

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

**Ausgabe Juni 2014**

Liebe Leserinnen und Leser,



das essentielle Spurenelement Selen hat im Lauf der letzten beiden Jahrhunderte eine sehr veränderliche Wahrnehmung erfahren. Es wurde erstmals 1817 durch Berzelius im Bleikammerschlamm nachgewiesen und wurde dann über lange Zeit als toxische Substanz betrachtet. Erst durch die Pionierarbeiten von Schwarz und Foltz in den fünfziger

Jahren des letzten Jahrhunderts konnte die Essentialität von Selen nachgewiesen werden. In Studien wurde damals gezeigt, dass Selen bei Nutztieren einer nekrotischen Leberdegeneration sowie einer Muskeldystrophie vorbeugen kann. In den vergangenen dreißig bis vierzig Jahren wurde dann die enorme medizinische Bedeutung von Selen für den Menschen nachgewiesen.

Ein Meilenstein der Selenforschung war die Erkenntnis, dass Selenocystein als 21. proteinogene Aminosäure zu bezeichnen ist, die während der Proteinsynthese über eine eigene tRNA eingebaut wird. Im menschlichen Genom wurden bisher 25 Gene für Selenoproteine entdeckt. Von besonderer Bedeutung sind die drei Enzymfamilien der Glutathionperoxidasen, der Dejodasen und der Thioredoxin-Reduktasen. Daneben sind weitere Selenoproteine wie z. B. das Selenoprotein P bekannt.

Die Selengehalte der Böden variieren weltweit sehr stark, so dass sich sehr unterschiedliche Selenaufnahmen ergeben. Dabei weist Mitteleuropa eine vergleichsweise geringe Selenaufnahme auf.

Zur biomedizinischen Bedeutung von Selen ist vor allem auf Studien zur tumorprotektiven Wirkung hinzuweisen, was in diesem Heft von Labor Bayer aktuell im Zusammenhang mit dem Prostata-Carcinom behandelt wird sowie regulatorische Wirkungen auf die Schilddrüse. Hervorzu-

**In dieser Ausgabe**

**Spurenelemente und Krebs**

Senkt eine höhere Selenaufnahme das Prostata-Carcinom-Risiko?	2-3
Jod-Mangel und Brustkrebsrisiko	3-4

**Risikofaktoren**

Homocystein und degenerative Skeletterkrankungen	5-7
Differenzierte Lipiddiagnostik durch Bestimmung der LDL-Subfraktionen	8

**Save the date!**

**21. Jahrestagung Labor Dr. Bayer**  
**Samstag, 18. Oktober 2014, Stuttgart**  
Komplementärmedizin bei  
altersabhängigen Erkrankungen

heben sind auch Studien, die unter Selengabe eine Reduktion der TPO-Antikörper bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis nachgewiesen haben. Auch beim Morbus Basedow mit endokriner Orbitopathie ergaben sich verringerte Entzündungszeichen sowie eine Verbesserung der Augenbeweglichkeit.

Neuere Studien weisen auf synergistische Wirkungen von Selen und Jod hin. Dies betrifft nicht nur regulatorische Wirkungen im Bereich der Schilddrüsenhormone, sondern auch mögliche tumorprotektive Effekte.

Mit den besten Grüßen

Ihr



Dr. Wolfgang Bayer

## Senkt eine höhere Selenaufnahme das Prostata-Carcinom-Risiko?

### Selenkonzentrationen bei Prostata-Carcinom-Patienten

Eine Metaanalyse über zwanzig epidemiologische Studien zeigt, dass bei Prostata-Carcinom-Patienten niedrigere Serum-Selenkonzentrationen als bei Kontrollpersonen nachzuweisen sind (1). Bei in Deutschland durchgeführten Studien konnten bei Prostata-Carcinom-Patienten erniedrigte Selenkonzentrationen im Vollblut (2) beziehungsweise für Serum-Selen oder Selenoprotein P nachgewiesen werden (3).

### Epidemiologische Studien

In den meisten, jedoch nicht in allen epidemiologischen Studien wurde eine inverse Beziehung zwischen den Selenkonzentrationen im Serum (oder anderen Untersuchungsmaterialien) und der Inzidenz eines Prostata-Carcinoms gefunden. Eine umfassende Metaanalyse (4) auf der Basis von elf Kohortstudien und fünf Fall-Kontrollstudien ergab in den Kohortstudien eine Risikominderung um 28 % für das Prostata-Carcinom beziehungsweise in den Fall-Kontrollstudien von 26 % für höhere Selenaufnahmen.

Um einen präventivmedizinisch optimalen Konzentrationsbereich für die Selenkonzentrationen im Hinblick auf die Tumorprävention abzuschätzen, sind die Daten der dritten Nutritional Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) von besonderem Interesse (5). Zirka 14.000 Erwachsene wurden zwischen 1988 und 1994 in diese Studie eingeschlossen und für einen Zeitraum von im Mittel 12 Jahren beobachtet, wobei unter anderem die tumorassoziierte Mortalität ausgewertet wurde. Die durchschnittlichen Selenkonzentrationen im Serum bei Studienbeginn

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

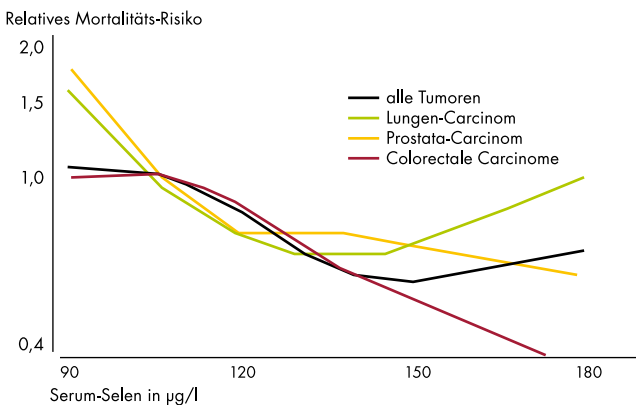


Abbildung 1: Relatives Mortalitäts-Risiko für Tumoren in Abhängigkeit von den Selenkonzentrationen im Serum (nach 5)

lagen bei 126 µg/l, also weitaus höher als die in Deutschland nachzuweisenden Konzentrationen. Untersucht man das relative Tumorrisiko für alle Tumoren, kolorektale Tumoren, Lungen-Carcinom und Prostata-Carcinom in Relation zum Serum-Selen, so zeigt sich eine Risikoreduktion bei ansteigenden Selenkonzentrationen bis zu einem Schwellenbereich von zirka 130 µg/l, während bei höheren Werten das Risiko für z. B. Lungen-Carcinome wieder ansteigt.

### Interventionsstudien

Die beiden bekanntesten und am meisten zitierten Interventionsstudien zu einer möglichen Risikoreduktion für das Prostata-Carcinom durch die Gabe von Selen sind die NPC (Nutritional Prevention of Cancer Trial)- und die SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial)-Studie.

Die NPC-Studie (6) wurde als randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studie an 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 selenangereicherten Hefe oder Placebo. Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 7,5 Jahre. In der selensupplementierten Gruppe ergab sich eine Risikoreduktion von zirka 50 % gegenüber Placebo. Dieser Unterschied war jedoch nur für Probanden mit einem initialen PSA von  $\leq 4$  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  $\leq 106$  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  $\geq 123$  µg/l keine Risikoreduktion aufwiesen. Dies kann darauf hinweisen, dass eine zusätzliche Selensubstitution bei bereits gut versorgten Probanden nicht mit einer Risikoreduktion bezüglich des Prostata-Carcinoms einhergeht.

Bei der SELECT-Studie (7) wurden 3.500 Personen aus verschiedenen Gebieten der USA beziehungsweise Puerto Rico oder Kanada unter fünfzig Jahren mit einem PSA  $< 4$  µg/l untersucht. In den verschiedenen Armen der Studie wurden 200 µg Selen als Selenomethionin, 400 I.E. Vitamin E beziehungsweise beides oder Placebo verabreicht. Dabei wurden keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich einer Risikoreduktion für das Prostata-Carcinom erzielt. Allerdings lagen die mittleren Selenkonzentrationen im Serum zu Beginn der Studie bei 136 µg/l und stiegen in der

selen-supplementierten Gruppe auf zirka 250 µg/l an. Damit sind NPC- und SELECT-Studie allein schon im Hinblick auf die Selenkonzentrationen der Teilnehmer nicht vergleichbar. Die SELECT-Studie wurde nach zirka fünf Jahren vom US National Cancer Institute (NCI) vorzeitig beendet.

## Diskussion

Selen ist eines der wichtigsten essentiellen Spurenelemente für den Menschen und zahlreiche Selenoproteine üben wichtige physiologische Funktionen aus. Im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen sind besonders die Glutathionperoxidasen hervorzuheben, die eine zentrale Rolle im antioxidativen Schutzsystem des Menschen spielen.

Die bisher vorliegenden Interventionsstudien haben zu diskordanten Ergebnissen geführt, wobei auch hier die Populationen zum Teil nicht vergleichbar sind, da sich der Versorgungsgrad bezüglich Selen stark unterscheidet. Vor allem fehlen Interventionsstudien aus vergleichsweise selenarmen Ländern, wie dies in Mitteleuropa der Fall ist. Dennoch geben die Interventionsstudien Hinweise darauf, dass schlecht mit Selen versorgte Populationen von einer entsprechenden Intervention profitieren, während dies bei einer höheren Versorgungslage wahrscheinlich nicht der Fall ist.

Eine abschließende Empfehlung zur Selengabe im Hinblick auf eine Risikoreduktion für das Prostata-Carcinom beziehungsweise als adjuvante Therapiemaßnahme bei Prostata-Carcinom-Patienten lässt sich noch nicht geben. Auf

der Basis einer Prüfung des individuellen Selenstatus ist es jedoch nahe liegend, schlecht versorgte Patienten einer zusätzlichen Selengabe zuzuführen, um die Werte in einen Bereich von zirka 120 bis 130 µg/l für Serum beziehungsweise 170 bis 180 µg/l für Vollblut anzuheben.

## Literatur

1. Brinkman, M. et al.: Are men with low selenium levels at increased risk of prostate cancer? *Eur. J. Cancer* 42, 2463–2471, 2006
2. Muecke, R. et al.: Whole blood selenium levels in patients with prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and healthy male inhabitants and prostatic tissue selenium levels in patients with PC and BPH. *Acta Oncologica* 48, 239–246, 2009
3. Meyer, H.A. et al.: Reduced serum selenoprotein P concentrations in German prostate cancer patients. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 18, 2386–2390, 2009
4. Etminan, M. et al.: Intake of selenium in the prevention of prostate cancer: A systematic review and metaanalysis. *Cancer Causes and Control.* 16, 1125–1131, 2005
5. Bley, J. et al.: Serum selenium levels and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among US adults. *Arch. Intern. Med.* 168, 404–410, 2008
6. Duffield-Lillico, A.J. et al.: Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomised clinical trial: A summary report of the nutritional prevention of cancer trial. *Cancer Epidemiol. Biomarkers, Prev.* 11, 630–639, 2002
7. Lippman, S.M. et al.: Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: The selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA* 301, 39–51, 2009

## Spurenelemente und Krebs

### Jodmangel und Brustkrebsrisiko

#### Jodversorgung

In den letzten beiden Jahrzehnten konnte die Jodversorgung in Deutschland durch Verwendung von jodiertem Speisesalz erheblich verbessert werden. Dennoch ist noch immer eine unzureichende Jodversorgung bei einem relevanten Teil der deutschen Bevölkerung festzustellen, die die Empfehlungen für die Jodaufnahme der Deutschen Gesellschaft für Ernährung nicht erreichen.

Zahlreiche Substanzen können die Jodaufnahme beziehungsweise die weitere Metabolisierung beeinträchtigen. Dies gilt für eine ganze Reihe von Kohl-, Kresse- und Rübenarten, die goitrogene Substanzen enthalten (so genannter Kohlkropf). Umweltbedingte Jodmangelzustände können auf Nitrat (eingeschränkter Jodidtransport), Benzoesäure und Hydroxybenzoesäure als Konservierungsmittel (Jodidverstoffwechslung) oder Phthalsäureester in der Kunststoffherstellung (verminderte Jodaufnahme) zurückzuführen sein.

Alter	Jod ( $\mu\text{g}/\text{Tag}$ )
<b>Säuglinge</b>	
0 bis unter 4 Monate	40
4 bis unter 12 Monate	80
<b>Kinder</b>	
1 bis unter 4 Jahre	100
4 bis unter 7 Jahre	120
7 bis unter 10 Jahre	140
10 bis unter 13 Jahre	180
13 bis unter 15 Jahre	200
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>	
15 bis unter 19 Jahre	200
19 bis unter 25 Jahre	200
25 bis unter 51 Jahre	200
51 bis unter 65 Jahre	180
65 Jahre und älter	180
<b>Schwangere</b>	230
<b>Stillende</b>	260

Tabelle 1: Empfohlene Jod-Zufuhr nach D.A.CH.-Empfehlungen

### Jod: nicht nur für die Schilddrüse wichtig

Zwar befinden sich zirka 80% des Körperbestandes an Jod in der Schilddrüse, doch kann Jod auch in andere Organe und Körpergewebe wie etwa in die Brustdrüse aktiv aufgenommen werden. Dabei kann Jod in Lipide eingebaut werden, wobei vor allem die wichtigen Jodlaktone entstehen können. Diese Jodlaktone haben eine wesentliche Funktion für die Regulation des normalen Wachstums der Schilddrüse und anderer Gewebe. Auch eine antioxidative Wirkung von Jodidionen wird diskutiert.

### Jod und Krebs: In vitro-Studien und tierexperimentelle Untersuchungen

Unter unzureichender Jodversorgung kam es in Studien mit weiblichen Ratten zu einer Vermehrung des Brustdrüsen-gewebes sowie zu einer Erweiterung der Milchgänge, was dem klinischen Bild einer Mastopathie entspricht. Dies kann durch ausreichende Jodversorgung verhindert werden. Andere Tierversuche zeigten, dass ein Zusatz von 5% Seetang zum Futter die Entstehung von Brustkrebs durch chemische Carcinogene verzögert.

Bei in vitro-Untersuchungen an drei verschiedenen humanen Schilddrüsen-Carcinomzelllinien sowie einer menschlichen Mamma-Carcinomzelllinie konnte festgestellt werden, dass die Wachstumsraten dieser Zelllinien durch Jodid unverändert blieben, aber durch relativ hohe Konzentrationen

von elementarem Jod (100 bis 500  $\mu\text{M}$ ) deutlich vermindert wurden.  $\delta$ -Jodlaktone verminderte hingegen hoch signifikant die Zellproliferation bereits in sehr niedrigen Konzentrationen (5 und 10  $\mu\text{M}$ ) in einer dosisabhängigen Wirkung um bis zu 82%. Elementares Jod und insbesondere jodhaltige Lipide können daher eine Wachstumshemmung und Apoptoseinduktion bei Schilddrüsen-Carcinomzelllinien und Mamma-Carcinomzelllinien bewirken.

### Humanstudien

Eine ganze Reihe epidemiologischer Studien legt einen Zusammenhang zwischen Jodmangel und einer erhöhten Inzidenz von Mamma-Carcinomen nahe. Bekannt ist, dass in vielen Ländern Südostasiens die Inzidenz von Brustkrebs und Mastopathien deutlich niedriger ist als in westlichen Ländern. Dies kann zum einen mit einem vermehrten Verzehr von Soja, zum anderen aber auch mit dem Konsum von Seetang und Meeresalgen, die reich an Jod sind, zu tun haben.

In ersten Humanstudien konnte die Proliferationsrate von Tumoren bei Patientinnen mit bioptisch nachgewiesenem Mamma-Carcinom, die zusätzlich zur Standardtherapie über vier Wochen 4 mg Jod pro Tag erhielten, deutlich reduziert werden.

### Chemotherapie

In Tierstudien konnte eine zusätzliche Gabe von molekularem Jod die Chemosensitivität des Mamma-Carcinoms bei Ratten unter Therapie mit Doxorubicin erhöhen. Neben den antineoplastischen Wirkungen wurde auch eine Verminderung der Kardiotoxizität gezeigt.

### Fazit

Aufgrund der vorliegenden Datenlage kann es noch nicht als gesichert angesehen werden, dass eine optimale Jodversorgung mit einer erniedrigten Inzidenz des Mamma-Carcinoms einhergeht. Dennoch weisen tierexperimentelle Studien, Untersuchungen an Zelllinien und erste Beobachtungsstudien beim Menschen auf eine mögliche protektive Wirkung von Jod auf das Mamma-Carcinom hin. Damit könnten sich für die Zukunft Ansätze für eine zusätzliche Jodtherapie bei Patientinnen mit Mamma-Carcinom ergeben.

### Literatur

- Alfaro, Y. et al.: Iodine and doxorubicin, a good combination for mammary cancer treatment: Antineoplastic adjuvancy, chemo resistance inhibition and cardio protection. *May 24; 12: 45, 2013*
- Anonymous: Iodine Monograph. *Altern.Med.Rev. 15, 273–278, 2010*
- Gärtner, R. et al.: The role of iodine and delta-iodolactone in growth and apoptosis of malignant thyroid epithelial cells and breast cancer cells. *Hormones 9, 60–66, 2010*

## Homocystein und degenerative Skeletterkrankungen

Homocystein ist eine nicht-proteinogene, schwefelhaltige Aminosäure, die als Abbauprodukt des Methioninstoffwechsels entsteht. Da Homocystein stark zytotoxisch ist, wird seine Konzentration physiologischerweise niedrig gehalten, wobei verschiedene Stoffwechselwege zur weiteren Metabolisierung beziehungsweise Ausscheidung zur Verfügung stehen:

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

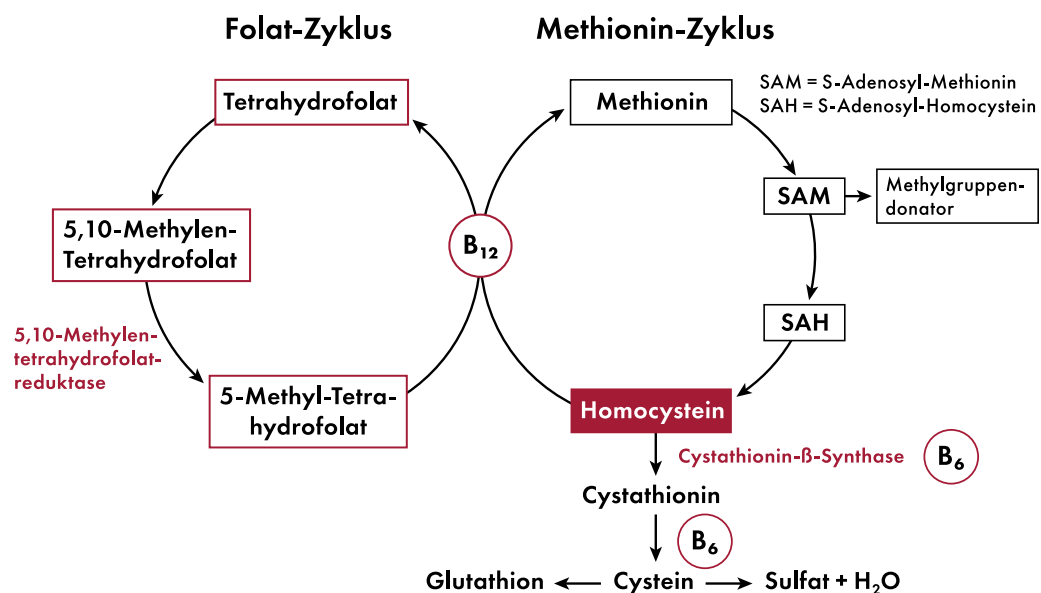
Verschiedene Ursachen führen zu einer Homocystein-erhöhung, die mit erheblichen klinischen Konsequenzen einhergeht:

1. **Homozygote Homocystinurie.** Zugrunde liegt ein homozygoter Defekt im Cystathionin- $\beta$ -Synthase-Gen mit starkem Verlust dieser Enzymaktivität. Die Prävalenz in Europa beträgt zirka 1:100.000 bis 1:200.000. Die Plasmahomocysteininkonzentrationen bei diesen Patienten liegen meist über 100  $\mu\text{mol/l}$ . In der Regel tritt eine sehr frühzeitige Arteriosklerose auf, viele Patienten haben vor dem 30. Lebensjahr einen Herzinfarkt und die Lebenserwartung liegt unter 50 Jahren. Gleichzeitig bestehen thromboembolische Episoden.

2. Die **heterozygote Homocystinurie** hat in der europäischen Bevölkerung eine Prävalenz von 1:100 bis 1:300 und gehört damit zu den häufigsten Ursachen vorzeitiger Arteriosklerose. Diese Patienten weisen nur moderate Erhöhungen des Homocysteins auf, meist unter 30  $\mu\text{mol/l}$  bei einem Grenzwert von 10  $\mu\text{mol/l}$ .
3. **Vitaminmangel.** Eine Vitaminunterversorgung mit den im Homocysteinstoffwechsel wichtigen Vitaminen B6, B12 und Folsäure ist die häufigste Ursache einer Homocysteinerhöhung. Dabei stellt vor allem die Folsäureversorgung in Deutschland ein großes Problem dar. Aber auch Vitamin B12-Defizite sind unter bestimmten Ernährungsformen (Veganer) sehr häufig anzutreffen und bei älteren Menschen häufig nachzuweisen.
4. **Chronische Nierenerkrankungen.** Diese gehen einher mit einer verminderten Remethylierung von Homocystein zu Methionin, da diese zum Teil in der Niere stattfindet. Diese Patienten haben häufig Homocystein-konzentrationen zwischen 20 und 80  $\mu\text{mol/l}$ , was mit der erhöhten kardiovaskulären Morbidität dieser Patienten in Verbindung gebracht wird.

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

Abbildung 1



Hohes Homocystein ist auch mit verringerter Knochendichte und erhöhtem Frakturrisiko assoziiert. Bereits frühe Studien (Mudd et al., 1995) wiesen darauf hin, dass Patienten mit homozygoten Verlaufsformen einer Homocystinurie frühzeitig osteoporotische Veränderungen mit erhöhter Frakturhäufigkeit entwickeln. Weitere Untersuchungen haben gezeigt, dass Homocystein die Quervernetzung von Kollagen inhibieren (Lubec et al., 1996) kann und die Knochenmineralisation beeinträchtigt (Khan et al., 2001).

### Homocystein und Knochendichte

In der Hordaland-Homocystein-Studie wurde der Zusammenhang zwischen den Plasmakonzentrationen von Homocystein und der Knochendichte untersucht (Gjesdal et al., 2006). Über 5.000 Frauen und Männer verschiedenen Alters wurden einer Knochendichtemessung unterzogen, Homocystein, Vitamin B12 und Folsäure wurden gemessen und zahlreiche Daten zu den Ernährungsgewohnheiten, dem Lebensstil und der Anamnese wurden erhoben.

**Ergebnisse:** Bei Frauen im mittleren und höheren Lebensalter ergab sich eine inverse Beziehung zwischen den Homocysteinkonzentrationen und der Knochendichte mit einer eindeutigen Dosis-Wirkungs-Beziehung. Ein zunehmender Anstieg des Homocysteins ging dabei mit einer zunehmenden Verminderung der Knochendichte einher. Bereits Homocysteinkonzentrationen über 9 µmol/l sind mit verminderter Knochendichte assoziiert. Eine entsprechende Beziehung bei Männern ergab sich nicht.

Die Folsäurekonzentrationen im Serum waren hingegen direkt mit der Knochendichte korreliert, d.h. niedrige Folsäureversorgung geht mit verminderter Knochendichte einher. Diese Beziehung bei der Folsäure bestand jedoch nur bis zu Konzentrationen von 10 nmol/l, entsprechend 4,4 µg/l. Eine Verbesserung der Folsäureversorgung über diesen Schwellenwert hinaus führte nicht zu einer weiteren Verbesserung der Knochendichte. Diese Ergebnisse sind in *Tabelle 1* zusammengefasst.

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

Homocystein-Konzentration im Plasma (µmol/l)	Risiko für verminderte Knochendichte
< 9,0	1,00
9,0 – 11,9	1,14
12,0 – 14,9	1,30
≥ 15	2,19

Folsäure-Konzentration im Plasma (µmol/l)	Risiko für verminderte Knochendichte
< 3,8	1,55
3,8 – 4,9	1,18
5,0 – 8,4	1,24
≥ 8,5	1,00

*Tabelle 1: Hohe Homocystein- und niedrige Folsäurekonzentrationen korrelieren mit verminderter Knochendichte.*

### Homocystein und Risiko für Hüftfrakturen

In den Niederlanden wurden insgesamt drei Studien zum Einfluss der Homocysteinkonzentrationen auf das Risiko für osteoporotische Brüche durchgeführt: Die Rotterdam-Studie mit zwei verschiedenen Kohorten sowie die Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA) mit insgesamt 2.400 Personen in einem Alter von 55 Jahren und höher (van Meurs et al., 2004).

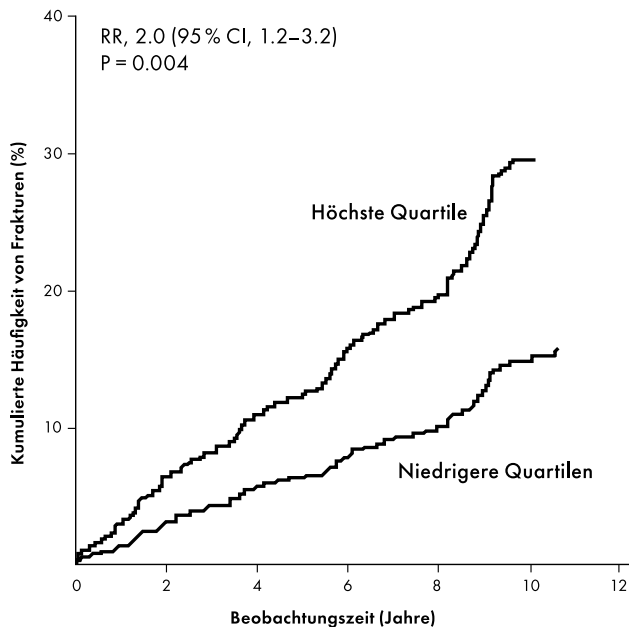
**Ergebnisse:** Eine Erhöhung der Homocysteinkonzentrationen um eine Standardabweichung (zirka 5 µmol/l) führte zu einer Risikoerhöhung von 40 % für das Auftreten einer osteoporotischen Knochenfraktur. Betrachtet man die Gruppe im Quartil mit den höchsten Homocysteinkonzentrationen verglichen mit den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

Ähnliche Ergebnisse wurden in der Women's Health Initiative Observation Study (Le Boff et al., 2009) erhalten. In dieser Studie wurden 400 postmenopausale Frauen mit Hüftfrakturen und 400 Kontrollpersonen ohne entsprechende Frakturen untersucht. Beide Gruppen erhielten keine spezifischen Therapiemaßnahmen für eine Osteoporose.

**Ergebnisse:** Pro Erhöhung der Homocysteinkonzentrationen um 1 µmol/l findet sich ein Risikoanstieg von 7 % für Hüftfrakturen. Diese Assoziation wird nicht beeinflusst, wenn über Fragebögen die Aufnahme der Vitamine B6, B12 und Folsäure erfasst wird. Eine positive Korrelation bestand zwischen Homocystein und Cystatin C als Marker für die glomeruläre Filtrationsrate. Kombinierte Erhöhungen

von Homocystein und Cystatin C stellen ein massiv gesteigertes Risiko für Hüftfrakturen dar. Bei Frauen in der höchsten Quartile sowohl für Homocystein als auch für Cystatin C beträgt das relative Risiko für Hüftfrakturen 2,8 gegenüber den drei niedrigeren Quartilen.

### Rotterdam Studie, Kohorte 1



### Rotterdam Studie, Kohorte 2

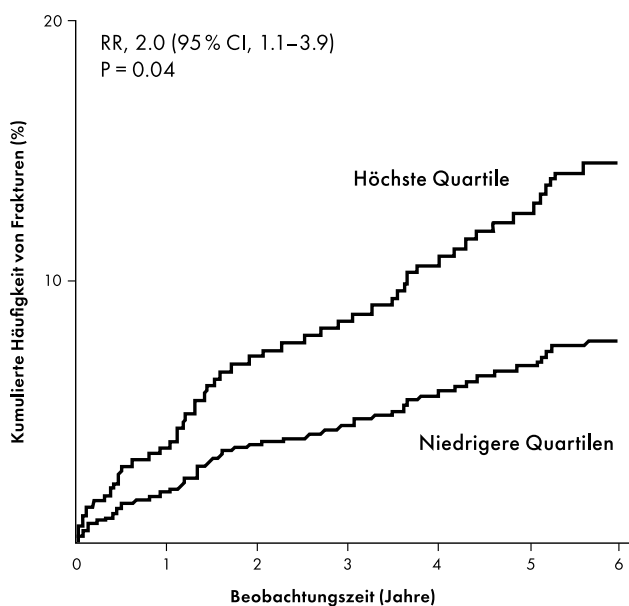


Abbildung 2

### Intervention: Folsäure und Vitamin B12

In einer japanischen Studie wurde der Einfluss einer Substitution von Folsäure und Vitamin B12 auf die Inzidenz von Hüftfrakturen bei Patienten nach Schlaganfall untersucht (Sato, et al., 2005). Das Risiko einer Hüftfraktur ist bei Patienten nach Schlaganfall um den Faktor 2 bis 4 erhöht. Es bestehen klare Assoziationen zwischen der Höhe der Homocysteinkonzentrationen im Plasma und dem Schlaganfallrisiko ebenso wie mit dem Risiko für Hüftfrakturen. In einer doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie an 628 Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, die mindestens ein Jahr nach dem ersten Schlaganfall noch eine Hemiplegie aufwiesen, wurde der Einfluss einer Vitamin B12- und Folsäure-Medikation auf das Hüftfrakturrisiko untersucht. Die Patienten erhielten täglich bei oraler Gabe 5 mg Folsäure und 1.500 µg Vitamin B12 oder Placebo.

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

**Fazit:** Hohes Homocystein ist mit erniedrigter Knochendichte und einem erhöhten Risiko für osteoporotische Frakturen assoziiert. Eine Absenkung erhöhter Homocysteinkonzentrationen durch Optimierung der Versorgung mit Folsäure und Vitamin B12 (und auch mit Vitamin B6) ist daher als präventive Maßnahme für die Knochengesundheit und zur Verminderung von osteoporotischen Frakturen zu empfehlen.

### Literatur

- Gjesdal, C.G. et al.: Plasma total homocystein level and bone mineral density. *Arch.Intern.Med.* 2006; 166: 88–94
- Khan, M. et al.: Homocysteine decreases chondrocyte-mediated matrix mineralization in differentiating chick limb-bud mesenchymal cell micro-mass cultures. *Bone* 2001; 28: 387–398
- Le Boff, M.S. et al.: Homocysteine levels and risk of hip fracture in postmenopausal women. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2009; 94: 1207–1213
- Lubec, B. et al.: Evidence for McKusick's hypothesis of deficient collagen cross-linking in patients with homocystinuria. *Biochim.Biophys. Acta* 1996; 1315: 159–162
- Mudd, S.H. et al.: The natural history of homocystinuria due to cystathionin-β-synthase deficiency. *Am.J.Hum.Genet.* 1985; 37: 1–31
- Sato, Y. et al.: Effect of folate and mecobalamin on hip fractures in patients with stroke. *JAMA* 2005; 293: 1082–1088
- van Meurs, J.B.J. et al.: Homocysteine level and the risk of osteoporotic fracture. *N.Engl.J.Med.* 2004; 350: 2033–2041

## Differenzierte Lipiddiagnostik durch Bestimmung der LDL-Subfraktionen: Ein wichtiger Parameter zur Abklärung des Herzinfarkttrisikos

Verschiedene Algorithmen unter Berücksichtigung von Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Rauchen, Lipide, Familienanamnese etc. (Procam, Framingham) wurden zur Abschätzung des Herzinfarkttrisikos herangezogen. Es zeigte sich jedoch, dass in der Gruppe derjenigen, die nach diesen Algorithmen als Hochrisikopatienten identifiziert wurden, nur etwa ein Drittel aller Herzinfarkte auftraten, während zwei Drittel der Infarkte bei Patienten mit niedrigerem rechnerischen Risiko vorkamen. Ergänzende diagnostische Informationen sind wichtig, wobei im Rahmen der Lipiddiagnostik diese sich nicht nur auf die Erhebung von Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin sowie der Triglyceride beschränken sollten.

Man weiß heute, dass die Lipoproteinklassen VLDL, LDL und HDL nicht homogen sind, sondern selbst wieder in eine Reihe von Unterfraktionen mit unterschiedlichen biologischen Funktionen aufgetrennt werden können.

### Die Unterfraktionen der LDL

Von besonderer Bedeutung sind die Unterfraktionen der LDL, wobei vor allem die kleinen, dichten LDL-Partikel sich als sehr atherogen erwiesen haben. „Dichte“ LDL verweilen bis zu fünf Mal länger im Plasma als „leichte“ und sind daher anfälliger für Oxidation. Sie haften besser an den Proteoglykanen der Gefäßwand und penetrieren aufgrund ihres geringen Durchmessers leichter Lücken des Gefäßendothels. „Dichte“ LDL findet man häufig assoziiert mit einer Hypertriglyceridämie und in diesem Zusammenhang sehr oft bei metabolischem Syndrom oder Typ II-Diabetes.

Eine differenzierte Bestimmung der LDL-Unterfraktionen ist durch die Lipoproteingelelektrophorese möglich. Dabei wird LDL in sieben Unterfraktionen aufgeteilt, wobei die kleinen, dichten LDL-Subfraktionen der Klassen 3 bis 7 (im unten stehenden Profil rot markiert, *Abbildung 1*) mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden sind.

### Therapeutische Ansatzpunkte

Die verschiedenen Lipoproteinfraktionen reagieren unterschiedlich auf medikamentöse Therapien:

- a) Statine reduzieren Cholesterinanteile in allen Lipoproteinsubfraktionen.
- b) Niacin und Fibrat beeinflussen die Umwandlung der LDL-Partikel von kleinen atherogenen zu größeren wenig atherogenen Partikeln.
- c) Kombinationen, die Statine, Niacin und andere Komponenten enthalten, reduzieren den Cholesterinanteil und verursachen eine Veränderung zu einer günstigeren Partikelgröße.

Durch spätere Wiederholung des Lipoproteinprofils wird eine zeitnahe Beurteilung des Therapieerfolges ermöglicht.

Häufig führen bereits schon diätetische Maßnahmen mit vegetabilienreicher Ernährung, Einschränkung des Konsums kurzkettiger Kohlenhydrate, Reduzierung des Anteils an gesättigten Fettsäuren bei Erhöhung des Anteils an mehrfach ungesättigten Fettsäuren zu einer signifikanten Verbesserung des Lipoproteinprofils.

### Literatur

Grammer, T.B. et al.: Low-density lipoprotein particle diameter and mortality: The Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *Eur. Heart J.* 25. Februar 2014 (Epub ahead of print)

Lamarche, B. et al.: Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec cardiovascular study. *Circulation* 95, 69–75, 1997

Otvos, J.D. et al.: Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle sub-classes predict coronary events and are favourably changed by gemfibrozil therapy in the veterans affairs high-density lipoprotein intervention trial. *Circulation*, 28, 1556–1563, 2006

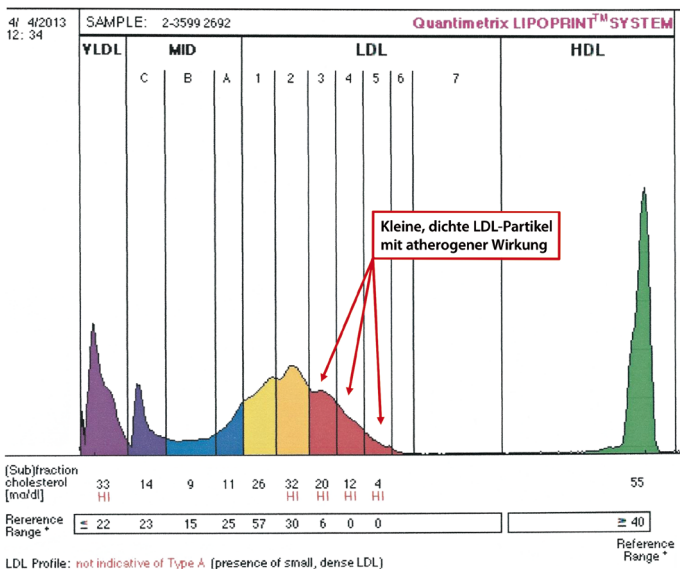


Abbildung 1: Der hier erhobene Befund zeigt hohe Werte der kleinen, dichten LDL-Partikel der Klassen 3, 4 und 5. Es muss der LDL-Phenotyp B festgestellt werden, der mit einem drei- bis siebenfach erhöhten atherogenen Risiko einhergeht.