

Homocystein, B-Vitamine und degenerative Skeletterkrankungen

Wolfgang Bayer, Karlheinz Schmidt

Homocystein ist eine nicht-proteino-gene, schwefelhaltige Aminosäure, die als Abbauprodukt des Methioninstoffwechsels entsteht. Da Homocystein stark zytotoxisch ist, wird seine Konzentration physiologischerweise niedrig gehalten, wobei verschiedene Stoffwechselwege zur weiteren Metabolisierung bzw. Ausscheidung zur Verfügung stehen (► Abb. 1):

1. Die Remethylierung zu Methionin. Für diesen Stoffwechselweg werden Folsäure und Vitamin B₁₂ benötigt.
2. Die Transsulfurierung zu Cystathionin und weitere Umwandlung in harnfähige Endprodukte. Dieser Stoffwechselweg ist von Vitamin B₆ abhängig.

Verschiedene Ursachen führen zu einer Erhöhung des Homocysteinspiegels, die

mit erheblichen klinischen Konsequenzen einhergeht:

Homozygote Homocystinurie

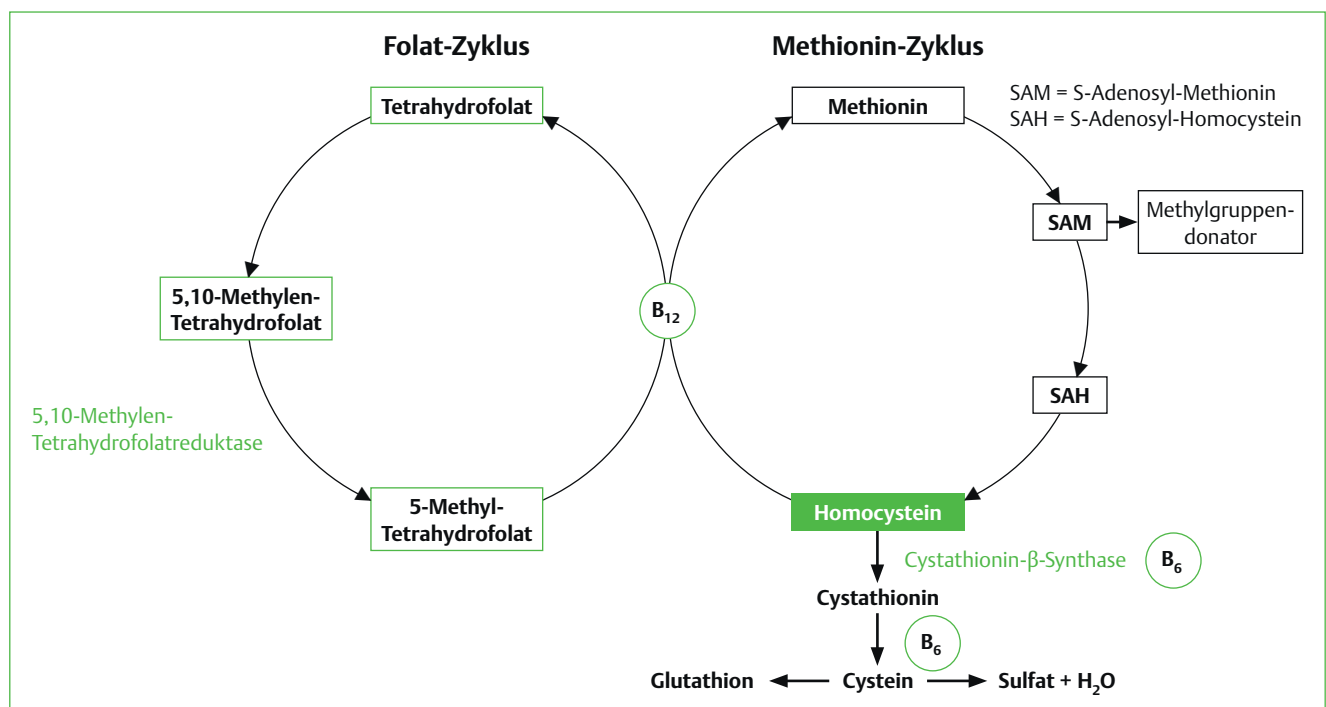
Zugrunde liegt ein homozygoter Defekt im Cystathionin-β-Synthase-Gen mit starkem Verlust dieser Enzymaktivität. Die Prävalenz in Europa beträgt ca. 1 : 100000 bis 1 : 200000. Die Plasmahomocystein-konzentrationen bei diesen Patienten liegen meist über 100 μmol/l. In der Regel tritt eine sehr frühzeitige Arteriosklerose auf, viele Patienten haben vor dem 30. Lebensjahr einen Herzinfarkt und die Lebenserwartung liegt unter 50 Jahren. Gleichzeitig bestehen thromboembolische Episoden.

Heterozygote Homocystinurie

Sie hat in der europäischen Bevölkerung eine Prävalenz von 1 : 100 bis 1 : 300 und gehört damit zu den häufigsten Ursachen vorzeitiger Arteriosklerose. Diese Patienten weisen nur moderate Erhöhungen des Homocysteins auf, meist unter 30 μmol/l bei einem Grenzwert von 10 μmol/l.

Vitaminmangel

Eine Vitaminunterversorgung mit den im Homocysteinstoffwechsel wichtigen Vitaminen B₆, B₁₂ und Folsäure ist die häufigste Ursache einer Homocysteinerhöhung. Dabei stellt v.a. die Folsäureversorgung in Deutschland ein großes Problem dar. Aber auch Vitamin-B₁₂-Defizite sind unter bestimmten Ernährungsformen (Veganer) sehr häufig anzutreffen



► Abb. 1 Homocystein im Methioninstoffwechsel.

und bei älteren Menschen häufig nachzuweisen.

Chronische Nierenerkrankungen

Diese gehen einher mit einer verminderten Remethylierung von Homocystein zu Methionin, da diese z.T. in der Niere stattfindet. Diese Patienten haben häufig Homocysteinkonzentrationen zwischen 20 und 80 µmol/l, was mit der erhöhten kardiovaskulären Morbidität dieser Patienten in Verbindung gebracht wird.

Neben frühzeitiger Arteriosklerose mit seinen Folgeerscheinungen Herzinfarkt und Schlaganfall sowie thromboembolischen Episoden wird eine Homocystein-erhöhung auch mit neuropsychiatrischen Manifestationen im Sinne von Demenzsyndromen in Verbindung gebracht sowie auch mit einer Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit.

Hohes Homocystein ist auch mit ver-ringerter Knochendichte und erhöhtem Frakturrisiko assoziiert. Bereits frühe Studien (5) wiesen darauf hin, dass Patienten mit homozygoten Verlaufsformen einer Homocystinurie frühzeitig osteoporotische Veränderungen mit erhöhter Frakturhäufigkeit entwickeln. Weitere Untersuchungen haben gezeigt, dass Homocystein die Quervernetzung von Kollagen inhibieren kann (4) und die Knochenmineralisation beeinträchtigt (2).

Homocystein und Knochendichte

In der Hordaland-Homocystein-Studie wurde der Zusammenhang zwischen den Plasmakonzentrationen von Homocystein und der Knochendichte untersucht (1). Über 5000 Frauen und Männer verschiedenen Alters wurden einer Knochendichtemessung unterzogen, Homocystein, Vitamin B₁₂ und Folsäure wurden bestimmt und zahlreiche Daten zu den Ernährungsgewohnheiten, dem Lebensstil und der Anamnese wurden erhoben.

Ergebnisse: Bei Frauen im mittleren und höheren Lebensalter ergab sich eine inverse Beziehung zwischen den Homocysteinkonzentrationen und der Knochendichte mit einer eindeutigen Dosis-Wirkungs-Beziehung. Ein zunehmender Anstieg des Homocysteins ging dabei mit

einer zunehmenden Verminderung der Knochendichte einher. Bereits Homocysteinkonzentrationen über 9 µmol/l sind mit vermindelter Knochendichte assoziiert. Eine entsprechende Beziehung bei Männern ergab sich nicht.

Die Folsäurekonzentrationen im Serum waren hingegen direkt mit der Knochendichte korreliert, d.h. eine niedrige Folsäureversorgung geht mit vermindelter Knochendichte einher. Diese Beziehung bei der Folsäure bestand jedoch nur bis zu Konzentrationen von 10 nmol/l, entsprechend 4,4 µg/l. Eine Verbesserung der Folsäureversorgung über diesen Schwellenwert hinaus führte nicht zu einer weiteren Verbesserung der Knochendichte (► Tab. 1).

Aus der Studie geht hervor, dass eine Homocystein-erhöhung bei Frauen, nicht jedoch bei Männern, mit niedriger Knochendichte korreliert ist. Auch Folsäuremangel führt zu vermindelter Knochendichte, während zwischen den Serumkonzentrationen von Vitamin B₁₂ und der Knochendichte keine Korrelation nachgewiesen werden konnte.

Homocystein und Risiko für Hüftfrakturen

In den Niederlanden wurden insgesamt 3 Studien zum Einfluss der Homocysteinkonzentrationen auf das Risiko für osteoporotische Brüche durchgeführt: Die Rotterdam-Studie mit 2 verschiedenen Kohorten sowie die Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA) mit insgesamt 2400 Personen in einem Alter von 55 Jahren und höher (7).

Ergebnisse: Eine Erhöhung der Homocysteinkonzentrationen um eine Standardabweichung (ca. 5 µmol/l) führte zu einer Risikoerhöhung von 40% für das Auftreten einer osteoporotischen Knochenfraktur. Betrachtet man die Gruppe im Quartil mit den höchsten Homocysteinkonzentrationen verglichen mit den 3 anderen Quartilen, so ergibt sich in etwa eine Verdopplung des Risikos für osteoporotische Frakturen. Diese zeigte sich in allen 3 Studien über einen Beobachtungszeitraum von 3 und 6 bzw. von 12 Jahren (► Abb. 2).

Ähnliche Ergebnisse wurden in der Women's Health Initiative Observation

► **Tab. 1** Hohe Homocystein- und niedrige Folsäurekonzentrationen korrelieren mit verminderter Knochendichte.

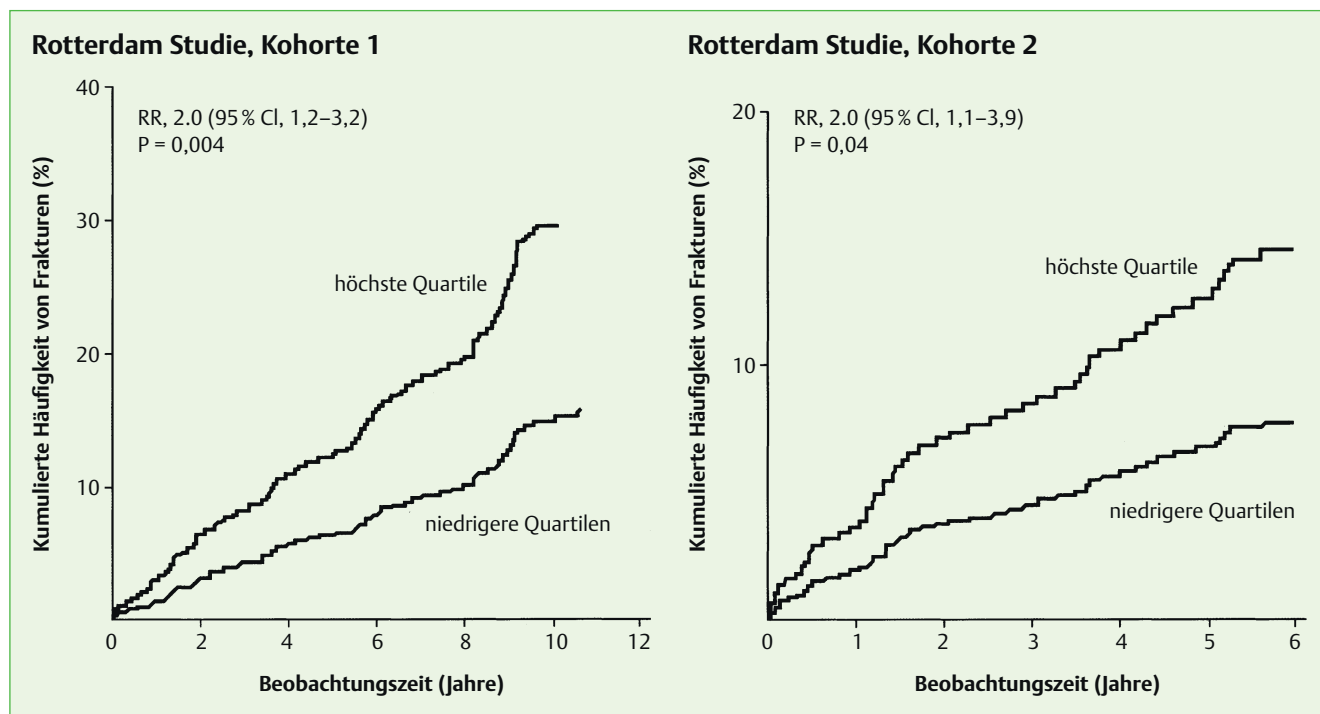
Homocystein-konzentration im Plasma (µmol/l)	Risiko für verminderte Knochendichte
< 9,0	1,00
9,0–11,9	1,14
12,0–14,9	1,30
≥ 15	2,19
Folsäurekonzentration im Plasma (nmol/l)	Risiko für verminderte Knochendichte
< 3,8	1,55
3,8–4,9	1,18
5,0–8,4	1,24
≥ 8,5	1,00

Study (3) erhalten. In dieser Studie wurden 400 postmenopausale Frauen mit Hüftfrakturen und 400 Kontrollpersonen ohne entsprechende Frakturen untersucht. Beide Gruppen erhielten keine spezifischen Therapiemaßnahmen hinsichtlich Osteoporose.

Ergebnisse: Pro Erhöhung der Homocysteinkonzentrationen um 1 µmol/l findet sich ein Risikoanstieg von 7% für Hüftfrakturen. Diese Assoziation wird nicht beeinflusst, wenn über Fragebögen die Aufnahme der Vitamine B₆, B₁₂ und Folsäure erfasst wird. Eine positive Korrelation bestand zwischen Homocystein und Cystatin C als Marker für die glomeruläre Filtrationsrate. Kombinierte Erhöhungen von Homocystein und Cystatin C stellen ein massiv gesteigertes Risiko für Hüftfrakturen dar. Bei Frauen in der höchsten Quartile sowohl für Homocystein als auch für Cystatin C beträgt das relative Risiko für Hüftfrakturen 2,8 gegenüber den drei niedrigeren Quartilen.

Intervention: Folsäure und Vitamin B₁₂

In einer japanischen Studie wurde der Einfluss einer Substitution von Folsäure und Vitamin B₁₂ auf die Inzidenz von Hüftfrakturen bei Patienten nach Schlaganfall untersucht (6). Das Risiko einer Hüftfraktur ist bei Patienten nach Schlag-



► **Abb. 2** Kumulierte Häufigkeit von Frakturen bei Studienteilnehmern mit den höchsten Homocysteinspiegeln im Vergleich zu jenen mit niedrigeren Konzentrationen (7).

anfall um den Faktor 2–4 erhöht. Es bestehen klare Assoziationen zwischen der Höhe der Homocysteinkonzentrationen im Plasma und dem Schlaganfallrisiko ebenso wie mit dem Risiko für Hüftfrakturen. In einer doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie an 628 Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, die mindestens ein Jahr nach dem ersten Schlaganfall noch eine Hemiplegie aufwiesen, wurde der Einfluss einer Vitamin-B₁₂- und Folsäure-Medikation auf das Hüftfrakturrisiko untersucht. Die Patienten erhielten täglich bei oraler Gabe 5 mg Folsäure und 1500 µg Vitamin B₁₂ oder Placebo.

Ergebnisse: In beiden Patientengruppen fanden sich initial überdurchschnittlich hohe Homocystein- und gehäuft erniedrigte Folsäurekonzentrationen. In der Verumgruppe wurde innerhalb von 2 Jahren Homocystein um 38% gesenkt, während es in der Placebogruppe um 31% weiter anstieg. Die Zahl der Hüftfrakturen pro 1000 Patienten betrug 10 in der Verum- und 43 in der Placebogruppe. Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant. Die Risikoreduktion durch Gabe von Vitamin B₁₂ und Folsäure lässt sich mit 80% berechnen.

Fazit

Hohes Homocystein ist mit erniedrigter Knochendichte und einem erhöhten Risiko für osteoporotische Frakturen assoziiert. Eine Absenkung erhöhter Homocysteinkonzentrationen durch Optimierung der Versorgung mit Folsäure und Vitamin B₁₂ (und auch mit Vitamin B₆) ist

daher als präventive Maßnahme für die Knochengesundheit und zur Verminderung von osteoporotischen Frakturen zu empfehlen.



Prof. Dr. Dr. med. Karlheinz Schmidt
Labor Dr. Bayer
im synlab MVZ
Leinfelden-Echterdingen GmbH
Max-Lang-Str. 58
70771 Leinfelden-Echterdingen

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Karlheinz Schmidt hat Chemie und Humanmedizin studiert. Er ist Facharzt für Labormedizin und leitender Arzt im Labor Dr. Bayer im synlab-Verbund. Professur für Experimentelle Medizin an der Universität Tübingen. Zahlreiche Publikationen und Patente. Karlheinz Schmidt ist Gründungsherausgeber dieser Zeitschrift.

info@labor-bayer.de



Dr. rer. nat. Wolfgang Bayer
Labor Dr. Bayer
im synlab MVZ
Leinfelden-Echterdingen GmbH
Max-Lang-Str. 58
70771 Leinfelden-Echterdingen

Dr. rer. nat. Wolfgang Bayer absolvierte das Studium der Chemie an den Universitäten Freiburg und Tübingen. Seit 1978 in der Leitung des Labors Dr. Bayer in Stuttgart tätig. Das Labor Dr. Bayer ist seit 2012 Mitglied der synlab-Gruppe und Kompetenzzentrum für komplementärmedizinische Diagnostik am synlab-Standort Leinfelden. Er hat zahlreiche Publikationen und Bücher, u.a. über Mikronährstoffe wie Mineralstoffe, Vitamine und Fettsäuren, verfasst und ist Gründungsherausgeber dieser Zeitschrift.

info@labor-bayer.de

 Online

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1558481>

 Literatur

- 1 Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM et al. Plasma total homocysteine level and bone mineral density: The Hordaland Homocysteine Study. Arch Intern Med 2006; 166: 88–94
- 2 Khan M, Yamauchi M, Srisawasdi S et al. Homocysteine decreases chondrocyte-mediated matrix mineralization in differentiating chick limb-bud mesenchymal cell micro-mass cultures. Bone 2001; 28: 387–398
- 3 LeBoff MS, Narweker R, LaCroix A et al. Homocysteine levels and risk of hip fracture in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 1207–1213
- 4 Lubec B, Fang-Kircher S, Lubec T et al. Evidence for McKusick's hypothesis of deficient collagen cross-linking in patients with homocystinuria. Biochim Biophys Acta 1996; 1315: 159–162
- 5 Mudd SH, Mudd SH et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. Am J Hum Genet 1985; 37: 1–31
- 6 Sato Y, Honda Y, Iwamoto J et al. Effect of folate and mecobalamin on hip fractures in patients with stroke: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 293: 1082–1088
- 7 van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM et al. Homocysteine level and the risk of osteoporotic fracture. N Engl J Med 2004; 350: 2033–2041



Lactose-Intoleranz?

Lactrase® 6000 im Klickspender!

- 6000 Einheiten pro Mini-Tablette
- bestes Preis-Leistungsverhältnis**

(UVP: 60 Stck. nur 9,45 €, 120 Stck. nur 16,95 €, 240 Stck. nur 25,90 €)



Lactrase®

Milchprodukte unbeschwert genießen!

* Meistverkaufte Marke im Segment Lactasepräparate in der Apotheke. Stand 12.2014. ** Preis je 1.000 FCC-Einheiten im Vergleich zu Präparaten in der Apotheke im Klickspender mit höchstens der gleichen Anzahl Tabletten je Packung bezogen auf die UVP. Stand 12.2014. *** Im Juli 2013 unter ~ 7.000 repräsentativen Verbrauchern durchgeführte Internetstudie (Kategorie: Laktoseintoleranz). www.produktdesjahres.de.

Verlangen Sie
Lactrase® 6000 in Ihrer
Apotheke
www.lactrase.de