



Foto: zeleno/Stockphoto

Nitratsupplementierung

Die ganz andere Kardioprotektion

Noch steckt die Prävention von Herz- und Gefäßerkrankungen mittels Nitraten in den Kinderschuhen. Aber die Hinweise mehren sich, dass hier ein großes Potenzial schlummert. Deshalb wird der Nutzen von Nitratgaben derzeit intensiv in Studien überprüft.

Sollte man Senioren und Menschen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko davon abraten, dauerhaft desinfizierende Mundspülungen zu benutzen? Oder ihnen empfehlen, täglich ein Konzentrat aus Roter Beete zu trinken? Wer die Forschungsergebnisse aus der Arbeitsgruppe um PD Dr. rer. nat. Ulrike Hendgen-Cotta, der Leiterin des CardioScienceLab an der Universitätsklinik für Kardiologie und Angiologie in Essen, ernst nimmt, findet gute Gründe, solche Überlegungen zumindest anzustellen.

Die Kardiologen in Essen beschäftigen sich seit Jahren mit den protektiven Effekten von anorganischem Nitrat auf Herz und Gefäße. „Wir und viele andere Gruppen weltweit konnten bereits mehrfach in Tierversuchen nachweisen, dass Nitratgaben den Blutdruck senken, die Gefäßsteifigkeit reduzieren und die Endothelfunktion verbessern“, sagte Hendgen-Cotta auf dem diesjährigen Kardiologenkongress in Mannheim. Sie interessiert sich vor allem für strukturelle und funktionelle Alterungsprozesse, an deren Ende die diastolische Dysfunktion und schließlich die Herzinsuffizienz steht. In Deutschland hat sich laut letztem Herzbericht die Zahl der Betroffenen in den vergangenen 20 Jahren verdoppelt. Die Diagnose Herzinsuffizienz ist inzwischen die häufigste Indikation für eine vollstationäre Einweisung (1).

Wenn schon Gefäßprotektion, dann richtig: Wer nitratreiches Gemüse genießen will, sollte dies einer aktuellen Studie zufolge am besten in Form einer kleinen Menge konzentrierter Flüssigkeit tun (20).

Ein Hauptgrund für die Zunahme der Herzinsuffizienz sind vor allem Alterungsprozesse am Myokard – einhergehend mit und aggraviert durch Hypertonie, koronare Herzerkrankung und Myokardinfarkt. Je älter eine Bevölkerung, desto höher die Prävalenz der Herzinsuffizienz (2). Das Myokard wird steifer, die passive Füllung lässt ebenso nach wie die aktive Relaxation, überdies rarifizieren die Kapillaren im Muskel. Die Kardiomyozyten nehmen an Zahl ab, an Größe aber zu, alles Faktoren, die insbesondere die diastolische Funktion verschlechtern (3). „Und hier spielt eine Beeinträchtigung von NO-vermittelten Signalen eine entscheidende Rolle“, so die Biologin.

Was bei älteren Menschen neben anderen Faktoren negativ zu Buche schlägt, ist die Tatsache, dass sie das anorganische Nitrat als Quelle für Stickstoffmonoxid (NO) aus der Nahrung nicht mehr so nutzen können, wie dies bei intakter Verstoffwechslung der Fall ist (*Kasten*).

Deshalb untersucht man in Essen, welche Stellschrauben hier gestört sind und wie sich die Bioverfügbarkeit von NO erhöhen ließe.

Nitrat für den linken Ventrikel

„Wir wissen, dass neben dem endogen produzierten NO vor allem die Aufnahme von Nitrat aus der Nahrung den zirkulierenden NO-Pool beeinflusst“, erläutert Prof. Dr. med. Tienush Rassaf, Direktor der Klinik für Kardiologie und Angiologie am Universitätsklinikum Essen. Besonders hohe Konzentrationen finden sich in Gemüsen wie Spinat, Kohlrabi, Sellerie und Roter Beete, außerdem in Blattsalaten, etwa Rucola, sowie im Rhabarber.

Die Essener Forscher konnten nicht nur in einer Studie mit Mäusen erstmals nachweisen, dass sich unter einer diätetischen Nitratsupplementierung die altersbedingte linksventrikuläre Dysfunktion sogar zurückbildet und sich vaskuläre Faktoren wie die koronare Blutflussreserve (CFR) und arterielle Steifigkeit verbessern (4). Auch in einer kleinen klinischen Studie mit 11 älteren Probanden ließ sich zeigen, dass eine tägliche Nitratsupplementierung über 4 Wochen hinweg die Endothelfunktion verbessert sowie die Gefäßsteifigkeit und den systolischen Blutdruckwert senkt (5).

„Es gibt eine Vielzahl von Studien, die ähnliche Ergebnisse vorweisen können“, erklärt Rassaf. Er räumt aber auch ein: „Positive Ergebnisse aus einer randomisiert-kontrollierten Studie zu solchen Interventionen stehen noch aus.“ Dass hier die ersten, jüngst auf dem amerikanischen Kardiologen-

Sportdoping mit Roter Beete?

Die Sport- und Fitnessszene wartet nicht mehr auf Studien, sie hat NO längst für sich entdeckt. Nach Protein und Kreatin boomt nun die NO-Werbung auf unzähligen Webseiten. Arginin, N-Acetylcystein, Ginseng oder andere „NO-Booster“ sollen mehr NO bei und nach dem Muskeltraining bereitstellen. Gefäßerweiterung, hier besonders im mikrovaskulären Bereich, fördere Durchblutung und Nährstoffnachschub und ermögliche ein längeres Training – so das Rationale hinter der Empfehlung. Athleten werben mit „Beet-it“ für Rote-Beete-Saft, die Sportcommunity kennt für die Aufnahme von Nitrat bereits den Begriff des „Bio-Doping“ (16–19).

kongress (ACC) vorgestellten Resultate der INDIE-HFpEF-Studie negativ ausfielen, werten die Wissenschaftler deshalb nur als temporären Rückschlag (6). Hier hat man den Effekt von über 4 Wochen lang inhaliertem Nitrit in Bezug auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit untersucht. Dass der gewünschte Erfolg ausblieb, muss nicht am Prinzip gelegen haben.

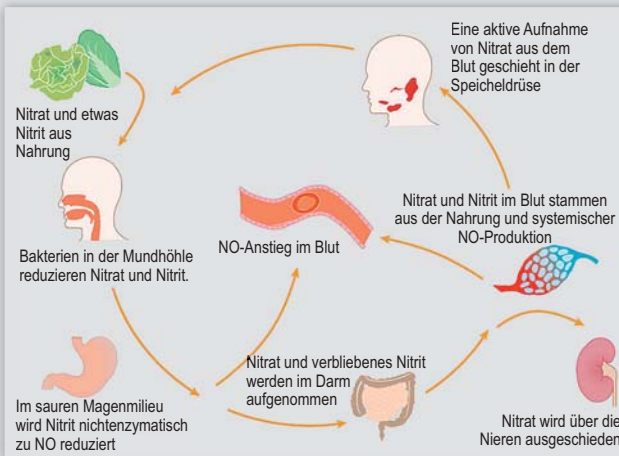
„Wir wissen inzwischen, wie wichtig das Mikrobiom der Mundhöhle für die Wirkung der exogenen Nitratgaben ist und wie sehr es von Proband zu Proband variiert“, erklärt Rassaf. Denn orale Bakterien stehen am Beginn der Verwertungskette von Nahrungsnitrat (*Kasten*). Zahlreiche Medikamente, zu allererst Antibiotika, aber vermutlich auch Protoneninhibitoren oder Antimykotika, können die NO-Ausbeute aus Nitrat vom Mund bis zum Magen verringern. „Was die chronische Anwendung von desinfizierenden Mundspülungen angeht, so haben wir zwar keine gesicherten Studiendaten“, sagt Rassaf, „aber es gibt Hinweise, dass über so induzierte Veränderung der Mundflora der Nitratstoffwechsel nicht unbeeinflusst bleibt.“ Für die klare Empfehlung, auf Listerine® & Co möglichst zu verzichten, genügt das alles gleichwohl nicht, betonen die Essener Forscher nachdrücklich.

Einhegung des Infarktareals

In jedem Fall ist es nicht falsch, auf eine nitratreiche Ernährung zu achten – eine Bedingung, die etwa die mediterrane Diät und eine traditionelle japanische Kost ohnehin erfüllen (7). In einer Kohortenstudie mit älteren Frauen (70–85 Jahre) in Australien und einem Follow-up von 14,5 Jahren ging eine nitratreiche Ernährung mit einem 21 % niedrigeren Risiko für die arteriosklerosebedingte Mortalität einher (8). In der Tehran Lipid and Glucose Study mit mehr als 1 500 iranischen Männern (20–70 Jahre) war der Konsum von nitratreichem Gemüse mit einem um 37 % geringeren Risiko assoziiert, innerhalb der nächsten 3 Jahre eine Hypertonie zu entwickeln (9). Eine Metaanalyse bestätigte den blutdrucksenkenden Effekt (10).

Ohne Speichel kein Schutzeffekt

NO entsteht zum einen im Gefäßendothel aus der Umwandlung von Arginin in Citrullin (Harnstoffzyklus) durch die NO-Synthetase. NO reagiert mit Hämoglobin in Erythrozyten zu Nitrat, mit O₂ zu Nitrit. Lange dachte man, Nitrat und Nitrit seien lediglich inerte Produkte des NO-Stoffwechsels. Aber Nitrit ist seinerseits ein Reservoir für die NO-Produktion, was besonders unter Sauerstoffverknappung wichtig wird. Denn dann kann Nitrit mittels Hämoglobin im Blut oder Myoglobin in Muskelzellen zu NO reduziert werden. Deswegen wird zum anderen die Nahrung als NO-Quelle relevant. Die Bakterien der oralen Flora verwandeln Nahrungsnitrat in Nitrit, im Magen wird daraus NO, das in den Blutkreislauf gelangt. Überschüssiges Nitrat und Nitrit werden ausgeschieden. Ein Teil des Nitrats gelangt erneut in den Blutkreislauf, von dort in die Speicheldrüsen, über den Speichel in den Mund,



der Kreislauf wiederholt sich. Aus diesem Grund verringert häufiges Ausspucken von Speichel oder das Abtöten der Mundflora mittels Mundspülungen oder Antibiotika den NO-Pool. Die Mundflora verändert sich auch im Alter. Die Anzahl jener Bakterien geht zurück, die Nitrat in Nitrit verwandeln. All dies kann dazu beitragen, dass die Aufnahme von NO im Alter zunehmend beeinträchtigt ist (12).

Zudem konnten mehrere Forschergruppen unabhängig voneinander an verschiedenen Tierspezies zeigen, dass eine nitratreiche Diät – verabreicht vor dem experimentellen Koronarverschluss – die Infarktgröße verringert. Auch die ungünstigen, oft langfristig zu funktionell minderwertigen Narben führenden Remodelingvorgänge nach dem Infarkt lassen sich so offenbar eindämmen (11). Zudem konnte die Gabe von nitritangereichertem Trinkwasser sowohl die Ergebnisse einer Herz- als auch einer Lebertransplantation verbessern (12). Schließlich zeigt eine ganz aktuelle Publikation, dass Zugabe von anorganischem Nitrat ins Trinkwasser von diabetischen Ratten deren Glukosetoleranz, die Insulinresistenz und die Dyslipidämie bessert, vermutlich über eine antiinflammatorische Wirkung (13).

Dies spiegelt sich nicht zuletzt in der jüngsten Arbeit wider, die von Dr. med. Lars Michel aus der Essener Arbeitsgruppe auf dem Kardiologenkongress präsentiert wurde. Er konnte zeigen, dass das Zytokin MIF wesentlich an der Mediation

der Nitratwirkung auf die altersbedingte diastolische Dysfunktion beteiligt ist. Und dieser „macrophage migration inhibitory factor“ hat nicht zuletzt auch eine entzündungsmodulierende Wirkung. „All diese Beobachtungen lassen vermuten, dass eine Prävention mit nitratreichen Nahrungsmitteln oder einer Supplementierung plausibel ist, vor allem bei älteren Menschen, bei denen die Nitratreserven kompromittiert ist. Aber für eine Empfehlung reicht dies nicht aus“, bekräftigt Rassaf. Mehr Evidenz sollen neu aufgelegte Studien bringen (14, 15). Geklärt werden muss auch, wie sicher die Supplementierung ist. Zwar wurden in früheren Studien mit Ratten toxische Nitratdosen mit Magenkrebs in Verbindung gebracht, aber verlässliche Daten hierzu gibt es nicht. Welche Rolle die über Nitrit/Nitrat gebildeten Nitrosamine spielen, ist ebenfalls nicht bekannt. Dr. med. Martina Lenzen-Schulte

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit1918
 oder über QR-Code.



Zusatzmaterial Heft 19/2018, zu:

Nitrat Supplementierung

Die ganz andere Kardioprotektion

Noch steckt die Prävention von Herz- und Gefäßerkrankungen mittels Nitraten in den Kinderschuhen. Aber die Hinweise mehren sich, dass hier ein großes Potenzial schlummert. Deshalb wird der Nutzen von Nitratgaben derzeit in Studien intensiv überprüft.

Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie: Pressemitteilung vom 17.01.2018 zum Deutschen Herzbericht 2017. <http://dgk.org/daten/PA-Herzinsuffizienz-17012018.pdf> (last accessed on 30 April 2018).
2. AWMF: Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz. Registernummer nvl-006, 2. Aufl. 2017 Vers. 2. <https://www.leitlinien.de/mbd/downloads/nvl/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-2auf-vers2-kurz.pdf> (last accessed on 30 April 2018).
3. Blekkenhorst LC, Bondonno CP, Liu AH, et al.: Nitrate, the oral microbiome, and cardiovascular health: a systematic literature review of human and animal studies. *Am J Clin Nutr* 2018; 107 (4): 504–22.
4. Rammos C, Hendgen-Cotta UB, Totzeck M, et al.: Impact of dietary nitrate on age-related diastolic function. *European Journal of Heart Failure* 2016; 18: 599–610.
5. Rammos C, Hendgen-Cotta UB, Sobierajski J, et al.: Dietary nitrate reverses vascular dysfunction in older adults with moderately increased cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63 (15): 1584–5.
6. Borlaug BA: Inhaled Therapy Ineffective in Difficult-to-Treat Heart Failure. *American College of Cardiology, Annual Scientific Session (ACC 2018 Orlando)*, March 11, 2018. <http://www.acc.org/about-acc/press-releases/2018/03/10/10/39/sun-1045am-inhaled-therapy-ineffective-in-difficult-to-treat-heart-failure> (last accessed on 30 April 2018).
7. Rammos C, Luedike P, Hendgen-Cotta U, Rassaf T: Potential of dietary nitrate in angiogenesis. *World J Cardiol* 2015; 7 (10): 652–7.
8. Blekkenhorst LC, Bondonno CP, Lewis JR, et al.: Cruciferous and Allium Vegetable Intakes are Inversely Associated With 15-Year Atherosclerotic Vascular Disease Deaths in Older Adult Women. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008391.
9. Bondonno CP, Blekkenhorst LC, Liu AH, et al.: Vegetable-derived bioactive nitrate and cardiovascular health. *Molecular Aspects of Medicine*. Online 7. September 2017. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0098299717300614?via%3Dihub> (last accessed on 30 April 2018).
10. Siervo M, Lara J, Ogbonmwan I, Mathers JC: Inorganic nitrate and beetroot juice supplementation reduces blood pressure in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr* 2013; 143 (6): 818–26.
11. Gorressen S, Stern M, van de Sandt AM, et al.: Circulating NOS3 modulates left ventricular remodeling following reperfused myocardial infarction. *PLoS One* 2015; 10 (4): e0120961.
12. Sobierajski J, Kelm M, Rassaf T: Neue Strategien in der Kardioprotektion beim akuten Myokardinfarkt: Bedeutung des hypoxischen Nitrat-Nitrit-NO-Stoffwechsels. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138 (15): 799–804.
13. Gheibi S, Jeddi S, Carlström M, et al.: Effects of long-term nitrate supplementation on carbohydrate metabolism, lipid profiles, oxidative stress, and inflammation in male obese type 2 diabetic rats. *Nitric Oxide* 2018; 75: 27–41.
14. Woessner MN, Levinger I, Neil C, et al.: Effects of Dietary Inorganic Nitrate Supplementation on Exercise Performance in Patients With Heart Failure: Protocol for a Randomized, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *JMIR Res Protoc* 2018; 7 (4): e86.
15. Falls R, Seman M, Braat S, et al.: Inorganic nitrate as a treatment for acute heart failure: a protocol for a single center, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot and feasibility study. *J Transl Med* 2017; 15 (1): 172.
16. myprotein: Die Vorteile von Nitric Oxide Supplementen für Bodybuilder. <https://de.myprotein.com/thezone/supplemente/die-vorteile-von-nitric-oxide-supplementen-fur-athleten/> (last accessed on 30 April 2018).
17. Davidson C (SportFitness.ch): Nitric Oxide (NO) Supplemente. <https://www.sportfitness.ch/content/supplemente/produktebe-richt/himolcreatizer/> (last accessed on 30 April 2018).
18. Radsport-Supps.de-Team: Rote Beete – natürliche Leistungssteigerung – Bio Doping. <https://www.radsport-supps.de/blog/rote-beete-leistungssteigerung/> (last accessed on 30 April 2018).
19. James White Drinks: Geoffrey Kamworor NN Running Team athlete and 2017 NYC Marathon Champion. <https://www.beet-it.com/sport/> (last accessed on 30 April 2018).
20. Mc Donagh STJ, Wylie LJ, Webster JMA, et al.: Influence of dietary nitrate food forms on nitrate metabolism and blood pressure in healthy normotensive adults. *Nitric Oxide* 2018; 72: 66–74.