

Risikofaktoren Mineralstoffe Immundiagnostik Säure-Basen-Haushalt
Candida-Serologie Stuhldiagnostik Schwermetalle Hormone
Fettsäureprofil
Vitamine Nahrungsmittelunverträglichkeiten Spurenelemente

Labor Bayer aktuell

Liebe Leserinnen, liebe Leser,



wir hoffen, dass Sie schöne und geruhsame Weihnachtstage und einen guten Start in das neue Jahr hatten. Für 2018 wünscht Ihnen das gesamte Team von Labor Bayer Gesundheit, Glück, Freude und Erfolg. Wir freuen uns auf die weitere Zusammenarbeit und stehen Ihnen für alle Ihre Fragen gerne zur Verfügung.

Vor Ihnen liegt das neueste Heft unseres Periodikums Labor Bayer aktuell mit den Schwerpunkten orale Kontrazeptive sowie Jod und Auge.

Orale Kontrazeptive haben vielfältigste Rückwirkungen auf die Mikronährstoffe und es wurde der Begriff „Nährstoffräuber“ geprägt. Neben Mineralstoffen und Spurenelementen sind davon besonders die B-Vitamine betroffen mit einem Abfall der Konzentrationen der Vitamine B6, B12 und Folsäure unter Einnahme von Kontrazeptiva. Besonders kritisch sind Folsäure-Defizite, die einen eindeutigen Risikofaktor für die Entwicklung von Neuralrohrdefekten darstellen. Wahrscheinlich in Folge der Defizite bei den B-Vitaminen kommt es zu Homocystein-Erhöhen und, zusammen mit anderen Mechanismen, zu einer Induktion von oxidativem Stress. Diese Veränderungen können zu kardiovaskulären und thromboembolischen Risiken führen, was möglicherweise das erhöhte Thromboserisiko unter Einnahme von Kontrazeptiva erklären kann.

Zusammenhänge zwischen der Jod-Versorgung und der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) sind bisher wenig bekannt. Seit langem weiß man, dass Antioxidantien und längerkettige Omega-3-Fettsäuren die Entstehung und Progression der AMD günstig beeinflussen können. Neuere Studien haben nun ergeben, dass Patienten mit AMD, insbesondere bei der feuchten Form, deutlich erniedrigte Jod-

In dieser Ausgabe

Orale Kontrazeptiva: Mikronährstoffdefizite, Homocysteinерhöhung und oxidativer Stress

2–6

- Magnesium
- Zink
- Selen
- Kupfer
- Vitamin B6
- Vitamin B12
- Folsäure
- Vitamin D
- Homocystein und oxidativer Stress

Jod und altersbedingte Makuladegeneration

7–8

- Oxidativer Stress, Homocystein, Antioxidantien, Omega-3-Fettsäuren
- Jod und Auge

ausscheidungen im Harn als Zeichen einer ungenügenden Jodversorgung haben. Im Rahmen eines adjuvanten antioxidativen Therapiekonzeptes der AMD sollte daher auch dem Jod verstärkt Beachtung geschenkt werden.

Wir wünschen Ihnen viel Freude beim Lesen.

Mit den besten Grüßen



Dr. Wolfgang Bayer

Orale Kontrazeptiva: Mikronährstoffveränderungen, Homocysteinerhöhung und oxidativer Stress

Einleitung

Orale Kontrazeptiva („Antibabypille“) sind die in Europa am häufigsten verwendeten Mittel zur Schwangerschaftsverhütung. Die oral einzunehmenden Hormonpräparate bestehen aus unterschiedlichen Kombinationen der weiblichen Sexualhormone: Östrogene und Gestagene. Eine Ausnahme bildet die so genannte „Minipille“, die nur ein Gestagen enthält.

Zu den Nebenwirkungen gehören Stimmungsschwankungen, Gewichtszunahme, Übelkeit und Erbrechen, Brustspannen und vieles mehr. Auch schwerwiegende Nebenwirkungen wie Migräneanfälle, Blutdruckanstiege und ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse sind bekannt.

Weniger im Blickpunkt des Interesses stehen Veränderungen des Mikronährstoffhaushaltes, die durch orale Kontrazeptiva induziert werden können ebenso wie eine Erhöhung von Risikofaktoren wie Homocystein und die Induktion von oxidativem Stress. Diese Zusammenhänge sollen nachfolgend näher dargestellt werden.

Mineralstoffe und Spurenelemente

Magnesium

Über dreihundert Enzymsysteme sind von einer ausreichenden Versorgung mit Magnesium abhängig. Dies gilt z. B. für die magnesiumabhängige Energiegewinnung in Zellen über ATP. In einer ganzen Reihe von Arbeiten wurde gezeigt, dass die Einnahme oraler Kontrazeptiva zu verminderten Serum-Magnesiumkonzentrationen führt (Akinloye et al., 2011; Hameed et al., 2001). Auch eine Hormonersatztherapie in der Postmenopause führt zu verminderten Magnesiumkonzentrationen (Seelig, 1990). Es wird diskutiert, dass das erniedrigte Magnesium ein Kofaktor im Hinblick auf das erhöhte Thromboserisiko unter Einnahme oraler Kontrazeptiva darstellen kann und eine zusätzliche Magnesiumgabe bei Nachweis erniedrigter Magnesiumkonzentrationen ist zu empfehlen.

Zink

Weit über einhundert Enzymsysteme sind von Zink abhängig und dieses Element spielt eine wesentliche Rolle bei der DNA- und RNA-Biosynthese und hat wichtige Steuerungsfunktionen im Hinblick auf Reproduktionsfunktionen.

Erniedrigte Zinkkonzentrationen bei Frauen unter Einnahme oraler Kontrazeptiva wurden in vielen Studien übereinstimmend nachgewiesen (King, 1987; Fallah et al., 2009). Diese Daten können auf einen erhöhten Zinkbedarf bei Frauen unter Einnahme oraler Kontrazeptiva hinweisen (Fallah et al., 2009).

Selen

Selenabhängige Enzyme wie die Glutathionperoxidase spielen eine wichtige Rolle bei antioxidativen Schutzmechanismen. Selenabhängige Dejodasen sind für die Dejodierung von T4 zu T3 erforderlich und bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis kann unter Selengebe ein Absinken der anti-TPO-Antikörper erreicht werden. Es gibt Hinweise auf einen verminderten Selenstatus unter Einnahme oraler Kontrazeptiva (Heese et al., 1988), doch sind die Daten uneinheitlich.

Kupfer

Bereits seit über sechzig Jahren ist bekannt, dass es während der Schwangerschaft zu einem kontinuierlichen Anstieg der Kupferkonzentrationen kommt mit höchsten Werten im dritten Trimester (Markovitz et al., 1955). In der weiteren Folge wurde der Einfluss verschiedener oraler Kontrazeptiva auf den Kupferstoffwechsel untersucht. Vor allem östrogenhaltige orale Kontrazeptiva führen zu einem signifikanten Anstieg der Kupferkonzentrationen im Blut (Smith and Brown, 1976). Diese Ergebnisse wurden durch eine Vielzahl späterer Untersuchungen bestätigt (Berg et al., 1998; Babic et al., 2013).

Wie kommt es zu diesem Anstieg der Kupferkonzentrationen? Dies kann anhand einer vereinfachten schematischen Darstellung des Kupferstoffwechsels verdeutlicht werden.

Das oral aufgenommene Kupfer wird im Dünndarm resorbiert, an Albumin gebunden und zur Leber transportiert. Die Leber ist das Schlüsselorgan im Kupferstoffwechsel und hat folgende Funktionen:

- a) Speicherung von Kupfer in Form von Speicherproteinen wie z. B. Metallothioneine.
- b) Biliäre Exkretion von Kupfer.
- c) Bildung kupferhaltiger Plasmaproteine (vor allem Coeruloplasmin), die in das Blut abgegeben werden.

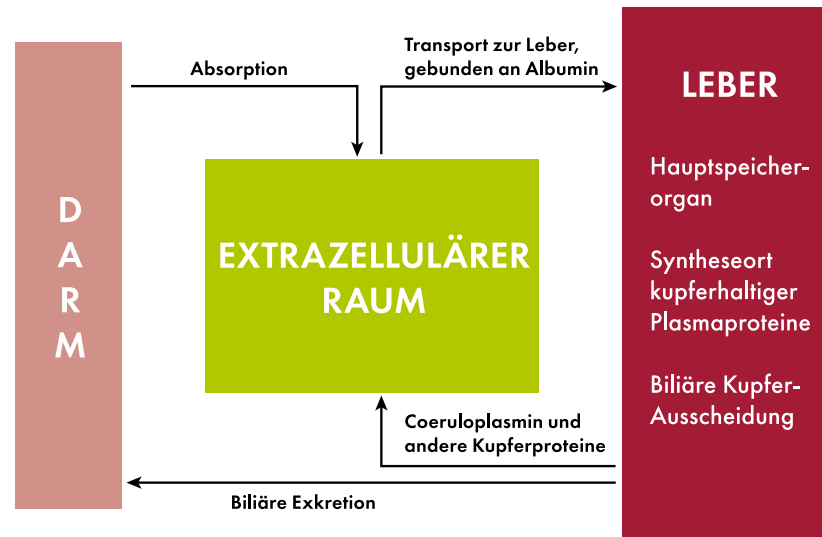


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung des Kupfer-Stoffwechsels

Die Höhe der Kupferkonzentrationen im Blut wird also nicht durch die orale Aufnahme bestimmt, sondern durch das Ausmaß der Bildung kupferhaltiger Plasmaproteine durch die Leberzellen. Unter dem Einfluss pro-inflammatorischer Zytokine kommt es bei akuten und chronischen Entzündungen, aber auch stadienabhängig bei Tumorerkrankungen, zu einer gesteigerten Coeruloplasminsynthese mit nachfolgend erhöhten Kupferkonzentrationen im Blut. Gleiches gilt für verschiedene Hormone und zwar nicht nur für Östrogene, sondern auch für Progestine. Die erhöhten Kupferkonzentrationen sind dabei mit einem Anstieg der Coeruloplasminkonzentrationen im Serum korreliert (Sontakke and More, 2004). In Abhängigkeit von der Zusammensetzung der einzelnen Präparate können sich Kupferanstiege zwischen 50 und 100 % der Ausgangswerte ergeben. Die Verwendung einer Kupfer-T-Spirale führt zu keinen Veränderungen der Kupferkonzentrationen (Sontakke and More, 2004).

Interessanterweise führen auch Anti-Östrogene, wie z. B. das in der Behandlung des Mamma-Carcinoms eingesetzte Tamoxifen, zu erhöhten Kupferkonzentrationen, da diese Anti-Östrogene auf manche Zielorgane wahrscheinlich auch Östrogenwirkungen ausüben. Unter Tamoxifengabe steigen die Kupferkonzentrationen typischerweise in einen Bereich zwischen 1,4 und 1,6 mg/l an (Bertolissi et al., 1997; Antila et al., 1992). In der Konsequenz bedeutet dies, dass die normalerweise nachweisbaren stadienabhängigen Veränderungen des Kupfers beim Mamma-Carcinom unter Tamoxifentherapie überlagert werden und nicht mehr diagnostisch herangezogen werden können.

Vitamine

Vitamin B6

Unter dem Begriff Vitamin B6 werden insgesamt sechs Verbindungen mit physiologischer Aktivität von Vitamin B6 zusammengefasst. Dies sind Pyridoxin, Pyridoxal, Pyridoxamin und die jeweiligen 5'-Phosphate. Pyridoxal-5'-Phosphat (PLP) kommt davon im Blut in der höchsten Konzentration vor und ist die Vitamin B6-Verbindung mit der höchsten physiologischen Aktivität. Vitamin B6-Coenzyme sind in über einhundert enzymatische Reaktionen des Intermediärstoffwechsels involviert, also in den Aminosäure- und Proteinstoffwechsel, den Kohlenhydratstoffwechsel und den Fettstoffwechsel. Vitamin B6 ist erforderlich für die Biosynthese verschiedener Neurotransmitter wie z. B. die Umwandlung der essentiellen Aminosäure Tryptophan in Serotonin. Vitamin B6 spielt auch eine wichtige Rolle im Stoffwechsel des Homocysteins. Verminderte Vitamin B6-Konzentrationen sind mit erhöhten kardiovaskulären Risiken und erhöhter Thromboseneigung assoziiert. Unter Einnahme oraler Kontrazeptiva wurde über eine bis zu 75 %-ige Verminderung von Vitamin B6 berichtet im Vergleich zu jungen Frauen, die keine oralen Kontrazeptiva einnahmen (Lussana et al., 2003; Morris et al., 2008).

Vitamin B12

Vitamin B12 reguliert die DNA-Synthese, ist eingebunden in die Fettsäuresynthese und die Energieproduktion. Die aktiven Vitamin B12-Coenzyme Methylcobalamin und 5-Desoxyadenosylcobalamin sind unerlässlich für Zellwachstum und Replikation. Es bestehen enge Interaktionen zwischen dem Vitamin B12 und dem Folsäurestoffwechsel und beide Vitamine sind unerlässlich für die Remethylierung von Homocystein zu Methionin. Unter den Zeichen eines Vitamin B12-Mangels kommt es zu psychischen Störungen mit Depressionen und Gedächtnisstörungen, in fortgeschrittenen Fällen zu neurodegenerativen Erkrankungen im Sinne funikulärer Spinalerkrankungen sowie

zu einer megaloblastären Anämie. Dabei ist es wichtig, Folsäure- und Vitamin B12-Defizite voneinander abzugrenzen. Im Vergleich zu jungen Frauen, die keine oralen Kontrazeptiva einnehmen, finden sich unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva praktisch durchgängig niedrigere Konzentrationen von Vitamin B12 im Serum (Sutterlin et al., 2003; Riedel et al., 2005; Lussana et al., 2003). Dabei können die Werte um bis zu 65 % (Lussana et al., 2003) unterhalb der Werte liegen, die bei jungen Frauen ohne Kontrazeptiva-Einnahme gefunden werden. Die Verminderung von Vitamin B12 betrifft dabei nicht nur das Gesamt-Vitamin B12 im Serum, sondern auch Holotranscobalamin als physiologisch aktives Vitamin B12 (Riedel et al., 2005).

Folsäure

Folsäure, beziehungsweise seine physiologisch aktiven Formen, wie z. B. Tetrahydrofolat, spielen eine wichtige Rolle im C1-Stoffwechsel, bei der DNA-Methylierung, im Aminosäurestoffwechsel und bei der Purin- und Pyrimidinbiosynthese. Es bestehen wechselseitige Abhängigkeiten zwischen dem Folsäure- und dem Vitamin B12-Stoffwechsel und beide Vitamine sind, wie bereits erwähnt, für die Remethylierung von Homocystein zu Methionin erforderlich. Länger anhaltender Folsäuremangel führt zu Veränderungen im Sinne einer megaloblastären Anämie.

Von besonderer Bedeutung ist die Folsäure auch während der Embryogenese. Folsäuremangel stellt einen eindeutigen Risikofaktor für die Entwicklung von Neuralrohrdefekten dar. Die entscheidende Zeitspanne für die Ausbildung des Neuralrohrs liegt zwischen dem 20. und 30. Tag der Schwangerschaft. Hier beginnt im Bereich des ZNS die „primäre Neurulation“, es formt sich die Neuralplatte zum Neuralrohr des sich entwickelnden Babys und schließt sich.

Eine Optimierung der Folsäureversorgung ist daher bereits im Vorfeld der Schwangerschaft besonders wichtig sowie auch in den ersten Schwangerschaftswochen und die Problematik liegt darin, dass eine Schwangerschaft in diesem entscheidenden Zeitraum oft noch nicht bekannt ist. Folsäuresupplementierung in der perikonzeptionalen Phase ist die wichtigste Maßnahme zur Verminderung des Auftretens von Neuralrohrdefekten. Trotz zahlreicher Aufklärungskampagnen während der letzten zwanzig Jahre hinsichtlich der Bedeutung einer Supplementierung von Folsäure zur Senkung der Rate der Neuralrohrdefekte zeigen Studien, dass es im Zeitraum von 1991 bis 2011 nicht zu einer Absenkung der europäischen Gesamtprävalenz von 9,1 Neuralrohrdefekten auf 10.000 Geburten gekommen ist.

Die Einnahme oraler Kontrazeptiva wirkt sich negativ auf den Folsäurestatus aus, was bereits 1968 erstmals publiziert wurde (Shojania et al., 1968). Ursächlich werden sowohl eine verminderte Absorption von Folsäure sowie eine erhöhte Exkretion von Folsäure über die Nieren diskutiert.

In einer unlängst publizierten Metaanalyse wurde nachgewiesen, dass die Einnahme oraler Kontrazeptiva zu einer statistisch signifikanten Verminderung der Folsäurekonzentrationen im Serum (um durchschnittlich 1,27 µg/l) sowie in den Erythrozyten (durchschnittliche Verminderung: 59 µg/l) führt (Shere et al., 2015).

Da die Einnahme oraler Kontrazeptiva einen Folsäuremangel begünstigt, sind unerwünschte Schwangerschaften unter Einnahme der Kontrazeptiva z. B. bei unregelmäßiger Einnahme oder gastrointestinalen Erkrankungen mit Resorptionsstörungen, besonders kritisch. Vor diesem Hintergrund wurden in den USA folathaltige Kontrazeptiva eingeführt (Bart et al., 2012; Shere et al., 2015).

Vitamin D

Die Einnahme östrogenhaltiger oraler Kontrazeptiva kann die Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D3 (25-OH-D3) um bis zu 20% steigern (Harmon et al., 2016). Diese Veränderung ist auf eine Zunahme der Konzentration des Vitamin D-bindenden Proteins in ähnlicher Größenordnung zurückzuführen (Moeller et al., 2013). Auch für den Metaboliten 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 ergaben sich unter Einnahme oraler Kontrazeptiva signifikant höhere Werte.

Keine statistisch signifikanten Veränderungen ergaben sich für Parathormon, Calcitonin sowie für die knochenspezifische alkalische Phosphatase, während Osteocalcin unter Einnahme oraler Kontrazeptiva eine Verminderung zeigte (Moeller et al., 2013). Diese Daten weisen darauf hin, dass es unter Einnahme oraler Kontrazeptiva zu einer Steigerung der Synthese des Vitamin D-bindenden Proteins beziehungsweise einer Einschränkung seines Abbaus kommt.

Homocystein, oxidativer Stress und kardiovaskuläre Risiken

Die Vitamine B6, B12 und Folsäure spielen eine zentrale Rolle im Stoffwechsel des Homocysteins.

Defizite bei den B-Vitaminen sind die häufigste Ursache für Homocysteinerhöhungen. Homocystein ist ein anerkannter Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und thromboembolische Ereignisse. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die Einnahme oraler Kontrazeptiva zu Homocystein-Erhöhungen führt (Fallah et al., 2012; Norouzi et al., 2011).

Während die Homocysteinkonzentrationen in einer Kontrollgruppe mit 7,3 µmol/l gemessen wurden, lagen sie unter Einnahme oraler Kontrazeptiva bei 13,2 µmol/l (Norouzi et al., 2011). Gleichzeitig wurde unter Einnahme oraler Kontrazeptiva ein Anstieg des C-reaktiven Proteins von 1,14 auf 5,86 mg/l festgestellt.

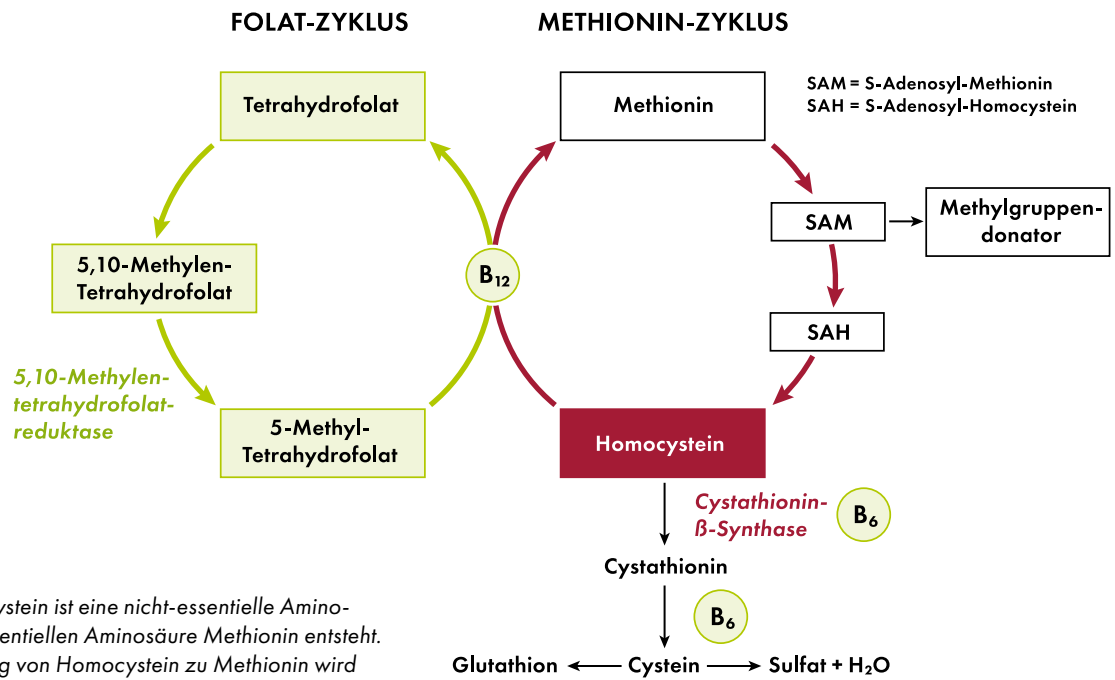


Abbildung 2: Homocystein ist eine nicht-essentielle Aminosäure, die aus der essentiellen Aminosäure Methionin entsteht. Für die Remethylierung von Homocystein zu Methionin wird Vitamin B12 und vor allem Folsäure benötigt, während der Abbau zu harnfähigen Endprodukten Vitamin B6-abhängig ist.

Homocystein hat per se pro-oxidative Wirkungen. Auch Coeruloplasmin, das unter Einnahme oraler Kontrazeptiva deutlich erhöht ist, ist pro-oxidativ. Andere Studien zeigen einen Anstieg von Prostaglandin E2, einem wichtigen Modulator des Entzündungsgeschehens (Pour et al., 2013).

Homocysteinerhöhung, CRP-Erhöhung und erhöhtes Prostaglandin E2 können daher zu erhöhten kardiovaskulären und thromboembolischen Risiken unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva führen, was möglicherweise die bekannten erhöhten Risiken für eine venöse Thrombose unter Einnahme oraler Kontrazeptiva zumindest teilweise erklären kann. Zudem wurde unter Einnahme oraler Kontrazeptiva eine Verminderung von Adiponektin festgestellt (Fallah et al., 2012). Adiponektin ist ein wichtiges Adipokinin und hat Schutzwirkungen gegenüber atherogenen Veränderungen.

FAZIT

Die Einnahme oraler Kontrazeptiva (Anti-Baby-Pille) geht einher mit Mikronährstoffdefiziten, erhöhtem Homocystein und einer Induktion von oxidativem Stress.

Bei den **Mineralstoffen und Spurenelementen** ist besonders auf erniedrigte Magnesiumkonzentrationen hinzuweisen, die einen Kofaktor im Hinblick auf das erhöhte Thromboserisiko unter Einnahme oraler Kontrazeptiva sein können sowie auf Zinkdefizite. Ausgeprägte Konzentrationsanstiege ergeben sich bezüglich des Elementes Kupfer unter Einnahme von Östrogenen, Anti-Östrogenen und Progestinen. Die Anstiege der Kupferkonzentrationen können bis zum zweifachen des oberen Referenzbereiches betragen.

Bei den **Vitaminen** sind besonders die negativen Auswirkungen auf den Folsäurestatus hervorzuheben und in diesem Zusammenhang das erhöhte Risiko für Neuralrohrdefekte als Folge eines Folsäuremangels. Kontrazeptiva beeinflussen auch das Vitamin B6, wobei es zu einer bis zu 75%-igen Verminderung der Vitamin B6-Konzentrationen kommen kann sowie auch zu verminderten Vitamin B12-Konzentrationen mit einem Konzentrationsrückgang von bis zu 65 % unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva.

Die unter Einnahme von Kontrazeptiva beobachteten Homocysteinerhöhungen korrelieren wahrscheinlich mit dem ungünstigen Einfluss der Kontrazeptiva auf die im Homocysteinstoffwechsel wichtigen B-Vitamine. Prooxidative Wirkungen von Kontrazeptiva zeigen sich nicht nur in erhöhtem Homocystein, sondern auch in hohen Konzentrationen des prooxidativ wirksamen kupferhaltigen Plasmaproteins Coeruloplasmin sowie einem Anstieg von Prostaglandin E2, einem wichtigen Modulator des Entzündungsgeschehens, unter oralen Kontrazeptiva.

Mineralstoff- und Vitaminmangel, Homocysteinerhöhung, CRP-Erhöhung und hohes Prostaglandin E2 können zu erhöhten kardiovaskulären und thromboembolischen Risiken unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva führen, was möglicherweise die bekannten erhöhten Risiken für eine venöse Thrombose unter Einnahme oraler Kontrazeptiva erklären kann.

Literatur

- Akinloye, O. et al.: Effect of contraceptives on serum trace elements, calcium and phosphorus levels. *West Indian Med.J.* 2011; 60: 308–315
- Antila, H. et al.: The effect of postoperative radiotherapy on leukocyte zinc, serum trace elements and nutritional status of breast cancer patients. *Acta Oncol.* 1992; 31: 569–572
- Babic, Z. et al.: Relevance of serum copper elevation induced by oral contraceptives: a meta-analysis. *Contraception* 2013; 87: 790–800.
- Bart, S. et al.: Folate status and homocysteine levels during a 24-week oral administration of a folate containing oral contraceptive. A randomized, double blind, active controlled, parallel group, US-based multicenter study. *Contraception* 2012; 85: 42–50
- Berig, G. et al.: Effect of oral contraceptive progestins on serum copper concentration. *Eur.J.Clin.Nutr.* 1998; 52: 711–715
- Bertolissi, A. et al.: Copper and iron metabolism during Tamoxifen therapy. *Tumori* 1997; 83, sub.1: 105
- Fallah, S. et al.: Adiponectin, leptin and lipid profiles evaluation in oral contraceptive pill consumers. *Arch.Gynaecol.Obstet.* 2012; 285: 1747–1752
- Fallah, S. et al.: Effect of contraceptive pill on the selenium and zinc status of healthy subjects. *Contraception* 2009; 80: 40–43
- Fallah, S. et al.: Influence of oral contraceptive pills on homocysteine and nitric oxide levels: As a risk factor for cardiovascular disease. *J.Clin.Lab.Anl.* 2012; 26: 120–123
- Hameed, A. et al.: Effect of oral and injectable contraceptives on serum calcium, magnesium and phosphorus in women. *J.Ayub.Med.Coll. Abbottabad* 2001; 13: 24–25
- Harmon, Q. et al.: Use of estrogen-containing contraception is associated with increased concentration of 25-hydroxy-vitamin D. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2016; 101: 3370–3377
- Heese, H. et al.: Reference concentrations of serum selenium and manganese in healthy nulliparas. *S.Afr.Med.J.* 1988; 73: 163–165
- King, J.C.: Do women using oral contraceptive agents require extra zinc? *J.Nutr.* 1987; 117: 217–219
- Lussana, F. et al.: Blood levels of homocysteine, folate, vitamin B6 and B12 in women using oral contraceptives compared to non-users. *Thromb. Res.* 2003; 112: 37–41
- Markowitz, H. et al.: Studies on copper metabolism. XIV. Copper, Coeruloplasmin and oxidase activity in sera of normal human subjects and pregnant women. *J.Clin.Invest.* 1955; 34: 1498–1508
- Möller, U. et al.: Increased plasma concentrations of vitamin D metabolites and vitamin D-binding protein in women using hormonal contraceptives: A cross-sectional study. *Nutrients* 2013; 5: 3470–3480
- Morris, M.S. et al.: Plasma pyridoxal-5'-phosphate in the US population: The national health and nutrition examination survey. *Am.J.Clin.Nutr.* 2008; 87: 1446–1454
- Norouzi, V. et al.: Effect of oral contraceptive therapy on homocysteine and C-reactive protein levels in women: An observational study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011; 11: 698–702
- Pour, M. et al.: Prostaglandin E2 alteration in contraceptive consumers: As a risk factor for inflammatory diseases. *Arch.Gynaecol.Obstet.* 2013; 287: 1031–1037
- Riedel, B. et al.: Effects of oral contraceptives and hormone replacement therapy on markers of cobalamin status. *Clin.Chem.* 2005; 51: 778–781
- Seelig, M.S.: Increased need for magnesium with the use of combined oestrogen and calcium for osteoporosis treatment. *Magnes.Res.* 1990; 3: 197–215
- Shere, M. et al.: Association between use of oral contraceptives and folate status: A systematic review and meta-analysis. *J.Obstet.Gynaecol.Can.* 2015; 37: 430–438
- Shere, M. et al.: The effectiveness of folate-fortified oral contraceptives in maintaining optimal folate levels to protect against neural tube defects: A systematic review. *J.Obstet.Gynaecol.Can.* 2015; 37: 527–533
- Shojania, A. et al.: Oral contraceptives and serum-folate level. *Lancet* 1968; 1: 1376–1377
- Smith, J. and Brown, E.: Effects of oral contraceptive agents on trace elements metabolism – a review. In: *Trace elements in human health and disease. Volume II.* Academic Press, New York, 1976: 315–345
- Sontakke, A. and More, U.: Changes in serum Coeruloplasmin levels with commonly used methods of contraception. *Indian J.Clin.Biochem.* 2004; 19: 102–104
- Sutterlin, M.W. et al.: Serum folate and vitamin B12 levels in women using modern oral contraceptives (OTC) containing 20 microg ethinyl estradiol. *Eur.J.Obstet.Gynaecol.Reprod.Biol.* 2003; 107: 57–61

Jod und altersbedingte Makuladegeneration (AMD)

Einleitung

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) stellt einer der häufigsten Alters-assoziierten Erkrankungen der Netzhaut des Auges dar, die die Macula lutea betreffen. Zellen der Fovea centralis sind von einem allmählichen Funktionsverlust betroffen, der mit einem Nachlassen der zentralen Sehschärfe einhergeht und in vielen Fällen zu hochgradiger Sehbehinderung und Blindheit führen kann. In Deutschland leiden ca. 2 Millionen Menschen an einer AMD, die bei über 50-Jährigen die Hauptursache der Erblindung darstellt.

Unterschieden wird zwischen der trockenen (atropen) Form der AMD, die zwar 80 % der Fälle ausmacht, aber nur 5–10 % der Erblindungen verursacht und der feuchten (exsudativen) Makuladegeneration mit zur Blutung neigenden choroidalen Neovaskularisationen, die häufiger zur Erblindung führt.

Oxidativer Stress, Homocystein, Antioxidantien und Omega-3-Fettsäuren

Oxidativer Stress mit erhöhter Produktion von reaktiven Sauerstoff-Spezies (ROS) und nitrosativer Stress dürften eine wichtige Rolle bei der Entwicklung bzw. Progression der AMD spielen. Die Retina ist in Folge eines hohen Sauerstoffverbrauchs und der erhöhten Lichtexposition besonders anfällig für oxidativen Stress. Die Macula lutea (gelber Fleck) weist hohe Konzentrationen an Carotinoiden, insbesondere Lutein, Lycopin und Zeaxanthin auf. In verschiedenen Studien wurde über eine positive Wirkung von Lutein auf die AMD berichtet (Richer et al., 2007), wobei Lutein im Auge in die Carotinoide Zeaxanthin und Meso-Zeaxanthin umgewandelt werden kann. Unterhalb der Netzhaut liegende Strukturen des Auges gehören zu den sauerstoffreichsten Geweben des Körpers, die unter der kombinierten Einwirkung von Licht und Sauerstoff auf oxidativem Wege geschädigt werden können. Vor diesem Hintergrund wird neben den Carotinoiden auch die Gabe weiterer Antioxidantien, insbesondere Vitamin E und Vitamin C, kombiniert mit Coenzym Q10 und Polyphenolen (Bioflavonoiden) zur Prävention und Behandlung der AMD und zur Verbesserung mitochondrialer Dysfunktionen empfohlen.

Auch erhöhte Homocystein-Konzentrationen wurden als Risikofaktor für die Entwicklung einer AMD identifiziert. Homocystein hat pro-oxidative Wirkungen. Studien geben Hinweise darauf, dass eine Senkung der Homocystein-Konzentration durch die Gabe der im Homocystein-Stoffwechsel wichtigen B-Vitamine B6, B12 und Folsäure das

Risiko für die Entwicklung und Progression einer AMD senken kann, (Christen et al., 2009; Rohtchina et al., 2007). Sehr gut dokumentiert ist die positive Wirkung langkettiger Omega-3-Fettsäuren (EPA + DHA) auf die Entstehung und Progression der AMD mit einer günstigen Beeinflussung abnormaler retinaler Neovaskularisationen, einer erhöhten vaskulären Permeabilität und von Entzündungsprozessen im Auge. EPA vermindert die negativen Wirkungen des endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF), der eine essentielle Rolle bei der Entwicklung der AMD spielt. Besonders wichtig ist auch die antagonistische Wirkung gegenüber Arachidonsäure (AA) und hieraus abgeleiteten proinflammatorischen Eicosanoiden (Übersicht bei SanGiovanni et al., 2005). Zahlreiche Studien beschreiben eine 30- bis 50-prozentige Absenkung des Risikos für eine AMD unter häufigem Fischkonsum bzw. unter der Einnahme langkettiger Omega-3-Fettsäuren (Übersicht bei SanGiovanni et al., 2005).

Jod

Jod ist ein essentielles Spurenelement, das täglich und in ausreichender Menge aufgenommen werden muss. Nach den Ergebnissen der Nationalen Verzehrs-Studie II liegt die tägliche Jod-Aufnahme bei über 90 % der deutschen Bevölkerung unter den Empfehlungen der Ernährungsgesellschaften. Dabei besteht ein Nord-Süd-Gefälle mit geringerer Aufnahme in Süddeutschland.

Die herausragende Bedeutung von Jod für die Biosynthese der Schilddrüsenhormone ist bestens bekannt. Weniger geläufig dürfte die Tatsache sein, dass ca. 50 % des Gesamtkörperbestands an Jod (ca. 25–50 mg) in extrathyreoidalen Geweben vorkommt. Hohe Jod-Konzentrationen finden sich in der Magenschleimhaut, im Plexus choroideus, in den Speicheldrüsen, im Ziliarkörper des Auges und in den Tränendrüsen.

Neben den bereits oben erwähnten Antioxidantien spielt auch Jod eine wichtige Rolle im antioxidativen Schutzsystem und verhindert Schädigungen durch freie Sauerstoff-Radikale (Winkler et al., 2000).

In einer vor Kurzem publizierten Studie an 46 Patienten mit trockener und feuchter Form der AMD sowie bei 23 Kontrollen im Alter von > 45 Jahren wurde die Jodausscheidung im 1. Morgenharn als Maß für den Jodstatus mit einer photometrischen Methode erhoben (Gulaboglu et al., 2017). Dabei ergaben sich die in *Abbildung 1* auf der Folgeseite dargestellten Jodkonzentrationen.

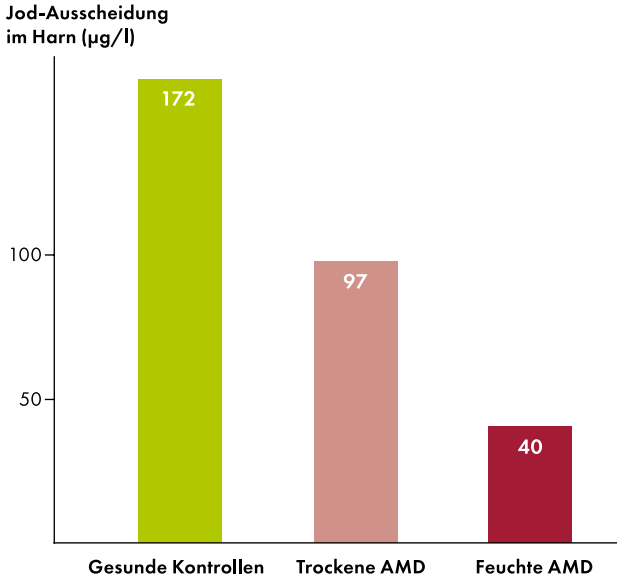


Abbildung 1: Jodkonzentrationen im 1. Morgenharn bei gesunden Kontrollen und bei Patienten mit trockener und feuchter AMD

Zur Diagnostik: Die Jodbestimmung im Harn (1. Morgenharn) erfolgt in unserem Labor mit einem massenspektrometrischen Verfahren (ICP-MS), das als „Goldstandard“ für die Jodbestimmung gelten kann. Die Werte werden generell auf Kreatinin bezogen. Nach WHO-Kriterien kann die Jodausscheidung wie folgt klassifiziert werden:

Jod (µg/g Crea)	Einteilung	Mögliche klinische Symptomatik
> 100	Ausreichende Jodversorgung	Keine Hinweise auf Jodmangel-bedingte unzureichende Schilddrüsenfunktion.
50 – 100	Milder Jodmangel	Erhöhte Strumahäufigkeit. Normale mentale und körperliche Entwicklung.
25 – 50	Mäßiger Jodmangel	Deutlich erhöhte Strumahäufigkeit. Hypothyreoserisiko, jedoch noch kein manifestes Kretinismusrisiko.
< 25	Schwerer Jodmangel	Großes Hypothyreoserisiko. Ernstes Kretinismusrisiko.

Tabelle: Diagnostische Klassifizierung der Harnausscheidung von Jod.

Literatur:

Christen, W.G. et al.: Folic acid, pyridoxine and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women. The womens antioxidant and folic acid cardiovascular study. Arch.Intern. Med. 2009; 169: 335–341

Gulaboglu, M. et al.: Determination and comparison of urinary iodine levels in patients with age-related macular degeneration and healthy volunteers. Trace Elements and Electrolytes 2017; 34: 166–170

Richer, S. et al.: Differential temporal responses of macular pigment optical density in patients with atrophic age-related macular degeneration to dietary supplementation with xanthophylls. Optometry 2007; 78: 213–219

Rieger, G.: Changes in contrast sensitivity after iodine treatment in Bad Hall in patients with age-related maculopathy. Ophthalmologica 1992; 205: 100–104

FAZIT

Oxidativer Stress bei gleichzeitig hoher Lichtexposition dürfte eine wesentliche Rolle bei Entwicklung und Progression der AMD spielen. Die Gabe von Antioxidantien und Omega-3-Fettsäuren dürfte daher ein wichtiger adjuvantes Therapiekonzept für die Prävention und Therapie der AMD darstellen. Dem essentiellen Spurenelement Jod dürfte eine wichtige Rolle bei solchen Therapien zukommen. Die antioxidativen Wirkungen von Jod sind gut dokumentiert und es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit trockener und vor allem mit feuchter AMD im Vergleich zu Kontrollen signifikant niedrigere Jod-Ausscheidungen aufweisen. Interessanterweise wurde bereits 1992 über eine Verbesserung der AMD durch Trinkkuren mit einer Jod-Sole-Trinkkur in Bad Hall berichtet (Rieger, 1992). Die verwendete Jodsole enthält 330 µg Jod pro 100 ml. Auch Patienten mit Retinitis pigmentosa und zystoidem Makulaödem weisen – in Abhängigkeit von der Schwere des Krankheitsbildes – deutlich verminderte Jodausscheidungen auf (Sandberg et al., 2014).

Rochtchina, E. et al.: Elevated serum homocysteine, low serum vitamin B12, folate and age-related macular degeneration. The Blue Mountains Eye Study. Am.J.Ophthalmol 2007; 143: 344–346

Sandberg, M.A. et al.: The relationship of central foveal thickness to urinary iodine concentration in retinitis pigmentosa patients with or without cystoid macular edema. JAMA Ophthalmol. 2014; 132: 1209–1214

SanGiovanni, J.P. et al.: The role of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. Progress in Retinal and Eye Research 2005; 24: 87–138

Winkler, R. et al.: Effect of iodide on total antioxidant status of human serum. Cell.Biochem.Funct 2000; 18: 143–146