

Risikofaktoren Mineralstoffe
Candida-Serologie Schimmelpilz-Serologie Immundiagnostik Säure-Basen-Haushalt
Fettsäureprofil Schwermetalle Hormone
Labor Bayer aktuell
Vitamine Nahrungsmittelunverträglichkeiten Spurenelemente

Ausgabe September 2010

Liebe Leserinnen, liebe Leser,



mit dem **Niacin** dürfen wir in diesem Heft unserer Labormitteilungen ein Vitamin besprechen, das vielfältigste physiologische Funktionen hat und therapeutische Möglichkeiten bietet, aber bisher oft noch nicht ausreichend berücksichtigt wurde.

Am Beispiel von **Selen** und **Vitamin D** wollen wir die Frage **präventiv-medizinisch optimaler Blutkonzentrationen** diskutieren. Dabei scheint sich für das Selen abzuzeichnen, dass die therapeutische Breite dieses wichtigen Spurenelementes möglicherweise enger anzusetzen ist, als dies früher angenommen wurde. Beim Vitamin D zeigen die hier zitierten Studien, dass eine Serumkonzentration von mindestens 100 nmol/l bezüglich 25-Hydroxy-Vitamin D3 sowohl im Hinblick auf die Tumorprävention als auch im Zusammenhang mit der Multiplen Sklerose aus präventiv-medizinischer Sicht anzustreben ist.

Zu der Studie von Burton et al. zur Vitamin D-Gabe bei MS-Patienten darf wie folgt angemerkt werden: Wenngleich in dieser Arbeit unter Dosierungen von Cholecalciferol bis zu 40.000 I.E./die keine Hypercalcämie beobachtet werden konnte, so müssen solch hohe Vitamin D-Gaben doch kritisch betrachtet werden. Unter Gabe von mehr als 10.000 I.E. (250 µg) Cholecalciferol/die kommt es zu einem sprunghaften Anstieg der Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D3 und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei hierfür prädisponierten Patienten eine Hypercalcämie induziert werden kann. Entsprechende Fälle sind in der Literatur beschrieben. Die Studie zeigt im übrigen eine Absenkung unerwünschter erhöhter T-Zell-Reaktivitäten bereits bei Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D3 ≥ 100 nmol/l. Solche Konzentrationen können in der Regel unter einer täglichen Gabe von 2.000 bis 5.000 I.E. Cholecalciferol erreicht werden, wobei individuelle Unterschiede bezüglich Resorption und weiterer Metabolisierung von Vitamin D zu berücksichtigen sind.

Mit den besten Grüßen

Ihr

Dr. Wolfgang Bayer

In dieser Ausgabe

Niacin – ein vergessenes Vitamin 2-4

- Vorkommen und Bedarf
- Diagnostik
- Niacin-Mangel
- Biochemische Funktionen
- Anwendungsgebiete
- Nebenwirkungen
- Präparate

Selen und Krebs 4-5

Vitamin D

- Vitamin D + Calcium senkt das Krebsrisiko 5-6
- Vitamin D und Multiple Sklerose 6-7

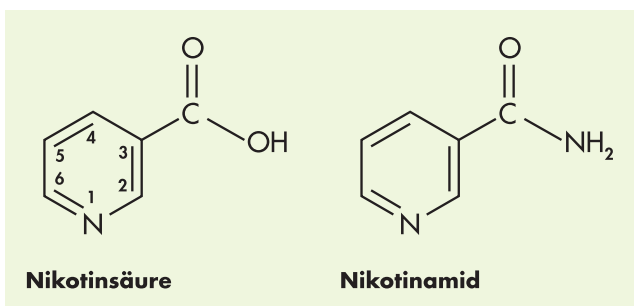
Homocystein

- Homocystein und Rauchen 7-8
- Oxidiertes LDL-Cholestein: Ein Bindeglied zwischen dem Homocystein- und dem Cholesterin-Stoffwechsel 8

Niacin – ein vergessenes Vitamin

Während antioxidativ wirksame Vitamine, B-Vitamine und nicht zuletzt das Vitamin D gerade im naturheilkundlichen Bereich im Blickpunkt des Interesses stehen, führt das Niacin – zu unrecht – ein Schattendasein. Die Niacin-haltigen Nucleotide Nikotinamadenindinucleotid (NAD) und Nikotinamadenindinucleotidphosphat (NADP) sind an zahlreichen Oxidations- und Reduktionsreaktionen beteiligt und spielen eine wesentliche Rolle bei der Lipidsynthese, im Kohlenhydratstoffwechsel und bei der Energiegewinnung. Niacin greift daher in vielfältigste Stoffwechselfprozesse und biochemische Funktionsleistungen ein. Es hat synergistische Wirkungen mit den Vitaminen B1, B2, B6, B12 und Folsäure. Es reguliert mit diesen den Intermediärstoffwechsel oder auch die Synthese des Hormons Serotonin aus der Aminosäure Tryptophan, um nur zwei Beispiele zu nennen.

Unter dem Oberbegriff Niacin fasst man die Nikotinsäure und ihr Amid, das Nikotinsäureamid oder Nikotinamid zusammen.



Um Verwechslungen zu vermeiden, darf an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass in der englischsprachigen Literatur Nikotinsäure als Niacin und das Nikotinamid als Niacinamid bezeichnet wird.

Beide Vitaminformen haben sehr ähnliche biologische, jedoch sehr unterschiedliche pharmakologische Wirkungen, wie im Folgenden noch ausgeführt wird.

Nikotinsäure und Nikotinamid werden im gesamten Dünndarm rasch und weitgehend vollständig resorbiert. Darmbakterien können Nikotinamid zu Nikotinsäure spalten, die dann resorbiert wird. Bereits eine Stunde nach oraler Einnahme von Nikotinamid werden die höchsten Serumkonzentrationen erreicht. Danach kommt es zu einem raschen Abfall der Blutkonzentrationen und zu einer Verteilung auf praktisch sämtliche Gewebe. Auch für Nikotinsäure werden nach oraler Gabe die höchsten Serumkonzentrationen bereits nach 30 bis 60 Minuten gefunden und die Plasma-Halbwertszeit beträgt bei Gabe von 1g Nikotinsäure zirka eine Stunde. Hohe Dosierungen von Nikotinsäure führen zu einer erheblich gesteigerten renalen Ausscheidung unveränderter Nikotinsäure. Ein Teil der Nikotinsäure wird mit Glycin konjugiert und als Nikotinharnsäure real eliminiert.

Die Leber ist das zentrale Organ im Niacinstoffwechsel. Die Synthese der Nikotinamidnucleotide findet in der Leber statt und dieses Organ ist auch in der Lage, Niacin aus der Aminosäure Tryptophan zu synthetisieren und in das Blut abzugeben.

Vorkommen und Bedarf

Da die Aminosäure Tryptophan eine Vorstufe von Niacin darstellt, hängt der Niacinbedarf auch von der Tryptophanzufuhr ab. Für die Synthese von 1 mg Niacin sind zirka 60 mg Tryptophan erforderlich. Man gibt daher den Niacinbedarf in Niacinäquivalenten an. Die aktuellen Empfehlungen für die Niacinzufuhr geben für den erwachsenen Menschen zirka 15 mg Niacinäquivalente pro Tag an. Fleisch und vor allem Innereien (zirka 15 mg Niacin/100g) sind reich an diesem Vitamin, während Gemüse und Obst nur geringe Niacingehalte (0,4 bis 1,5 mg/100g) aufweisen.

Diagnostik

Der von uns verwendete Test für die Bestimmung von Niacin im Serum erfasst alle Substanzen mit biologischer Aktivität von Niacin und gibt damit Konzentrationen in Niacinäquivalenten an.

Niacinmangel

Die klassischen Symptome eines ausgeprägten Niacinmangels als Pellagra betreffen Haut, Verdauungstrakt und Nervensystem. An der Haut finden sich an Stellen, die dem Licht ausgesetzt sind, pigmentierte brennende und juckende Areale, die sich im Verlauf der Erkrankung erhärten und stärker röten (Pellagra = raue Haut). Am Verdauungstrakt manifestiert sich Niacinmangel mit Durchfällen und Erbrechen. Am Nervensystem kommt es zu Tremor, Gangstörungen mit peripherer Neuritis und psychischen Veränderungen mit Depressionen, Halluzinationen etc.

Eine genetisch bedingte Störung ist das Hartnup-Syndrom. Dabei kommt es zu Störungen im Tryptophanstoffwechsel mit nachfolgenden Pellagra-ähnlichen Syndromen. Auch Malabsorption bei chronischen Durchfällen, chronischem Alkoholabusus oder Leberschäden kann in einem Niacinmangel münden.

Auf Grund der synergistischen Wirkungen mit den B-Vitaminen kann auch ein Vitamin B6- oder Folsäuremangel in der weiteren Folge einen Niacinmangel induzieren.

Zahlreiche Arzneimittel führen zu Interaktionen mit dem Niacin, wie Zytostatika, Psychopharmaka, Tuberkulostatika, Antiepileptika, Analgetika und Antirheumatika.

Biochemische Funktionen

Die biochemischen Funktionen von Niacin lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- a) NAD- und damit Niacin-abhängige Dehydrogenasen findet man vorwiegend in den Mitochondrien, wo sie für die Energie-liefernde Oxidation unerlässlich sind.
- b) NADP-abhängige Dehydrogenasen sind hingegen überwiegend im Zytosol lokalisiert und für reduktive Biosyntheseprozesse wie Fettsäuresynthese, Hydroxylierungsreaktionen etc. unerlässlich.
- c) Niacin in Form von Nikotinsäure hat einen ausgeprägten Einfluss auf den Fettstoffwechsel. Bereits wenige Stunden nach Gabe kommt es zu einer signifikanten Reduktion der very low density Lipoproteine und der Triglyceride, wohingegen eine LDL-senkende und HDL-erhöhende Wirkung erst nach einigen Tagen eintritt. Ursächlich dürfte dies auf einen direkten Einfluss von Nikotinsäure auf einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor an Adipozyten zu erklären sein.
- d) Mitochondriale Dysfunktionen sind assoziiert mit metabolischem Syndrom und Typ II-Diabetes, neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich Morbus Alzheimer und weiteren altersabhängigen Erkrankungen. Oxidativer Stress ist eine wesentliche Ursache für einen vermehrten Zelluntergang im Zusammenhang mit solchen Erkrankungen. Mutationen der mitochondrialen DNA und ein vermehrtes Entstehen reaktiver Sauerstoffsubstanzen (ROS) sind in die Entwicklung dieser Erkrankungen einbezogen. Nikotinamid hat ausgeprägte antioxidative Funktionen, inhibiert freie Radikale und kann proinflammatorische Zellaktivierungen sowie eine daraus folgende DNA-Destruktion verhindern. Insbesondere konnte für Nikotinamid eine ausgeprägte neuroprotektive Wirkung gezeigt werden.
- e) Antiinflammatorische Wirkung: Nikotinamid reguliert Entzündungsprozesse auf zellulärer Ebene. Es kann proinflammatorische Zytokine wie Interleukin 1-beta, Interleukin 6 oder TNF-alpha sowie TGF-beta 2 inhibieren, beeinflusst die Expression intrazellulärer Adhäsionsmoleküle und kann sogar die Demyelinisierungsprozesse in tierexperimentellen Modellen der Multiplen Sklerose reduzieren.
- f) Energiestoffwechsel: Niacin spielt eine zentrale Rolle im Energiestoffwechsel und der oxidativen Phosphorylierung. Es ist eng involviert in den mitochondrialen Elektronentransport und die Atmungskette. In den Mitochondrien kann ein Molekül NADH zu drei Molekülen ATP verstoffwechselt werden, so dass Niacin-abhängige Stoffwechselwege für die Energiegewinnung und alle oxidativen Prozesse unerlässlich sind.

Anwendungsgebiete

Aufgrund der unterschiedlichen pharmakologischen Wirkungen von Nikotinsäure und Nikotinamid werden die Anwendungsgebiete getrennt besprochen.

1. Nikotinsäure

Fettstoffwechsel: Nikotinsäure hat ausgeprägte Wirkungen auf den Fettstoffwechsel, wobei meist Dosierungen von 1 bis 3 g pro Tag zur Anwendung kommen. Unter diesen Bedingungen kommt es zu einer signifikanten Absenkung von LDL-Cholesterin und Triglyceriden, wobei die senkende Wirkung auf LDL-Cholesterin schwächer ausgeprägt ist als bei Statinen, die Triglycerid-senkende Wirkung jedoch vergleichbar ist. Gleichzeitig führt Nikotinsäure zu einem Anstieg von HDL-Cholesterin, der die Wirkung der Statine übertrifft. Hauptsächliche Nebenwirkung ist das dosisabhängige Auftreten eines Flush-Syndroms (siehe Nebenwirkungen). Um dieses Flush-Syndrom zu vermeiden, wird Niacin häufig in retardierter Form gegeben. Zahlreiche Studien beschreiben auch eine kombinierte Gabe von Nikotinsäure und Statinen.

Metabolisches Syndrom/Diabetes: Die Gabe von retardierter Nikotinsäure (1 g/die) zeigt bei Patienten mit metabolischem Syndrom antiatherogene Wirkungen mit einer Verminderung der Intimamediadicke, einer Verbesserung der endothelialen Funktion und einer rückläufigen Entwicklung für das CRP.

Migräne: Einzelne Fallberichte beschreiben einen günstigen Einfluss retardierter Nikotinsäure auf die Migräne.

2. Nikotinamid

Antioxidative Wirkung: Nikotinamid vermindert die Bildung freier Radikale und fördert so z.B. die beta-Zellregeneration in vivo und in vitro. Eine antiinflammatorische Wirkung ist auf eine Modulierung der Zytokinexpression zurückzuführen.

Diabetes: Bei Kindern mit nachgewiesenen Insel-Zell-Antikörpern konnte eine deutliche Senkung der Inzidenz eines Typ I-Diabetes nachgewiesen werden. Bei bestehendem Typ I-Diabetes scheint Nikotinamid den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen.

Schizophrenie: Bei frühen Stadien der Schizophrenie konnte eine günstige Beeinflussung durch Niacin gezeigt werden. Ähnlich wie Benzodiazepine dürfte Nikotinamid GABA-Rezeptoren stimulieren.

Arthritis: Unter hoch dosierter Gabe von Nikotinamid (bis zu 3 g/die) konnte bei Arthritis-Patienten eine verbesserte Gelenkbeweglichkeit sowie eine Absenkung der Blutsenkung beobachtet werden.

Topische Anwendung: Die topische Anwendung von Nikotinamid kann eine durch UV-Strahlen induzierte Immunsuppression verhindern.

Polymorphe Lichtdermatose: Eine hoch dosierte orale Nikotinamidtherapie vermag bei Patienten mit polymorpher Lichtdermatose die Symptomatik abzuschwächen beziehungsweise ein Neuaufreten zu verhindern.

Nebenwirkungen

Die bekannteste Nebenwirkung von Nikotinsäure (nicht Nikotinamid) ist ein Flush-Syndrom durch eine Prostaglandin-vermittelte Vasodilatation mit einem Hitzegefühl vor allem des Oberkörpers. Um dies zu umgehen, werden retardierte Nikotinsäurepräparate empfohlen beziehungsweise eine Kombination von Nikotinsäure mit Substanzen, die zu einer selektiven Hemmung der für das Flush-Syndrom verantwortlichen Prostaglandine führen (siehe Präparate).

Sowohl für nicht-retardierte als auch für retardierte Nikotinsäurepräparate wurden verschiedentlich Erhöhungen der Leberenzyme nachgewiesen, so dass eine entsprechende laborchemische Überwachung unter Nikotinsäuretherapie, insbesondere bei hohen Dosierungen, zu empfehlen ist.

In früheren Studien wurde auch für Nikotinamid eine Erhöhung der Leberenzyme nachgewiesen, was in neueren Arbeiten jedoch nicht bestätigt werden konnte.

Auch Störungen im gastrointestinalen Bereich mit Übelkeit und Erbrechen wurden in einzelnen Fällen sowohl für Nikotinsäure als auch für Nikotinamid beschrieben.

Präparate

1. Nikotinsäure

- Nicht-retardierte Nikotinsäure steht in Form verschiedener Nahrungsergänzungen zur Verfügung.
- Nikotinsäure in retardierter Form ist arzneimittelrechtlich zugelassen (z. B. Niaspan®). Durch die retardierte Form soll das Flush-Syndrom verhindert beziehungsweise vermindert werden.
- Die Kombination von Nikotinsäure mit dem Prostaglandinrezeptor-Antagonisten Laropiprant ist ebenfalls arzneimittelrechtlich zugelassen (z. B. Tredaptive®). Dies ist ein weiterer Ansatz zur Verhinderung des Flush-Syndroms.
- Inositol-Hexanikotinat (No-Flush-Niacin) steht als Nahrungsergänzung zur Verfügung (z. B. PURE-MED). Auch hier tritt ein Flush-Syndrom nur in seltenen Einzelfällen auf.

2. Nikotinamid

Nikotinamid steht sowohl in Form arzneimittelrechtlich zugelassener Präparate als auch in einer Vielzahl von Nahrungsergänzungen zur Verfügung.

Selen und Krebs – welche Selenkonzentrationen im Blut gehen mit einer verminderten Tumorinzidenz einher?

Selen ist ein essentielles Spurenelement und Bestandteil wichtiger Selen-haltiger Enzyme wie Glutathionperoxidase und anderer Selenproteine wie Selenoprotein P. Selen hat über seine antioxidativen Wirkungen hinaus zusätzliche antikanzerogene Wirkungen, die teilweise durch Selenoprotein P vermittelt werden könnten. Maximale Konzentrationen dieses Selenproteins können in einem Bereich von zirka 125 µg/l (bezogen auf die Serumkonzentrationen von Selen) erreicht werden. Entsprechende Vollblutwerte dürften zirka 30% höher liegen. In verschiedenen Metaanalysen wurden inverse Beziehungen zwischen den Selenkonzentrationen im Blut und Lungen-, Kolon- und Prostata-Carcinomen gezeigt. Eine Vergleichbarkeit dieser Studien ist schwierig, da Populationen mit unterschiedlichsten Serumkonzentrationen untersucht wurden. So wurden z. B. in der EPIC-Studie (Allen et al.: Am.J.Clin.Nutr. 88, 1567–1575, 2008) keine inversen Beziehungen zwischen den Selenkonzentrationen im Plasma und der Prostata-Ca.-Inzidenz festgestellt. Patienten und Kontrollen hatten mittlere Selenkonzentrationen von 71 beziehungsweise 72 µg/l und waren daher weit unterhalb der Werte, die für eine maximale Sättigung der Glutathionperoxidase beziehungsweise von Selenoprotein P erforderlich sind.

Zwei andere Studien können zur Ermittlung „optimaler“ Selenkonzentrationen im Serum im Hinblick auf das Prostata-Ca.-Risiko beitragen. Die NPC-Studie (1) wurde

in Form einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie an zirka 1.300 Teilnehmern in den Oststaaten der USA durchgeführt. Die mittleren Selenkonzentrationen im Plasma lagen bei 115 µg/l, also deutlich höher als die in Deutschland gefundenen Mittelwerte. Die Probanden erhielten 200 µg Selen pro Tag in Form einer Selen-angereicherten Hefe oder Placebo. Die durchschnittliche Beobachtungszeit bei den Probanden (457 in der Selen-supplementierten Gruppe und 470 in der Placebo-Gruppe) betrug 7,54 Jahre. In dieser Zeit wurden in der Selen-supplementierten Gruppe 22 und in der Placebo-Gruppe 42 Fälle von Prostata-Carcinom diagnostiziert. In der Selen-supplementierten Gruppe ergab sich eine Risikoreduktion von zirka 50% gegenüber Placebo. Dieser Unterschied war jedoch nur für Probanden mit einem initialen PSA von ≤ 4 µg/l statistisch signifikant. Die Risikoreduktion in dieser Gruppe betrug 65%. Unterteilte man die Probanden nach Ihren Selenkonzentrationen im Plasma, so ergab sich für Probanden mit einem Plasma-Selen von ≤ 106 µg/l eine 86%ige Risikoreduktion, für solche mit Plasma-Selen zwischen 106 und 123 µg/l eine Risikoreduktion um 61%, während Probanden mit einem Plasma-Selen ≥ 123 µg/l keine Risikoreduktion aufwiesen. Dies weist darauf hin, dass eine zusätzliche Selensupplementierung bei bereits gut versorgten Probanden nicht mit einer Risikoreduktion bezüglich des Prostata-Carcinoms einhergeht.

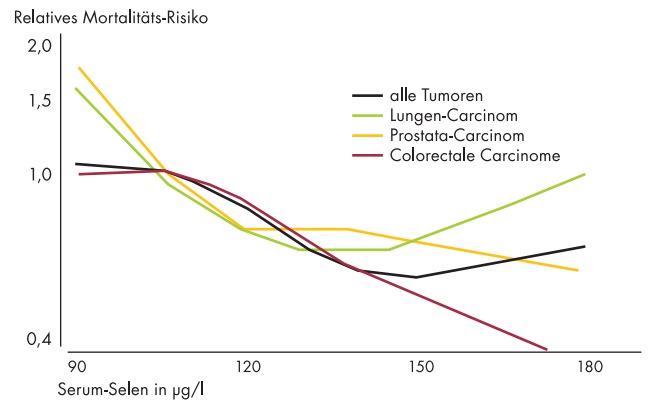
Um einen präventiv-medizinisch optimalen Konzentrationsbereich für die Selenkonzentrationen im Hinblick auf die Tumörprävention abzuschätzen, sind auch die Daten der III. Nutritional Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) von besonderem Interesse, die 2008 publiziert wurden. Zirka 14.000 Erwachsene wurden zwischen 1988 und 1994 in diese Studie eingeschlossen und für einen Zeitraum von im Mittel 12 Jahren beobachtet, wobei die Gesamt-, die kardiovaskuläre und die Tumor-assoziierte Mortalität ausgewertet wurden.

Die durchschnittliche Selenkonzentration im Serum bei Studienbeginn lag bei 125,6 µg/l, also noch etwas höher als in der vorher zitierten NPC-Studie (115 µg/l). Wenn die Selenkonzentrationen in Terzilen aufgeteilt wurden, zeigte die Gruppe in der höchsten Terzile (Selen im Serum > 130 µg/l) im Vergleich zur Terzile mit den niedrigsten Konzentrationen (Selen im Serum < 117 µg/l) eine 31%ige Risikoreduktion für die Tumormortalität.

Trägt man das relative Tumorrisiko für alle Tumoren, kolorektale Tumoren, Lungen-Carcinom und Prostata-Carcinom in Relation zum Serum-Selen auf, so zeigt sich eine durchgängige Risikoreduktion bis zu einer Selenkonzentration im Serum von zirka 150 µg/l, während bei höheren Werten für die Gesamt-Tumorinzidenz und für Lungen-Carcinome ein leichtes Ansteigen festzustellen ist (siehe Abbildung).

Diese Daten können darauf hinweisen, dass der präventiv-medizinisch optimale Bereich für die Selenkonzentrationen im Blut möglicherweise enger zu fassen ist, als dies bisher angenommen wurde. Eine Anhebung der Selenkonzentrationen über einen Bereich hinaus, der für eine maximale Sättigung Selen-haltiger Enzyme und anderer Proteine erforderlich ist, muss möglicherweise neu überdacht werden. Da unerwünschte Nebenwirkungen bei Selenkonzentrationen im Blut in einem Bereich von 800 bis 1.000 µg/l beobachtet werden können, sollten bereits nach bisherigen Empfehlungen Selenkonzentrationen von 400 bis zirka 450 µg/l nicht überschritten werden. Präventivmedizinisch „optimale“ Werte werden jedoch möglicherweise bereits bei 150 µg/l für Selen im Serum erreicht, was in etwa 200 µg/l für Selen im Vollblut entspricht.

Relatives Mortalitäts-Risiko für verschiedene Tumoren in Abhängigkeit von den Selen-Konzentrationen im Serum



trationen über einen Bereich hinaus, der für eine maximale Sättigung Selen-haltiger Enzyme und anderer Proteine erforderlich ist, muss möglicherweise neu überdacht werden. Da unerwünschte Nebenwirkungen bei Selenkonzentrationen im Blut in einem Bereich von 800 bis 1.000 µg/l beobachtet werden können, sollten bereits nach bisherigen Empfehlungen Selenkonzentrationen von 400 bis zirka 450 µg/l nicht überschritten werden. Präventivmedizinisch „optimale“ Werte werden jedoch möglicherweise bereits bei 150 µg/l für Selen im Serum erreicht, was in etwa 200 µg/l für Selen im Vollblut entspricht.

Quelle:

- Duffield-Lillico, A.J. et al.: Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the nutritional prevention of cancer trial. *BJU International* 91, 608–612, 2003
- Bleys, J. et al.: Serum selenium levels and all-cause, cancer and cardiovascular mortality among US adults. *Arch.Intern.Med.* 168, 404–410, 2008

Kombinierte Gabe von Vitamin D und Calcium senkt das Krebsrisiko

Bereits in den 90er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurde in zahlreichen Publikationen eine inverse Beziehung zwischen der Sonnenexposition und der Tumormortalität für verschiedene Tumoren wie Mamma-, Colon-, Rektum-, Prostata-, Magen-, Ösophagus-, Pankreas- und Lungen-Carcinome beschrieben. Weitere Arbeiten zeigten dann eine inverse Beziehung zwischen den Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D3 und dem Tumorrisiko. Bezüglich kolorektaler Carcinome ergab sich eine 50%ige Reduktion des Tumorrisikos für Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D3 \geq 80 nmol/l im Vergleich zu suboptimalen Werten (Gorham et al.: *J.Steroid.Biochem. Mol. Biol.* 97, 179–194, 2005).

Vor dem Hintergrund dieser Daten wurden nun auch Interventionsstudien durchgeführt. So wurde in einer doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Studie in Nebraska/USA der Einfluss einer kombinierten Gabe von Vitamin D plus Calcium beziehungsweise von Calcium

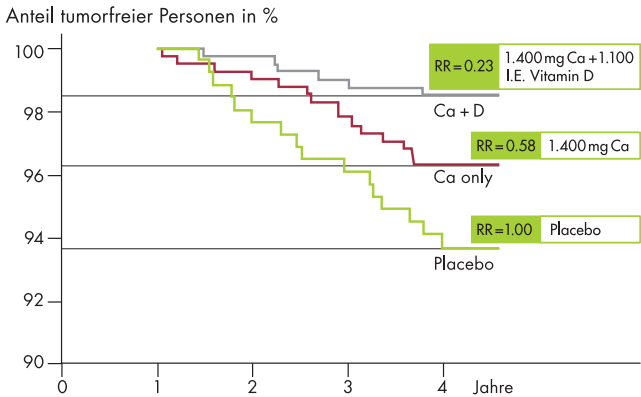
allein im Vergleich zu Placebo bei zirka 1.200 offensichtlich gesunden Frauen in einem Alter von über 55 Jahren untersucht. Die Teilnehmer der Studie waren nach klinischen Untersuchungen zu Beginn der Studie tumorfrei und hatten auch in den zurückliegenden zehn Jahren keine Tumorerkrankungen. Sie wurden nach einer Zufallsauswahl drei Gruppen zugeteilt und erhielten

- 1.100 I.E. Vitamin D plus 1.400 mg Calcium täglich,
- nur 1.400 mg Calcium täglich,
- Placebo.

In der Beobachtungszeit von vier Jahren kam es zum Auftreten von 50 Tumorerkrankungen, davon 13 im ersten Studienjahr. Da diese Tumoren wahrscheinlich schon zum Beginn der Studie (wenngleich unerkannt) bestanden, wurde eine gesonderte statistische Auswertung über die Studienjahre zwei bis vier durchgeführt. Dabei ergaben sich folgende Studienergebnisse:

- a) Placebo-Gruppe: relatives Risiko 1,0
- b) Calcium-Gruppe: relatives Risiko 0,587
- c) Vitamin D- plus Calcium-Gruppe: relatives Risiko 0,232.

Die kombinierte Gabe von Vitamin D und Calcium führte also zu einer über 75%igen Risikoreduktion hinsichtlich dem Auftreten von Tumorerkrankungen, wobei keine Organ-differenzierung vorgenommen wurde.



Unter der kombinierten Gabe von Vitamin D plus Calcium stiegen die Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D3 von initial $71,8 \pm 20$ auf dann $96,0 \pm 21,4$ nmol/l an. Damit bestand bereits zu Beginn der Studie eine durchaus nicht ungünstige Vitamin D-Versorgung mit Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D3, die deutlich über den in Mitteleuropa gemessenen Durchschnittswerten lagen. Dennoch hatte die zusätzliche Vitamin D-Gabe mit einer Anhebung in einen präventiv-medizinisch optimalen Bereich (90–120 nmol/l) einen eindeutig und statistisch signifikanten tumorpräventiven Effekt.

Interessanterweise hatten bereits die Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D3 zu Beginn der Studie, unabhängig von der weiteren Therapie, einen signifikanten Vorhersagewert für das Auftreten von Tumorerkrankungen, d.h. die initial am schlechtesten versorgten Patientinnen hatten die höchste Tumorzinzidenz.

Quelle: Lappe J.M. et al.: Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: Results of a randomised trial. *Am.J.Clin.Nutr.* 85, 1586–1591, 2007

Vitamin D und Multiple Sklerose

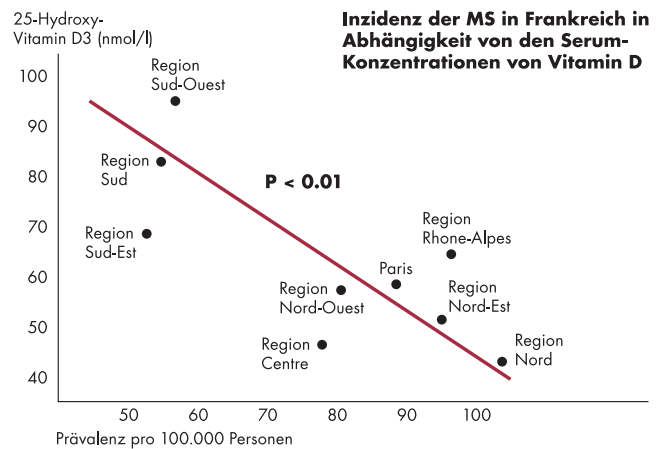
Die Multiple Sklerose (MS) ist ein chronisch-entzündlicher und neurodegenerativer Prozess, bei dem die Myelin-produzierenden Zellen des zentralen Nervensystems einem Abbauprozess unterliegen, in den auch Autoimmunreaktionen involviert sind. Dabei dürfte es sich vor allem um T-Zell-vermittelte Reaktionen handeln.

Vitamin D hat vielfältige immunmodulatorische Wirkungen, wobei sein Einfluss auf die Differenzierung der CD4-positiven Helfer-Zellen hervorzuheben ist. Die ruhende T-Helfer-Zelle (Th0) kann durch bestimmte Zytokine weiter differenziert werden, wobei Th1- und Th2-Zellen entstehen. Eine überwiegende Aktivierung des Th1-Weges spielt eine wesentliche Rolle bei gewebserstörenden Entzündungsprozessen, was Autoimmunreaktionen begünstigen kann. Vitamin D hat eine suppressive Wirkung auf den Th1-Weg und stimuliert gleichzeitig den Th2-Weg und kann daher Autoimmunreaktionen entgegenwirken.

Epidemiologische Studien

Schon lange ist bekannt, dass die Inzidenz der MS in nördlichen Breiten (mit schlechterer Vitamin D-Versorgung) relativ hoch ist und bis zum Äquator hin auf geringe Häufigkeiten abfällt. Eine geografische Anomalität besteht in der Schweiz mit hohen MS-Inzidenzen in niedrigen Höhenlagen und niedrigen MS-Inzidenzen in großen Höhen, was ebenfalls auf Zusammenhänge mit der Vitamin D-Versorgung hinweist.

Zahlreiche weitere Studien belegen, dass eine hohe Sonnenlicht-Exposition mit niedrigen Inzidenzen der MS einhergeht.



Eine interessante Studie aus Frankreich (1) zeigt eine klare inverse Beziehung zwischen den Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D3 und dem MS-Risiko.

Eine umfangreiche Studie an amerikanischen Soldaten weißer Hautfarbe ergab, dass die Gruppe mit der besten Vitamin D-Versorgung (25-Hydroxy-Vitamin D3 zwischen 100 und 150 nmol/l) ein signifikant niedrigeres Risiko als die Gruppe mit Konzentrationen dieses Vitamin D-Metaboliten unter 65 nmol/l hatte. Entsprechende Korrelationen ergaben sich für Soldaten schwarzer Hautfarbe nicht.

Tierexperimentelle Studien

Die experimentelle Autoimmun-Enzephalomyelitis (EAE) der Maus ist ein Tiermodell für die MS des Menschen. Vitamin D-Mangel führt bei der Maus zu einer erhöhten Inzidenz der EAE, während andererseits unter in-vivo-Bedingungen die Gabe von Vitamin D die Entwicklung der EAE verhindern kann.

Klinische Studien

Nach verschiedenen Studien haben MS-Patienten niedrigere Serumkonzentrationen bezüglich 25-Hydroxy-Vitamin D3 als vergleichbare Kontrollpersonen.

Therapiestudien mit Vitamin D bei MS-Patienten sind bislang leider nur in geringer Zahl publiziert worden. Unter zweijähriger Gabe von 5.000 Einheiten Vitamin D in Form von Lebertran wurde bei einer kleinen Gruppe von zehn MS-Patienten eine 60%ige Reduktion der Rückfallrate beobachtet. Andere Studien zeigen bereits unter Gabe von 1.000 I.U./die in Form von Cholecalciferol einen signifikanten Anstieg der Bildung antiinflammatorischer Zytokine.

Bei einer in diesem Jahr publizierten Arbeit (2) wurde Vitamin D in Dosierungen von bis zu 40.000 I.U./die in zunächst aufsteigender und dann wieder absteigender Dosierung gegeben (beginnend und endend mit 4.000 I.U./die).

Dabei wurden Spitzenkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D3 im Serum von bis zu 600 nmol/l gemessen, ohne dass eine Hypercalcämie nachweisbar war. Klinisch konnte ein zirka 40%iger Rückgang der Rückfallrate festgestellt werden, allerdings erreichte dieser Unterschied keine statistische Signifikanz. Immunologisch konnte ein signifikanter Rückgang der T-Zell-Reaktivität nachgewiesen werden, wobei hierfür Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D3 ≥ 100 nmol/l erforderlich waren.

Die ersten Ergebnisse zu klinischen Studien mit Vitamin D bei MS-Patienten sind viel versprechend, müssen aber durch weitere kontrollierte Studien abgesichert werden.

Quellen:

1. Pierrot-Deseilligny, C.: Clinical implication of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J.Neurol.* 256, 1468–1479, 2009
2. Burton, J.M. et al.: A phase I/II dose escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology* 74, 1854–1859, 2010

Raucher mit gleichzeitig bestehender Homocysteinerhöhung haben ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko – Ergebnisse einer Fallkontrollstudie

Fragestellung

Rauchen ist einer der größten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und geht einher mit Hypertonie, Vasokonstriktion, Thrombozytenaggregation, erhöhten Fibrinogenkonzentrationen und erhöhter Plasmaviskosität. Homocysteinerhöhung ist assoziiert mit beeinträchtigter endothelialer Funktion und verminderter Vasodilatation. Raucher haben höhere Homocysteinkonzentrationen als Nichtraucher und weisen häufig niedrigere Konzentrationen der Vitamine B6, B12 und Folsäure auf, die wesentliche Kofaktoren des Homocysteinstoffwechsels sind.

Studiendesign

Im European Concerted Action Project wurden 750 Patienten unter 60 Jahren mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen (Angina pectoris, bestehenden Stenosen einer Hauptarterie, Z. n. Schlaganfall oder TIA, Karotisstenose) sowie 800 vergleichbare Kontrollen untersucht. Die Studie fand statt in 19 Zentren in 10 verschiedenen europäischen Ländern. Es erfolgten folgende Gruppeneinteilungen:

- a) starke Raucher (mehr als 20 Zigaretten täglich)
- b) Raucher mit weniger als 20 Zigaretten täglich
- c) ehemalige Raucher
- d) Nichtraucher.

Untersucht wurde das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in Abhängigkeit von den Homocysteinkonzentrationen.

Ergebnisse

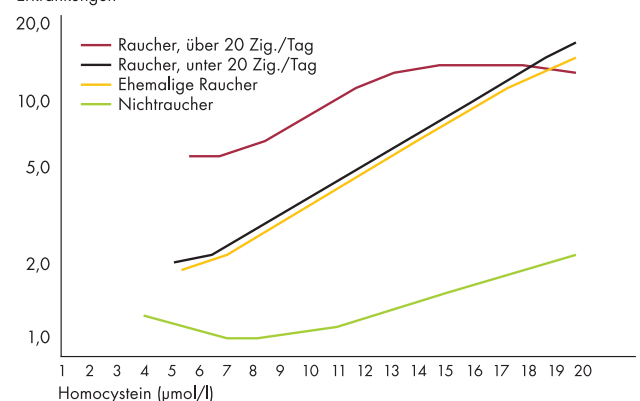
Es ergab sich eine klare und statistisch hoch signifikante Risikosteigerung für kardiovaskuläre Ereignisse durch eine Homocysteinerhöhung. Wenn das kardiovaskuläre Risiko für Nichtraucher mit normaler Homocysteinkonzentration (hier definiert als $< 12,1$ $\mu\text{mol/l}$) auf 1 normiert wird, hatten

starke Raucher mit normalem Homocystein eine Risikoerhöhung um den Faktor 7,9, solche mit gleichzeitig hohen Homocysteinkonzentrationen auf 13,1.

In einer weiteren Auswertung unter detaillierterer Analyse der Homocysteinkonzentrationen ergab sich in weiten Bereichen eine fast lineare Erhöhung des kardiovaskulären Risikos mit steigenden Homocysteinkonzentrationen.

Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Rauchern, ehem. Rauchern und Nichtrauchern in Abhängigkeit von den Homocystein-Konzentrationen

Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen



Dabei wiesen Raucher signifikant höhere Homocysteinkonzentrationen als Nichtraucher auf.

Diskussion

Die vorstehende Abbildung zeigt, dass bereits eine moderate Erhöhung der Homocysteinkonzentrationen zu einem deutlich gesteigerten kardiovaskulären Risiko führt, was bei Rauchern weitaus stärker ausgeprägt ist als bei Nichtrauchern. Interessanterweise zeigen ehemalige Raucher ein sehr ähnliches Profil wie Raucher mit weniger als 20 Zigaretten pro Tag.

Sowohl Rauchen als auch Homocysteinerhöhung dürften zu einer unabhängigen Erhöhung des kardiovaskulären Risikos führen und sich gegenseitig verstärken. Raucher haben aufgrund veränderter Ernährungsgewohnheiten häufig eine niedrigere Aufnahme von Vitaminen, wobei in der vorliegenden Studie die Konzentrationen der B-Vitamine keinen signifikanten Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko hatten.

Raucher sollten generell einer Untersuchung des Homocysteinspiegels unterzogen und darüber informiert werden, dass unter den Bedingungen des Rauchens eine Homocysteinerhöhung als besonders kritisch zu bewerten ist. Dies kann möglicherweise auch die Beratung dieser Patienten im Sinne eines Aufgebens des Rauchens erleichtern. Eine Homocysteinsenkung durch B-Vitamine ist bei dieser Gruppe besonders wichtig.

Quelle: O'Callaghan, P. et al.: Smoking and plasma homocysteine. Eur. Heart J. 23, 1580–1586, 2002

Oxidiertes LDL-Cholesterin: Ein Bindeglied zwischen dem Homocystein- und dem Cholesterinstoffwechsel

Fragestellung

Metaanalysen haben eine deutliche Erhöhung des Risikos für ischämische Herzerkrankungen und Schlaganfall bei einer Homocysteinerhöhung gezeigt. Die Gabe von Folsäure sowie von Vitamin B6 und Vitamin B12 kann erhöhte Homocysteinkonzentrationen senken, verhindert aber nicht eine gesteigerte Oxidation von LDL-Cholesterin, einem wichtigen Marker für arteriosklerotische Veränderungen. Homocystein induziert oxidativen Stress und eine vermehrte Bildung von reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS) und Lipidperoxiden und reduziert die NO-Verfügbarkeit. Homocystein induzierte ROS können zu einer beeinträchtigten mitochondrialen NFκB-Aktivierung und zu einer verminderten NO-Bioverfügbarkeit in endothelialen Zellen, Myozyten und Fibroblasten führen. Untersucht werden sollte daher, ob erhöhtes Homocystein mit einer erhöhten Oxidation von LDL-Cholesterin einhergeht.

Studiendesign

Jeweils zirka 100 Patienten mit durch Koronarangiographie nachgewiesener Arteriosklerose und 100 Kontrollpersonen wurden auf verschiedene Parameter des Lipidstoffwechsels, auf Homocystein sowie auf verschiedene Vitamine untersucht.

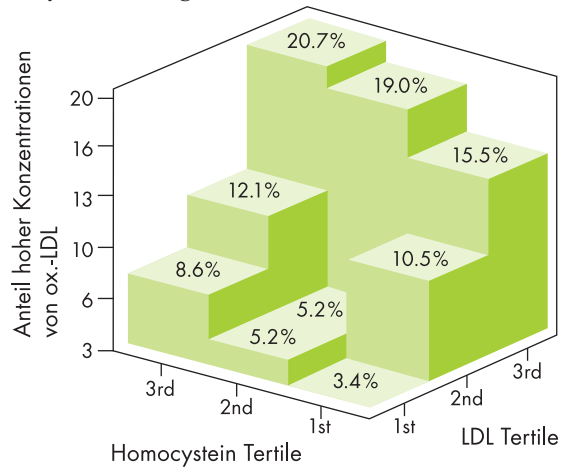
Ergebnisse

Arteriosklerotische Patienten wiesen höhere Homocysteinkonzentrationen, höheres LDL-Cholesterin, höheres oxidiertes LDL-Cholesterin, niedrigeres Apo A-1 sowie eine deutlich niedrigere Aufnahme von Vitamin C auf.

Die Konzentrationen an oxidiertem LDL-Cholesterin zeigten mit zunehmenden Homocysteinkonzentrationen einen deutlichen und statistisch signifikanten Anstieg, was darauf hinweist, dass erhöhtes Homocystein zu einer erhöhten Oxidation von LDL-Cholesterin führt. Die Homocysteinkonzentrationen zeigten eine eindeutig inverse Korrelation zu den Folsäurekonzentrationen. Patienten mit Homocysteinkonzentrationen $\geq 12,1 \mu\text{mol/l}$ hatten ein um den Faktor 3 erhöhtes Risiko für arteriosklerotische Veränderungen. Diese Risikoerhöhung bestand unabhängig von Alter und BMI.

Eine Unterteilung der Konzentrationen von Homocystein und LDL-Cholesterin in Terzile zeigt (Abbildung), dass

die Konzentrationen an oxidiertem LDL-Cholesterin sowohl in Abhängigkeit vom LDL-Cholesterin als auch vom Homocystein ansteigen.



Diskussion

Die vorliegenden Daten zeigen, dass hohes Homocystein die Oxidation von LDL-Cholesterin begünstigt. Dies kann sowohl über einen direkten oxidativen Mechanismus geschehen wie auch über eine mögliche Deformation des LDL-Moleküls. Oxidiertes LDL kann von Immunzellen als immunogen erkannt werden und wird in diese aufgenommen, was dann zur Bildung von Schaumzellen führt. Gleichzeitig schränkt Homocystein die Vasodilatation und die endotheliale Funktion sowie die NO-Bioverfügbarkeit ein. NO ist in einen biochemischen Stoffwechselweg (S-Nitroso-Homocystein) einbezogen, der möglicherweise gegen Homocystein-induzierte endotheliale oxidative Veränderungen schützen kann.

Im Zusammenhang mit erhöhten Homocysteinkonzentrationen sollte daher nicht nur auf eine optimierte Versorgung mit B-Vitaminen geachtet werden, sondern auch auf eine zusätzliche Gabe von Antioxidantien, insbesondere Vitamin E und β -Carotin, die LDL gegen oxidative Veränderungen schützen können.

Quelle: Seo, H. et al.: Contribution of dietary intakes of antioxidants to homocysteine-induced low density lipoprotein oxidation in atherosclerotic patients. J. Atheroscler. Thromb. 15, 526–533, 2000