



GESELLSCHAFT FÜR BIOFAKTOREN E.V.

# Prävention und Therapie diabetischer Begleiterkrankungen mit Biofaktoren

## **Vortragsreihe**

anlässlich des 121. Kongresses  
des Zentralverbands der Ärzte für Naturheilverfahren (ZAEN)  
Freudenstadt, 16. September 2011



## Inhalt

Die Gesellschaft für Biofaktoren stellt sich vor		Seite 4
Vorwort	Prof. Dr. med. H.-G. Classen	Seite 5
Bedeutung der Biofaktoren für den Diabetes und seine Begleiterkrankungen – eine Übersicht	Apotheker U. Gröber	Seite 6
Aktuelle Aspekte zur Bedeutung von Vitamin D bei Diabetes mellitus	Prof. Dr. med. D. Loew	Seite 7
Magnesium: ein essentieller Faktor für Prävention und Behandlung des Diabetes mellitus	Prof. Dr. med. K. Kisters	Seite 8
Besonderheiten von Magnesiumorotat in der Behandlung kardiovaskulärer Begleiterkrankungen des Diabetes mellitus	Prof. Dr. med. J. Schmidt	Seite 9
Die Behandlung der diabetischen Neuropathie mit Biofaktoren	Prof. Dr. med. H. Stracke	Seite 10
Autonome Neuropathien und kardiovaskuläre Störungen beim Diabetiker	Prof. Dr. med. B. L. Herrmann	Seite 11

## Die Gesellschaft für Biofaktoren stellt sich vor

---

Die **Gesellschaft für Biofaktoren** (GfB) e.V. wurde 1994 gegründet. Sie ist eine ausschließlich gemeinnützige Organisation und verfolgt das Ziel, im Rahmen gesundheitlicher Aufklärung durch Informationen über wissenschaftliche Grundlagen der Therapie und Prophylaxe mit *Biofaktoren*, fundierte Beiträge und Empfehlungen zu leisten zur gesunden Ernährung interessierter Bevölkerungskreise, Hilfestellung für akut und chronisch kranke Menschen zu geben, die Fort- und Weiterbildung von Ärzten und im Heilberuf Tätigen zu fördern sowie Wissenschaft und Forschung zu unterstützen. Die GfB steht in Zusammenarbeit mit Ärzten, Apothekern, Ernährungswissenschaftlern, Kliniken, Heilpraktikern, Heilberufen, Selbsthilfegruppen, Verlagen und der pharmazeutischen Industrie.

Wissenschaftliche Beiträge und Empfehlungen werden vom wissenschaftlichen Beirat der GfB erarbeitet und im World Wide Web publiziert. Die Anschrift der Website lautet: **[www.gf-biofaktoren.de](http://www.gf-biofaktoren.de)**.

**Biofaktoren** wurden definiert als „physiologische Substanzen, die, in ausreichenden Mengen dem menschlichen Organismus zugeführt, Mangelzustände kompensieren, in höheren Konzentrationen pharmakologische Wirkungen besitzen und damit Arzneimittelcharakter haben“. Im wesentlichen handelt es sich um Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente.

---



**Prof. Dr. med. H.-G. Classen**  
Arzt für Pharmakologie  
und Toxikologie  
Universität Hohenheim  
Pharmakologie und  
Toxikologie der Ernährung  
Fruwirthstraße 14  
70593 Stuttgart

## Vorwort

*Diabetes mellitus* – die Volkskrankheit Nummer eins – ist der Sammelbegriff für verschiedene Störungen des Stoffwechsels, deren Leitbefund die Hyperglykämie ist. Mechanismen, welche zur Hyperglykämie führen, setzen überwiegend am Insulin an: absoluter Insulinmangel (Typ 1), relativer Insulinmangel durch eine abgeschwächte Wirksamkeit des Insulins (Typ 2) oder beides zusammen. Als entscheidender Risikofaktor wird das metabolische Syndrom angesehen, das bereits bei etwa jedem vierten Mitteleuropäer nachweisbar ist. Es ist charakterisiert durch die Faktoren: abdominelle Fettleibigkeit, Hypertonie, Dyslipidämie und Insulinresistenz. Allgemein bekannte und propagierte vorbeugende Maßnahmen wie Gewichtsreduktion, Einhaltung von Diäten oder erhöhte körperliche Aktivität setzen an der Bekämpfung dieser Risikofaktoren an, vor allem, um die gefürchteten Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus zu bekämpfen. Diese Maßnahmen sind aber keinesfalls frei von Risiken, denkt man z. B. an Sport-Verletzungen und -Unfälle oder Essstörungen.

Die Bedeutung einer optimalen Versorgung mit Biofaktoren in dem skizzierten multifaktoriellen Geschehen geht eindeutig aus den Daten umfangreicher epidemiologischer Untersuchungen sowie kleinerer Interventionsstudien hervor, ist aber sowohl in Fach- als auch in Laienkreisen weniger gut bekannt. Gründe hierfür sind insbesondere restriktive gesundheitspolitische Entscheidungen,

welche geeignete diagnostische und therapeutische Maßnahmen hemmen und damit auch das Interesse mindern. Wesentlich ist dabei die Verweigerung von Indikationen, die über den „nachgewiesenen Mangel am entsprechenden Biofaktor“ hinausgehen. Die Forderung der Zulassungsbehörden nach prospektiven, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien an großen Probanden-Kollektiven zum Nachweis von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ist ethisch zumindest problematisch. Hierzu zwei eindrucksvolle Beispiele:

Nielsen FH et al. (J. Amer. Coll. Nutr. 2007; 26: 121 - 132) verabreichten in einer Stoffwechselklinik eine Diät, mit der nur 33% der in den USA gültigen Magnesium-Zufuhrempfehlung zugeführt wurden, an 14 postmenopausale Probandinnen. Die auf 93 Tage angesetzte Depletionsphase musste vorzeitig auf 78 Tage reduziert werden, da bei 5 Frauen bedenkliche Herzrhythmusstörungen (Vorhof-Flimmern bzw. -Flattern im 20-Std-Holter-EKG) auftraten, die prompt nach Magnesium-Repletion sistierten. Ist dies kein Beweis für eine Indikation: „Herzrhythmusstörungen bei Magnesium-Mangel“? – Unverständlich ist mit derselben Begründung auch die Versagung der Indikation von parenteralen Magnesium-Gaben bei Torsade-de-pointes-Tachykardien, obwohl die Richtlinien aller Fachgremien diese Therapie enthalten.

Möge der heutige Kongress der skizzierten fatalen Entwicklung entgegen steuern, Wissenslücken schließen und das Interesse an Biofaktoren wecken zum Wohle der betroffenen Patienten!

*Prof. Dr. med. Hans-Georg Classen*  
Vorsitzender der Gesellschaft für Biofaktoren e.V.



## U. Gröber

Apotheker

Leiter der Akademie für  
Mikronährstoffmedizin

Zweigertstraße 55  
45130 Essen

[www.mikronaehrstoffe.de](http://www.mikronaehrstoffe.de)

## Diabetes mellitus und Mikronährstoffe

Uwe Gröber, Akademie für Mikronährstoffmedizin

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 viel versprechende Therapieoption bildet hierbei die gezielte Supplementierung antioxidativ wirksamer und den Kohlenhydratstoffwechsel regulierender Mikronährstoffe. Eine Unterversorgung mit Vitaminen und Mineralstoffen kann bei diabetischer Stoffwechsellaage die Einstellbarkeit beeinträchtigen und das Risiko für diabetische Folgeerkrankungen steigern. Im Hinblick auf die Stoffwechsellaage und den medikationsbedingten erhöhten Mikronährstoffbedarf muss bei Diabetikern vor allem die diätetische Versorgung mit Vitamin B<sub>1</sub>, Magnesium, Vitamin B<sub>12</sub>, Vitamin C, Folsäure, Vitamin D, Zink und Kupfer als kritisch bewertet werden. Das orale Antidiabetikum Metformin interferiert beispielsweise mit der Resorption und Utilisation von Vitamin B<sub>12</sub>. B-Vitamine spielen eine zentrale Rolle im Energie- und Kohlenhydratstoffwechsel. Da die B-Vitamine wasserlöslich sind, gehen sie bei Diabetikern vermehrt infolge der häufig gestörten Nierenfunktion und/oder medikamentös bedingt über den Urin verloren. Eine aktuelle Studie belegt, dass bei Diabetikern eine um 75% reduzierte Konzentration von Vitamin B<sub>1</sub> im Blut vorliegt und die renale Ausscheidung dramatisch erhöht ist.

Die Überladung der Nerven- und Gefäßzellen mit Glucose und/oder Fettsäuren lässt bei hyperglykämischer Stoffwechsellaage den mitochondrialen Elektronentransport in einem Ausmaß ansteigen, dass der kritische Grenzwert für das Membranpotenzial überschritten wird und es zu einer massiven Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) kommt. Als Folge der mitochondrialen ROS-Bildung werden Diabetesspezifische Signalwege (z.B. Bildung von AGE, Aktivierung des Transkriptionsfaktors NFκB) aktiviert, die wesentlich an der Pathogenese der hyperglykämiebedingten Nerven- und Gefäßschäden beteiligt sind. Das antineuropathisch und endothelprotektiv wirkende Thiamin-Produg Benfotiamin greift kausal-therapeutisch in diese Stoffwechselprozesse ein und hat sich in verschiedenen klinischen Studien an Diabetikern mit schmerzhaften peripheren Neuropathien bewährt. Die oxidative Belastung erhöht zudem den Bedarf an Antioxidanzien wie Vitamin C, Vitamin E und Coenzym Q10.

Magnesiummangel spielt bei der Entstehung von Diabetes mellitus und seiner Folgeerkrankungen eine wichtige Rolle. Durch Beeinflussung der Tyrosinkinase-Aktivität des Insulinrezeptors und der Signalweiterleitung auf Postrezeptorebene kann Magnesium beim Diabetiker die Parameter der glykämischen Kontrolle verbessern. Magnesium hat zusätzlich einen günstigen Einfluss auf den Blutdruck und die Gefäßfunktion.

Studien geben vermehrt Hinweise darauf, dass ein Vitamin-D-Mangel als pathogenetischer Faktor für Typ-1-Diabetes und das metabolische Syndrom gezählt werden muss, da er die Insulinresistenz erhöht und die Insulinsekretion der Betazellen im Pankreas verringert. Bei Typ-2-Diabetikern kann die Supplementierung von Vitamin D die Glucose-toleranz verbessern und die Insulinresistenz verringern.

Martin, M., Gröber, U., Ploss, O., Komplementäre Verfahren in der Diabetologie. Hippokrates Verlag, Stuttgart, 2007.

Gröber, U, Mikronährstoffe. Metabolic Tuning – Prävention – Therapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2011.



**Prof. Dr. Dr. med. D. Loew**  
Arzt für klinische  
Pharmakologie  
Am Allersberg 7  
65191 Wiesbaden

## Aktuelle Aspekte zur Bedeutung von Vitamin D

Prof. Dr. med. dent. Dr. med. Dieter Loew

Spielte bisher Vitamin D bei der Skelettentwicklung, Rachitis-Prophylaxe und Kalziumhomöostase eine wichtige Rolle, so führen neuere molekularpharmakologische Erkenntnisse und humanpharmakologische Befunde zu Überlegungen für einen prophylaktischen und therapeutischen Einsatz z.B. bei kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus und zur Krebsprävention.

Chemisch besteht Vitamin D aus einer Steroidstruktur mit offenem Ring. Es kommt als Provitamin Ergosterol in Pflanzen und als 7-Dehydrocholesterol in tierischen Fetten, Fischen und Lebertran vor. Mit der Nahrung wird Vitamin D nur gering aufgenommen, sondern größtenteils über die Haut durch UV-B-Strahlen (280 – 310 nm) aus 7-Dehydrocholesterol das Prävitamin D<sub>3</sub> gebildet. Dieses wird durch Isomerisierung zu Vitamin D<sub>3</sub> umgewandelt, woraus nach Hydroxylierung durch Lebermikrosomen 25-Hydroxyvitamin D entsteht, das zu > 99 % an Vitamin-D-bindende Proteine (DMP), geringer an Albumin und Lipoproteine gebunden, glomerulär filtriert, im proximalen Tubulus durch Endozytose reabsorbiert und durch 1  $\alpha$ -Hydroxylase in biologisch aktives 1,25-OH<sub>2</sub> D<sub>3</sub> mit hoher Rezeptor-

affinität umgewandelt wird. Für die Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase ist die renale 1  $\alpha$ -Hydroxylase wichtig, wobei 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>-Plasmakonzentrationen den Kalziumhaushalt und die Nierenfunktion reflektieren und weniger den Vitamin D-Status des Organismus. Als Vitamin D-Mangel werden 25 (OH) D<sub>3</sub> Plasmakonzentrationen < 20 ng/ml, als unzureichend zwischen 21 – 29 ng/ml, als ausreichend > 30 ng/ml und als toxisch > 150 ng/ml angesehen.

Risikofaktoren und Risikogruppen für den Vitamin D-Mangel sind u. a. Filterung atmosphärischer UV-B Strahlen durch Smog und Luftverschmutzung, Nord-Südgefälle, ethnische Gruppen mit dunkler pigmentierter Haut, Bekleidung wie z. B. Schleier, Kopftuch oder Burka, geringe UV-B-Exposition (Indoor-Aufenthalt, Heimbewohner, Herbst und Winter), hoher Sonnenschutzfaktor (Faktor 15 reduziert 99% der cutanen Bildung), Adipositas durch Einlagerung in Fettdepots, Immobilität, Alter (mit Abnahme der cutanen Vitamin D-Produktion, geringere Expression von Vitamin D-Rezeptoren, Fehl- und Mangelernährung, Malabsorption), Vegetarier, entzündliche Darmerkrankungen, niedriger sozioökonomischer Status, Leber- und Nierenerkrankungen, Arzneimittel wie z. B. Antikonvulsiva, Glukokortikoide und Anti-HIV-Substanzen.

Risiken niedriger 25-(OH) D<sub>3</sub> Konzentrationen sind u. a. Angina pectoris, tödlicher, nichttödlicher Herzinfarkt, sudden death, Herzinsuffizienz, Hypertrophie linker Ventrikel, vaskulärer glatter Muskelzellen, Arteriosklerose, Gefäß- und Herzklappenverkalkung durch erhöhtes Parathormon, Apoplex, peripher arterielle Verschlusskrankheit, Hypertonie durch erhöhtes RAAS, Hypertriglyceridämie, Diabetes mellitus Typ 2, metabolisches Syndrom, Insulinresistenz, sekundärer Hyperparathyreoidismus mit 2-fach erhöhtem kardiovaskulären Risiko (PTH > 250 pg/ml).

Bzgl. der Vitamin D Wirkung sind physiologisch hormonartige Wirkungen zur Regulierung des Kalziumstoffwechsels zu unterscheiden von pharmakologischen Effekten auf Rezeptoren im Zytoplasma verschiedener Zellen und Gewebe z. B. Nierentubuli, Darmepitel, Fibroblasten, Keratinozyten, Monozyten, Makrophagen, B-, T-Lymphozyten, NK-Zellen, Kardiomyozyten, Endothel- und glatte Muskelzellen, Pankreas  $\beta$ -Zellen, Osteoblasten, Brustdrüse, Uterus, Ovarien, Testes, Karzinome wie Mamma-, Colon-, Pankreaskarzinom, Melanom, Osteo-, Fibrosarkom, Leukämie mit antiproliferativer Wirkung, Einflüsse auf Zelldifferenzierung und Angiogenese.

Molekularpharmakologisch ist 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> ein nuklearer Transkriptionsfaktor. Er steuert mehr als 200 Genfunktionen und die Proteinsynthese, er ist in die Produktion von Insulin und Renin, in die Freisetzung von Cytokinen aus Lymphozyten und in die Proliferation glatter vaskulärer Muskelzellen sowie Kardiomyozyten involviert. Ein 25-(OH) D<sub>3</sub>-Mangel (< 20 ng/ml) geht u.a. mit einer reduzierten Insulinsekretion, Insulinresistenz, metabolischem Syndrom, kardiovaskulären Erkrankungen und Apoplex einher. 25-(OH) D<sub>3</sub> exprimiert Insulinrezeptoren, schützt vor Diabetes mellitus, metabolischem Syndrom, verbessert die Endothelfunktion mit Vasodilatation und senkt den Blutdruck. Zur gesundheitlich sinnvollen Supplementierung mit Vitamin D sind indikationsbezogene klinische Interventionsstudien erforderlich.



**Prof. Dr. med. K. Kisters**  
Facharzt für Innere Medizin,  
Nephrologie, Klinische  
Geriatric, Hypertensiologie  
DHL/ESH, Chefarzt der  
Medizinischen Klinik I  
St. Anna Hospital  
Hospitalstraße 19  
44649 Herne

## Magnesium: Ein essentieller Faktor für Prävention und Behandlung des Diabetes mellitus und der arteriellen Hypertonie.

Prof. Dr. med. Klaus Kisters

Eine erniedrigte Magnesiumkonzentration ist ein wesentlicher pathophysiologischer Faktor für die Entstehung der Insulinresistenz. Durch Beeinflussung der Tyrosinkinaseaktivität des Insulinrezeptors und der Signalweiterleitung auf Postrezeptorebene verbessert Magnesium Parameter der glykämischen Kontrolle. Diabetiker, besonders jene mit nicht optimaler metabolischer Kontrolle, weisen durch die erhöhte osmotische Diurese zum Teil schwere renale Magnesiumverluste auf, die zu chronischem Magnesiummangel führen. Zahlreiche Studien zeigen ein deutlich häufigeres Auftreten von Hypomagnesiämie bei Diabetikern und eine erhöhte Insulinresistenz bzw. schlechtere Glucosetoleranz bei Personen mit niedriger Serummagnesiumkonzentration. Bei hoher diätetischer Magnesiumzufuhr konnte hingegen eine verminderte Insulinresistenz nachgewiesen werden. Placebokontrollierte Doppelblindstudien bei hypomagnesiämischen Diabetikern und Probanden mit Insulinresistenz belegen die Wirksamkeit einer oralen Magnesiumsubstitution hinsichtlich einer Verbesserung von HbA1c, eine Verminderung des Nüchtern-Blutzuckers und eine Verbesserung der Insulinresistenz. Ebenso belegen zahlreiche Studien, dass ein ausgeglichener Magnesiumhaushalt das Risiko für die Entwicklung von diabetischen Folgeerkrankungen vermindern kann. So besteht eine negative Korrelation zwischen Magnesiumserumkonzentration und der Entwicklung von koronarer Herzerkrankung, diabetischer Retinopathie sowie Polyneuropathie, Nephropathie und Depression. So sollte z. B. bei Magnesiummangel Diabetikern eine orale Dosierung von 240 – 480 mg (10 – 20 mmol) Magnesium/d erfolgen.

Ebenso ist ein Magnesiummangel von großer pathogenetischer Bedeutung bei der Entstehung einer essentiellen Hypertonie. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass bei einem Teil der als essentiell klassifizierten Hypertoniker ein Magnesiummangel vorliegen kann. Sowohl bei manifester Hypertonie als auch bei Grenzwerthypertonie hat sich der positive Effekt einer Magnesiumsubstitutionsbehandlung sowohl auf den systolischen als auch auf den diastolischen Blutdruck als positiv erwiesen. Auch hier sind in den Empfehlungen 240 – 480 mg (10 – 20 mmol) Magnesium/d eine durchaus übliche Therapie. Bei Patienten mit einem schweren Magnesiummangelsyndrom kann jedoch im Einzelfall die Dosierung auch im Grammbereich liegen. Besonders bei Patienten mit Grenzwerthypertonie und Hypertonus Schweregrad I kann durch Umstellung der Lebensgewohnheiten (Life Style Modification) und entsprechender Magnesiumsupplementierung in vielen Fällen eine Normalisierung erhöhter Blutdruckwerte erzielt werden. Magnesiumintoxikationen kommen praktisch nicht vor. Ebenso ist eine Magnesiumsubstitution eine nebenwirkungsarme Therapieoption.

Zusammengefasst hat das oft vergessene Elektrolyt Magnesium einen großen Stellenwert bei der Behandlung von Diabetes mellitus und Hypertonie. Besonders bei der Kombination dieser beiden Erkrankungen sollte unbedingt auf einen intakten Magnesiumhaushalt geachtet werden.



**Prof. Dr. med. J. Schmidt**  
Facharzt für Pharmakologie  
Straußstraße 4  
01324 Dresden

## Besonderheiten von Magnesiumorotat in der Behandlung kardiovaskulärer Begleiterkrankungen des Diabetes mellitus

Prof. Dr. med. Joachim Schmidt

Epidemiologische Untersuchungen haben überzeugend gezeigt, dass Magnesiummangel zur Erhöhung des Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen führt. Das ist für Diabetiker mit ihrem durch kardiovaskuläre Begleiterkrankungen an sich schon erhöhten Risiko von besonderer Bedeutung. In Anbetracht der Tatsache, dass mehr als 75 % aller Diabetiker an Herz-Kreislauf-Erkrankungen sterben, sollte daher dieser leicht vermeidbare Risikofaktor in der Praxis größere Aufmerksamkeit finden.

Da in der Mehrzahl der Fälle der Magnesiummangel durch Optimierung der Ernährung allein nicht oder nur unzureichend behoben werden kann, sind zusätzlich Magnesiumsalze zur Substitution erforderlich. Dazu stehen verschiedene Salze des Magnesiums zur Verfügung. Überwiegend handelt es sich dabei

um Präparate mit pharmakodynamisch unwirksamen anorganischen oder organischen anionischen Komponenten. Eine klinisch relevante Besonderheit ist das Magnesiumorotat. Die Orotsäure, ein Vitaminoid, ist die biologische Vorstufe der Pyrimidinnukleotide, die für die Synthese von Ribonukleinsäure, die RNS-abhängige Proteinsynthese, die Bildung von Phospholipiden und den Energiestoffwechsel von essentieller Bedeutung sind. Der Umsatz von Pyrimidin ist vor allem im Herz bei nur geringer Konzentration sehr hoch. Dadurch kommt es besonders bei hypoxischen Schädigungen oder besonderen Leistungsanforderungen rasch zu Defiziten mit negativen Auswirkungen auf Kontraktilität, Ischämietoleranz und Herzrhythmus. Hinzu kommt der ischämisch bedingte Mg-Verlust.

Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Mehrbelastung oder ischämischer Schädigung des Herzens die Behandlung mit Orotsäure zur Verbesserung der kontraktile Eigenschaften des Herzmuskels und Erhöhung der Toleranz gegenüber ischämisch oder toxisch bedingten Schädigungen führt. Orotsäure führt zur Förderung zellulärer metabolischer Prozesse, Verbesserung der kardialen Anpassung an erhöhte Leistungsanforderungen und Verminderung zellulärer Magnesium-Verluste, da ATP ein wichtiger intrazellulärer Fixateur von Magnesium ist.

Magnesiumorotat vereint damit in sich die kardioprotektiven Eigenschaften von Magnesium und Orotsäure und führt zudem durch Verminderung des zellulären Magnesiumverlusts zur Optimierung der Magnesiumwirkung. Daraus leiten sich Besonderheiten der Wirkung ab, die auch in klinischen Studien bestätigt wurden. Vor allem bei Patienten mit Durchblutungsstörungen des Herzens, mit Herzrhythmusstörungen, mit Herzinsuffizienz oder bei der Anpassung an erhöhte Leistungsanforderungen kommen diese Effekte zum Tragen.

Klinische Studien belegen, dass diese Biofaktoren-Kombination die Widerstandskraft und Leistungsfähigkeit des gefährdeten und vorgeschädigten Herzen verbessert, Angina pectoris-Anfälle reduziert, den Herzrhythmus stabilisiert und zudem erhöhte Blutdruckwerte senkt.

Gleichzeitig weisen tierexperimentelle Untersuchungen auf eine protektive Wirkung von Magnesiumorotat gegenüber arteriosklerotischen Gefäßveränderungen. Die Wirksamkeit der Kombination war dabei der Wirkung der Einzelkomponenten Magnesium und Orotsäure überlegen.



**Prof. Dr. med. H. Stracke**  
Facharzt für Innere Medizin,  
Endokrinologie und Stoff-  
wechsel, Oberarzt/Stv.  
Direktor der Medizinischen  
Klinik und Poliklinik III  
Universitätsklinikum Gießen  
und Marburg GmbH  
Klinikstraße 33  
35392 Gießen

## Die Behandlung der diabetischen Neuropathie mit Biofaktoren

Prof. Dr. med. Hilmar Stracke

Die diabetische Polyneuropathie ist eine diabetesbedingte Folgeerkrankung, die bei ca. einem Drittel der Patienten mit Typ-2-Diabetes auftritt. Sie führt unter anderem zur Ausbildung des diabetischen Fußsyndroms, das neben einer oft erheblichen Einschränkung der Lebensqualität der Patienten die Ursache für einen großen Teil der diabetesbedingten Fußamputationen ist.

Die Therapie der diabetischen Polyneuropathie beruht auf drei Säulen: Erstens der Optimierung der Stoffwechseleinstellung, zweitens in einer pathogenetisch begründeten Therapie und drittens in der symptomatischen Behandlung. Zur pathogenetisch begründeten Therapie mit Biofaktoren gibt es eine Reihe von Ansätzen, von denen derzeit Benfotiamin und alpha-Liponsäure durch Studien belegt und für die praktische Anwendung verfügbar sind.

Benfotiamin ist ein lipidlösliches Thiamin (Vitamin B<sub>1</sub>)-Derivat mit signifikant höherer Bioverfügbarkeit als wasserlösliche Thiamin-Salze. Der wirksame Metabolit von Thiamin (Thiaindiphosphat – TDP bzw. Thiaminpyrophosphat – TPP) wird in den Zielzellen (z. B. in den peripheren Nervenzellen) gebildet und dient als Coenzym im Kohlenhydratstoffwechsel. Vor allem über die Beeinflussung der Transketolase wird die AGE-Produktion (AGE = Advanced Glycation Endproducts)

gehemmt und so das Ausmaß von Nerven- und Gefäßschädigungen reduziert. Die Wirksamkeit von Benfotiamin bei der diabetischen Polyneuropathie wurde in randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudien nachgewiesen, in denen ein Vorteil von Benfotiamin hinsichtlich der Nervenleitgeschwindigkeit, der Verbesserung klinischer Symptome und der Verbesserung des Neuropathy Symptom Score (NSS) gegenüber Placebo gezeigt wurde. Zusätzlich liegen mehrere offene Studien sowie Einzelfallberichte vor, die die Wirksamkeit von Benfotiamin bei der diabetischen Polyneuropathie bestätigen.

Alpha-Liponsäure ist Bestandteil des Pyruvatdehydrogenase-Komplexes, sodass eine enge Beziehung zu Thiamin, zum Glukosestoffwechsel und zum Energiehaushalt der Zellen besteht. Sowohl die antioxidativen Eigenschaften als auch die Optimierung der Energieversorgung von Nervenzellen erklären die in verschiedenen klinischen Studien nachgewiesene positive Wirkung von Alpha-Liponsäure bei der diabetischen Polyneuropathie. In mehreren Publikationen wurde die positive Wirkung einer intravenösen oder oralen Applikation von alpha-Liponsäure auf die Reduktion neuropathischer Symptome beschrieben, in einer weiteren Studie zeigte sich eine Verbesserung einiger neuropathischer Defizite, nicht jedoch der Nervenleitgeschwindigkeit.

Benfotiamin und alpha-Liponsäure ergänzen sich in ihren Wirkmechanismen, sodass durch eine Kombination dieser beiden Substanzen eine Optimierung der Wirksamkeit bei diabetischer Polyneuropathie zu erwarten ist. Beide Biofaktoren sind sehr gut verträglich. Klinische und experimentelle Studien mit Benfotiamin stellen aufgrund der positiven Beeinflussung von diabetischen Begleiterkrankungen einen Rundumschutz für Patienten mit Diabetes in Aussicht.



**Prof. Dr. med. B. L. Herrmann**  
Facharzt für Innere Medizin,  
Endokrinologe und Diabetologe  
Technologiezentrum Ruhr  
Universitätsstraße 142  
44799 Bochum

## Autonome Neuropathien und kardiovaskuläre Störungen beim Diabetiker

Prof. Dr. med. Burkhard L. Herrmann

Neuropathien lassen sich beim Diabetes mellitus in eine peripher-distale Polyneuropathie und in eine autonome Neuropathie einteilen. Hinsichtlich des klinischen Erscheinungsbildes untergliedert sich die autonome Neuropathie in eine symptomatische und eine subklinische Neuropathie. Zu den autonomen symptomatischen Neuropathien zählen die Gastroparese, die Gallenblasenentleerungsstörungen, die erektile Dysfunktion, die Charcot-Arthropathie als auch das gustatorische Schwitzen. Zu den subklinischen autonomen Neuropathien zählen die ösophageale Dysfunktion, die Reduktion kardiovaskulärer Reflexe („Frequenzstarre“), der abnorme Pupillenreflex und der häufig zu beobachtende gesteigerte periphere Flow.

Sog. AGE (advanced glycation endproducts) stehen im engen pathogenetischen Zusammenhang einer Neuropathie. Dies betrifft insbesondere auch die autonome Neuropathie. AGEs entstehen über eine Gykosilierung von Proteinen, einer dadurch entstehenden Schiff'sbase über ein Amadori-Produkt. Die Gruppe der advanced glycation endproducts (AGE) können den eigenen Rezeptor (RAGE) aktivieren. Dies findet bei der Entstehung autonomer Neuropathien im Nerven als auch direkt im Myokard statt. Die Aktivierung dieses Rezeptors führt über das Second-Messenger-System ROS zu einer Aktivierung des nukleären Faktor  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ). Diese wiederum stimulieren die Synthese von Immunmodulatoren wie Interleukin 6, MCP1 und VCAM. Darüber hinaus werden vermehrt Rezeptoren für AGE (RAGE) gebildet. Somit entsteht ein Circulus vitiosus mit zunehmender und überschießender NF- $\kappa\text{B}$ -Bildung).

Die Akkumulation der AGEs, in diesem Fall der CML (N-carboxy methyl lysine), welche immunhistochemisch in der Haut, der Lunge, des Herzens, der Nieren, des Intestinums und der Zwischenwirbelscheiben als auch der Arterienwand dargestellt werden konnten.

Die verminderte Transketolaseaktivität steht in ursächlichen Zusammenhang mit einer vermehrten AGE-Produktion und damit einer Förderung des Transkriptionsfaktors NF $\kappa$ -B. Thiamin und insbesondere das fettlösliche pharmakologische Benfotiamin können die Transketolaseaktivität erhöhen und somit die Zellen vor der Schädigung und Akkumulation von AGEs schützen. Dies erfolgt zudem über die Hemmung der membranären Proteinkinase C. Diabetiker haben nicht zuletzt wegen der vermehrten renalen Ausscheidung eine verminderte Thiaminkonzentration. Da der Thiaminbedarf nur durch große Nahrungsmengen substituiert werden könnte, ist das besser resorbierbare und Thiaminase-resistente Benfotiamin (Vitamin B1-Derivat) geeigneter, diesen Mangel zu substituieren.

Benfotiamin hat neben zahlreichen Publikationen zur Wirksamkeit bei der Polyneuropathie auch in den letzten Jahren zunehmend Aufmerksamkeit bei der autonomen Neuropathie gewonnen. So führte eine 2-monatige Therapie mit 300 – 600 mg Benfotiamin zu einer Verbesserung der Gallenblasenkontraktion als auch der Gastroparese. 2010 konnte in einer gut publizierten Arbeit anhand von diabetischen Ratten der Effekt von Benfotiamin auf die linksventrikuläre Funktion durch Erhöhung der Transketolaseaktivität nachgewiesen werden.

## IMPRESSUM

Wissenschaftlicher Beirat:

Ehrenamtlich im wiss. Beirat tätig sind: Prof. Dr. med. Hans Georg Classen (Vorsitzender), Apotheker  
Uwe Gröber, Prof. Dr. Dr. med. Dieter Loew, Prof. Dr. med. Joachim Schmidt, Prof. Dr. med. Hilmar Stracke

Kontakt-Adresse:

Gesellschaft für Biofaktoren e.V.

Postfach 40 03 20

70403 Stuttgart

Fax: 0711 5406475

E-Mail: [info@gf-biofaktoren.de](mailto:info@gf-biofaktoren.de)

Internet: [www.gf-biofaktoren.de](http://www.gf-biofaktoren.de)

Korrespondenz-Adresse für die Presse:

Büro für Öffentlichkeitsarbeit

Kerstin Imbery-Will

Waldweg 42A

21227 Bendestorf

E-Mail: [imbery-will@t-online.de](mailto:imbery-will@t-online.de)