

Niederschwellige Entzündung Die Wurzel allen Übels?

Bahnbrechende Entdeckungen sind selten in der Wissenschaft. Noch seltener ist es, das man ihre Bedeutung nur schleppend erkennt. Dies ist aktuell bei der niederschweligen Entzündung der Fall und mitverantwortlich, dass der entsprechende positive Effekt von Milch und Milchprodukten noch nicht richtig bekannt ist.

Als nichtübertragbare Krankheiten (Non-Communicable Diseases, NCD) fasst man alle bekannten Zivilisationskrankheiten zusammen, von Diabetes über Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs bis hin zur Depression. Ihnen schreibt man 41 Millionen der weltweit 56 Millionen Todesfälle im Jahr 2017 zu, mit steigender Tendenz



(1). Sie werden alle mit einem schnelleren Altern assoziiert und erhöhen die Gefahr von mit Beschwerden gelebten Jahren sowie des verfrühten Sterbens (2). Ursprünglich betrachtete man die NCD aufgrund ihrer unterschiedlichsten Ausprägungen als unabhängige Krankheiten mit eigenständigen pathologischen Stoffwechselprozessen. Doch unterdessen ist die Evidenz für einen gemeinsamen Nenner

derart stark geworden, dass man ihn kaum mehr verleugnen kann. Das «Time»-Magazin widmete ihm bereits im Jahre 2004 sein Cover mit dem Titel «The Secret Killer». Gemeint war die niederschwellige Entzündung, die, wie das «Time»-Magazin treffend beschrieb, einen überraschenden gemeinsamen Link zwischen den verschiedenen Erkrankungen darstellt.

Die niederschwellige Entzündung (CLIP)

Wir alle kennen die akute Entzündung mit ihren Merkmalen der Rötung, Hitze, Schwellung und Schmerzen der betroffenen Stelle im Körper (3). Sie ist ein lebensnotwendiger Prozess, läuft als Antwort nach einer Infektion oder Gewebeerletzung ab, bezweckt die Wiederherstellung des gesunden Zustands und endet mit einer entzündungshemmenden Phase (4). Die niederschwellige Entzündung hingegen bemerkt man nicht. Sie zeigt keine Merkmale der akuten Entzündung und, als Hauptproblem, es folgt auch keine entzündungshemmende Reaktion (4). Für die niederschwellige Entzündung gibt es im Englischen verschiedene Begriffe, der einprägsamste ist *CLIP* (*Chronic Low-grade Inflammation Profile* oder *Phenotype*) (5). Wichtig ist jedenfalls das «C», denn der chronische Zustand ist die Ursache aller Probleme. Und wichtig ist auch ein Zustand, den das «Time»-Magazin schon beschrieb: «*Secret*». Mit «geheim» meint man



schlichtweg «nicht bekannt» bzw. «unbemerkt». Die CLIP bezeichnet man daher auch als «*Silent Killer*».

Auslöser der CLIP ist prinzipiell ein chronischer Stress auf ein Gewebe mit folgender Beeinträchtigung der Homöostase (6). Der gesunde Stoffwechsel wird dadurch aus den Bahnen geworfen, und je nach Art bzw. Lokalisation des gestressten Gewebes wird die Entstehung der einen oder anderen NCD begünstigt (Abb. 1) (7).

Es gibt zwar noch kaum publizierte Angaben zur CLIP-Prävalenz auf Bevölkerungsebene, aber aus den öffentlich zugänglichen Daten der amerikanischen Gesundheits- und Ernährungserhebung *NHANES* kann man sie für die USA berechnen. Die CLIP wird als hsCRP-Gehalt im Blut zwischen 1 und 10 mg/l definiert; tiefere Werte gelten als gesunder Zustand, höhere Werte als Anzeichen einer akuten Entzündung (3, 8, 9). Gemäss der *NHANES-2009-2010*-Erhebung liegt bei 53 % der erwachsenen US-Bevölkerung der hsCRP-Gehalt zwischen 1 und 10 mg/l. Man kann somit durchaus von einer extrem hohen Verbreitung der CLIP sprechen.

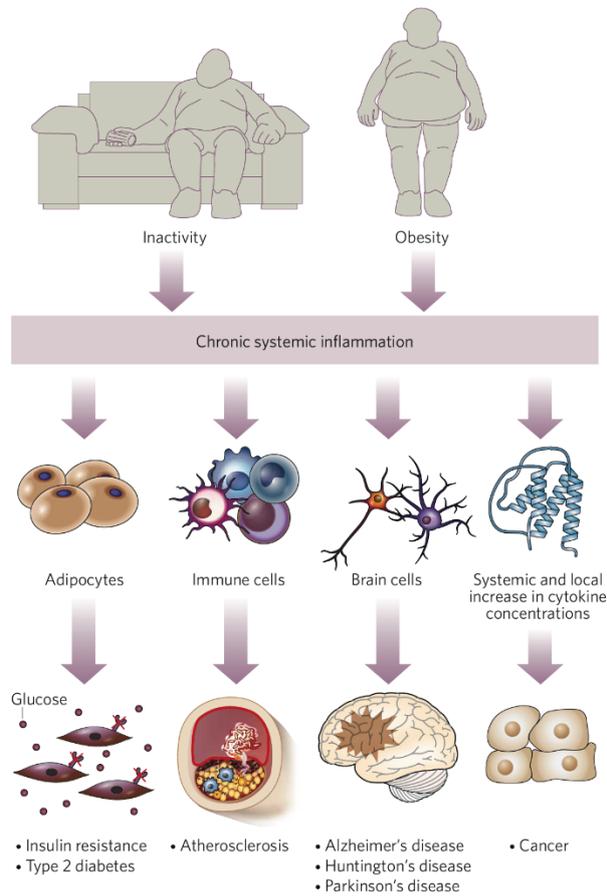


Abbildung 1. Chronische Entzündung und Erkrankungen ⁷.

Wesentliche Ursachen der CLIP

Die gemeinsamen biochemischen Stoffwechselwege der akuten Entzündung und der CLIP stellen ein Problem für den Ansatz einer medikamentösen Bekämpfung dar. Blockiert man pro-inflammatorische Zytokine, um die CLIP zu senken, unterdrückt man automatisch auch die akute Entzündung. Die erste Studie zum Einsatz eines IL-1 β -Blockers in der sekundären Prävention nach einem Myokardinfarkt konnte – ohne Einfluss auf die Blutlipide – den Entzündungsmarker hsCRP um 60 % senken und erzielte eine signifikante 15-%-Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Dieses Ergebnis wurde hoch gefeiert und als Bestätigung gesehen, dass kardiovaskuläre Krankheiten einen entzündlichen Prozess darstellen. Aber es gab auch 70 % mehr Todesfälle

Der besseren Lesbarkeit wegen wird auf die Verwendung der weiblichen und männlichen Form verzichtet. Gemeint sind, wenn nicht ausdrücklich anders angegeben, stets beide Geschlechter.



Schweiz. Natürlich.



www.swissmilk.ch

aufgrund von Infektionen (10). Letzteres wurde in der Berichterstattung jedoch meist verschwiegen.

Der effektivste Weg der CLIP-Prävention scheint daher, direkt bei den Ursachen anzusetzen. Die wichtigsten sind: (starkes) Übergewicht, mangelnde körperliche Aktivität, Rauchen, Ernährung mit «Entzündungsüberschuss», psychischer Stress, diverse Umgebungsfaktoren und im bescheidenen Mass auch die genetische Prädisposition (11). Wichtig ist die Erkenntnis, dass Teufelskreise vorliegen können, wie das Beispiel von Übergewicht und Diabetes zeigt. Adipozyten sezernieren vermehrt pro-inflammatorische Zytokine und fördern dadurch die Insulinresistenz mit anschliessend erhöhtem Risiko für Diabetes (12, 13).

CLIP und die Ernährung

Der Zusammenhang zwischen Ernährung und CLIP ist klar gegeben. Mehr als 200 Studien und ein Dutzend Meta-Analysen gibt es alleine zum *Dietary Inflammatory Index DII*, der damit zum bestuntersuchten indirekten Marker zur Erfassung des Entzündungspotenzials der Ernährung avanciert ist (14). Der DII basiert auf einer umfassenden Literaturanalyse von knapp 2000 Studien über die Modulation von Entzündungsbiomarkern durch Nährstoffe. Anhand dieser Analyse wurde die Wahrscheinlichkeit berechnet, mit der ein Nährstoff die Entzündung senkt oder erhöht (15). Daraus lässt sich nun das Entzündungspotenzial eines Lebensmittels schätzen, was kürzlich für die neue, 2019er Version der Schweizer Nährwertdatenbank gemacht wurde (16).

Ein anderer, direkterer Ansatz zur Ermittlung des Zusammenhangs zwischen Ernährung und CLIP ist die Bestimmung der Korrelation zwischen gesamten Ernährungsweisen und Entzündungsbiomarkern. Die Ergebnisse entsprechender Studien sind ähnlich wie beim Ansatz mit dem DII. In einer der wohl umfassendsten Übersichtsarbeiten, die je erstellt wurden, sind die Erkenntnisse von knapp 30 Meta-Analysen zur mediterranen Diät und 37 Gesundheitseindpunkten bei 12 800 000 Versuchsteilnehmern zusammengefasst worden (17). Je näher die Ernährung an der mediterranen Diät, umso geringer die Gefahr des verfrühten Sterbens sowie vieler NCD. Dies ist eigentlich nichts Neues. In einer grossen Kohorte von Erwachsenen konnte aber nun der Zusammenhang zwischen mediterraner Diät und dem Entzündungsstatus bestätigt werden (18). Je näher an der mediterranen Diät, umso geringer das Ausmass einer CLIP. Wie sieht nun der Zusammenhang zwischen Milch und Milchprodukten und CLIP aus?

CLIP und die Milch

Es ist kein Geheimnis, dass Milch und Milchprodukte lange wegen ihres Gehalts an gesättigten Fettsäuren als gesundheitsschädlich eingestuft wurden. Diese Beurteilung fusst aber nicht auf Evidenz, und heute werden Milch und Käse als vorteilhaft für die kardiometabole Gesundheit eingestuft (19). Es erstaunt daher nicht, dass sowohl die indirekte Berechnung über das geschätzte Entzündungspotenzial wie auch die direktere Evidenz den Zusammenhang zwischen CLIP und Milch bzw. Milchprodukten nicht als nachteilig, sondern prinzipiell eher als vorteilhaft einstufen.

Der besseren Lesbarkeit wegen wird auf die Verwendung der weiblichen und männlichen Form verzichtet. Gemeint sind, wenn nicht ausdrücklich anders angegeben, stets beide Geschlechter.



Schweiz. Natürlich.



www.swissmilk.ch

Bereits vor knapp vier Jahren erschien als Vorveröffentlichung die immer noch aktuellste Übersichtsarbeit über Untersuchungen zum Effekt von Milch und Milchprodukten auf die Entzündung (20). Der damalige Schluss war, dass sowohl den Produkten mit einem üblichen oder tiefen Fettgehalt wie auch fermentierten Produkten eine entzündungshemmende Aktivität zugeschrieben werden kann, mit Ausnahme bei Personen mit Kuhmilchproteinallergie, in welchen nachvollziehbarerweise ein entzündungsfördernder Status beobachtet wurde.

Die seither veröffentlichten Biomarkerstudien an Erwachsenen widersprechen diesem Ergebnis nicht. Im Gegenteil: In einer Interventionsstudie nahmen 120 normalgewichtige oder adipöse Frauen während 9 Wochen entweder rund 340 g eines fettreduzierten Joghurts oder ein isoenergetisches Sojapudding mit gleicher Makronährstoffzusammensetzung ein. Im nüchternen Zustand war der pro-inflammatorische Marker TNF- α in der Joghurt-Gruppe nach den 9 Wochen knapp 10 % tiefer, mit einem signifikanten Unterschied zur Soja-Gruppe (21). In der gleichen Studie wurde auch die Entzündungsantwort nach einer fettreichen Mahlzeit untersucht, wenn kurz zuvor entweder das Joghurt oder das Sojapudding gegessen wurde. Nach dem Joghurt als Vormahlzeit war die postprandiale IL-6-Antwort bei den adipösen Frauen 70 % tiefer im Vergleich zur Soja-Vormahlzeit, bei den normalgewichtigen Frauen immer noch 43 % tiefer (22). Ähnliches beobachtete man auch in einer Studie mit Schweizer Beteiligung. Hier nahmen 14 gesunde, junge Männer während 14 Tagen entweder 400 g eines probiotischen Joghurts oder einer angesäuerten Milch ein (23). Nach den 14 Tagen fiel die postprandiale IL-6-Antwort nach einer fettreichen Mahlzeit bei beiden Interventionen massiv tiefer aus als vor der Intervention. Gleiches wurde für die TNF- α -Antwort beobachtet. Des Weiteren verbesserte eine 6-wöchige Intervention mit 3 zusätzlichen Portionen an Milch oder Milchprodukten bei erwachsenen Frauen mit dem metabolen Syndrom, welche wenig Milch und Milchprodukte konsumierten, den TNF- α -Gehalt signifikant um 7 % (bei erwachsenen Männern mit dem metabolen Syndrom blieb TNF- α hingegen unverändert) (24). Und schliesslich sah man nach einer Erhöhung von täglich 2 auf 3,5 Portionen Milch und Milchprodukte bei 112 Erwachsenen mit niederschwelliger Entzündung eine Reduktion von 7 % beim CRP und 20 % beim IL-6 (25).

Fazit

Die niederschwellige Entzündung oder CLIP ist generell bei einem «ungesunden» Lifestyle erhöht. Die Verlinkung der NCD über die CLIP erklärt nun, weshalb Lifestyle-Veränderungen einen derart massiven und vielfältigen Einfluss auf die Gesundheit ausüben. Die CLIP erklärt auch, weshalb ein gesunder Lifestyle üblicherweise mit einer reduzierten Gefahr des verfrühten Sterbens einhergeht – und so ein Altern ohne Beschwerden besser ermöglicht. Das Augenmerk sollte daher künftig vermehrt auf die CLIP gelenkt werden, und Fachleute im ganzen Gesundheitsbereich sollten diesbezüglich informiert werden.

Literatur

1. Roth GA, Abate D, Abate KH et al.: Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1736–1788.

Der besseren Lesbarkeit wegen wird auf die Verwendung der weiblichen und männlichen Form verzichtet. Gemeint sind, wenn nicht ausdrücklich anders angegeben, stets beide Geschlechter.



Schweiz. Natürlich.



www.swissmilk.ch

2. James SL, Abate D, Abate KH et al.: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1789–1858.
3. Antonelli M, Kushner I: It's time to redefine inflammation. *FASEB J.* 2017; 31: 1787–1791.
4. Medzhitov R: Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008; 454: 428–435.
5. Chen Y, Liu S, Leng SX: Chronic Low-grade Inflammatory Phenotype (CLIP) and Senescent Immune Dysregulation. *Clinical Therapeutics* 2019.
6. Scivo R, Vasile M, Bartosiewicz I et al.: Inflammation as "common soil" of the multifactorial diseases. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 369–374.
7. Handschin C, Spiegelman BM: The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature* 2008; 454: 463–469.
8. Ridker PM: A test in context: High-sensitivity C-reactive protein. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2016; 67: 712–723.
9. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al.: Markers of inflammation and cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107: 499–511.
10. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al.: Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N.Engl.J.Med.* 2017; 377: 1119–1131.
11. Colombani PC, Pritchard-Peschek K. *Low-grade chronic inflammation in non-communicable diseases. Reducing risk with a multifactorial and personalized approach.* Unpublished 2019.
12. Liu C, Feng X, Li Q et al.: Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine* 2016; 86: 100–109.
13. Wang X, Bao W, Liu J et al.: Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2013; 36: 166–175.
14. Hébert JR, Shivappa N, Wirth MD et al.: Perspective: The Dietary Inflammatory Index (DII) - Lessons Learned, Improvements Made, and Future Directions. *Adv Nutr* 2019; 10: 185–195.
15. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG et al.: Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.* 2014; 17: 1689–1696.
16. Colombani P. *Die Zusammensetzung von Schweizer Lebensmitteln. Inklusiv Angaben zum Entzündungspotenzial und der Säurelast.* Worb 2019.

Der besseren Lesbarkeit wegen wird auf die Verwendung der weiblichen und männlichen Form verzichtet. Gemeint sind, wenn nicht ausdrücklich anders angegeben, stets beide Geschlechter.



Schweiz. Natürlich.

www.swissmilk.ch

17. Dinu M, Pagliai G, Casini A et al.: Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr* 2018; 72: 30–43.
18. Bonaccio M, Pounis G, Cerletti C et al.: Mediterranean diet, dietary polyphenols and low grade inflammation: results from the MOLI-SANI study. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 107–113.
19. Mozaffarian D: Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: A comprehensive review. *Circulation* 2016; 133: 187–225.
20. Bordoni A, Danesi F, Dardevet D et al.: Dairy products and inflammation: A review of the clinical evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017; 57: 2497–2525.
21. Pei R, DiMarco DM, Putt KK et al.: Low-fat yogurt consumption reduces biomarkers of chronic inflammation and inhibits markers of endotoxin exposure in healthy premenopausal women: a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2017; 118: 1043–1051.
22. Pei R, DiMarco DM, Putt KK et al.: Premeal low-fat yogurt consumption reduces postprandial inflammation and markers of endotoxin exposure in healthy premenopausal women in a randomized controlled trial. *J Nutr* 2018; 148: 910–916.
23. Burton KJ, Rosikiewicz M, Pimentel G et al.: Probiotic yogurt and acidified milk similarly reduce postprandial inflammation and both alter the gut microbiota of healthy, young men. *Br J Nutr* 2017; 117: 1312–1322.
24. Dugan CE, Aguilar D, Park Y-K et al.: Dairy consumption lowers systemic inflammation and liver enzymes in typically low-dairy consumers with clinical characteristics of metabolic syndrome. *J Am Coll Nutr* 2016; 35: 255–261.
25. Labonté M-È, Cyr A, Abdullah MM et al.: Dairy product consumption has no impact on biomarkers of inflammation among men and women with low-grade systemic inflammation. *J Nutr* 2014; 144: 1760–1767.

Autor

Dr. Paolo Colombani, Ernährungswissenschaftler
Consulting Colombani GmbH, 3076 Worb
consulting@colombani.ch

Newsletter für Ernährungsfachleute April 2019

Der besseren Lesbarkeit wegen wird auf die Verwendung der weiblichen und männlichen Form verzichtet. Gemeint sind, wenn nicht ausdrücklich anders angegeben, stets beide Geschlechter.



Schweiz. Natürlich.



www.swissmilk.ch