstieg von Taurin. Diese Erhöhung der Taurinkonzentration dürfte auch für die Verminderung des oxidativen Stresses verantwortlich sein.

In zahlreichen Studien zeigte sich ein Zusammenhang zwischen CNI und erhöhten Homocystein-Konzentrationen. Wissenschaftler aus Taiwan empfahlen sogar die Homocystein- und hsCRP-Konzentrationen als Marker zur Einschätzung des CNI-Risikos bei Erwachsenen. Wissenschaftler aus Israel publizierten, dass erhöhte Homocystein-Spiegel im Serum mit einem beschleunigten Abfall der Nierenfunktion bei Männern und Frauen assoziiert waren. Koreanische Forscher fanden heraus, dass höhere Homocysteinspiegel unabhängig mit der Konzentration von Kreatinin im Serum und Cystatin C verbunden waren. Verschiedene Forscher aus Taiwan publizierten 2016 eine Studie an 97 CNI-Patienten und 135 gesunden Versuchspersonen: Hohe Homocysteinspiegel, niedrige Vitamin-B6-Spiegel, erhöhter oxidativer Stress und eine verminderte Aktivität antioxidativer Enzyme waren unabhängige Faktoren für die Entwicklung einer frühen Phase der CNI.

Fettlösliche Vitamine

Schwedische Wissenschaftler untersuchten die mögliche Rolle von Vitamin E als veränderbarer Risikofaktor für Insulinresistenz bei CNI-Patienten. Sie konnten nachweisen, dass die Serum Alpha-Tocopherol-Konzentration mit der Insulinsensitivität bei nichtdiabetischen älteren Männern mit CNI assoziiert war. Eine Hochdosis-Alpha-Tocopherol-Therapie führte bei 196 Dialysepatienten zu einer signifikanten Verminderung von Herzinfarkten und anderen kardiovaskulären Ereignissen.

Wissenschaftler aus Polen konnten nachweisen, dass eine Gabe von Vitamin K2 bei CNI-Patienten der Stadien 3 bis 5 die Progression der Atherosklerose vermindern konnte.

In einer Studie von Forschern aus Deutschland, Österreich und den Niederlanden konnte nachgewiesen werden, dass niedrige Konzentrationen von 25(OH)D und 1,25(OH)₂ Vitamin D3 unabhängig mit dem Auftreten einer Anämie assoziiert waren. Hiervon waren Patienten mit schlechter Nierenfunktion am meisten betroffen. In einer US-amerikanischen Studie, publiziert Anfang 2016, wurde nachgewiesen, dass bei Kindern mit CNI ein 25(OH)D-Mangel häufig auftrat. Der 25(OH)D-Mangel ist als Risikofaktor für den sekundären Hyperparathyreoidismus und für verminderte 1,25(OH)₂-D3-Konzentrationen bei Kindern anzusehen. Ein Vitamin-D-Mangel war in einer chinesischen Studie mit einer erhöhten arteriellen Gefäßstarre assoziiert.

Wasserlösliche Vitamine

Eine protein- und kalorienarme Diät bei CNI-Patienten kann eine adäquate Zufuhr an wasserlöslichen Vitaminen beeinträchtigen. Wissenschaftler aus Südkorea haben 2014 publiziert, dass bei Kindern mit CNI eine hohe Konzentration von Harnstoff mit schlechterem Appetit und Nahrungsvermeidung assoziiert war. Die Aufnahme von Nährstoffen war inadäquat. Eine höhere Zufuhr von Eisen, Zink, Vitamin B1, Niacin und Vitamin B6 war positiv mit der glomerulären Filtrationsrate verbunden. Wissenschaftler aus Jena konnten bei CNI-Patienten einen Mangel von Vitamin B6 im Plasma, aber nicht in den roten Blutkörperchen nachweisen. Sie empfahlen eine Vitamin-B6-Supplementierung zur Vermeidung der Entstehung von AGE's. Bereits 1984 wurde eine Studie publiziert, in der bei neun Dialysepatienten mit Polyneuropathie durch eine Biotin-Supplementierung eine deutliche Besserung der Symptomatik erreicht werden konnte. Niacin oder Nikotinamid verminderten den Phosphorspiegel

DCMS-Stoffwechsel-Profil

Welche
Mikronährstoffe
fehlen Ihrem
Stoffwechsel?

Wir finden es
für Sie heraus.



www.diagnostisches-centrum.de

Bild: ©bablimu / fotolia.com

im Serum sowie die Spiegel von Calcium-/Phosphorverbindungen. Aus diesem Grund könnte Niacin eine therapeutische Alternative für das Phosphor-Management bei Dialysepatienten darstellen. CNI ist mit oxidativem Stress verbunden, so dass prinzipiell eine hohe Zufuhr von Antioxidantien sinnvoll ist. Durch eine Vitamin-C-Supplementierung konnte bei Dialysepatienten eine signifikante Verminderung von 8-Hydroxyguanosin nachgewiesen werden. Die Bestimmung von 8-Hydroxyguanosin dient neben anderen Parametern dem Nachweis von oxidativem Stress.

Mineralstoffe und Spurenelemente

Bei CNI-Patienten waren Kaliumspiegel kleiner als 4 mmol/l und größer als 5 mmol/l mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert. Wissenschaftler aus Polen haben in verschiedenen Fachartikeln publiziert, dass durch eine Selensupplementierung DNA-Schäden bei CNI-Patienten reduziert wurden. Bei CNI-Patienten ist die Bildung der Glutathionperoxidasen vermindert, weil dieses Enzym hauptsächlich in den Nieren gebildet wird. Besonders bei Dialysepatienten sind die Konzentrationen von Selen und der Glutathionperoxidasen im Serum vermindert.

Es ist bekannt, dass niedrige Zinkspiegel eine wichtige Rolle beim oxidativen Stress spielen können. Forscher aus Brasilien konnten bei Dialysepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen niedrigere Zinkspiegel nachweisen. Je niedriger die Zinkspiegel waren, umso höher war die Konzentration von TNF-alpha und LDL-Cholesterin.

Britische Wissenschaftler publizierten im Januar 2016 eine Neufassung der Leitlinien zur Therapie eines Eisenmangels und einer Eisenmangelanämie bei CNI. Sie empfehlen bei CNI-Patienten die Bestimmung von hypochromen roten Blutkörperchen als effektivste Strategie. Alternativ sei eine Transferrinsättigung unter 20 Prozent und Ferritinspiegel kleiner als 100 ng/ml beweisend für einen Eisenmangel. Bei CNI-Patienten sollte zunächst eine orale Eisentherapie durchgeführt werden. Bei Kindern, die Erythropoese-stimulierende Substanzen erhalten und bei denen noch keine Dialyse durchgeführt wird, sollte ebenfalls eine

orale Eisentherapie in Betracht gezogen werden. Bei Kindern und Erwachsenen, die sich einer Dialysebehandlung unterziehen müssen und/oder Erythropoese-stimulierende Verbindungen erhalten, könne auch eine intravenöse Eisentherapie angeboten werden.

Carnitin

Der Mensch ist normalerweise in der Lage, L-Carnitin im Gehirn, in der Niere und insbesondere in der Leber selbst zu synthetisieren. Bei gesunden Personen ist dies meist bedarfsdeckend. Bei der Niereninsuffizienz ist die Syntheseleistung häufig deutlich herabgesetzt. Eine Hämodialyse kann mit einem Carnitinverlust von bis zu 300 mg einhergehen und zu einem Abfall der Carnitin-Serumkonzentration um etwa 50 Prozent führen. Eine Supplementierung von Carnitin ist deshalb bei Dialysepatienten indiziert, da die Verluste die endogene Biosynthese bei weitem übersteigen.

Referenzen:

- wikipedia: Chronisches Nierenversagen
- Lifeextension.com: Kidney Health
- Reddy YS, Kiranmayi VS et al.: Nitric oxide status in patients with chronic kidney disease; *Indian J Nephrol.* 2015 Sep-Oct;25(5):287-91.
- Kopple JD: Phenylalanine and tyrosine metabolism in chronic kidney failure; *J Nutr.* 2007 Jun;137(6 Suppl 1):1586S-1590S
- Watanabe M, Suliman ME et al.: Consequences of low plasma histidine in chronic kidney disease patients: associations with inflammation, oxidative stress, and mortality; *Am J Clin Nutr.* 2008 Jun;87(6):1860-6.
- Fatina I, Fadel, Manal F, Elshamaa et al.: Some Amino Acids Levels: Glutamine, Glutamate, and Homocysteine, in Plasma of Children with Chronic Kidney Disease; *Int J Biomed Sci.* 2014 Mar; 10(1): 36–42.
- Suzuki Y, Suda K, Matsuyama Y et al.: Close relationship between redox state of human serum albumin and serum cysteine levels in non-diabetic CKD patients with various degrees of renal function; *Clin Nephrol.* 2014 Nov;82(5):320-5.
- Zinellu A, Sotgia S et al.: Oxidative stress improvement is associated with increased levels of taurine in CKD patients undergoing lipid-lowering therapy; *Amino Acids.* 2012 Oct;43(4):1499-507. Epub 2012 Jan 26.
- Chen CH, Yang WC et al.: High homocysteine, low vitamin B-6, and increased oxidative stress are independently associated with the risk of chronic kidney disease, *Nutrition.* 2016 Feb;32(2):236-41.
- Levi A, Cohen E et al. Elevated serum homocysteine is a predictor of accelerated decline in renal function and chronic kidney disease: A historical prospective study; *Eur J Intern Med.* 2014 Dec;25(10):951-5
- Tak YJ, Jeong DW et al.: Hyperhomocysteinaemia as a potential marker of early renal function decline in middle-aged Asian people without chronic kidney disease; *Int Urol Nephrol.* 2016 Feb;48(2):239-48.
- Chuang CH, Lee YY et al.: Homocysteine and C-reactive protein as useful surrogate markers for evaluating CKD risk in adults; *Kidney Blood Press Res.* 2013;37(4-5):402-13.
- Hong Xu, Zibo Xiong et al.: Circulating Alpha-Tocopherol and Insulin Sensitivity Among Older Men With Chronic Kidney Disease; *J Ren Nutr.* 2016 Jan 7
- Kumatowska I, Grzelak P et al.: Effect of vitamin K2 on progression of atherosclerosis and vascular calcification in nondialyzed patients with chronic kidney disease stages 3-5; *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(9):631-40.
- Ernst JB, Zittermann A et al.: Independent associations of vitamin D metabolites with anemia in patients referred to coronary angiography: the LURIC study; *Eur J Nutr.* 2016 Jan 8.
- Kumar J, McDermott K et al.: Prevalence and correlates of 25-hydroxyvitamin D deficiency in the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) cohort; *Pediatr Nephrol.* 2016 Jan;31(1):121-9.
- Nakhoul GNI, Huang H et al.: Serum Potassium, End-Stage Renal Disease and Mortality in Chronic Kidney Disease; *Am J Nephrol.* 2015;41(6):456-63.
- Kim H, Lim H et al.: Compromised Diet Quality is Associated with Decreased Renal Function in Children with Chronic Kidney Disease; *Clin Nutr Res.* 2014 Jul;3(2):142-9.
- Busch M, Göbert A et al.: Vitamin B6 metabolism in chronic kidney disease—relation to transsulfuration, advanced glycation and cardiovascular disease; *Nephron Clin Pract.* 2010;114(1):c38-46
- Sooyoung Shin and Sukhyang Lee: Niacin as a drug repositioning candidate for hyperphosphatemia management in dialysis patients; *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 875–883.
- Yatzidis H, Koutsicos D et al.: Biotin in the management of uremic neurologic disorders; *Nephron.* 1984;36(3):183-6.
- Zachara BA, Gromadzinska J et al.: The effect of selenium supplementation in the prevention of DNA damage in white blood cells of hemodialyzed patients: a pilot study; *Biol Trace Elem Res.* 2011 Sep;142(3):274-83
- Zachara BA, Gromadzińska J et al.: Red blood cell and plasma glutathione peroxidase activities and selenium concentration in patients with chronic kidney disease: a review; *Acta Biochim Pol.* 2006;53(4):663-77.
- Lobo JC, Stockler-Pinto MB et al.: Reduced plasma zinc levels, lipid peroxidation, and inflammation biomarkers levels in hemodialysis patients: implications to cardiovascular mortality; *Ren Fail.* 2013;35(5):680-5.
- Ratcliffe LE, Thomas W et al.: Diagnosis and Management of Iron Deficiency in CKD: A Summary of the NICE Guideline Recommendations and Their Rationale; *Am J Kidney Dis.* 2016 Jan 4
- vitalstoff-lexikon.de: L-Carnitin: Definition, Synthese, Resorption, Transport und Verteilung

Ihre Experten für Mikronährstoffmedizin



Orthomolekulare Labordiagnostik und Therapie: Bestimmung von Vitaminen, Mineralstoffen, Spurenelementen, Aminosäuren und Fettsäuren; organbezogene Mikronährstoffprofile (DCMS-Profile); Schwermetallanalysen in Urin, Speichel und Blut.

Impressum:

Praxis für Orthomolekulare Medizin
 Diagnostisches Centrum für Mineralanalytik
 und Spektroskopie DCMS GmbH
 Löwensteinstraße 9 - D-97828 Markttheidenfeld
 Tel. +49/ (0)9394/ 9703-0 - Fax -33
 E-Mail: info@diagnostisches-centrum.de
 www.diagnostisches-centrum.de