

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

Ausgabe Januar 2011

Liebe Leserinnen, liebe Leser,



in diesem Heft unserer Labormitteilungen möchten wir besonders zwei Vitamine herausstellen. Beim Vitamin K haben zahlreiche Studien der letzten Jahre gezeigt, dass dieses Vitamin nicht nur für die Blutgerinnung unerlässlich ist, sondern auch einen essentiellen Faktor für das Skelettsystem darstellt. Dabei können osteoporotische Veränderungen und eine erhöhte Frakturrate

mit einer unzureichenden Vitamin K-Versorgung korreliert sein. Präventiv-medizinisch optimale Vitamin K-Konzentrationen im Serum dürften dabei Zufuhren erfordern, die erheblich über den aktuellen Empfehlungen der entsprechenden Gremien liegen. Auch Zusammenhänge zwischen Vitamin K und der Ausbildung arteriosklerotischer Veränderungen konnten gezeigt werden.

Die Pantothensäure ist ein weiteres Vitamin, dem noch eine vergleichsweise geringe Aufmerksamkeit geschenkt wird. Die Bestimmung von Pantothensäure wurde neu in unser Leistungsangebot aufgenommen, so dass jetzt sämtliche Vitamine in unserem Labor bestimmt werden können. Als Bestandteil von Coenzym A und Fettsäuresynthese spielt Pantothensäure eine zentrale Rolle im Energie-, Kohlenhydrat-, Fett- und Aminosäurestoffwechsel.

Aus dem Bereich der Hormone referieren wir u. a. über eine interessante Arbeit, die eine günstige Beeinflussung des metabolischen Syndroms unter DHEA-Gabe beschreibt, wobei gleichzeitig hormonelle Veränderungen unter DHEA-Gabe (Östrogene, Androgene, Wachstumshormon) dargestellt werden.

Mit den besten Grüßen

Ihr

Dr. Wolfgang Bayer

In dieser Ausgabe

Vitamin K

2-3

- Was ist Vitamin K?
- Vitamin K und Gerinnung
- Vitamin K und Skelettsystem
- Vitamin K, Knochendichte und Frakturrisiko
- Vitamin K und Arteriosklerose
- Ursachen des Vitamin K-Mangels
- Vitamin K-Bedarf
- Diagnostik

Pantothensäure

3-4

- Stoffwechsel und Funktionen
- Bedarf
- Diagnostik
- Anwendungsgebiete

Helicobacter pylori, Vitamin B12-Mangel, Homocysteinerhöhung und kognitive Fähigkeiten

5

Subklinischer Eisenmangel und bakteriell bedingte Vaginitis

5-6

Fettsäurestatus bei onkologischen Patienten

6

Bestimmung der Lipidperoxidation durch Messung des oxidierten LDL-Cholesterins

6-7

Östron als Leithormon der postmenopausalen Frau

7

DHEA-Gabe, abdominelles Fett, Insulinsensitivität und Hormonstatus bei Älteren

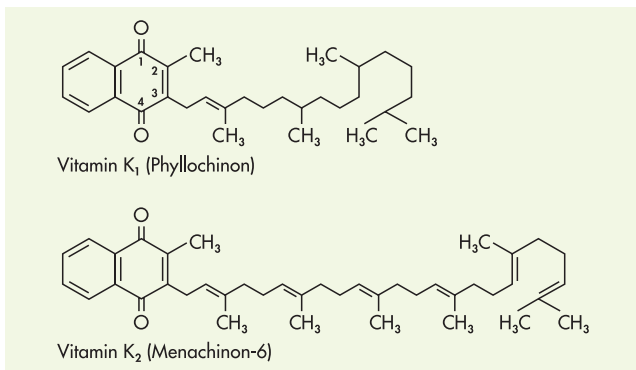
8

Vitamin K – nicht nur für das Gerinnungssystem unerlässlich

Was ist Vitamin K?

Unter dem Begriff Vitamin K werden verschiedene Verbindungen mit der biologischen Aktivität von Vitamin K zusammengefasst. Diese bestehen chemisch aus der Grundstruktur Naphthochinon, an die eine Methylgruppe sowie eine Isoprenoidseitenkette gebunden sind. Von besonderer Bedeutung ist das Vitamin K₁ (Phyllochinon), das überwiegend in grünen Pflanzen vorkommt, sowie das Vitamin K₂ (Menachinon), das von Darmbakterien gebildet wird.

Abbildung 1: Strukturen von Vitamin K₁ und K₂



Vitamin K gehört neben den Vitaminen A, D und E zu den fettlöslichen Vitaminen. Störungen der Fettabsorption gehen meist auch mit Störungen der Vitamin K-Aufnahme einher.

Vitamin K und Gerinnung

Vitamin K ist ein essentieller Faktor für die Carboxylierung von Glutaminsäureresten zur Gamma-Carboxy-Glutaminsäure. Dabei entstehen z. B. die Gerinnungsfaktoren 2 (Prothrombin), 7, 9 und 10 sowie die Proteine C und F. Die Bildung dieser Faktoren erfolgt in der Leber. Letztendlich kommt es in der Gerinnungskaskade zu einer Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin. Die Bildung von aktivem Prothrombin ist dabei an eine ausreichende Vitamin K-Versorgung gebunden. Vitamin K-Antagonisten, wie z. B. Cumarine, führen damit zu einem Funktionsverlust der Proteine, was therapeutisch bei Thromboseerregung eingesetzt wird.

Vitamin K und Skelettsystem

Im Knochen ist Vitamin K von besonderer Bedeutung für zwei Proteine, die von Osteoblasten gebildet werden, (Bone-Gla-Protein, Osteocalcin, BGP) und Matrix-Gla-Protein (MGP). Osteocalcin stellt zirka 15 bis 20% der Nicht-Kollagen-Proteine des Knochens dar. Es fördert die Knochenmineralisation und inhibiert die Osteoklastenaktivität. Ein niedriger Vitamin K-Status geht mit einem erhöhten Auftreten von nicht-carboxyliertem, also physiologisch inaktivem Osteocalcin einher. Eine mangelnde Carboxylierung von Osteocalcin ist verbunden mit einer vermehrten Urinausscheidung von Calcium und Hydroxyprolin. Diese Veränderungen treten bereits bei einer mode-

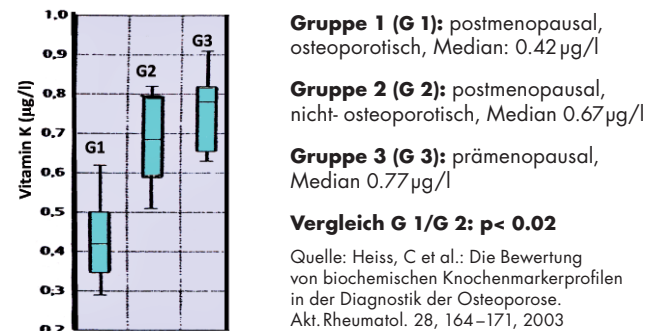
raten Vitamin K-Unterversorgung auf, lange bevor es zu Auswirkungen auf die Gerinnungsfaktoren kommt. Eine Optimierung der Aktivität der Vitamin K-abhängigen Proteine der Osteoblasten erfordern Zufuhren von 500 bis 1.000 µg Vitamin K pro Tag, was die üblichen Zufuhrerepfehlungen deutlich überschreitet.

Vitamin K, Knochendichte und Frakturrisiko

Die Nurses Health Study an zirka 70.000 Frauen im Alter von 38 bis 63 Jahren zeigte in einem zehnjährigen Beobachtungszeitraum ein signifikant erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen bei einer Vitamin K-Aufnahme von unter 110 µg/die. Hämodialysepatienten mit Frakturanamnese haben deutlich niedrigere Vitamin K-Konzentrationen im Serum (0,42 µg/l) als solche ohne Frakturen (0,68 µg/l).

Die Untersuchung postmenopausaler Frauen ergab, dass solche mit osteoporotischen Veränderungen statistisch signifikant niedrigere Vitamin K-Konzentrationen (Median 0,42 µg/l) aufwiesen als postmenopausale, nicht osteoporotische Frauen (Median 0,67 µg/l).

Abbildung 2: Vitamin K-Konzentrationen bei prä- und postmenopausalen Frauen mit und ohne osteoporotische Veränderungen

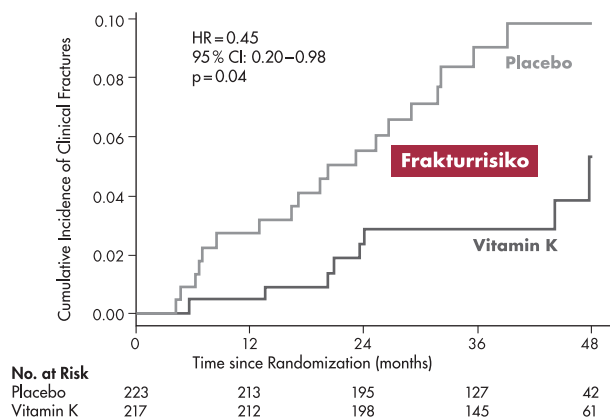


In mehreren in Japan durchgeführten Studien erwies sich die Zufuhr höherer Dosen von Vitamin K-Derivaten als effektive Therapie der Osteoporose.

Postmenopausale Frauen mit Osteopenie erhielten in einer Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie über vier Jahre entweder 5 mg Vitamin K₁ täglich oder Placebo. Die Vitamin K-Gruppe zeigte im Vergleich zu Placebo keine Veränderungen der Knochendichte, jedoch einen signifikanten Rückgang der Frakturhäufigkeit. Die Vitamin K₁-Konzentrationen stiegen um den Faktor 10 an und das nicht-carboxylierte Osteocalcin wurde um durchschnittlich 20% gesenkt. Interessanterweise fand sich in der Vitamin K-Gruppe eine statistisch signifikante Verminderung der Tumorinzidenz (Abbildung 3).

Die Bedeutung von Vitamin K für den Knochenstoffwechsel lässt sich auch an Patienten unter Antikoagulantientherapie zeigen. Antikoagulantien vom Cumarintyp sind Vitamin K-Antagonisten und führen zu einer Einschränkung der Vita-

Abbildung 3: Frakturrisiko bei Frauen mit Osteopenie unter vierjähriger Gabe von Vitamin K₁ oder Placebo



min K-abhängigen Bildung verschiedenster Gerinnungsfaktoren. Es muss davon ausgegangen werden, dass auch die für den Knochenstoffwechsel bedeutsamen Vitamin K-Proteine beeinträchtigt werden. In der Tat konnte in einer Studie an Patienten unter oraler Antikoagulantientherapie (Alter 65 ± 11 Jahre, Einnahmedauer 0,5 bis > 11 Jahre) bei 21 von 30 Patienten unter oraler Koagulantientherapie eine Osteoporose nachgewiesen werden, während dies nur bei 5 von 30 Personen einer Kontrollgruppe der Fall war.

Vitamin K und Arteriosklerose

Das bereits im Zusammenhang mit dem Knochenstoffwechsel erwähnte Matrix-Gla-Protein (MGP) beeinflusst nicht nur die Mineralisation von Knochen und Knorpel, sondern auch die Kalzifikation von Gefäßwänden. Möglicherweise ist MGP eines der wichtigsten inhibitorischen Proteine für die Kalzifikation von Geweben. Zahlreiche Arbeiten berichteten in den letzten Jahren über wichtige Effekte Vitamin K-abhängiger Proteine bei vaskulären Reparaturprozessen und bei der Gefäßverkalkung. Mäuse ohne MGP-Expression entwickeln innerhalb von ein bis zwei Monaten eine schwere Verkalkung der Media größerer arterieller Gefäße mit nachfolgender Ruptur.

Arteriosklerose und Osteoporose werden zumindest teilweise durch gegensätzliche Störungen der Gewebecalcifikation verursacht, wobei sowohl Vitamin K- wie auch Vitamin D-abhängige Mechanismen zu berücksichtigen sind.

Ursachen des Vitamin K-Mangels

- Unzureichende Aufnahme über die Nahrung, zu wenig grünes Gemüse.
- Eingeschränkte Bildung über die Darmbakterien in Folge chronischer Darmerkrankungen.

- Eingeschränkte Resorption (Vitamin K ist fettlöslich) bei exokriner Pankreasinsuffizienz.
- Iatrogene Effekte durch Vitamin K-Antagonisten (Warfarin), Antibiotika (Darmflora), Cephalosporine (Hemmung Vitamin K-abhängiger Faktoren), hohe Salicylatdosen, Cholestyramin.

Vitamin K-Bedarf

Die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung liegen bei 60 bis 80 µg Vitamin K pro Tag. In zahlreichen Studien zur Osteoporoseprophylaxe wurden Dosierungen von 100 bis 500 (zum Teil bis 1.000) µg Vitamin K pro Tag gegeben.

Die Dosis von Vitamin K, die für eine optimale Carboxylierung von Osteocalcin erforderlich ist, liegt wahrscheinlich über 1.000 µg/die.

Eine präventivmedizinisch optimale Dosierung ist derzeit noch schwierig anzugeben. Auch hohe Dosen von Vitamin K sind beim erwachsenen Menschen nicht toxisch. Lediglich beim Neugeborenen können sie den Glucuronidierungsmechanismus der Leber so stark in Anspruch nehmen, dass sich ein Neugeborenen-Ikterus bilden kann.

Diagnostik

Die Feststellung des Vitamin K-Status erfolgt über die Bestimmung von Vitamin K₁ im Serum.

Literatur

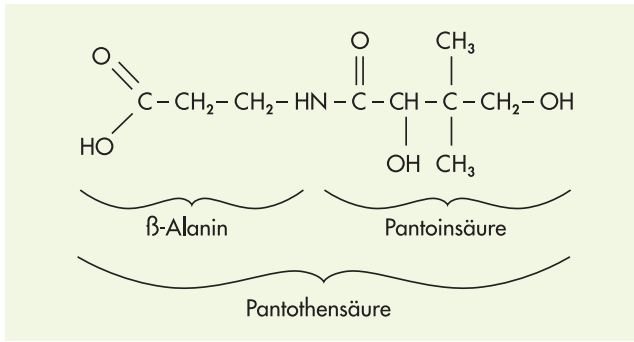
- Binkley et al.: A high phyloquinone intake is required to achieve maximal osteocalcin gamma-carboxylation. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1055-60
- Bolton-Smith et al.: Two-year intervention study with phyloquinone (Vitamin K₁), vitamin D and Calcium: effect of bone mineral content of older. *Ann Nutr Metab* 2001; 45: 246 suppl 1
- Braam et al.: Vitamin K₁ supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age. *Calcif Tissue Int* 2003; 73(1): 21-6
- Cheung A.M. et al.: Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (ECKO trial): A randomized controlled trial. *PLOS medicine* 5, 1461–1471, 2008
- Feskanich et al.: Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(1): 74-9
- Heiss et al.: Die Bewertung von biochemischen Knochenmarkerprofilen in der Diagnostik der Osteoporose. *Akt Rheumatol* 2003; 28: 164-71
- Liebig, S. et al.: Osteoporose bei Patienten unter oraler Antikoagulantientherapie. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2004; 129: 2707–2710
- Szulc et al.: Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture: a three year follow-up study. *Bone* 1996; 18: 487-8

Pantothensäure

Neu in unser Untersuchungsangebot aufgenommen haben wir die Bestimmung der Pantothensäure im Serum, so dass jetzt sämtliche Vitamine bei uns untersucht werden können.

Pantothensäure besteht aus β-Alanin und Pantoinat. Neben der Säure ist auch der Alkohol, das (R)-Panthenol (identisch mit D-Panthenol) biologisch aktiv.

Abbildung 4 : Struktur von Pantothersäure

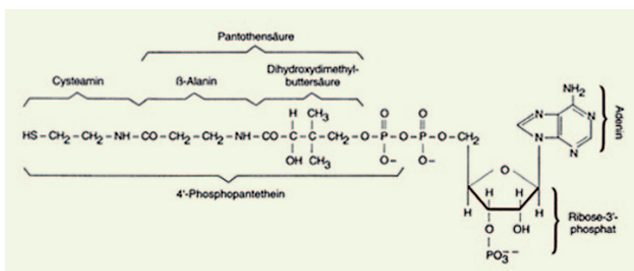


Pantothersäure ist in der Natur weit verbreitet. Mit der Nahrung zugeführte Pantothersäure liegt zum größten Teil in Form von Coenzym A und Fettsäuresynthase vor. Im Magen und Darm wird aus diesen Verbindungen Pantothersäure schrittweise freigesetzt und es erfolgt eine Resorption im Dünndarm durch passive Diffusion. Panthenol wird topisch eingesetzt. Nach Aufbringung auf die Haut (oder auch bei oraler Verabreichung) erfolgt eine passive Resorption und danach eine enzymatische Oxidation in Pantothersäure.

Stoffwechsel und Funktionen

Pantothersäure ist Baustein von 4-Phosphopantethin und von Coenzym A.

Abbildung 5: Struktur von 4-Phosphopantethin und Coenzym A



Coenzym A dient im Intermediärstoffwechsel als universeller Acylgruppenträger und wird gleichzeitig für die Synthese der Fettsäuresynthase verwendet. Coenzym A und Phosphopantethin greifen an vielen Stellen in den Energie-, Kohlenhydrat-, Fett- und Aminosäurestoffwechsel ein und spielen damit eine zentrale Rolle im Intermediärstoffwechsel. Coenzym A wird auch für die Biosynthese von Steroiden, Hämproteinen und Vitaminen wie A und D benötigt.

Von besonderer Bedeutung ist die Pantothersäure im Bereich der Fettsäuresynthase. Das Acylträgerprotein besitzt einen Phosphopantethinrest als prosthetische Gruppe, der der Verankerung der in Synthese befindlichen Fettsäuren dient. Ein ausreichendes Vorhandensein von Pantothersäure ist damit für die Fettsäuresynthase unerlässlich.

Pantothersäurebedarf

Nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Ernährung beträgt der Pantothersäurebedarf 6 mg/Tag für ältere Jugendliche und Erwachsene. Andere Autoren schlagen

höhere Bedarfswerte vor. Der Pantothersäurebedarf des Menschen ist jedoch nicht genau bekannt. Chronische Darmerkrankungen können zu einer verminderten Pantothersäureaufnahme führen und hoher Alkoholkonsum führt zu einem Verlust von Pantothersäure in Geweben. Stresseinflüsse können zu einem erhöhten Pantothersäurebedarf führen.

Die in der Literatur beschriebene Symptomatik eines Pantothersäuremangels kann wie folgt zusammengefasst werden:

- Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Schlaflosigkeit
- Magen-Darm-Störungen wie Übelkeit, Erbrechen und Bauchkrämpfe
- Neurologische Störungen mit Parästhesien und Muskelkrämpfen
- Erkrankungen der Haut in Form einer Dermatitis
- „Burning-feet“-Syndrom mit Missempfindungen und Schmerzen im Bereich der Zehen und Fußsohlen.

Diagnostik

In unserem Haus durchgeführt wird die Bestimmung von Pantothersäure im Serum mit einem mikrobiologischen Assay, der die im Serum überwiegend vorkommende freie Pantothersäure erfasst.

Anwendungsgebiete

a) orale Gabe

Die Pantothersäure und der in galenischer Zubereitung stabilere Alkohol Dexpanthenol üben gleiche Vitaminwirksamkeit aus und gelangen sowohl topisch als auch systemisch zur Anwendung. Die Anwendungsgebiete können wie folgt zusammengefasst werden:

- Fehl- oder Mangelernährung wie unter kompletter parenteraler Ernährung und bei chronischen Dialysepatienten
- durch Pantothersäuremangel bedingtes Burning-feet-Syndrom
- Mundwinkelrhagaden
- versuchsweise auch bei Magenschleimhaut-Veränderungen.

b) Topische Anwendung

Seit Jahrzehnten wird Dexpanthenol in zahlreichen galenischen Zubereitungen zur topischen Anwendung verwendet. Dexpanthenol wird von Haut und Schleimhäuten gut resorbiert und erreicht in ausreichender Konzentration auch tiefere Hautabschnitte, wo es die therapeutische Wirkung entfaltet. Anwendungsgebiete sind

- Hautverletzungen, auch mit entzündlicher Komponente, kleinere Brandwunden
- Reizungen, Entzündungen und Verletzungen der Binde- und Hornhaut
- bei Strahlenschäden als Folge einer Radiotherapie.

Die Tagesdosis sollte 500 mg nicht überschreiten.

Helicobacter pylori kann Vitamin B12-Mangel, Homocysteinerhöhung und ein Nachlassen kognitiver Fähigkeiten induzieren

Vitamin B12, ein wasserlösliches Vitamin, wird nach Aufnahme über die Nahrung unter den sauren Bedingungen des Magens aus seinen Bindungsformen gespalten und mit dem von den Parietalzellen des Magens gebildeten Intrinsicfaktor (IF) komplexiert. Der Vitamin B12-IF-Komplex bindet dann an spezifische Rezeptoren in den oberen Dünndarmabschnitten und Vitamin B12 wird absorbiert. Bei sehr hohen Vitamin B12-Zufuhren besteht zudem eine Resorption durch passive Diffusion. Eine unzureichende Bildung von Intrinsicfaktor durch die Parietalzellen des Magens, z. B. in Folge einer Helicobacter pylori-assoziierten atrophischen Gastritis, kann daher einen Vitamin B12-Mangel induzieren.

Vitamin B12 spielt zusammen mit Folsäure und Vitamin B6 eine wichtige Rolle im Stoffwechsel des Homocysteins und Vitamin B12-Mangel kann daher zu einer Homocysteinerhöhung führen. Homocystein ist nicht nur ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, sondern erhöhtes Homocystein ist ebenso assoziiert mit degenerativen Veränderungen des zentralen Nervensystems, einem Rückgang der kognitiven Fähigkeiten und Morbus Alzheimer.

Bei 60 Patienten mit Verdacht auf eine Gastritis wurde ein Helicobacter pylori-Nachweis über Biopsien geführt und gleichzeitig das Helicobacter pylori-spezifische IgG im Serum bestimmt. 67,4% der Patienten mit Helicobacter pylori-Nachweis wiesen einen Vitamin B12-Mangel auf, charakterisiert durch Konzentrationen unter 200 pg/ml. Der Median für das Vitamin B12 war bei den Helicobacter pylori-Patienten 208 pg/ml im Vergleich zu 420 pg/ml bei Helicobacter pylori-negativen Patienten. 65% der Vitamin B12-Mangelpatienten wiesen ein MCV > 90 fl auf, jedoch nur 2,3% der Patienten mit Vitamin B12-Konzentrationen über 200 pg/ml.

Diese Studiendaten zeigen, dass Helicobacter pylori-Infektionen mit nachfolgender Gastritis und Ulcerationen einen Vitamin B12-Mangel auslösen können, was gleichzeitig mit höheren MCV-Werten assoziiert ist.

In einer weiteren Studie wurden 63 Patienten mit einer noch milden Einschränkung kognitiver Leistungen untersucht. Der Nachweis einer Helicobacter pylori-Infektion erfolgte durch Biopsie. 89% der Patienten mit der Einschränkung kognitiver Leistungen, jedoch nur 49% der Kontrollen wiesen eine Helicobacter pylori-Infektion auf. Die Patienten mit der Einschränkung der kognitiven Leistungen wiesen gleichzeitig höhere Homocystein-Konzentrationen im Plasma auf.

Diese Daten weisen darauf hin, dass ein durch Helicobacter pylori induzierter Vitamin B12-Mangel über eine Homocysteinerhöhung auch zu neurodegenerativen Erkrankungen führen kann.

Neben einem Homocystein-vermittelten Mechanismus könnten weitere, direkt mit Helicobacter assoziierte Faktoren eine Rolle spielen wie z. B. die Freisetzung proinflammatorischer und vasoaktiver Substanzen, einer Stimulierung mononukleärer Zellen, Wechselbeziehungen zwischen endothelialen Zellen und Helicobacter pylori-Antigen und eine vermehrte Produktion von reaktiven Sauerstoffmetaboliten und zirkulierenden Lipidperoxiden.

Quellen:

Kountouras, J. et al.: Helicobacter pylori may be involved in cognitive impairment and dementia development through induction of atrophic gastritis, vitamin B12-folat deficiency and hyperhomocysteinemia. *Am. J. Clin. Nutr.* 86, 805–809, 2007

Sarari, A.S.: Helicobacter pylori, a causative agent of vitamin B12 deficiency. *J. Infect. Developing Countries* 2, 346–349, 2008

Subklinischer Eisenmangel ist mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer bakteriell bedingten Vaginitis in der Frühschwangerschaft assoziiert

Bakteriell (und auch durch Hefepilze) ausgelöste Entzündungen der Vaginalschleimhaut sind bei Frauen im gebärfähigen Alter häufig nachzuweisen. Bakteriell ausgelöste Formen sind unter anderem gekennzeichnet durch eine Verminderung von Laktobazillus-Spezies und einer Vermehrung von gram-negativen Anaerobiern wie Gardnerella vaginalis sowie auch von gram-positiven Anaerobiern wie z. B. Atopobium vaginae.

Gerade in der Schwangerschaft stellen solche Vaginal-Infektionen ein ernsthaftes Problem dar und können den Schwangerschaftsverlauf beeinflussen. Gleichzeitig steigt das Risiko für sexuell übertragbare Infektionen z. B. viraler Art.

Prädisponierende Faktoren sind bekannt wie Sexualverhalten, Gebrauch von Kontrazeptiva, Rauchen, hormonelle Dysregulationen und Immundysfunktionen. Immer wieder wurde auch ein Einfluss einer unzureichenden Mikronährstoffversorgung auf die Entwicklung einer solchen Vaginose diskutiert.

In der hier zitierten Studie wurden jeweils 80 Frauen im ersten Trimester der Schwangerschaft mit gesunder Vaginal-Mikroflora und einer entzündlich veränderten Flora auf Parameter des Eisenstatus, insbesondere auf den löslichen Transferrinrezeptor (sTfR) untersucht. sTfR ist ein Indikator des erythropoetischen Bedarfs und der Erythropoeseaktivität, der – im Gegensatz zum Ferritin – nicht durch

Akut-Phase-Reaktionen beeinflusst wird. Bereits ein subklinischer Eisenmangel ist durch hohe Werte von sTfR gekennzeichnet. In der vorliegenden Studie wiesen Frauen in der Frühschwangerschaft mit einer im Sinne einer Vaginitis veränderten vaginalen Mikroflora eine statistisch signifikant höhere Konzentration von sTfR auf (Mittelwert 1,37 gegenüber 1,15 mg/l bei den unauffälligen Schwangeren). sTfR-Konzentrationen über 1,45 mg/l gingen mit einem dreifach erhöhten Risiko für Veränderungen der vaginalen Mikroflora im Sinne einer Vaginitis einher.

Subklinischer Eisenmangel, wahrscheinlich schon durch eine unzureichende Eisenversorgung vor Beginn der Schwangerschaft bedingt, ist ein eindeutiger und von anderen Faktoren unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von Veränderungen der vaginalen Mikroflora im Sinne einer Vaginitis.

Quelle:

Verstraelen, H. et al.: Subclinical iron deficiency is a strong predictor of a bacterial vaginosis in early pregnancy. BMC infectious diseases 5, 55–65, 2005

Fettsäurestatus bei onkologischen Patienten: Erhöhte Arachidonsäure-Konzentrationen als proinflammatorische Komponente

Wir dürfen nachfolgend über eine Dissertation von Frau Magister Eva-Maria Steinkellner zum Thema „Der Fettsäurestatus im Serum bei onkologischen und nicht-onkologischen Patienten mit unterschiedlichen Ernährungsformen“ berichten, die an der Klinik für Innere Medizin I, Institut für Krebsforschung der Medizinischen Universität Wien durchgeführt wurde. Wir konnten diese Studie durch Durchführung der entsprechenden Fettsäureanalysen begleiten und unterstützen.

Untersucht wurden 53 Patientinnen mit Mamma-Carcinom, 14 Patientinnen/Patienten mit Colon-Carcinom sowie 96 Kontrollpersonen. Die Patientinnen mit Mamma-Carcinom wiesen statistisch signifikant höhere Arachidonsäure-Konzentrationen gegenüber Kontrollen auf (Mittelwert 307 gegenüber 276 mg/l), während entsprechende Veränderungen bei den Patientinnen/Patienten mit Colon-Carcinom nicht nachweisbar waren. Sowohl bei den Mamma-Carcinomen wie auch bei den Colon-Carcinomen fiel ein deutlich höheres Verhältnis von Arachidonsäure zu Eicosa-pentaensäure (AA/EPA-Quotient) auf. Die Werte sind in nachfolgender Tabelle wiedergegeben.

Tabelle 1: AA/EPA-Quotient bei Gesunden und Tumorpatienten

Gruppe	AA/EPA-Quotient	Statistische Signifikanz*
Gesunde	10,22 +/- 4.60	
Mamma-Carcinom	14,37 +/- 8.90	P < 0.001
Colon-Carcinom	14,67 +/- 9.50	P = 0.005

*Im Vergleich zu Gesunden

Diese Daten zeigen bei den Tumorpatienten eine proinflammatorisch ausgerichtete Situation im Bereich der Omega 6- und Omega 3-Fettsäuren mit Verschiebung zugunsten der Omega 6-Fettsäuren. Dieser Unterschied stellt sich als statistisch signifikant heraus (p < 0,001 beim Mamma-Carcinom und p = 0,005 beim Colon-Carcinom für den AA/EPA-Quotienten). Weitere Studien müssen zeigen, ob Tumorpatienten von einer verbesserten Versorgung mit Omega 3-Fettsäuren und einer Verminderung der Aufnahme von Arachidonsäure durch gezielte Nahrungsauswahl und/oder Substitution von Omega 3-Fettsäuren (z. B. Fischöl) profitieren können.

Für gesättigte und einfach ungesättigte Fettsäuren ergeben sich keine statistisch signifikanten Veränderungen.

Bestimmung der Lipidperoxidation durch Messung des oxidierten LDL-Cholesterins

Nach heutigem Verständnis ist die Initiation und Progression arteriosklerotischer Veränderungen zumindest teilweise als eine chronische systemische entzündliche Erkrankung anzusehen. In Folge der pathophysiologischen entzündlichen Veränderungen der Gefäßwand kommt es zu einem Eindringen von LDL-Partikeln in die subendothelialen Schichten der Blutgefäße mit nachfolgender **Lipidperoxidation** von LDL und eine Aufnahme dieses modifizierten, oxidativ veränderten LDLs in Makrophagen. In der weiteren Folge verwandeln sich die Makrophagen in Cholesterinangereicherte Schaumzellen, wobei eine Anhäufung von Schaumzellen eine erste erkennbare arteriosklerotische Läsion darstellt. Oxidativ verändertes LDL-Cholesterin (ox. LDL) induziert die Expression von Adhäsionsmolekülen und Zytokinen in den endothelialen Zellen. Ox. LDL ist

daher ein Biomarker, um das Vorhandensein und das Ausmaß arteriosklerotischer Veränderungen nachzuweisen. Im Rahmen dieser oxidativen Veränderungen entsteht Malondialdehyd, das sich an Apolipoprotein B (Apo B), das wesentliche Transportmolekül für LDL anlagert. Als Maß für die Bestimmung von ox. LDL eignet sich daher die Messung von MDA-modifiziertem Apo B. Die Bestimmung von ox. LDL stellt gleichzeitig ein Maß für die biologischen Schädigungen durch MDA dar und kann daher sinnvoller Weise die direkte Bestimmung von Malondialdehyd ersetzen. Es werden hier diejenigen MDA-veränderten LDL-Partikel gemessen, die mit einem erhöhten Herz-Kreislauf-Risiko einhergehen.

Vergleichende Untersuchungen des von uns verwendeten Tests zur Bestimmung von ox. LDL mit einem anderen Test

zeigten deutliche Vorteile bei der Überwachung von Patienten, deren Arterioskleroserisiko durch Veränderungen der ox. LDL-Partikel medikamentös durch Pioglitazon-Therapie beeinflusst wurde.

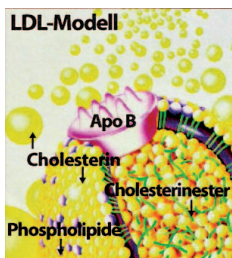


Abbildung 6: Mit freundlicher Genehmigung der Immundiagnostik AG
(nach J. Bavosi/Photo researchers, Inc.)

Weitere Studien an Typ II-Diabetespatienten zeigen signifikant erhöhte ox. LDL-Konzentrationen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Dabei weisen Typ II-Diabetespatienten mit hohem Blutdruck höhere ox. LDL-Werte im Vergleich zu solchen mit normalem Blutdruck auf.

Die Bestimmung von oxidiertem LDL-Cholesterin (ox. LDL) als MDA-Addukt reflektiert die Lipidperoxidation und gibt folgende diagnostische Informationen:

- Bestimmung des Lipidperoxidationsstatus als Maß für oxidativen Stress
- Früherkennung arteriosklerotischer Schädigungen
- Bewertung des Herz-Kreislauf-Risikos von Risikogruppen wie z. B. Diabetespatienten
- Therapiekontrolle bei Gefäßerkrankungen.

Quellen:

Pfützner, A. et al.: Differences in the results and interpretation of oxidised LDL cholesterol by two ELISA assays – an evaluation with samples from the PIOstat study. Clin.Lab. 55, 275–281, 2009
Koubaa, N. et al.: Hyperhomocysteinemia and elevated ox. LDL in Tunisian Typ II diabetic patients: Role of genetic and dietary factors. Clin.Biochem. 40, 1007–1014, 2007

Da die Bestimmung des oxidierten LDL-Cholesterins (ox. LDL) als MDA-Addukt die biochemischen Folgeerscheinungen einer erhöhten Malondialdehyd (MDA)-Produktion widerspiegelt, werden wir künftig nur noch diesen Parameter für die Lipidperoxidation anbieten und auf die direkte Bestimmung von Malondialdehyd (MDA) verzichten.

Östron als Leithormon der postmenopausalen Frau

Östron (E1) ist neben Östriol und Östradiol (E2) eines der drei Hauptöstrogene des menschlichen Organismus. Der größte Teil an Östrogenen wird bei Frauen in der Prämenopause in den Ovarien gebildet, die vorwiegend Östradiol und nur zu einem geringen Prozentsatz Östron produzieren. In der fertilen Phase liegen die Serum E2-Werte höher als die Serum E1-Werte mit einem Verhältnis von etwa 0,5 für E1/E2. Mit nachlassender Ovarialfunktion sinkt die E2-Konzentration in der Menopause deutlich ab, während sich für E1 ein nur geringgradiger Rückgang findet. Das Verhältnis E1/E2 liegt dann bei etwa 3.

In der fertilen Phase ist Östradiol als Leithormon des funktionstüchtigen Ovars der primäre diagnostische Parameter zur Erfassung des Östrogenstatus. In der Postmenopause kommt es jedoch nach weitgehendem Ausfall der ovariellen Östrogenproduktion zu einer Verschiebung zugunsten des Östrons, das durch periphere Aromatisierung von Androgenen gebildet wird. **Östron ist dann das Leithormon für die Östrogenbildung bei der postmenopausalen Frau.**

Bei der Hormonersatztherapie der postmenopausalen Frau werden die Östrogene nach oraler Einnahme bereits im gastrointestinalen Bereich metabolisiert beziehungsweise konjugiert und dann in einer so genannten ersten Passage in der Leber weiter abgebaut. Dabei wird vor allem E2 durch die 17-beta-Dehydrogenase zu E1 oxidiert. Dieser Prozess ist zwar reversibel, das Gleichgewicht jedoch stark zum Östron hin verschoben. Bei der oralen Substitution mit Östradiol ist die Verwendung mikronisierter Präparate von Bedeutung, da durch die Verkleinerung der Partikel die

Östrogene und FSH in der Perimenopause

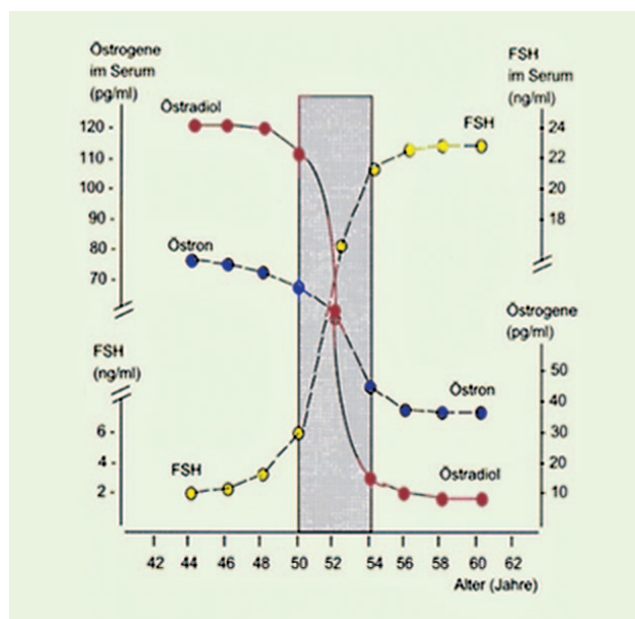


Abbildung 7: Östron als Leithormon der postmenopausalen Frau

Absorption beschleunigt, die Metabolisierung jedoch verlangsamt wird. Innerhalb von vier bis sechs Stunden nach Einnahme erfolgt daher ein steiler Anstieg der Östronkonzentrationen, während die Östradiolspiegel nur in geringem Umfang ansteigen. Die transdermale Anwendung von Östradiol führt hingegen zu Serumkonzentrationen, die den physiologischen Werten in der Follikelfase entsprechen. Insbesondere bei oraler Östrogenmedikation sollte daher bei postmenopausalen Frauen immer auch das Östron zusätzlich zu den Östradiolkonzentrationen gemessen werden.

DHEA-Gabe verändert den Hormonstatus, vermindert abdominelles Fett und verbessert die Insulinsensitivität bei älteren Frauen und Männern

Eine Zunahme des abdominalen Fetts bei Älteren ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Insulinresistenz, metabolischem Syndrom, Diabetes und Arteriosklerose. Dabei können auch hormonelle Veränderungen eine wichtige Rolle spielen wie z. B. der signifikante Rückgang der DHEA-Konzentrationen mit zunehmendem Alter. Nach einem Maximum, das im Bereich von 20 bis 25 Jahren erreicht wird, gehen die DHEA-Konzentrationen mit einer Rate von etwa 3% pro Jahr zurück.

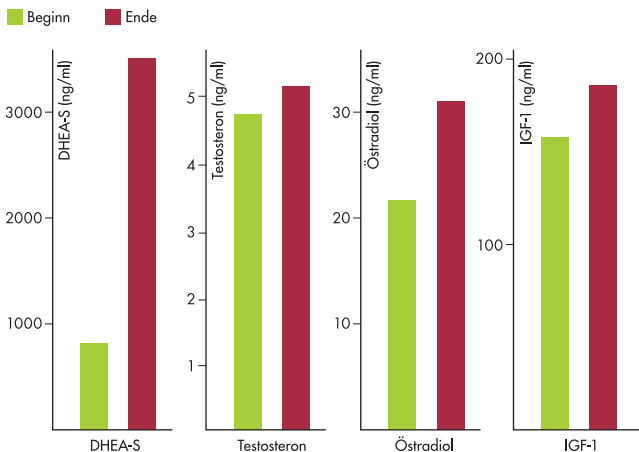
Jeweils 28 Männer und Frauen in einem Alter von 65 bis 78 Jahren, die alle Einschluss- und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, erhielten entweder 50 mg DHEA oder Placebo. Die Studiendauer betrug sechs Monate. Gemessen wurden folgende Parameter:

1. Hormonelle Veränderungen

Die hormonellen Veränderungen bei Frauen und Männern unter DHEA- und Placebogabe sind in den beiden nachfolgenden Abbildungen dargestellt. Geschlechtsunabhängig kam es zu in etwa vergleichbaren Anstiegen der DHEA-Konzentrationen im Serum.

Beim Testosteron kam es bei den Männern zu einem nicht signifikanten Anstieg, bei den Frauen jedoch zu einem signifikanten Anstieg von 0,4 auf 1,4 ng/ml. Dies bestätigt auch die früher gemachten Beobachtungen, dass DHEA-Gabe bei Frauen zu einer Verschiebung zugunsten der Androgene führt. Östradiol stieg sowohl bei Männern wie auch bei Frauen an. Interessant ist der bei Männern und Frauen nachweisbare signifikante Anstieg von IGF-1, was eine verbesserte Wachstumshormonsekretion unter DHEA-Gabe zum Ausdruck bringt.

Abbildung 8: Verlauf der Hormonkonzentrationen unter 6-monatiger Gabe von 50 mg DHEA bei älteren Männern



2. Abdominelles Fett

Sowohl bei Männern wie auch bei Frauen kommt es zu einer signifikanten Abnahme von viszeralem und subkutanem Fett.

3. Insulinsensitivität

Unter DHEA-Gabe, nicht jedoch unter Placebo, kommt es im oralen Glukosetoleranztest (75 g Glukose) zu einer deutlich reduzierten Insulinausschüttung, was bei einem in etwa vergleichbaren Glukoseanstieg zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des Insulin-Sensitivitäts-Index führt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die DHEA-Gabe bei älteren Patienten mit initial niedrigen DHEA-Konzentrationen zu einer Verminderung von viszeraler und subkutaner Fettmasse bei gleichzeitiger Verbesserung der Insulinsensitivität führt. Die verbesserte Insulinsensitivität korreliert dabei mit dem Rückgang des viszeralen Fettes. Eine wichtige Rolle kann dabei auch der Anstieg der IGF-1-Konzentrationen als Ausdruck einer verstärkten Wachstumshormon-Sekretion spielen, da Wachstumshormon lipolytische Effekte hat.

Quelle:

Villareal und Holloszy: Effect of DHEA on abdominal fat and insulin action in elderly women and men. A randomised controlled trial. JAMA 292, 2243–2248, 2004

Abbildung 9: Verlauf der Hormonkonzentrationen unter 6-monatiger Gabe von 50 mg DHEA bei älteren Frauen

