

## FACHINFORMATION



# ARZNEI-ERGÄNZUNGSSTOFFE (AEGS®)

## 1. EINLEITUNG

Weltweit ist jährlich ein steigender Bedarf an Arzneimitteln zu verzeichnen. Aufgrund zunehmender Multimorbidität in unserer alternden Gesellschaft nehmen immer mehr Menschen häufig verschiedene Medikamente täglich ein. Durch diese Polypharmakotherapie steigt das Risiko für Neben- und Wechselwirkungen mit jedem zusätzlich eingenommenen Medikament exponentiell an <sup>[1]</sup>. Die gewünschte pharmakologische Wirkung der Arzneimittel kann durch Wechselwirkungen mit anderen verstärkt, abgeschwächt oder aufgehoben werden. Außerdem können Nahrungsbestandteile die Wirkung beeinflussen.

Nach der Gesundheitsberichterstattung des Bundes wurden im Jahr 2013 in Deutschland 645 Mio. Fertigarzneimittel allein zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet. Die meisten Verordnungen erfolgten dabei für Blutdrucksenker, häufig sog. ACE-Hemmer.

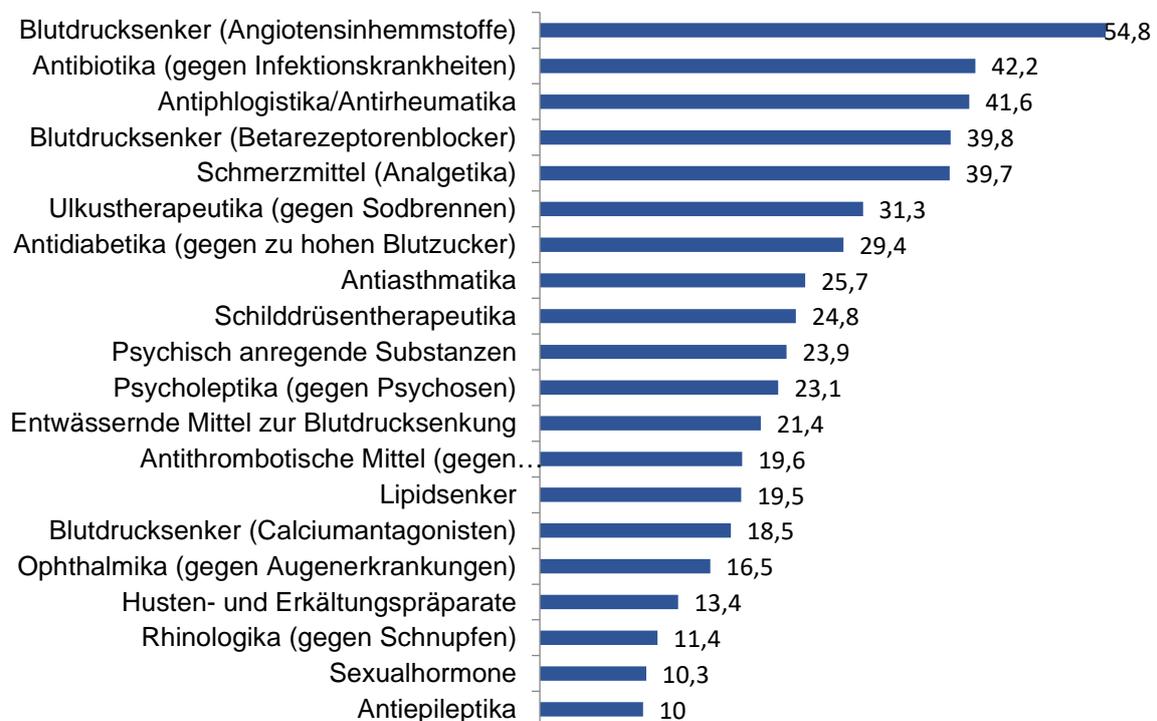


Abb. 1: Verordnete Arzneimittel in Mio. zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (2013) <sup>[2]</sup>.

Arzneimittel nutzen in der Regel die gleichen Transport- und Stoffwechselwege wie Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente und Coenzym Q10. Auf diese Weise können bestimmte Erkrankungen Störungen in der Mikronährstoffversorgung und Nebenwirkungen hervorrufen. So unterdrücken einige Arzneistoffe (z.B. *Omeprazol*) die Bildung von Magensäure, indem sie die Belegzellen des Magens hemmen. Dies hat zur Folge, dass die Aufnahme von Vitamin B12 vermindert ist, da der niedrige pH-Wert der Magensäure für die Bioverfügbarkeit von Vitamin B12 unverzichtbar ist. Es kann letztendlich zu einem Vitamin B12-Mangel kommen. Neben Anämie kann eine Unterversorgung mit dem Vitamin zu neurologischen Symptomen wie verminderter kognitiver Leistungsfähigkeit, Demenz und Neuropathien führen <sup>[3]</sup>. Eine saure Umgebung im Magen ist zudem auch Voraussetzung für die Bioverfügbarkeit weiterer Mikronährstoffe aus der Nahrung <sup>[4]</sup>.

Die Wirkung von Arzneistoffen auf körpereigene Enzymsysteme kann weitere, oft unerwünschte Wirkungen, mit sich bringen.

Im Jahr 2013 wurden in Deutschland beispielsweise fast 20 Mio. Lipidsenker (meist sog. *Statine*) allein zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet. Statine sind Arzneistoffe, die im Körper das Enzym HMG-CoA-Reduktase inhibieren. HMG-CoA ist eine Vorstufe der menschlichen Cholesterinsynthese, Statine wirken deshalb cholesterinsenkend. Daneben ist HMG-CoA aber auch die Vorstufe verschiedener Biomoleküle, u.a. für die Biosynthese des Coenzym Q10, das als Elektronen- und Protonen-Überträger zwischen Atmungskettenkomplexen sowie als Antioxidans essentielle Funktionen im Stoffwechsel erfüllt <sup>[5,6]</sup>. Zusätzlich führen Statine zu einer Abnahme von Selenoproteinen, die im Körper Schutz- und Abwehrfunktionen erfüllen <sup>[7]</sup>. Nach einer Studie mit 7.924 Patienten treten bei Einnahme von Statinen Symptome wie Myalgie (Muskelschmerzen) mit einer Häufigkeit von mehr als 10 Prozent auf <sup>[8]</sup>. Neben Myopathie (Muskelschwäche) kann auch Rhabdomyolyse (Auflösen der quergestreiften Muskulatur) als Folge einer Statin Therapie auftreten <sup>[9]</sup>. Klinische Studien belegen, dass eine begleitende Nahrungsergänzung mit Ubiquinol/-on entsprechende Nebenwirkungen abmildern bzw. verhindern kann <sup>[10,11]</sup>.

Die Wechselwirkungen von Medikamenten mit dem Stoffwechsel verschiedenster Mikronährstoffe zeigen die Notwendigkeit einer therapiebegleitenden Nahrungsergänzung auf. Darüber hinaus kann der Einsatz von Mikronährstoffen das Wirkprofil verschiedener Arzneimittel günstig beeinflussen.

## 2. STATINE: AEGS® STAT COMP

Aufgrund eines erhöhten Herz- bzw. Schlaganfallrisikos werden bei erhöhten Cholesterinwerten meist Lipidsenker, häufig sog. Statine, verordnet. Der weltweite Markt für diese Arzneimittel bewegt sich im Bereich von 35 Milliarden US-\$<sup>[12]</sup>, auch in Deutschland steigt die Anzahl der Verordnungen seit den 90er Jahren kontinuierlich an:

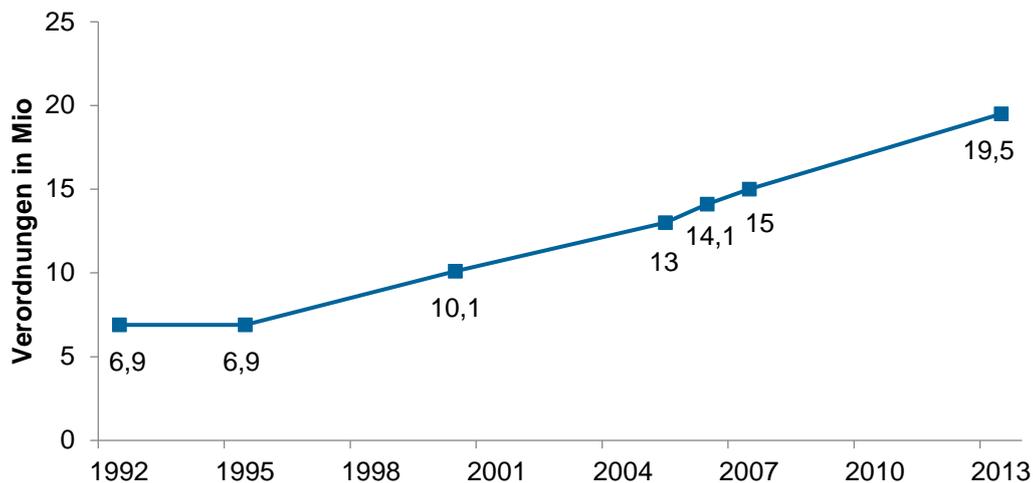


Abb. 2: Anzahl Verordnungen von Lipidsenkern zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen (1992-2013)<sup>[13]</sup>.

Die cholesterinsenkende Wirkung der Statine beruht auf der Hemmung des Enzyms HMG-CoA-Reduktase, das die Synthese von Mevalonsäure, einem Zwischenschritt der Cholesterinsynthese, aus Acetyl-CoA katalysiert. Die HMG-CoA-Reduktase ist ein Membranprotein am endoplasmatischen Retikulum, das die Reduktion von HMG-CoA zu Mevalonat katalysiert. Die Mevalonsäure stellt jedoch außerdem einen notwendigen Zwischenschritt der Coenzym Q10-Synthese dar, so dass eine Therapie mit Statinen mit einer Störung des endogenen Coenzym Q10 - Haushalts assoziiert ist.

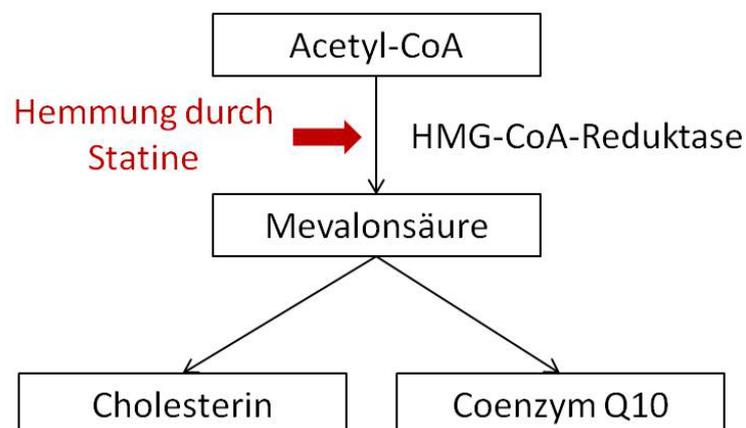


Abb. 3: Hemmung der Mevalonsäure Synthese durch Statine

In jeder menschlichen Zelle wird die Energie aus der Nahrung in körpereigene Energie (Adenosintriphosphat: ATP) umgewandelt. Coenzym Q10 ist hierbei zwischen dem Komplex I bzw. Komplex II und dem Komplex III ein essentieller Elektronen- und Protonen-Überträger der Atmungskette, in der über 95 % der gesamten Körperenergie erzeugt wird. Die Organe mit dem größten Energiebedarf, wie Herz, Lunge, Gehirn, Augen und Leber, weisen deshalb auch die höchsten Q10-Konzentrationen auf. Daneben ist Coenzym Q10 ein wichtiges Antioxidans, das vor allem Membranstrukturen vor schädlichen Radikalen schützt.

Statine können weiterhin die Biosynthese verschiedener selenhaltiger Proteine, wie z.B. das Enzym Glutathionperoxidase, das im Körper aggressive Peroxide reduziert, stören <sup>[14]</sup>.

Als Nebenwirkungen einer Statin Therapie werden vor allem Störungen der Skelettmuskulatur wie Myalgie (Muskelschmerzen), Myopathie (Muskelschwäche) sowie Rhabdomyolyse (Auflösen der quergestreiften Muskulatur) beschrieben <sup>[9]</sup>.

Das Medikament Cerivastatin (Lipobay<sup>®</sup>, Bayer) wurde im August 2001 weltweit vom Markt genommen, nachdem zahlreiche Todesfälle in Verbindung mit seiner Einnahme bekannt wurden. In Kombination mit weiteren Lipidsenkern kam es dabei zu einer Schädigung von Muskelgewebe (Rhabdomyolyse) und dadurch zu Nierenversagen <sup>[15]</sup>.

Vitamin D3 wird mit Hilfe des Sonnenlichts in der Haut aus 7-Dehydrocholesterol, einer Cholesterinverbindung, gebildet. Aufgrund der Lebensweise ist die Vitamin D-Versorgung bei vielen Menschen nicht optimal. Verschiedene Studien zeigen, dass ein Vitamin D-Mangel das Risiko muskulärer Symptome bei einer Statin Therapie erhöht <sup>[16,17]</sup>.

Als weitere Nebenwirkungen der Statine werden Müdigkeit <sup>[18]</sup>, Nervensymptome <sup>[19,20]</sup>, Nierenschädigungen <sup>[21]</sup> sowie ein erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus <sup>[22]</sup> berichtet. Eine Publikation aus dem Jahr 2014 bringt die breite Verordnung von Statinen mit einem plötzlichen Anstieg der Diagnose von Diabetes mellitus in den USA in Verbindung:

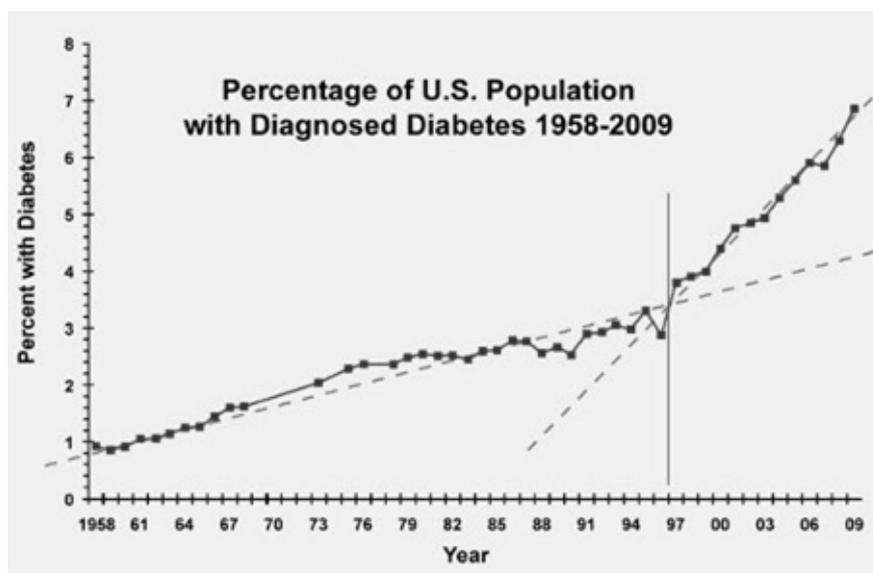


Abb. 4: Anstieg der Häufigkeit von Diabetes in den USA <sup>[23]</sup>.

Als Mechanismus für die höhere Diabetesprävalenz unter Statin Einnahme wird ein niedriger Coenzym Q10 - Spiegel diskutiert <sup>[24]</sup>. Eine Nahrungsergänzung mit täglich 30 - 200 mg Q10 führt Studien zufolge zumindest zu einer deutlichen Verringerung von Muskelschmerzen, ohne dass dabei negative Wirkungen auftreten <sup>[25]</sup>. Eine Verringerung muskulärer Symptome bewirkt zudem zu einer höheren Compliance. Eine Studie aus dem Jahr 2014 berichtet von einer effektiven Verringerung der beschriebenen Nebenwirkungen durch die Einnahme von 50 mg Q10, zweimal täglich:

*„Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass eine Coenzym-Q10-Supplementierung (50 mg zweimal täglich) statinbedingte leichte bis mittelschwere muskuläre Symptome wirksam reduzierte, was zu einer geringeren Beeinträchtigung statinbezogener muskulärer Symptome durch tägliche Aktivitäten führt “ <sup>[10]</sup>.*

Nicotinsäure (Vitamin B3) hat einen günstigen Einfluss auf die Blutfettwerte, weshalb der Einsatz häufig in Kombination mit Statinen erfolgt <sup>[26,27]</sup>. Nicotinsäure kann in hoher Dosierung zu einem hautgefäßerweiternden Effekt (Flush) führen:

*„Nicotinsäure kann in Dosen über 30 mg gefäßerweiternde Wirkungen auslösen. Ab Dosen von ca. 30 mg bis 50 mg Nicotinsäure (bei 5 % bzw. 50 % der Personen bei Dosen von 50 mg bzw. 100 mg Nicotinsäure) ist mit einer Flush-Symptomatik (Hautrötung an Gesicht, Nacken und Arme sowie sonstigen Körperarealen, Pruritus, Hitzegefühl, Urticaria) zu rechnen...“ <sup>[28]</sup>.*

Als Nicotinamid erfüllt der Mikronährstoff alle essentiellen Funktionen des Vitamins und beugt einem Vitamin B3-Mangel vor. Auch bei hoher Dosierung tritt die Flushproblematik bei der amidierten Form nicht auf <sup>[29]</sup>.

Da die Einnahme von Statinen den Stoffwechsel verschiedener Mikronährstoffe im Körper ungünstig beeinflusst, sollte nach Uwe Gröber <sup>[30]</sup> eine therapiebegleitende Nahrungsergänzung erfolgen. Unser Produkt **AEGS® Stat comp** enthält entsprechend folgende Zusammensetzung:

Mikronährstoff	Menge
Coenzym Q10 (Ubiquinon)	100 mg
Vitamin B3 (Nicotinamid)	100 mg
Selen	100 µg
Vitamin D3	50 µg (2000 I.E.)

### 3. ORALE KONTRAZEPTIVA: AEGS® KON COMP

Die Entwicklung der hormonalen Empfängnisverhütung markiert eine revolutionäre Veränderung, die das Leben von Frauen und Familien weltweit verbessert hat. In der entwickelten Welt gehören orale Kontrazeptiva zu den meist verordneten Arzneimitteln.

Mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva sind jedoch auch unerwünschte Wirkungen wie Blutungen, Kopfschmerzen, Verdauungsstörungen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, Brustspannen, Flüssigkeitseinlagerung, Gewichtszunahme, Stimmungsschwankungen und ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Erkrankungen wie beispielsweise Herzinfarkt, Schlaganfall, Venenthrombose und Lungenembolie assoziiert.

Die Einnahme oraler Kontrazeptiva hat vielfältige Auswirkungen auf den Organismus und den Stoffwechsel verschiedener Mikronährstoffe. In der wissenschaftlichen Literatur wird z.B. eine erhöhte oxidative Belastung sowie eine verminderte Aufnahme bestimmter Nährstoffe und eine erhöhte Verstoffwechslung diskutiert.

Folsäure ist als Vorstufe des Coenzyms Tetrahydrofolsäure (THF) essentieller Lieferant von Methyl- (CH<sub>3</sub>-), Methylen- (CH<sub>2</sub>=) und Formyl-Gruppen (HCO-) im Stoffwechsel, z.B. bei der Methylierung von Homocystein zu Methionin. THF ist daneben notwendig für die Synthese von Purinbasen und von desoxyThymidinmonophosphat (dTMP), welche für die DNS-Replikation notwendig sind. Insbesondere in der Schwangerschaft sowie für den Stoffwechsel sich häufig teilender Zellen (z. B. im Knochenmark) ist eine ausreichende Folsäureversorgung wichtig. Ein Mangel an Folsäure kann zu reduzierter DNS-Synthese und verminderter Zellteilung führen, was sich z.B. in Form von Anämien zeigen kann. Eine unzureichende Folsäureversorgung während der frühen Embryogenese kann die Entstehung von Neuralrohrdefekten begünstigen [32,33].

Eine unzureichende Versorgung mit Folsäure, Vitamin B12 und / oder Vitamin B6 ist zudem mit einem Anstieg der Homocysteinwerte assoziiert, was zu verminderter kognitiver Leistungsfähigkeit und Neuropathien führen kann [3]. Verschiedene Studien weisen auf verminderte Folsäure- und Vitamin B12-Spiegel in Verbindung mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva hin [34-38]. Als Mechanismus wird dabei u.a. eine verminderte Aufnahme von Folaten, erhöhte Ausscheidung über den Urin sowie eine erhöhte Verstoffwechslung derselben diskutiert [38].

Im Fall von Vitamin B12 besteht ein Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und einer geringeren Bindungskapazität des Vitamins im Serum. Daneben wurde auch eine geringere Konzentration von Transcobalamin I bei der Einnahme oraler

Kontrazeptiva nachgewiesen. Das Glycoprotein schützt das Vitamin vor der Zerstörung im Magen, und ein Mangel könnte für die niedrigen Blutspiegel von Vitamin B12 verantwortlich sein <sup>[39,40]</sup>.

Im Körper ist Vitamin B6 eine Voraussetzung für die Umwandlung von Tryptophan in das sog. Glückshormon Serotonin <sup>[41,42]</sup>. Mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva sind verringerte Spiegel des Vitamins assoziiert. Aus Untersuchungen geht hervor, dass es auch bei der Verwendung der sog. Minipille zu einem Vitamin B6-Defizit kommen kann <sup>[43]</sup>.

Das wasserlösliche Vitamin B2 (Riboflavin) ist an verschiedenen Stoffwechselfvorgängen beteiligt (z.B. Atmungsketten Komplex II). Es ist notwendig für die Energieproduktion sowie für eine normale Zellfunktion. Riboflavin trägt zu einer normalen Funktion des Nervensystems bei. In Studien wurde beobachtet, dass ein Riboflavinmangel bei Frauen im gebärfähigen Alter häufig vorkommt und dass dieser Mangel durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva verstärkt wird <sup>[44-46]</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass hohe Dosen Riboflavin bei Migränepatienten zu einem deutlichen Rückgang der Frequenz, Dauer und Intensität von Kopfschmerzen führen können <sup>[47,48]</sup>. Da Kopfschmerzen eine der häufigsten hormonellen Nebenwirkungen oraler Kontrazeptiva darstellen, ist eine ergänzende Supplementierung mit Riboflavin sehr sinnvoll.

Neben ihrer Wirkung als Antioxidans (Radikalfänger) hat die wasserlösliche Ascorbinsäure (Vitamin C) essentielle Funktionen beim Aufbau von körpereigenem Kollagen und weiteren Proteinen. Zusammen mit Niacin und Vitamin B6 ist Vitamin C an der Produktion von L-Carnitin beteiligt, das für die Fettverbrennung in der Muskulatur benötigt wird. Daneben ist Vitamin C ein wichtiger Cofaktor bei der Amidierung, bei der Hydroxylierung von Steroiden und beim Aufbau von Aminosäuren. Vitamin C wird oft mit der körpereigenen Abwehr in Verbindung gebracht. Dies wird unter anderem durch einen Schutz der Phagozytenmembran vor oxidativer Selbstzerstörung erklärt <sup>[49,50]</sup>.

Während der Einnahme hormonaler Empfängnisverhütungsmittel konnten deutlich erhöhte Malondialdehyd-Werte (ein Marker für oxidativen Stress) in Verbindung mit verminderter Aktivität der Enzyme Glutathionperoxidase und Glutathion-Reduktase nachgewiesen werden. Die Enzyme haben im Körper eine Schlüsselrolle bei der Beseitigung schädlicher Sauerstoffradikale und beim Schutz der Zellen gegen oxidativen Stress. Die zusätzliche Einnahme von Vitamin C und E führte zu einer deutlichen Erhöhung der Enzymaktivität sowie zu einer Erniedrigung der Malondialdehyd-Werte <sup>[51]</sup>. Der tägliche Bedarf von Vitamin C wird mit etwa 100 mg angegeben <sup>[52]</sup>.

Unter dem Namen Vitamin E wird eine Gruppe von lipidlöslichen Verbindungen mit antioxidativen Eigenschaften, sog. Tocopherole, zusammengefasst. Es handelt sich um

Antioxidantien, die in der Lage sind, mehrfach ungesättigte Fettsäuren in Membranlipiden, Lipoproteinen und Depotfett vor einer Zerstörung durch Oxidation (Lipidperoxidation) zu schützen. Vitamin E wirkt als Radikalfänger, indem es selbst zu einem reaktionsträgen Radikal wird. Das Tocopherol-Radikal wird dann mit Hilfe von Vitamin C unter Bildung eines Ascorbatradikals reduziert und dabei regeneriert. Das Ascorbatradikal wird mit Hilfe des Tripeptids Glutathion (GSH) regeneriert. In Verbindung mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva wird von geminderten Vitamin E-Spiegeln berichtet <sup>[53,54]</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass eine Nahrungsergänzung mit 10 mg  $\alpha$ -Tocopherol täglich den Status wieder normalisieren kann <sup>[54]</sup>. Auch das mit der Einnahme hormonaler Präparate zur Empfängnisverhütung assoziierte erhöhte Risiko für thromboembolische Erkrankungen wird auf eine erhöhte Thrombozytenaggregation durch einen verminderten Vitamin E Gehalt in den Blutplättchen-zurückgeführt <sup>[55]</sup>.

Neben seiner Schlüsselfunktion bei der mitochondrialen Energiegewinnung (ATP-Synthese) stellt Coenzym Q10 ein wichtiges, lipophiles Antioxidans dar. Es schützt die empfindlichen Membranstrukturen der Mitochondrien (Zellkraftwerke) vor schädlichen Radikalen, da diese bei der oxidativen Energieerzeugung in großen Mengen freigesetzt werden. Die Einnahme hormonaler Kontrazeptiva ist mit einem Absinken der Coenzym Q10 - Plasmakonzentration assoziiert <sup>[53,56]</sup>.

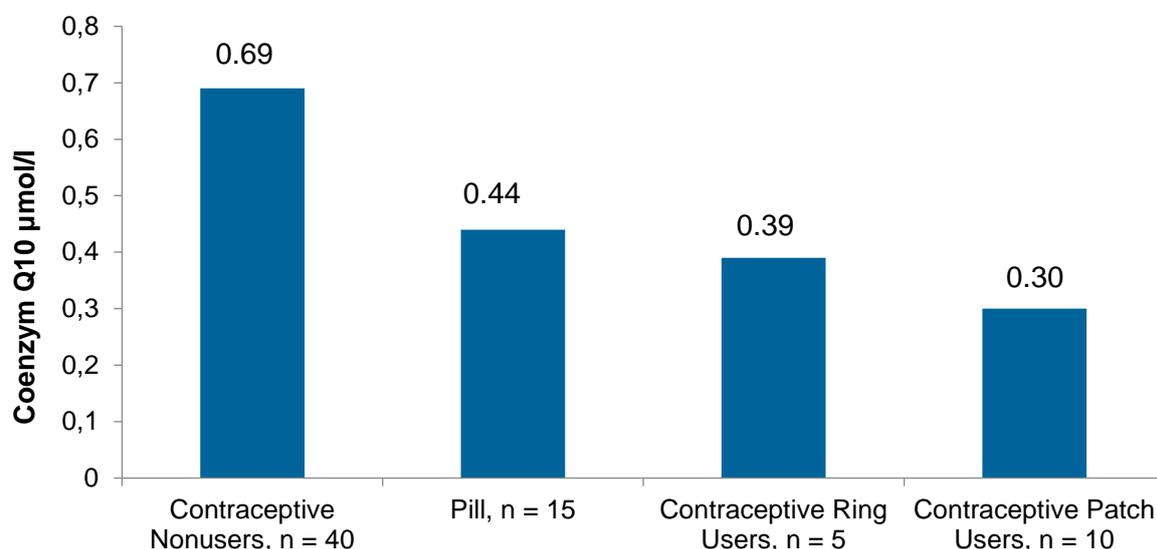


Abb. 5: Coenzym Q10-Status bei der Verwendung hormonaler Kontrazeptiva <sup>[53]</sup>.

Das sog. Endothel bildet die innerste Schicht von Lymph- und Blutgefäßen. Es ist in eine Vielzahl physiologischer Prozesse, wie der Regulation des Stoffaustausches zwischen Blut und Gewebe eingebunden und beeinflusst zudem die Fließfähigkeit des Bluts durch die Steuerung von Gerinnungsprozessen. In einer Meta-Analyse randomisierter kontrollierter

Studien zeigten Gao et al. eine deutliche Verbesserung der Funktion der Endothelzellen durch eine Nahrungsergänzung mit Coenzym Q10 [57]. Durch das erhöhte Risiko thromboembolischer Erkrankungen, das mit der Einnahme entsprechender hormonaler Präparate einhergeht, sollte besonders hier eine zusätzliche Nahrungsergänzung mit Coenzym Q10 erfolgen.

Bereits im Jahr 1968 wurde gezeigt, dass die Einnahme oraler Kontrazeptiva zu einem erniedrigten Zink-Plasmastatus führen kann (69 µg/dl im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 96 µg/dl) [58]. Spätere Studien bestätigten diese Werte [59,60]. Neben dem geringeren Zink-Status wird auch von einem Einfluss auf den Selen-Status berichtet [61].

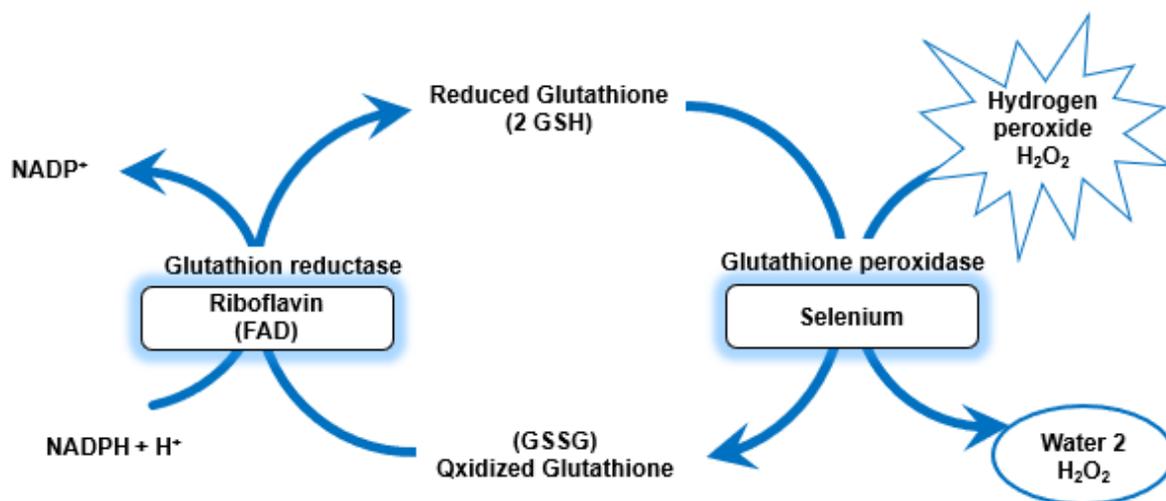


Abbildung 6: Das selenabhängige Enzym Glutathionperoxidase vermag schädliche Peroxide zu reduzieren ("The Glutathione Oxidation Reduction (Redox) Cycle") [62].

Selen ist ein wichtiger Faktor in Enzymen mit antioxidativer Wirkung. Das Enzym Glutathionperoxidase ist ein sog. Selenoenzym. Es katalysiert die Reduktion von Wasserstoffperoxid zu Wasser, wobei das Tripeptid Glutathion oxidiert wird. Das Antioxidans Glutathion kann seinerseits durch das Vitamin B2-abhängige Enzym Glutathion Reduktase regeneriert werden. Das Spurenelement Selen spielt als essentieller Nährstoff eine wichtige Rolle in den antioxidativen Schutzsystemen des Körpers. Ein Defizit kann das Risiko für Krebs und Herz- Kreislauferkrankungen erhöhen [63,64]. Verschiedene Studien weisen auf erniedrigte Selenspiegel in Verbindung mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva hin [65,66]. Eine ausreichende Selenversorgung könnte im Hinblick auf eine mögliche vorbeugende Rolle des Mikronährstoffs vor allem bei der Entstehung von Brustkrebs von Bedeutung sein [67,68].

*"Magnesium ist das zweithäufigste Kation der intrazellulären Flüssigkeiten. Es ist essentiell für die Aktivität vieler Enzymsysteme und spielt eine wichtige Rolle in Bezug*

*auf die neurochemische Übertragung und Muskeleerregbarkeit. Defizite werden von verschiedenen strukturellen und funktionellen Störungen begleitet. "[<sup>69]</sup>*

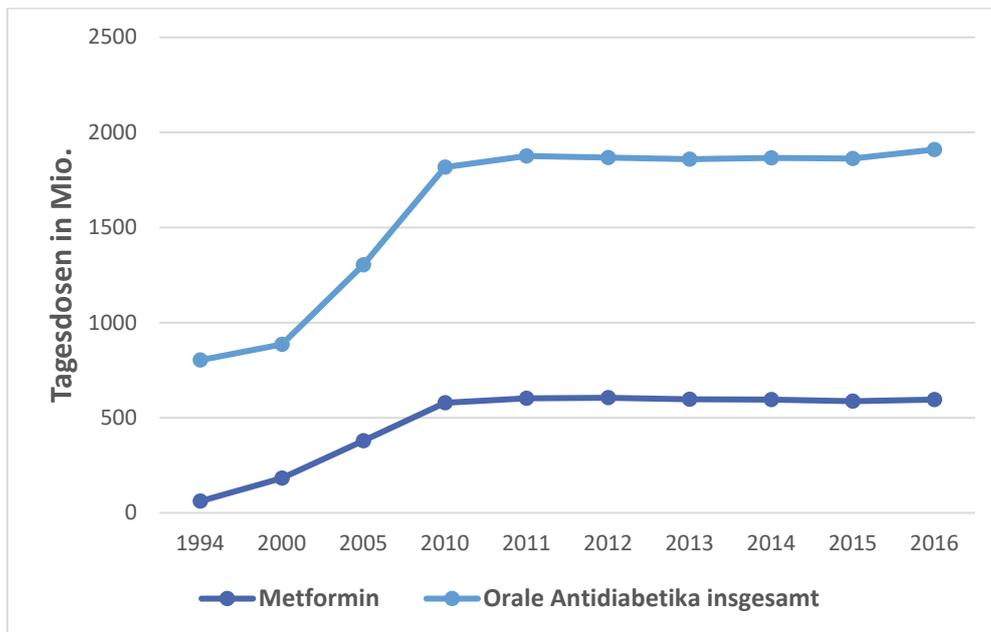
Mehr als 300 Enzyme benötigen für ihre Funktion Magnesiumionen. Als Mineralstoff hat Magnesium essentielle Funktionen bei der Synthese und Transport von ATP, des Hauptenergieträgers in den Zellen. Ein Magnesiummangel kann zu Ruhelosigkeit, Nervosität, Reizbarkeit, Konzentrationsmangel, Müdigkeit, allgemeinem Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Herzrhythmusstörungen und Muskelkrämpfen führen [<sup>70]</sup>. Wiederholt konnte gezeigt werden, dass die Einnahme oraler Kontrazeptiva mit einem Absinken der Magnesium-Plasmakonzentration assoziiert ist [<sup>60,66]</sup>. Niedrige Magnesiumspiegel könnten ursächlich für das erhöhte Risiko thromboembolischer Erkrankungen in Verbindung mit der hormonalen Empfängnisverhütung sein [<sup>71]</sup>.

Unser Produkt **AEGS® Kon comp** enthält entsprechend nach Uwe Gröber folgende Zusammensetzung:

<b>Mikronährstoff</b>	<b>Menge</b>
Magnesium	200 mg
Vitamin C	200 mg
Vitamin B2	100 mg
Vitamin E	60 mg
Ubiquinon Q10	50 mg
Vitamin B6	10 mg
Zink	10 mg
Folsäure	400 µg
Biotin	100 µg
Selen	100 µg
Vitamin B12	50 µg

#### 4. ANTIDIABETIKA (METFORMIN): AEGS® MET COMP

Das Biguanid *Metformin* macht etwa die Hälfte der Verordnungen oraler Antidiabetika aus. Im Jahr 2013 wurden 600 Mio. Tagesdosen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet:



Grafik 7: Orale Antidiabetika, Tagesdosen, Verordnungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen (1994 – 2016) <sup>[13]</sup>.

Durch eine Reduzierung der Glucose Freisetzung aus der Leber, vermag Metformin eine Hyperglykämie zu lindern. Deshalb wird es besonders für die Behandlung von Diabetes mellitus Typ II eingesetzt. Die Wirkung kann mit der Hemmung des mitochondrialen Atmungskettenkomplexes I in den Hepatozyten erklärt werden, die zu einer Verminderung der mitochondrialen ATP-Synthese führt. Auf diese Weise wird der zelluläre Energiestoffwechsel von der oxidativen Phosphorylierung in Richtung der weniger effizienten anaeroben Glycolyse verschoben, wobei Laktat anfällt. Es kommt zu einem gesteigerten Glucose Verbrauch sowie zu einer Akkumulation von Laktat im Körper <sup>[88,89]</sup>.

Biguanide können bei Multisystemerkrankungen teilweise schweren Nebenwirkungen führen. Häufig kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden wie Durchfall, Übelkeit und Erbrechen. Durch die Laktatakkumulation kann es zudem zu Laktatazidosen mit tödlichem Nierenversagen kommen. Verwandte Wirkstoffe wie Phenformin und Buformin wurden deshalb bereits in den 70er Jahren vom Markt genommen.

Coenzym Q10 vermag, durch seine antioxidativen Eigenschaften, die Mitochondrien vor dem schädlichen Einfluss freier Radikale zu schützen. Im Tierversuch schützt es die Nieren vor diabetischer Nephropathie <sup>[90]</sup> sowie vor der nephrotoxischen Wirkung des Cyclosporins <sup>[91,92]</sup>.

Beim Menschen liegen Studien vor, die seine protektiven Eigenschaften bei Empfängern von Nierentransplantaten (Entzündungsmarker↓) <sup>[93]</sup> sowie gegen nierentoxische Kontrastmittel <sup>[94]</sup> bestätigen. Bei Patienten mit Typ 2-Diabetes hat Ubiquinol/-on einen günstigen Einfluss auf den Blutzuckerspiegel, den Blutdruck sowie auf die Funktion der Endothelzellen <sup>[95, 96]</sup>.

Studien zeigen zudem, dass Metformin zu einer Vitamin B12-Depletion führen kann. Das Absinken der Plasmaspiegel ist dabei mit der Einnahmedauer assoziiert <sup>[97]</sup>. Daneben wurden im Zusammenhang mit der Einnahme verringerte Folsäurewerte nachgewiesen <sup>[98]</sup>.

Metformin induziert eine Störung der Resorption von Vitamin B12, indem es die intestinale Verfügbarkeit der zur Absorption des Vitamins notwendigen freien Calciumionen herabsetzt und die Calcium-abhängige Rezeptor-vermittelte Endozytose des Intrinsic-Factor-Vitamin B12-Komplexes im terminalen Ileum antagonisiert. Als Folge kann sich ein Vitamin B12-Mangel manifestieren. Symptome können Beeinträchtigungen der geistigen Leistungsfähigkeit, depressive Verstimmungen, Demenz und neurologische Störungen (z.B. Neuropathien) sein. Unter der Therapie mit dem Biguanid Metformin sollte deshalb regelmäßig Vitamin B12 zusammen mit Folsäure und Vitamin B6 supplementiert werden <sup>[72]</sup>.

Im Vergleich zu gesunden Personen weisen Diabetiker signifikant reduzierte Vitamin C-Spiegel im Plasma sowie intrazellulär auf. Vitamin C stellt für den Diabetiker eines der wichtigsten antioxidativ wirksamen und endothelprotektiven Vitamine dar <sup>[72]</sup>. Zudem kann sich eine Nahrungsergänzung mit Vitamin C bei Typ 2-Diabetikern günstig auf den Glucose Stoffwechsel auswirken <sup>[99]</sup>.

Vitamin D3 regt die Insulinproduktion an. Die Inselzellen der Bauchspeicheldrüse sind für eine normale Insulinausschüttung auf Vitamin D3 angewiesen. Vitamin D3 hat auch einen positiven Einfluss auf die Glukoseaufnahme in die Zelle. Eine Supplementierung mit Vitamin D hat weiterhin positive Effekte auf kardiovaskuläre Risiken <sup>[100]</sup>.

Unser Produkt **AEGS® Met comp** enthält entsprechend folgende Zusammensetzung:

<b>Mikronährstoff</b>	<b>Menge</b>
Vitamin C	100 mg
Coenzym Q10 (Ubiquinon)	100 mg
Vitamin B2	20 mg
Vitamin B6	10 mg
Vitamin B12	50 µg
Biotin	500 µg
Folsäure	400 µg
Vitamin D	50 µg (2000 I.E.)

## 5. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Siegmund-Schultze N. Polypharmakotherapie im Alter: Weniger Medikamente sind oft mehr. Dtsch Arztebl 2012; 109(9): A-418 / B-360 / C-356
- [2] Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Quelle: [https://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=3&p\\_aid=48190760&nummer=613&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=39365391](https://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=48190760&nummer=613&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=39365391), abgerufen am 23.02.2015
- [3] De Jager CA. Critical levels of brain atrophy associated with homocysteine and cognitive decline. Neurobiology of Aging 35 (2014) 35-39
- [4] Heidelbaugh Joel J. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. Ther Adv Drug Saf. (2013) 4(3) 125–133
- [5] Mortensen SA, Leth A, Agner E, Rohde M. Dose-related decrease of serum coenzyme Q10 during treatment with HMG-CoA reductase Inhibitors. Mol Aspects Med 1997; 18: 187-93
- [6] Deichmann R, Lavie C, Andrews S. Coenzyme Q10 and Statin-Induced Mitochondrial Dysfunction. Ochsner J. 2010 Spring;10(1):16-21
- [7] Bruckert E. et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. Cardiovasc Drugs Ther. 2005 Dec;19(6):403-14.
- [8] Moßhammer D1, Schaeffeler E, Schwab M, Mörike K. Mechanisms and assessment of statin-related muscular adverse effects. Br J Clin Pharmacol. 2014 Sep;78(3):454-66
- [9] Antons KA et al. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. Am J Med. 2006 May;119(5):400-9.
- [10] Skarlovnik A. Coenzyme Q10 Supplementation Decreases Statin-Related Mild-to-Moderate Muscle Symptoms: A Randomized Clinical Study, Med Sci Monit, 2014; 20: 2183-2188
- [11] Zlatohlavek L et al. The effect of coenzyme Q10 in statin myopathy. Neuro Endocrinol Lett. 2012;33 Suppl 2:98-101.
- [12] IMS Institute for Healthcare Informatics; The Global Use of Medicines: Outlook Through 2015 May 2011, [http://www.imshealth.com/ims/Global/Content/Insights/IMS%20Institute%20for%20Healthcare%20Informatics/Documents/The\\_Global\\_Use\\_of\\_Medicines\\_Report.pdf](http://www.imshealth.com/ims/Global/Content/Insights/IMS%20Institute%20for%20Healthcare%20Informatics/Documents/The_Global_Use_of_Medicines_Report.pdf), 04.03.2015
- [13] Eigene Recherche, <https://www.gbe-bund.de>, Daten abgerufen am 30.11.2017
- [14] Okuyama H et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. Expert Rev Clin Pharmacol. 2015 Mar;8(2):189-99.
- [15] Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. Curr Control Trials Cardiovasc Med 2001, 2:205-207
- [16] Morioka TY et al. Vitamin D status modifies the association between statin use and musculoskeletal pain: a population based study. Atherosclerosis. 2015 Jan;238(1):77-82
- [17] Michalska-Kasiczak M et al. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia - a systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. Int J Cardiol. 2015 Jan 15;178:111-6
- [18] Golomb BA et al. Effects of Statins on Energy and Fatigue with Exertion: Results From a Randomized Controlled Trial. Arch Intern Med. 2012 Aug 13; 172(15): 1180–1182.

- [19] Otruba P. Treatment with statins and peripheral neuropathy: results of 36-months a prospective clinical and neurophysiological follow-up. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011;32(5):688-90
- [20] Tierney EF et al. Association of statin use with peripheral neuropathy in the U.S. population 40 years of age or older. *J Diabetes.* 2013 Jun;5(2):207-15
- [21] Dormuth CR et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ.* 2013 Mar 18; 346
- [22] Dormuth CR et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ.* 2014 May 29;348
- [23] Ginter E. Statins, coenzyme Q10 and diabetes type 2. *Bratisl Lek Listy.* 2014;115(2):112
- [24] Chan DC et al. Pathogenesis and management of the diabetogenic effect of statins: a role for adiponectin and coenzyme Q10? *Curr Atheroscler Rep.* 2015 Jan;17(1):472
- [25] Littlefield N et al. Statins' effect on plasma levels of Coenzyme Q10 and improvement in myopathy with supplementation. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2014 Feb;26(2):85-90
- [26] Ding Y et al. Effect of niacin on lipids and glucose in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2014 Sep 28. 247
- [27] Julius U et al. Nicotinic acid as a lipid-modifying drug-a review. *Atheroscler Suppl.* 2013 Jan;14(1):7-13
- [28] Stellungnahme Nr. 018/2012 des BfR vom 06. Februar 2012
- [29] Hathcock JN. *Vitamin and Mineral Safety.* 2nd Edition 2004
- [30] Gröber U. *Arzneimittel und Mikronährstoffe – Medikationsorientierte Supplementierung.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2., neu bearbeitete und erweiterte Auflage 2012
- [31] VERORDNUNG (EU) Nr. 432/2012 DER KOMMISSION vom 16. Mai 2012
- [32] Wald NJ, Gilbertson MP. Folic acid in the prevention of neural tube defects. *Lancet* 1995; 345: 389
- [33] Mosley et al. Neural tube defects and maternal folate intake among pregnancies conceived after folic acid fortification in the United States. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 9-17
- [34] PATON A. Oral contraceptives and folate deficiency. *Lancet* 1969; 1: 418.
- [35] RYSER JE, FARQUET JJ, PETITE J. Megaloblastic anemia due to folic acid deficiency in a young woman on oral contraceptives. *Acta Haematol* 1971; 45: 319-324.
- [36] WHITEHEAD N, REYNER F, LINDENBAUM J. Megaloblastic changes in the cervical epithelium. Association with oral contraceptive therapy and reversal with folic acid. *JAMA* 1973; 226: 1421-1424.
- [37] Castaño PM et al- The folate status of reproductive-aged women in a randomized trial of a folate-fortified oral contraceptive: dietary and blood assessments. *Public Health Nutr.* 2014 Jun; 17(6):1375-83
- [38] SHOJANIA AM. Oral contraceptives: effect of folate and vitamin B12 metabolism. *Can Med Assoc J* 1982; 126: 244-247.
- [39] Shojania AM, Wylie B. The effect of oral contraceptives on vitamin B12 metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 129-134
- [40] Shojania AM. Oral contraceptives: Effect of folate and vitamin B12 metabolism. *Can Med Assoc J* 1982; 126: 244-247
- [41] Ebben M et al. Effects of pyridoxine on dreaming: a preliminary study. *Percept Mot Skills.* 2002 Feb;94(1):135-40
- [42] McCarty MF. High-dose pyridoxine as an 'anti-stress' strategy. *Med Hypotheses.* 2000 May;54(5):803-7.
- [43] Wilson SM. contraceptive use: impact on folate, vitamin B<sub>6</sub>, and vitamin B<sub>12</sub> status. *Nutr Rev.* 2011 Oct;69(10):572-83.
- [44] Newman LJ et al. Riboflavin deficiency in women taking oral contraceptive agents. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 247-9
- [45] Briggs M. Letter: Oral contraceptives and vitamin nutrition. *Lancet* 1974; 1: 1234-5

- [46] Sanpitak N, Chayutimonkul L. Oral contraceptives and riboflavin nutrition. *Lancet* 1974; 1: 836-7
- [47] Zencirci B. Comparison of the effects of dietary factors in the management and prophylaxis of migraine. *J Pain Res* 2010; 3: 125-30
- [48] Colombo B, Saraceno L, Comi G. Riboflavin and migraine: the bridge over troubled mitochondria. *Neurol Sci.* 2014 May;35 Suppl 1:141-4
- [49] J. D. Campbell, M. Cole, B. Bunditratavorn, A. T. Vell: Ascorbic acid is a potent inhibitor of various forms of T cell apoptosis. In: *Cell Immunol.* 1999; 194; S. 1–5
- [50] E. S. Wintergerst, S. Maggini, D. H. Hornig: Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. In: *Annals of Nutrition and Metabolism.* 2006; 50(2), S. 85–94
- [51] Zal F et al. Effect of vitamin E and C supplements on lipid peroxidation and GSH-dependent antioxidant enzyme status in the blood of women consuming oral contraceptives. *Contraception.* 2012 Jul;86(1):62-6.
- [52] Deutsche Gesellschaft für Ernährung: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/vitamin-c/>, 30.11.2017
- [53] Palan PR et al. Effects of Oral, Vaginal, and Transdermal Hormonal Contraception on Serum Levels of Coenzyme Q10, Vitamin E, and Total Antioxidant Activity. *Obstet Gynecol Int.* 2010; 2010
- [54] Briggs M. Letter: Vitamin E status and oral contraceptives. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 436
- [55] Renaud S et al. Influence of vitamin E administration on platelet functions in hormonal contraceptive users. *Contraception.* 1987 Sep; 36(3): 347-58
- [56] Palan PR et al. Effects of menstrual cycle and oral contraceptive use on serum levels of lipid-soluble antioxidants. *Q10 Am J Obstet Gynecol.* 2006 May;194(5):35-8.
- [57] Gao L et al. Effects of coenzyme Q10 on vascular endothelial function in humans: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2012 Apr;221(2):311-6
- [58] Halsted JA et al. Plasma-Zinc and copper in pregnancy and after oral contraceptives. *Lancet* 1968; 2: 278-279
- [59] Prema K, Ramalakshmi BA, Babu S. Fertil Steril. Serum copper and zinc in hormonal contraceptive users. 1980 Mar; 33(3):267-71.
- [60] Akinloye O et al. Effects of contraceptives on serum trace elements, calcium and phosphorus levels. *West Indian Med J.* 2011 Jun;60(3):308-15
- [61] Fallah S et al. Effect of contraceptive pill on the selenium and zinc status of healthy subjects. *Contraception.* 2009 Jul;80(1):40-3
- [62] <http://pi.oregonstate.edu/infocenter/minerals/selenium/qsh.html>, 16.03.2015
- [63] Knekt P et al. Is low selenium status a risk factor for lung cancer? *Am J Epidemiol* 1998; 148: 975-982
- [64] Russo MW et al. Plasma selenium levels and the risk of colorectal adenomas. *Nutr Cancer* 1997; 28: 125-129
- [65] Heese HD et al. Reference concentrations of serum selenium and manganese in healthy nullipars. *S Afr Med J* 1988; 73: 163-165
- [66] Palmery M et al. Oral contraceptives and changes in nutritional requirements. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 1804-1813
- [67] Cann SA et al. Hypothesis: iodine, selenium and the development of breast cancer. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 121-127
- [68] Rejali L et al. Serum selenium level and other risk factors for breast cancer among patients in a Malaysian hospital. *Environ Health Prev Med* 2007; 12: 105-110

- [69] Goodman L, Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. MacMillan Publishing Co., Inc. 5th edition, 1975, S. 787
- [70] Li FY et al. Second messenger role for Mg<sup>2+</sup> revealed by human T-cell immunodeficiency. *Nature*. 2011 Jul 27;475(7357):471-6
- [71] Olatunbosun DA et al. Effect of oral contraceptives on Serum magnesium levels. *Int J Fertil* 1974; 19: 224-6
- [72] Gröber U. Arzneimittel und Mikronährstoffe – Medikationsorientierte Supplementierung. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2., neu bearbeitete und erweiterte Auflage 2012
- [73] Hasanin AH. Impact of omeprazole on bone remodeling in normal and ovariectomized Wistar rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014 Jul;18(13):1948-56
- [74] Fashner J, Gitu AC. Common gastrointestinal symptoms: risks of long-term proton pump inhibitor therapy. *FP Essent*. 2013 Oct;413:29-39
- [75] Maggio M et al. Use of proton pump inhibitors is associated with lower trabecular bone density in older individuals. *Bone*. 2013 Dec;57(2):437-42
- [76] Targownik LE et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008;179: 319-326
- [77] Yang YX et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-2953
- [78] Yu EW et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int* 2008;83:251-259
- [79] Jo Y et al. A Proton Pump Inhibitor's Effect on Bone Metabolism Mediated by Osteoclast Action in Old Age: A Prospective Randomized Study. *Gut and Liver*, Published online December 5, 2014
- [80] Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract*. 2007 Jun;22(3):286-96.
- [81] Holick MF et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Clin Endocrinol Metab*, July 2011, 96(7):1911–1930
- [82] Gröber U, Holick MF, Kisters K. Vitamin D and drugs. *Med Monatsschr Pharm*. 2011 Oct;34(10):377-87.
- [83] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm>, 17.03.2015
- [84] Carr AC, Vissers MCM. Synthetic or Food-Derived Vitamin C—Are They Equally Bioavailable? *Nutrients*. 2013 Nov; 5(11): 4284–4304.
- [85] Goodman L, Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. MacMillan Publishing Co., Inc. 5th edition, 1975, p. 1567
- [86] Aditi A, Graham DY. Vitamin C, Gastritis, and Gastric Disease: a historical review and update. *Dig Dis Sci*. 2012 Oct; 57(10)
- [87] Levine M. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Apr 16;93(8):3704-9
- [88] Gröber U. Mitochondriale Toxizität von Arzneimitteln. *MMP* 35. Jahrgang 12/2012: 445 – 56
- [89] Owen MR et al. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J*. 2000 Jun 15; 348(Pt 3): 607–614.
- [90] Maheshwari RA. Effect of coenzyme Q10 alone and its combination with metformin on streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic nephropathy in rats *Indian J Pharmacol*. 2014 Nov-Dec; 46(6): 627–632.
- [91] Ishikawa A, Homma Y. Beneficial effect of ubiquinol, the reduced form of coenzyme Q10, on cyclosporine nephrotoxicity. *Int Braz J Urol*. 2012 Mar-Apr;38(2):230-4

- 
- [92] Sato T et al. Effect of reduced form of coenzyme Q10 on cyclosporine nephrotoxicity. *Exp Clin Transplant.* 2013 Feb;11(1):17-20.
- [93] Długosz A et al. Oxidative stress and coenzyme Q10 supplementation in renal transplant recipients. *Int Urol Nephrol.* 2004;36(2):253-8.
- [94] Teuber SA. Prävention der Kontrastmittelnephropathie durch Ubiquinon (Coenzym Q10) bzw. durch die Kombination Ubiquinon/Theophyllin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Volumenüberladung. Inaugural-Dissertation, Universität zu Tübingen, 2007
- [95] Watts GF et al. Coenzyme Q10 improves blood pressure and glycaemic control: a controlled trial in subjects with type 2 diabetes, *Eur J Clin Nutr* 2002, 56, 1137–1142
- [96] Watts GF et al. Coenzyme Q(10) improves endothelial dysfunction of the brachial artery in Type II diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2002 Mar;45(3):420-6.
- [97] Zhao-Wei Ting R, C Chun Szeto, M Ho-Ming Chan, et al. "Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin." *Archives of Internal Medicine* Oct 9, 2006: 1975-1979.
- [98] Wulffele MG, Kooy A, Lehert P, et al. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: A randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med* 2003;254:455-463.
- [99] Tabatabaei-Malazy O et al. Influence of ascorbic acid supplementation on type 2 diabetes mellitus in observational and randomized controlled trials; a systematic review with meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci.* 2014 Oct-Dec;17(4):554-82
- [100] Alkharfy KM et al. Vitamin D supplementation in patients with diabetes mellitus type 2 on different therapeutic regimens: a one-year prospective study. *Cardiovasc Diabetol.* 2013 Aug 7;12:113

**Nur für medizinische Fachkreise**  
Ein Service der mse Pharmazeutika GmbH

**Hinweis:**

Die Texte dieser Fachinformation wurden mit Sorgfalt erstellt. Gleichwohl wird keine Haftung für die Richtigkeit und Vollständigkeit übernommen. Die Fachinformation ist keine abschließende Information und ersetzt nicht die medizinische Beratung.

