

Nahrungsergänzungsmittel: Sinn und Unsinn

Prof. Dr. Peter Stehle

Institut für Ernährungs- und
Lebensmittelwissenschaften (IEL)

- *Ernährungsphysiologie* -



Nahrungsergänzungsmittel (NEM): Definition und Einordnung

Begriffe mit rechtlicher Grundlage:

- Lebensmittel (Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz – LMBG); VO (EG) Nr. 178/2002
- Diätetische LM (Verordnung über Diätetische Lebensmittel)
- Novel Food (Novel-Food-Verordnung)
- **Nahrungsergänzungsmittel (NemV)**

Begriffe ohne rechtliche Grundlage in Deutschland:

- Functional Food
- Nutraceuticals/Designer Food

Nahrungsergänzungsmittel (NEM) – Definition und Einordnung

Definition nach §1 NemV:

- **Lebensmittel,**
 - die die *allgemeine Ernährung* ergänzen
 - ein Konzentrat von Nährstoffen..... darstellen
 - in dosierter Form, insb. als Kapseln, Pastillen
... in Verkehr gebracht werden.

NEM - Wohin sollen wir fahren?



NEM: Was ist ernährungsphysiologisch sinnvoll?

- **Vorbeugung einer Mangelernährung**
 - Besteht in der Bevölkerung ein Nährstoffmangel, der (nur) durch NEM behoben werden kann?
- **Verringerung der Prävalenz von chronischen (degenerativen) Erkrankungen**
 - Ist es möglich, das Krankheitsrisiko durch NEM zu senken?

NEM: Was ist ernährungsphysiologisch sinnvoll?

- **Optimierung der Ernährungstherapie**
 - Ist es möglich, outcome und/oder Lebensqualität von chronisch Kranken durch Einsatz von NEM zu verbessern?

Vorbeugung einer Mangelernährung

Arbeitshypothese:

- Bedingt durch ungünstiges Verbraucherverhalten und/oder die nicht optimale ernährungsphysiologische Qualität der verfügbaren LM treten Nährstoffdefizite auf



NEM können zu einer adäquaten Nährstoffzufuhr beitragen

Vorbeugung einer Mangelernährung – Feststellung von Nährstoffmangel

- **Eine Bewertung der Nährstoffversorgung erfolgt durch den Vergleich von Aufnahme** (berechnet aus Ernährungserhebungen, Statistiken zur Agrarproduktion bzw. Ernährungs- und Verbrauchsstichprobe) **und aktuellen Referenzwerten** (age and sex matched)
- **In Europa:**
 - **European Nutrition and Health Report 2004**
(nationale Datensammlung: A, B, D, DK, E, F, FIN, GB, GR, H, I, P, S)
 - **Empfehlungen von SCF/Eurodiet bzw. D-A-CH**

Nutrient	Average daily intake		Recommended values	
	Male	Female	M	F
Protein, %E	13–18	13–19	10–15*	
Carbohydrates (total), %E	38–51	38–53	>55*	
Sucrose, %E	7–17	8–18	<10*	
Dietary Fibre, g	18–26	16–26	>25*	
Fat, %E	28–46	30–48	<30*	
SFA, %E	9–18	9–17	<10*	
PUFA, %E	4–8	4–9	6–10*	
Cholesterol, mg	266–655	182–497	<300*	
Alcohol, %E	1–10	0.3–6	–	
Vitamin D, µg	2.3–6.2	2.0–5.1	0–10**	
Riboflavin, mg	1.5–2.5	1.3–2.5	1.6**	1.3**
Folate, µg	195–376	194–359	400*	
Potassium, g	2.8–4.1	2.3–4.0	3.1**	
Calcium, mg	659–1,391	579–1,467	800*	
Sodium, g	2.5–9.5	2.0–6.4	0.6–3.5**	
Magnesium, mg	212–482	212–417	150–500**	
Iron, mg	11.5–19.0	7.1–12.8	9**	16**/15*
Iodine, µg	86–320	80–235	150*	

*Eurodiet (2000), **SCF (1993).

Adults 19-64 y

Elmadfa:
Ann Nutr Metab
2004

Nutrient	Average daily intake		Recommended values	
	Male	Female	M	F
Protein, %E	12–17	13–18	10–15*	
Carbohydrates (total), %E	40–52	42–56	>55*	
Sucrose, %E	7–17	8–17	<10*	
Dietary Fibre, g	15–31	16–23	>25*	
Fat, %E	26–44	28–45	<30*	
SFA, %E	8–20	9–20	<10*	
PUFA, %E	4–9	4–8	6–10*	
Cholesterol, mg	223–474	178–387	<300*	
Alcohol, %E	2–8	0.3–5	–	
Vitamin D, µg	2.5–5.8	2.5–4.7	10*	
Riboflavin, mg	0.9–1.9	1.2–1.9	1.6	1.3
Folate, µg	174–311	166–273	400*	
Potassium, g	1.9–4.2	2.0–3.5	3.1**	
Calcium, mg	635–1,031	548–912	>800*	
Sodium, g	1.7–4.3	1.5–6.2	0.6–3.5**	
Magnesium, mg	199–474	178–377	150–500**	
Iron, mg	9.7–17.8	7.0–13.4	9**	
Iodine, µg	101–193	91–154	150*	

*Eurodiet (2000), **SCF (1993).

Elderly >64 y

Elmadfa:
Ann Nutr Metab
2004

Potentieller Nährstoffmangel - Schlussfolgerungen

- „Kritische“ Nährstoffe:

- **Jod** (alle Altersgruppen)
- **Folate** (alle Altersgruppen)
- **Vitamin D** (Ältere)
- **omega3-Fettsäuren** (alle Altersgruppen)



- **NEM** oder entsprechend angereicherte Lebensmittel („functional food“ mit hoher Bioverfügbarkeit) sind ernährungsphysiologisch sinnvoll.

Potentieller Nährstoffmangel - Schlussfolgerungen

Problem:

- Für zahlreiche „Wirkstoffe“ (z.B. sek. Pflanzenstoffe, CLA) existieren keine Referenzwerte und nur wenige Zufuhrdaten



**Versorgungsstatus der Bevölkerung kann nicht
bewertet werden!**

Verringerung der Prävalenz von degenerativen Erkrankungen

Epidemiologische Evidenz:

- Eine Vielzahl von Studien belegen eine positive Assoziation zwischen der (hochdosierten) Aufnahme von Antioxidantien (Vitamin E, β -Carotin, Vitamin C) bzw. Folsäure und dem Risiko für KHK und Krebs.

Aktuelle Reviews: Woodside et al, 2005; Chattopadhyay et al, 2006

- Zufuhr an Fisch/-ölen vermindert KHK-Mortalität.

Entwurf DGE-Leitlinie Fett in der Ernährung (www.dge.de)

Verringerung der Prävalenz von degenerativen Erkrankungen

Arbeitshypothese:

- „Hochdosierte“ Supplementierung mit bestimmten Nährstoffen (Antioxidantien, n3-FA) können dazu beitragen, die Prävalenz für chronische Erkrankungen wie z.B.
 - Herz-/Kreislaufkrankungen (KHK)
 - Krebs

zu verringern.



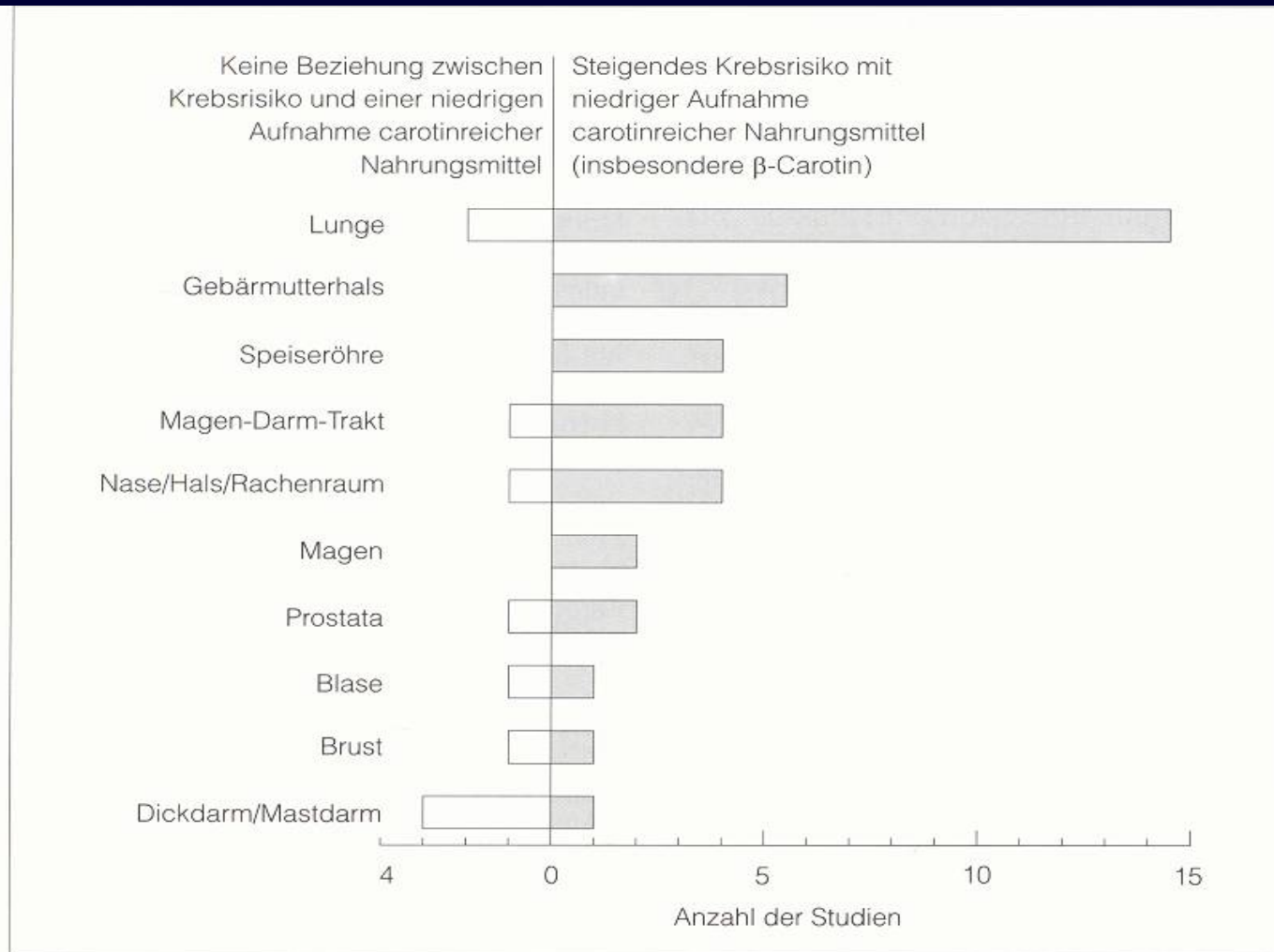
**NEM weisen einen zusätzlichen (nicht-nutritiven)
Gesundheitseffekt auf**

Verringerung der Prävalenz von degenerativen Erkrankungen: Interventionsstudien

- Nur wenige kontrollierte Humanstudien verfügbar, schwerpunktmäßig fokussiert auf die Verwendung von
 - β -Carotin
 - Vitamin E
 - Langkettige n3-Fettsäuren

 - Folsäure

Carotinoide und Krebs



21: Schutzeffekt der Carotinoide vor Krebs

(Riegger 1989)

Carotinoide und Krebs

- **Mögliche Mechanismen:**
 - **Initiation: Hemmung von Phase-I-Enzymen**
 - **Promotion: antioxidative Wirkung ($pO_2 \downarrow$)**
 - **Kontrolle der Zellvermehrung**
 - **Beeinflussung der Zelldifferenzierung**
 - **Immunologische Wirkung**

Supplementierung von β -Carotin (30 mg/d) und Vit. A (7.5 mg RÄ) bei erhöhtem Lungenkrebsrisiko

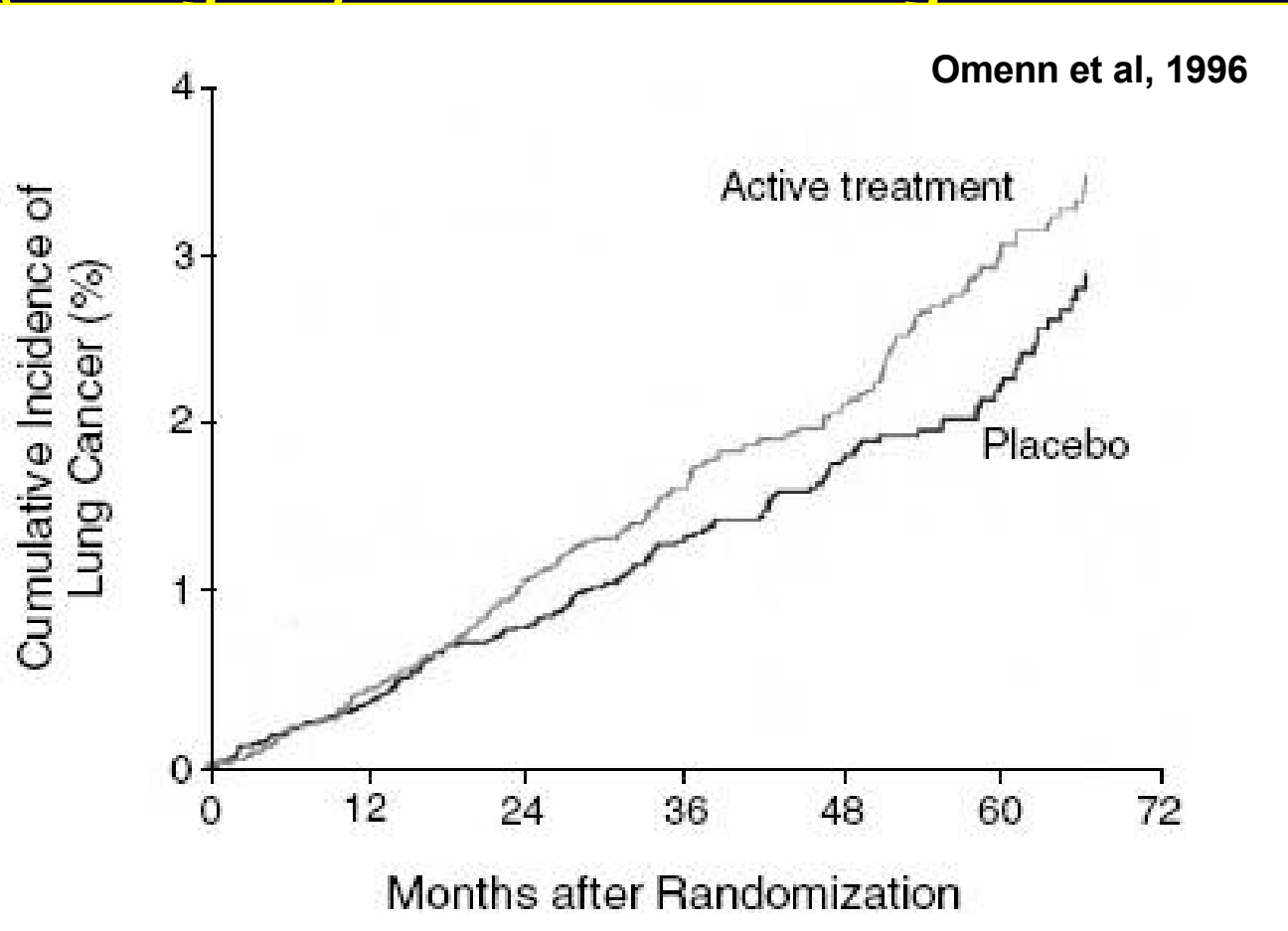


Figure 1. Kaplan-Meier Curves of the Cumulative Incidence of Lung Cancer among Participants Receiving Active Treatment and Those Receiving Placebo.

Data are shown only through 5½ years of follow-up because of the small numbers of participants beyond that time.

Supplementierung von β -Carotin (30 mg/d) und Vit. A (7.5 mg RÄ) bei erhöhtem Lungenkrebsrisiko

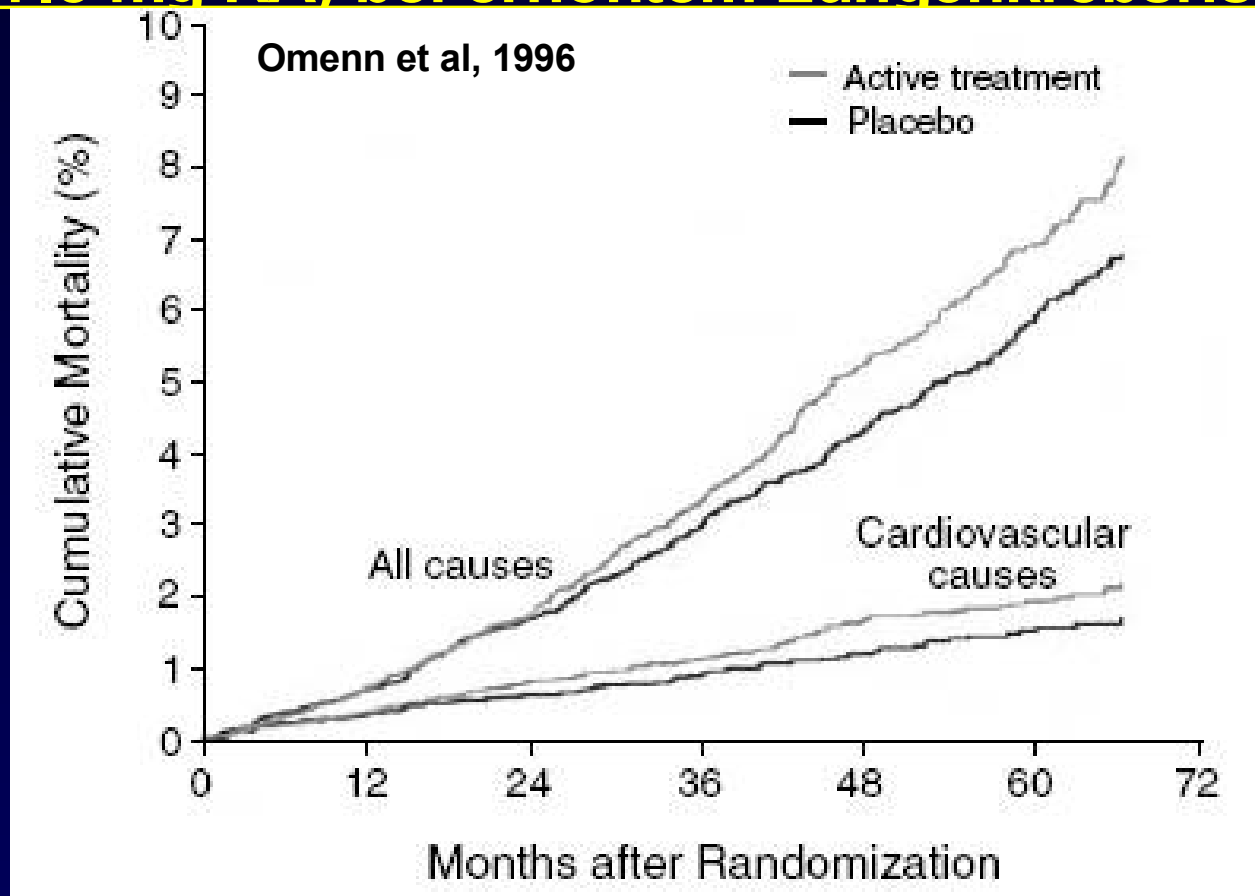


Figure 2. Kaplan–Meier Curves of the Cumulative Incidence of Death from All Causes and Confirmed Cardiovascular Causes among Participants Receiving Active Treatment and Those Receiving Placebo.

Data are shown only through 5½ years of follow-up because of the small numbers of participants beyond that time.

Langzeiteffekte der hochdosierten Supplementierung

Table 2. Number of events, relative risk (RR), and 95% confidence intervals (CIs) for active group versus placebo group at the time the intervention was stopped and after a 6-year post-intervention period for all Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) participants

Endpoint	Post-intervention phase		RR (95% CI)	Intervention phase
	Number of events			RR (95% CI)
	Active group (n = 8744)	Placebo group (n = 8396)		
Lung cancer incidence	376	311	1.12 (0.97 to 1.31)	1.28 (1.04 to 1.57)
Mortality from all causes*	1225	1047	1.08 (0.99 to 1.17)	1.17 (1.03 to 1.33)
Mortality from lung cancer	294	227	1.20 (1.01 to 1.43)	1.46 (1.07 to 2.00)
Mortality from cardiovascular disease	354	319	1.02 (0.88 to 1.19)	1.26 (0.99 to 1.61)
Mortality from other causes†	543	466	1.07 (0.95 to 1.21)	0.99 (0.79 to 1.25)

*Cause-specific mortality does not add up to all-cause mortality because of open endpoint cases in which the cause of death has not yet been adjudicated.

†Excludes death from lung cancer and cardiovascular disease.

(Goodman et al, 2004)

Supplementierung mit Vitamin E

- **Langzeit-Supplementierung mit Vitamin E (bis zu 800 mg/d) allein oder in Kombination reduziert das Risiko für KHK und Krebs nicht.**

Brown & Crowley, 2005; Heart Protection Study Collaborative Group, 2002; Zureik et al, 2004; Vivekananthan et al, 2003 (meta-analysis)

Cave!

- **Aktuelle Auswertungen zeigen eine **adverse** Beziehung zum Risiko für KHK und zur Mortalitätsrate**

Loon et al, 2005; Miller et al, 2005)

Supplementierung mit Vitamin E

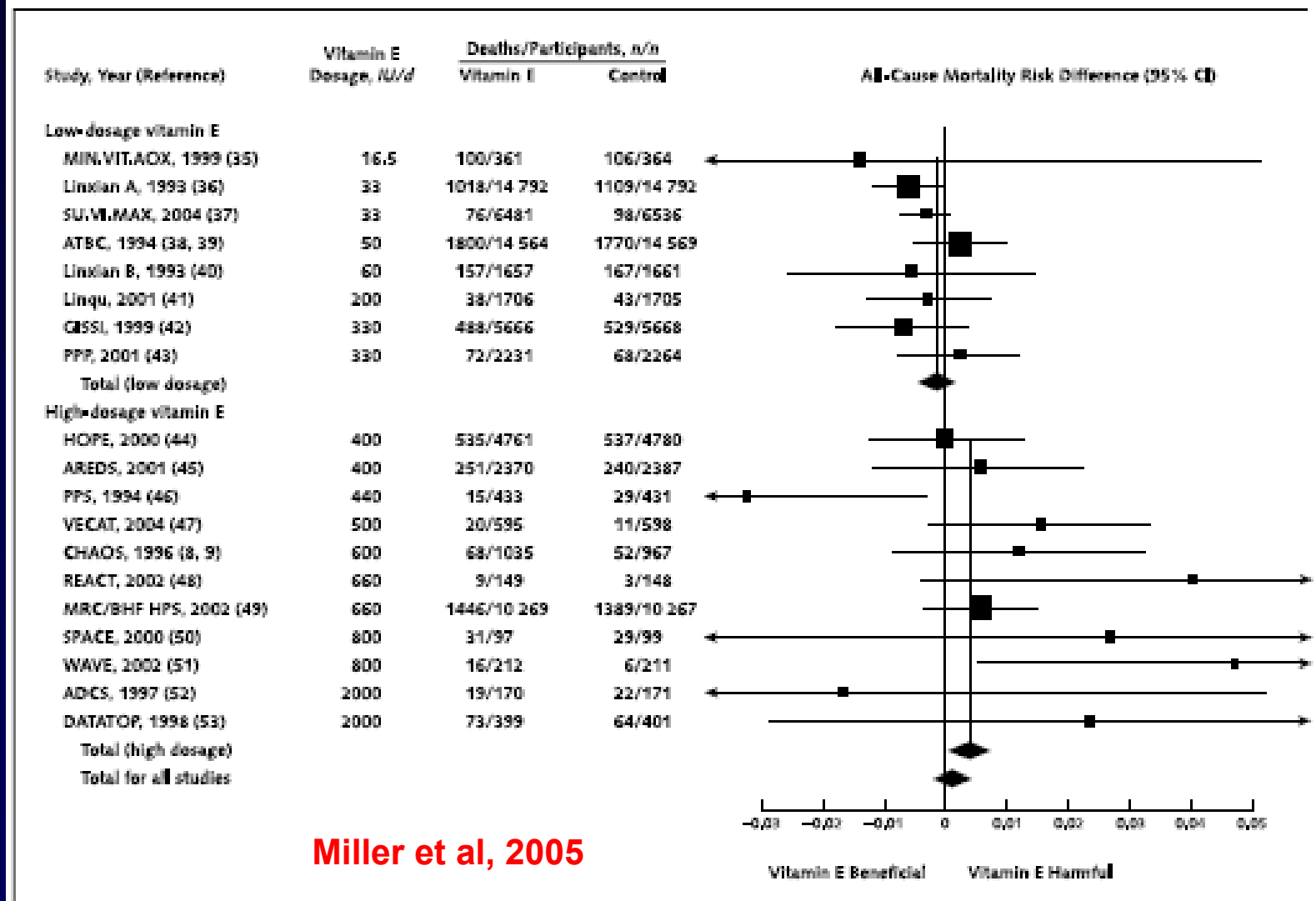
Loon/HOPE investigators, 2005

Table 4. Incidence and Relative Risks of Major Vascular Events, Deaths, and Secondary Cardiovascular Outcomes

	No. (%) of Patients		Relative Risk (95% Confidence Interval)	P Value*
	Received Vitamin E	Received Placebo		
Primary Analysis (All HOPE Study Patients, N = 9541)				
Major vascular events and deaths				
Myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes	1022 (21.5)	985 (20.6)	1.04 (0.96-1.14)	.34
Myocardial infarction	724 (15.2)	686 (14.4)	1.06 (0.96-1.18)	.27
Stroke	270 (5.7)	246 (5.1)	1.10 (0.93-1.31)	.27
Death from cardiovascular causes	482 (10.1)	475 (9.9)	1.02 (0.91-1.10)	.79
Death from any cause	799 (16.8)	801 (16.8)	1.00 (0.91-1.10)	>.99
Secondary cardiovascular outcomes				
Hospitalization for unstable angina	712 (15.0)	698 (14.6)	1.03 (0.92-1.47)	.63
Revascularization and limb amputation	1082 (22.7)	1013 (21.3)	1.08 (0.99-1.18)	.07
All heart failure	641 (13.5)	578 (12.1)	1.13 (1.01-1.26)	.03
Hospitalization for heart failure	236 (5.0)	196 (4.1)	1.21 (1.00-1.47)	.045

**Daily dose:
400 IU
(268 mg TÄ)**

Figure 2. Risk difference in all-cause mortality for randomized trials of vitamin E supplementation and pooled results for low-dosage (<400 IU/d) and high-dosage (≥400 IU/d) vitamin E trials.



Area of each square is proportional to inverse of study variance in the analysis. Horizontal lines represent 95% CIs. ADCS = Alzheimer's Disease Cooperative Study; AREDS = Age-Related Eye Diseases Study; ATBC = Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group; CHAOS = Cambridge Heart Antioxidant Study; DATATOP = Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism; GISSI-Prevenzione = Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio Prevenzione; HOPE = Heart Outcomes Prevention Evaluation; MIN.VIT.AOX = The Geriatric/MINéraux, VITamines, et AntiOXydants Network; MRC/BHF HPS = Medical Research Council/British Heart Foundation Heart Protection Study; PPP = Primary Prevention Project; PPS = Polyp Prevention Study; REACT = Roche European American Cataract Trial; SPACE = Secondary Prevention with Antioxidants of Cardiovascular disease in Endstage renal disease; SU.VI.MAX = SUPplementation en Vitamines et Minéraux AntioXydants; VECAT = Vitamin E, Cataracts, and Age-Related Maculopathy; WAVE = Women's Angiographic Vitamin and Estrogen.

Diskrepanz zwischen Epidemiologie und Intervention

Mögliche Gründe:

- Studiendesign (Dauer, Dosierung, follow-up etc.)
- Auswahl der Teilnehmer (bereits vorliegende Schädigungen, Ernährungsverhalten und –status)
- Andere, bisher nicht ausreichend beachtete confounders (Aktivität, Rauchen, Sozialstatus)
- Effektive Wirkung nur in komplexen Mischungen (Obst, Gemüse)
- Überdosierung (prooxidative Wirkungen)

Omega3-Fettsäuren in der Prävention



- **Langkettige n3-Fettsäuren (PUFA/n3-FA) senken mit überzeugender Evidenz das Risiko für KHK. Das Risiko des ischämischen Schlaganfalls senken n3PUFA mit wahrscheinlicher Evidenz, während zum Risiko für den hämorrhagischen Schlaganfall mit wahrscheinlicher Evidenz keine Beziehung besteht. Möglicherweise senken langkettige n3-FA das Krebsrisiko.**

Entwurf DGE-Leitlinie Fett in der Ernährung (www.dge.de)

Omega3-Fettsäuren in der Prävention



- **α -Linolensäure (ALA) senkt mit wahrscheinlicher Evidenz das Risiko für nicht tödlichen und tödlichen Herzinfarkt, während zum Risiko für andere chronische Krankheiten keine Beziehung festgestellt werden konnte.**

Entwurf DGE-Leitlinie Fett in der Ernährung (www.dge.de)

Verringerung der Prävalenz von degenerativen Erkrankungen

- Die Ergebnisse von bisher durchgeführten Interventionsstudien mit NEM sind inkonsistent; mehrheitlich keine oder ungünstige Effekte
- Objektive Daten zur (Langzeit-)Wirkung von NEM fehlen.

⇒ **Schlussfolgerungen ?**

Verringerung der Prävalenz von degenerativen Erkrankungen

Cave!

- Eine weit verbreitete Anwendung von NEM und/oder angereicherten FF kann schnell zu einer Nährstoffzufuhr über dem „safe level of intake“ führen!

⇒ Kontrolle der Maßnahmen?

Optimierung der Ernährungstherapie

Arbeitshypothese

- Chronische Erkrankungen sind mit einem veränderten bzw. höheren Nährstoffbedarf verbunden, der nicht durch traditionelle Lebensmittel gedeckt werden kann.



NEM oder speziell zusammengesetzte „functional/medical food“ können die Lebensqualität der Patienten verbessern

Optimierung der Ernährungstherapie – Aminosäuren

- Bei metabolischem Stress bzw. bei geschwächtem Immunsystem werden

- **Glutamin**
- **Cystein**
- **Glycin**

als **bedingt unentbehrliche Aminosäuren** eingestuft.

- Eine bedarfsgerechte Zufuhr mit traditionellen Lebensmitteln ist schwierig bzw. nicht möglich

⇒ **Lösung: AS-/Proteinisolate bzw. proteinangereicherte FF?**



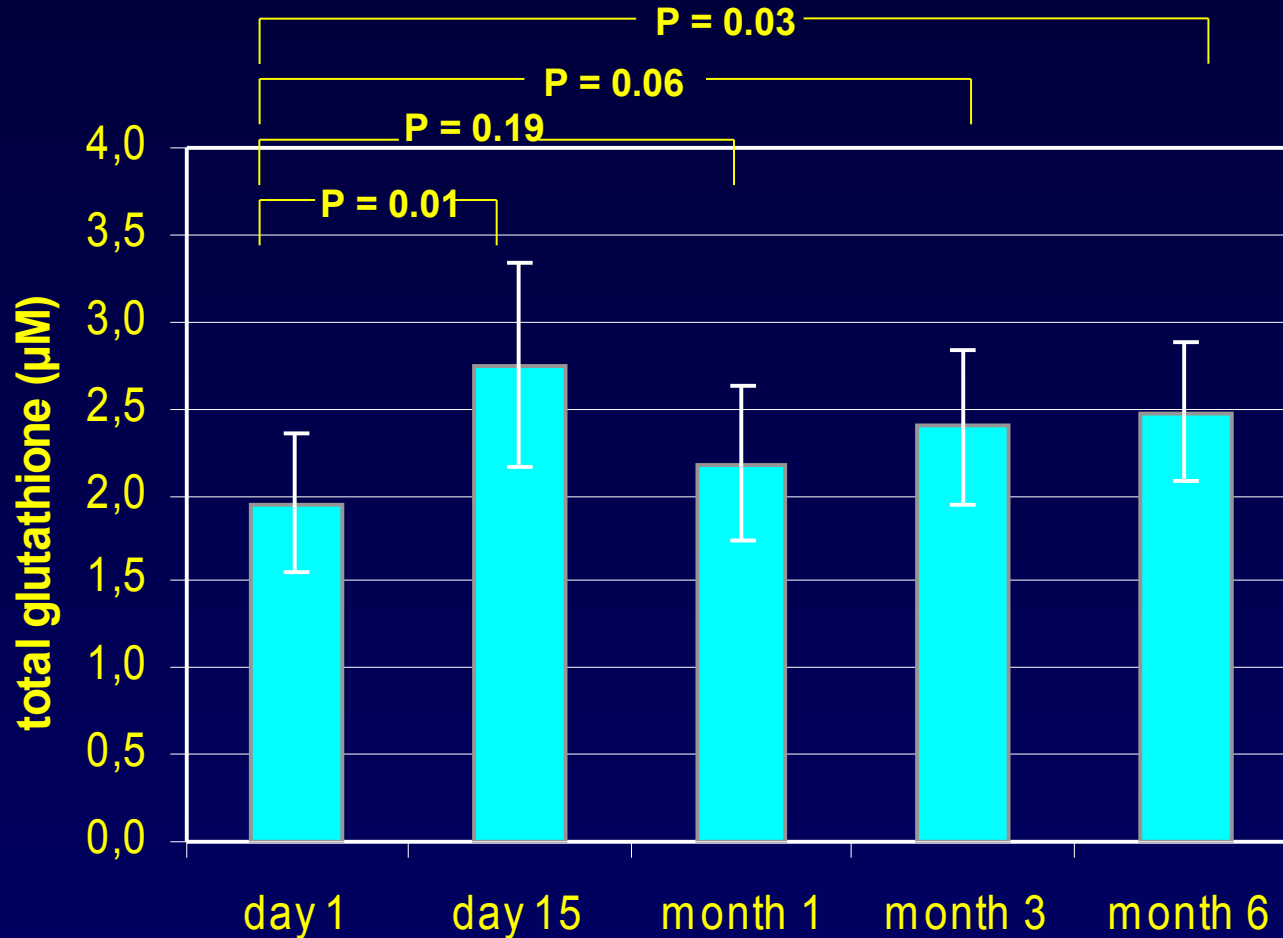
Effects of long-term supplementation with WPI in HIV+ patients

Micke et al, 2002

- ***HIV-seropositive, clinically stable patients*** (n=30, reduced to 18 after 2 weeks; mean age 42.5 y; life expectancy > 6 months) **on antiretroviral therapy**
- Supplementation with **45 g weight protein isolate** (WPI, rich in glutamine and cysteine) daily over 6 months
- ***Variables:*** Clinical status; total plasma glutathione (GSH) levels (biomarker for immune status)

Effects of long-term supplementation with WPI in HIV+ patients – effect on plasma GSH

Micke et al, 2002



Wirkung eines Trinksupplements auf antioxidativen Status und oxidative Stress- und Entzündungsmarker bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn - Pilotstudie

Roggenbuck et al (Poster 4.6)

- **Bizentrische** (Essen, Bonn) **klinische Interventionsstudie** (n = 7; Patienten im leicht akuten Schub der Erkrankung)
- **Hochdosierte orale Supplementation** über 4 Wochen mit Antioxidantien-Mix und Glutamin
- **Messvariable:** Vitamin A, C, E, β -Carotin, Harnsäure (Plasma); antioxidativer Status (TEAC); oxidativer Stress (TOC, Isoprostane, 8-OHdG); Entzündungsmarker in der Mucosa (IL-8); Glutathion (Plasma, Mucosa)
- Ernährungsprotokoll (3 d)

**Wirkung eines Trinksupplements auf antioxidativen Status
und oxidative Stress- und Entzündungsmarker bei Patienten
mit aktivem Morbus Crohn - Pilotstudie**

Roggenbuck et al (Poster 4.6)

Vergleich vor/nach Intervention:

- **Vitamine A, C, E, β -Carotin \uparrow**
- **Harnsäure \emptyset**
- **TEAC \uparrow**
- **TOC \downarrow**
- **Glutathion Plasma / Mucosa \emptyset**

Optimierung der Ernährungstherapie

- Einsatz von maßgeschneiderten **NEM/medical food** können sinnvolle Bestandteile einer adäquaten Ernährungstherapie bei metabolisch gestressten Patienten sein.
- Einsatz von **NEM** in der Sekundärprävention (z.B. KHK) vielversprechend.

Zusammenfassung - Schlussfolgerung

Sinn:

- Einsatz von NEM bei nachgewiesenem Nährstoffmangel („Risikomanagement“ zur Vermeidung von unerwünschten Effekten notwendig)
- Einsatz von NEM/medical food in der Therapie (erhöhter Bedarf; Sekundärprävention)
- Entwicklung von NEM in enger (Forschungs-)Kooperation zwischen der Industrie und den wissenschaftlichen Fachgebieten (Ernährungsphysiologie, Ernährungsmedizin, Lebensmitteltechnologie, -chemie, -toxikologie)

Zusammenfassung - Schlussfolgerung

Unsinn:

- **Bevölkerungsweiter Einsatz von (hochdosierten) NEM zur „Krankheitsvermeidung“, „Verbesserung des Wohlbefindens“ und zum „Ausgleich von diätetischen Missgriffen“**
- **Verwendung von NEM/Supplementen zur Steigerung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit**

für ihre Aufmerksamkeit !

Many thanks for your attention!

Nutrient	Average daily intake		Recommended values	
	Boys	Girls	M	F
Protein, %E	12–17	12–17	10–15*	
Carbohydrates (total), %E	43–56	42–55	>55*	
Sucrose, %E	5–29	5–29	<10*	
Dietary fibre, g	9–24	6–21	–	
Fat, %E	28–41	28–42	<30*	
SFA, %E	10–17	10–18	<10*	
PUFA, %E	4–9	4–9	6–10*	
Cholesterol, mg	109–409	109–369	–	
Vitamin D, µg	1.4–5.3	1.2–6.3	0–15**	
Riboflavin, mg	0.9–2.2	0.8–1.9	0.8–1.3	0.8–1.2**
Folate, µg	116–304	109–278	100–180**	
Potassium, g	1.5–3.0	1.6–3.0	0.8–3.1**	
Calcium, mg	554–1104	560–1049	400–1000**	
Sodium, g	1.6–6.3	1.5–5.4	–	
Magnesium, mg	140–365	133–309	85–280**	
Iron, mg	5.7–14.0	5.4–12.1	4–10	4–18**
Iodine, µg	48–299	51–299	70–120**	

*Eurodiet (2000), **SCF (1993).

Children 1-14y

Elmadfa:
Ann Nutr Metab
2004

Nutrient	Average daily intake		Recommended values	
	Male	Female	M	F
Protein, %E	13–18	12–17	10–15*	
Carbohydrates (total), %E	42–54	42–55	>55*	
Sucrose, %E	13–16	12–18	<10*	
Dietary Fibre, g	14–26	14–22	>25*	
Fat, %E	31–40	29–40	<30*	
SFA, %E	12–15	12–16	<10*	
PUFA, %E	5–7	4–7	6–10*	
Cholesterol, mg	246–479	181–370	<300*	
Alcohol, %E	1–4	0.3–2	–	
Vitamin D, µg	1.3–5.4	1.5–3.4	0–15**	
Riboflavin, mg	1.4–2.4	1.3–1.8	1.6**	1.3**
Folate, µg	175–312	161–266	400*	
Potassium, g	2.3–3.5	2.1–3.0	3.1**	
Calcium, mg	675–1,362	659–1,121	800*	
Sodium, g	2.4–4.1	2.2–3.2	–	
Magnesium, mg	259–360	192–326	300**	
Iron, mg	11.8–16.3	8.9–12.8	13**	17**/15*
Iodine, µg	93–113	78–106	150*	

*Eurodiet (2000), **SCF (1993).

Adolescents 15-18y

Elmadfa:
Ann Nutr Metab
2004