

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Homocystein und Hyperhomocysteinämie

Kiefer I, Rieder A

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2001; 8 (3)

58-63

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pacherneegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Homocystein und Hyperhomocysteinämie

I. Kiefer, A. Rieder

Homocystein ist ein Intermediärprodukt im Stoffwechsel schwefelhaltiger Aminosäuren. Im gesunden Organismus wird Homocystein innerhalb von kurzer Zeit wieder zu Methionin remethyliert oder über Cystathionin und Cystein zu Glutathion weiter verstoffwechselt. Als Coenzyme werden die Vitamine B₆ und B₁₂ und als Methylgruppendonor die Folsäure benötigt. Homocystein ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine Reihe von Erkrankungen wie beispielsweise Atherosklerose oder arterielle und venöse Thrombosen. Gesamtplasmaspiegel von > 10 µmol/l stellen bereits ein Risiko für Begleit- und Folgekrankheiten dar. Jede Erhöhung des Plasmahomocysteinspiegels um bis zu 5 µmol/l erhöht das kardiovaskuläre Risiko zwischen 32 % und 60 % und entspricht einer Cholesterinerhöhung von 20 mg/dl. Schätzungen gehen davon aus, daß bis zu 7 % der Bevölkerung eine Homocysteinämie aufweisen, wovon zwei Drittel der Fälle wahrscheinlich auf eine unzureichende Plasmakonzentration der am Homocystein-Metabolismus beteiligten Vitamine (Folsäure, Vitamin B₆ und Vitamin B₁₂) zurückzuführen ist. Ziel muß es künftig sein, das Homocystein-Bewußtsein, sowohl in der Bevölkerung als auch bei den Ärzten zu erhöhen.

Homocysteine is an intermediary product of the metabolism of sulfurated amino acids. In the healthy organism homocysteine is remethylated within a short period of time to methionine or is further metabolized to cystathionine and cysteine and finally to glutathione. Vitamins B₆ and B₁₂ are required as coenzymes, and folic acid provides the methyl group. Homocysteine is an independent risk factor for a number of illnesses, including atherosclerosis and arterial and venous thromboses. The risk of existing or future illness is present at a homocysteine plasma level > 10 µmol/l. Each 5-µmol/l increase in the plasma level of homocysteine increases the risk of cardiovascular disease by 32–60 % and is the equivalent of an increase in the cholesterol level of 20 mg/dl. It is estimated that up to 7 % of the population has hyperhomocysteinaemia, the probable cause in two thirds of these cases being insufficient plasma concentrations of the vitamins (folic acid, vitamins B₆ and vitamins B₁₂) needed for homocysteine metabolism. We conclude that both the general population and physicians need to be made more aware of homocysteine and its role in cardiovascular disease. *J Kardiologie* 2001; 8: 58–63

Homocystein ist ein Intermediärprodukt im Stoffwechsel schwefelhaltiger Aminosäuren. Bei der Reaktion von Methionin mit ATP fällt nach Methylierung Homocystein an. Methionin wird mit der Nahrung, vor allem durch Fleisch, Wurst und Käse, zugeführt. Normalerweise wird das Homocystein durch Enzyme zu Methionin remethyliert oder zu Cystein und Glutathion verstoffwechselt. Beide Enzyme benötigen als Coenzyme die Vitamine B₆ und B₁₂ und als Methylgruppendonor Folsäure (Abb. 1) [1, 2]. Homocysteinämien (HÄ) bei Vitamin B₁₂- oder Folsäuremangel sind nicht nur vasotoxisch, sondern auch neurotoxisch [3].

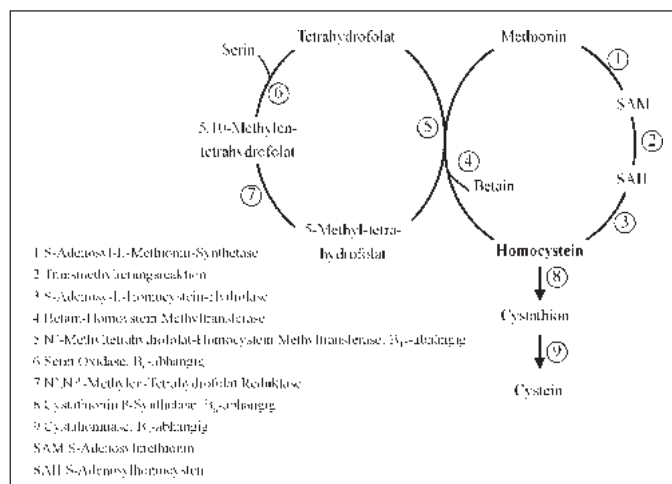


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Homocystein-Stoffwechsels

Tabelle 1: Formen der Homocysteinämie

Homocysteinspiegel	Plasmahomocysteinspiegel
Mäßig erhöht	10–30 µmol/l
Intermediär erhöht	31–100 µmol/l
Schwere Homocysteinämie	> 100 µmol/l
Homozygote Homocysteinämie	Bis 400 µmol/l
Heterozygote Homocysteinämie	20–40 µmol/l

Homocystein kommt im Blut in drei Formen vor. Der weitaus größte Teil ist proteingebunden, eine geringere Menge liegt als freie Aminosäure und Spuren liegen als Disulfid vor. Für die Bestimmung der Höhe des Plasma-Homocysteinspiegels mißt man nach Reduktion aller drei Formen das Gesamthomocystein [4] (Tab. 1).

Normale Nüchternplasma-Homocysteinspiegel (nach 12stündigem Fasten) liegen zwischen 5 und 15 µmol/l. Mäßig erhöhte Homocysteinspiegel bewegen sich zwischen 16 und 30 µmol/l, intermediär erhöhte Homocysteinspiegel zwischen 31 und 100 µmol/l, und eine schwere Hyperhomocysteinämie liegt bei über 100 µmol/l [4]. Neueste Untersuchungen zeigen aber, daß bereits ein Gesamtplasmaspiegel von > 10 µmol/l als Risiko anzusehen ist [5].

Bei der seltenen homozygoten Homocysteinurie und schweren HÄ, einer autosomal-rezessiv vererbten Erkrankung (1 in 200.000 Neugeborenen), kommt es durch einen Defekt der Cystathionin-β-Synthetase bzw. der Methyltetrahydrofolat-Methyltransferase zu einer starken Erhöhung der Plasma- (bis 400 µmol/L) und Urinkonzentrationen von Homocystein. Klinisch äußert sich diese Erkrankung durch geistige Entwicklungsstörungen, Linsenluxation, Skelett- und Gefäßveränderungen. Unbehandelt verstirbt rund ein Fünftel der Betroffenen vor dem 30. Lebensjahr. Ein Drittel der Patienten hat im Alter von 20 Jahren bereits thromboembolische Komplikationen bis hin zum Herzinfarkt. Damit zeigt sich deutlich der Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für frühzeitige koronare Herzkrankheiten [4, 6].

Weniger dramatisch verläuft die heterozygot vererbte Form. Bei diesen Patienten geschieht der Homocysteinabbau aufgrund des Aktivitätsverlustes der Cystathionin-β-Synthetase verzögert, was sich meist durch frühe atherosklerotische Veränderungen äußert (Plasmahomocysteinspiegel zwischen 20 und 40 µmol/l). Ungefähr 1 % der europäischen Bevölkerung ist davon betroffen. Diagnostizierbar ist diese Form der HÄ durch Methioninbelastung. Normale Homocysteinwerte sind nach der Belastung außerhalb der Norm [7, 8].

Eingelangt am: 21. 4. 2000, Revision erhalten am 4. 8. 2000, angenommen am: 12. 12. 2000

Vom Institut für Sozialmedizin der Universität Wien (Vorstand: o. Univ.-Prof. Dr. Michael Kunze)

Korrespondenzadresse: Mag. Dr. Ingrid Kiefer, Univ.-Prof. Dr. Anita Rieder, Institut für Sozialmedizin der Universität Wien, Alser Straße 21/12, A-1080 Wien

Ursachen der Hyperhomocysteinämie

Es werden verschiedenste Ursachen für eine Entstehung einer Hyperhomocysteinämie diskutiert (Tab. 2) [9]. Neben den bereits erwähnten Enzymdefiziten stehen erhöhte Homocysteinwerte auch in inverser Korrelation zum Vitaminstatus der Folsäure, des Vitamins B₆ und B₁₂. Weiters kann es bei chronischem Alkoholismus, Magen-Darm-Erkrankungen mit gestörter Resorption und Mangelernährung zum funktionellen Mangel kommen. Auch ein hoher Kaffeekonsum erhöht den Homocysteinspiegel [10].

Durch multivariate Analysen konnte gezeigt werden, daß die Faktoren Geschlecht, Alter, Folsäureaufnahme, Rauchverhalten und Kaffeeconsum die größten Determinanten der Gesamthomocysteinkonzentration sind [11].

Einer der genannten Faktoren oder eine Kombination mehrerer Faktoren werden zumeist mit milder oder mäßiger HÄ assoziiert. Eine milde HÄ liegt nach van Berg und Boers (1996) in 1–2 % der Bevölkerung vor [1]. Andere Autoren sprechen von HÄ in > 5–7 % der Bevölkerung [7]. In Österreich sind demnach bis zu 560.000 Menschen betroffen.

Auch Bevölkerungsstudien konnten zeigen, daß die ernährungsbedingte Zufuhr vor allem von Folsäure, aber auch von Vitamin B₁₂ und Vitamin B₆ wichtige Determinanten für die Höhe der Plasmahomocysteinspiegel sind.

Aus Bevölkerungssicht ist der milden Hyperhomocysteinämie aufgrund der höheren Prävalenz und der über lange Zeit völligen Asymptomatik größere Beachtung zu schenken, als der mehr symptomatischen Homocysteinurie [12]. Es wird geschätzt, daß beispielsweise etwa 20 % der Kanadier erhöhte Homocysteinspiegel haben [13]. Für Österreich gibt es keine derartigen epidemiologischen Daten.

Hyperhomocysteinämie als Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Mit über 50 % Anteil an allen Todesfällen sind kardiovaskuläre Erkrankungen noch immer die häufigste Todesursache für Menschen mittleren Alters in den westlichen Industrieländern. Raucherentwöhnung, Senkung des Cholesterinspiegels und des Blutdrucks sind effektive Strategien [14]. Diese klassischen Risikofaktoren und nicht zu beeinflussende Faktoren, wie Alter, Geschlecht und Familienanamnese, können aber nicht erklären, warum manche Personen kardiovaskuläre Erkrankungen entwickeln und manche nicht. Somit sollten auch noch andere Faktoren verantwortlich sein [9].

Tabelle 2: Mögliche Ursachen einer Homocysteinämie

Enzymdefekte und Mutationen	Chronische Erkrankungen wie SLE, maligne Tumoren, verminderte Nierenfunktion, Diabetes mellitus, schwere Psoriasis, Hypothyroidismus, Transplantation
Kobalaminmutationen	
Mangel an Folsäure, Vitamin B ₆ oder Vitamin B ₁₂	
Erhöhter Methioninkonsum	Medikamente: Antikonvulsiva, Folsäure-, Vitamin B ₆ -, Vitamin B ₁₂ -Antagonisten, einige Lipidsenker, Thiazide, Cyclosporine
Höheres Alter	
Männliches Geschlecht	
Rauchen	
Körperliche Inaktivität	Chronischer Alkoholkonsum
Postmenopause	Mangelernährung
Kaffeeconsum	Magen-Darm-Erkrankungen

Basierend auf rezenten, retrospektiven, prospektiven und epidemiologischen Studien in Europa, USA und Kanada ist es weitestgehend akzeptiert, daß eine milde Hyperhomocysteinämie ein unabhängiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist, sogar wenn man alle anderen bekannten „traditionellen“ Risikofaktoren miteinbezieht. Die Studien haben auch gezeigt, daß die Zusammenhänge bei Männern und Frauen in bezug auf diesen Risikofaktor als gleich anzusehen sind. Für beide Geschlechter steigt die mittlere Homocysteinkonzentration mit dem Alter an, wobei Männer generell höhere Werte aufweisen als Frauen, was wahrscheinlich durch die unterschiedlichen Raten der Homocystein-Remethylierung erklärt werden kann [15]. Bei Frauen kann auch der Menopausestatus von Bedeutung sein. Diskutiert wird der Einfluß des Hormonstatus auf den Homocysteinspiegel, wobei der homocysteinsenkende Effekt auf die weiblichen Geschlechtshormone zurückzuführen ist. Diesbezüglich fehlt aber noch der erklärende Mechanismus [16–18].

Berechnungen haben ergeben, daß mit jeder Erhöhung des Homocysteinspiegels um 5 µmol/l das Risiko für koronare Herzkrankheiten um 60 % für Männer und 80 % für Frauen steigt [3]. In vielen prospektiven Studien [19–22] und in einer Meta-Analyse [23] konnte gezeigt werden, daß mit einer Erhöhung des Plasmahomocysteinspiegels um 4–5 µmol/l das kardiovaskuläre Risiko zwischen 32 % [19] und 60 % [23] ansteigt [24]. Der Zusammenhang zwischen einer HÄ und kardiovaskulären Erkrankungen ist bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 stärker als bei Nichtdiabetikern. Eine Hyperhomocysteinämie ist hier, unabhängig von anderen Risikofaktoren, mit einer höheren Mortalität verbunden [25].

1969 hat die Entdeckung von Dr. McCully Hinweise dafür geliefert, daß Vitaminmangel zur Entstehung von Atherosklerose beiträgt. Ein 8jähriges Kind litt unter angeborener Homocysteinurie. Bei der Autopsie entdeckte Dr. McCully die generalisierte ausgeprägte Atherosklerose. Er nahm an, daß die hohen Homocysteinspiegel für die Atherosklerose verantwortlich sind, und das veranlaßte ihn, zu untersuchen, ob dies nicht auch bei Erwachsenen mit Herzerkrankungen der Fall sein könnte. Seine Hypothese ging soweit, daß er annahm, daß bereits gering erhöhte Homocysteinspiegel Atherosklerose bei Erwachsenen verursachen könnten [2]. 20 Jahre später wird die Arbeit von Dr. McCully durch rezente Arbeiten bestätigt. Bereits geringfügig bis mäßig erhöhte Plasmahomocysteinspiegel sind assoziiert mit kardiovaskulären Erkrankungen, einschließlich ischämischer Herzkrankheit, zerebrovaskulären Erkrankungen und Gefäßerkrankungen der unteren Extremitäten. Die Assoziation zwischen Homocystein und peripherer Verschußkrankheit sowie zerebrovaskulären Erkrankungen scheint stärker zu sein als zwischen Homocystein und ischämischer Herzkrankheit [26].

Mehrere Fallkontrollstudien haben gezeigt, daß die Homocysteinspiegel der Patienten mit bestätigter ischämischer Herzerkrankung und Koronararterienerkrankung höher sind als bei einer klinisch gesunden Population [26]. Eine große Europäische Multi-Center Fallkontrollstudie mit Frauen und Männern unter 60 Jahren, hat gezeigt, daß das Risiko für die koronare Herzkrankheit und andere vaskuläre Krankheiten bei jenen Personen 2,2mal höher ist, deren Homocysteinspiegel in den „top fifth“ der normalen Werte war, im Vergleich zu jenen, deren Homocysteinspiegel in „bottom four-fifths“ war. Das Risiko war unabhängig von anderen Risikofaktoren, aber beträchtlich höher bei Rauchern und Hypertonikern [27].

Im Rahmen der Framingham-Studie wurde unter anderem gezeigt, daß eine milde HÄ bei älteren Personen (mittleres Alter 70 Jahre, SD $\pm$ 7 Jahre) einen unabhängigen Risikofaktor für die Schlaganfallinzidenz darstellt [28].

Die vaskuläre Demenz ist die zweithäufigste Ursache für Demenzerkrankungen in der älteren Bevölkerung, nach der Alzheimer-Krankheit. Faßbender et al. (1999) beschreiben deutlich erhöhte Homocysteinspiegel bei Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie, nicht so bei Patienten mit zerebraler Makroangiopathie [29]. Die dabei gemessenen Plasmakonzentrationen von Homocystein lagen bei durchschnittlich 18,2 $\mu\text{mol/l}$. HÄ wird damit auch als unabhängiger Risikofaktor für die subkortikale vaskuläre Enzephalopathie genannt.

Für die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) sind neben dem Hauptrisikofaktor Tabakkonsum andere etablierte Risikofaktoren und auch die Hyperhomocysteinämie belegt. In einer Vergleichsstudie fanden sich bei knapp 40 % der Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) Homocysteinwerte, die über der 95. Perzentile der Kontrollgruppe lagen. In einer multiplen Regressionsanalyse zeigte sich der Homocysteinspiegel unabhängig von allen etablierten Risikofaktoren. Erhöhte Homocysteinwerte fanden sich vor allem bei Patienten mit erniedrigten Folsäurewerten (< 11 $\mu\text{mol/l}$). Zwei Studien berichten über eine Prävalenz erhöhter Homocysteinwerte von 30 % bei Patienten mit pAVK. Eine noch höhere Prävalenz mit 47 % fand sich in einer amerikanischen Studie [8].

In der Physicians Health Study [30] war das Risiko für Myokardinfarkt bei jenen Personen mit Plasmahomocysteinspiegel über 15,8 $\mu\text{mol/L}$ um das Dreifache erhöht, verglichen mit jenen mit niedrigerem Homocysteinspiegel. Nach einem Follow-up von 5 Jahren fand man ein relatives Risiko für tödlichen oder nichttödlichen Myokardinfarkt von 3,4 bei Personen mit Homocysteinspiegeln in den oberen 5 %, verglichen mit Personen, deren Homocysteinspiegel in den unteren 90 % lag.

Im European Concerted Action Project, das 750 Patienten mit arteriellen vaskulären Erkrankungen und 800 Kontrollpersonen umfaßte, ergab sich für einen Anstieg des Nüchtern-Plasmahomocysteinspiegels um 5 $\mu\text{mol/l}$ ein relatives Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen von 1,35 (CI 1,1 bis 1,6) für Männer und 1,42 (CI 0,99 bis 2,35) für Frauen [27].

Eine norwegische Arbeit aus dem Jahr 1997 fand bei 587 Patienten mit koronarer Herzkrankheit, daß das Sterbe-

risiko nach 4–5 Jahren proportional zu den Gesamtplasmahomocysteinspiegeln war. Das Risiko stieg von 3,8 % bei jenen mit den niedrigsten Homocysteinspiegeln (< 9 $\mu\text{mol/l}$) auf 24,7 % bei jenen mit den höchsten Homocysteinspiegeln (> 15 $\mu\text{mol/l}$). Somit fand man bei einem Homocysteinspiegel über 15 $\mu\text{mol/l}$ die höchste Mortalität. Dies legt den Verdacht nahe, daß erhöhte Homocysteinspiegel in engem Zusammenhang mit Akutereignissen stehen, die zum Tod führen [31]. Der deutliche Anstieg der Mortalität bei Werten über 9 $\mu\text{mol/l}$ in dieser Untersuchung hat dazu geführt, daß man den oberen physiologischen Grenzwert heute bei 12 $\mu\text{mol/l}$ bzw. 10 $\mu\text{mol/l}$ ansetzt und bei gefährdeten Personen einen Zielwert unter 9 $\mu\text{mol/l}$ anstrebt. Eine kritische Anmerkung macht Nygard mit der Vermutung, daß die Mortalität bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit auch von anderen Faktoren wie dem Serumkreatinin oder der Ventrikelfunktion abhängt.

Der Mechanismus der Gefäßschädigung durch Homocystein ist komplex. Homocystein beeinflusst das Gerinnungssystem und das Endothel in bezug auf thrombotische Veränderungen [32], und möglicherweise besteht ein Zusammenhang mit der vasodilatatorischen und antikoagulatorischen Wirkung von Stickoxid (NO) [33]. Die Entstehung von Wasserstoffperoxid, Veränderungen der Prostaglandinbiosynthese sowie eine Erhöhung der LDL-Lipidfraktion sollen eine Rolle spielen. Eine Degeneration der Gefäßintima durch Koppelung von Homocystein an Lysin-Gruppierungen des Elastins wird ebenfalls in Erwägung gezogen [34].

Verschiedene Autoren betonen die Fähigkeit von Homocystein, die intrazelluläre Produktion von freien Radikalen in den Endothelzellen zu erhöhen. Mit der erhöhten Produktion von freien Radikalen und einer gleichzeitig verminderten Scavenger-Fähigkeit der Endothelzellen für diese freien Radikale werden auch die NO-Moleküle vulnerabel für oxidativen Streß [35, 36] (Tab. 3).

Vitamindefizite als Ursache für Hyperhomocysteinämie

Von besonderem Interesse bei HÄ sind ernährungsbedingte Vitamindefizite der Homocysteinmetabolismus-Co-Faktoren Folsäure (Tab. 4), Vitamin B₆ (Tab. 5) und Vitamin B₁₂ (Tab. 6). Diese Defizite scheinen in den meisten Bevölkerungen besonders prävalent zu sein und werden als eine der häufigsten Ursachen für eine milde HÄ gesehen [9]. Unzureichende Plasmakonzentration eines oder aller drei Vitamine ist für bis zu zwei Drittel aller Fälle von HÄ mitverantwortlich [37].

80 bis 90 % der US-amerikanischen Bevölkerung nehmen weniger als 400 μg Folsäure pro Tag auf. Der nationale Durchschnitt für Folsäure- und Vitamin B₆-Aufnahme wird auf 224 $\mu\text{g/d}$ bzw. 1,51 mg/d geschätzt [38, 39]. Die Hauptfolsäurequellen sind in Amerika vor allem Frühstückszerealien, Multivitaminpräparate und Orangensaft [40].

In Europa liegt die Folsäurezufuhr zwischen 197 und 326 $\mu\text{g/d}$ für Männer und zwischen 168 und 320 $\mu\text{g/d}$ für Frauen [41].

In Österreich liegen die durchschnittlichen täglichen Folsäureaufnahmen bei Erwachsenen bei Frauen bei ei-

Tabelle 3: Mögliche pathophysiologische Schädigungsmechanismen bei Hyperhomocysteinämie

Direkte Toxizität für Endothelzellen	Vermehrte Oxidation von LDL-Cholesterin und Lp(a)
Gestörte Endothelsynthese von NO	Autooxidation und Bildung von v. a. Hydrogen-Peroxid
Stimulation der Endothelzellen zur Synthese von chemotaktischen Faktoren	Erhöhte Affinität von Lipoprotein a für Fibrin
Stimulation der Proliferation und Kollagensynthese in glatten Muskelzellen der Gefäße	Inaktivierung von Protein C
Oxidativer Streß	Plättchenaktivierung
Vermehrte Lipidoxidation	Vermehrte Ablagerung von Glykosaminoglykanen in der Gefäßwand

nem Mittelwert von 376 µg und bei Männern bei 421 µg. Die Vitamin B₆-Aufnahme liegt bei den Frauen bei durchschnittlich 1,5 mg und bei den Männern bei 1,9 mg und die Zufuhr von Vitamin B₁₂ bei 4,4 µg bei Frauen und bei 6,7 µg bei Männern. Bereits bei den Kindern und Jugendlichen wird die empfohlene Tageszufuhr bis auf die Knaben der Altersgruppe der 15- bis 18jährigen unterschritten. Die 14- bis 16jährigen Mädchen erreichen nur 75 % der empfohlenen Zufuhr. Diese suboptimale Zufuhr von Folsäure zeigt sich auch im niedrigen Folsäurestatus. Nur 40 % der Kinder und Jugendlichen weisen eine optimale Serumkonzentration auf. Die Untersuchung der älteren Menschen in Österreich hat sogar ergeben, daß nur bei 14 % der Untersuchten die Konzentrationen der Vitamine B₆, B₁₂ und Folsäure in wünschenswerten Bereichen liegen [42].

Es gibt mehrere Interventionsstudien, welche die Senkung der Homocysteinspiegel durch eine Folsäure-, Vitamin B₆- bzw. Vitamin B₁₂-Supplementierung illustrieren [43, 44]. Es zeigte sich eine inverse Beziehung zwischen dem Plasmahomocysteinspiegel und dem Plasmaspiegel bzw. der Zufuhr der drei Vitamine [37]. Bei 95 % der Patienten mit Folsäure- oder Vitamin B₁₂-Mangel finden sich erhöhte Plasmahomocysteinspiegel [45]. Selhub et al (1993) berichten, daß zwei Drittel aller Patienten mit HÄ erniedrigte Folsäurespiegel und Mangel an B-Vitaminen zeigten und 40–50 % eines nordamerikanischen Samples älterer Personen zu geringe Mengen an Folsäure und B-Vitaminen zu sich nehmen [37].

Eine einfache, sichere und kostengünstige Therapie kann bei den meisten Personen den Plasmahomocysteinspiegel senken. Die meisten Patienten reagieren innerhalb von 2 bis 6 Wochen auf eine Behandlung mit Vitaminpräparaten. Folsäure, alleine oder in Kombination mit Vitamin B₆ und B₁₂, senkt auch bei nicht offensichtlich vitamindefizienten Patienten den Homocysteinspiegel. Die Senkung des Plasmahomocysteinspiegels ist bei vorher höheren Plasmaspiegeln effizienter als bei niedrigeren

[46]. Folsäure in einer Dosis von 0,5 bis 5 mg ist mit einer Reduktion des Plasmahomocysteinspiegels um 25 % verbunden. Bei Zugabe von Vitamin B₁₂ erhöhte sich die Reduktion um weitere 7 %. Die Zugabe von Vitamin B₆ brachte keinen Erfolg. Dosisfindungsstudien gibt es für keines der Vitamine.

Eine Menge Anhaltspunkte scheinen auf einen Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und erhöhtem Homocysteinspiegel hinzuweisen. Dieser Zusammenhang scheint dosisabhängig, unabhängig von anderen Risikofaktoren und biologisch plausibel zu sein. Es bleibt zu beweisen, daß eine Senkung erhöhter Homocysteinspiegel auch die Herz-Kreislauf-Morbidität senkt,

Tabelle 5: Vitamin B₆-Gehalt ausgewählter Nahrungsmittel [57]

Nahrungsmittel	Vitamin B ₆ -Gehalt in mg/100 g
Sonnenblumenkerne	0,60
Schweinsleber	0,57
Pute	0,46
Paprika, rot	0,45
Weizen, ganzes Korn	0,44
Scholle	0,43
Schnittlauch	0,42
Avocado, geschält	0,40
Walnüsse, geschält	0,37
Heilbutt	0,34
Banane	0,25
Sauerkraut, roh, abgetropft	0,21
Kartoffel, gekocht	0,21
Fisolen, gekocht	0,20
Kohlsprossen, gekocht	0,18
Spinat, gekocht	0,15
Vollkornbrot	0,15
Karfiol, gekocht	0,13

Tabelle 4: Folsäuregehalt ausgewählter Nahrungsmittel [57]

Nahrungsmittel	Folsäuregehalt in µg/100 g
Hefe	1.200
Weizenkeime	520
Hühnerleber	380
Schweinsleber	136
Eigelb	130
Petersilie	116
Kresse	110
Sonnenblumenkerne	100
Chinakohl	83
Eisbergsalat	53
Mohn, gemahlen	51
Spargel, gekocht	43
Spinat, gekocht	40
Tomate	39
Brombeeren	34
Karfiol, gekocht	27
Salatgurke	20
Erbsen, gekocht	19

Tabelle 6: Vitamin B₁₂-Gehalt ausgewählter Nahrungsmittel [57]

Nahrungsmittel	Vitamin B ₁₂ -Gehalt in µg/100 g
Rindsleber	65
Schweinsleber	39
Huhn	20
Makrele	9
Hering	9
Rindfleisch, mager	5
Thunfisch	4
Lachs	3
Scholle	2
Schafkäse	2
Mozzarella	2
Emmentaler	2
Scholle	2
Hühnerei	2
Buttermilch	1
Gervais	1
Joghurt	1
Putenbrust	1

wobei in bezug auf Surrogat-Parameter erste Studienergebnisse am Menschen vorliegen:

Bei Probanden, die ausreichend Folsäure erhielten (20 mg *per os*), konnte man die methionininduzierte endotheliale Dysfunktion vollständig vermeiden [47]. Sowohl bei Personen mit bekanntem Atheroskleroserisiko (familiäre Hypercholesterinämie) als auch bei Personen mit lediglich höheren Homocysteinwerten im Blut (über der 75. Perzentile) gelang es in prospektiven, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Untersuchungen mit 5 mg/d bzw. 10 mg/d Folsäure über 4 bzw. 8 Wochen, die Endothelfunktion zu verbessern [48, 49]. Vermeulen et al. (2000) verabreichten gesunden Geschwistern von Patienten mit vorzeitiger Atherosklerose in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie 2 Jahre lang Tagesdosen von 5 mg Folsäure plus 250 mg Vitamin B₆ und fanden in der Therapiegruppe signifikant seltener ein pathologisches Belastungs-EKG als in der Placebogruppe [50].

Für Folsäure betragen die mit Sicherheit unschädlichen Tagesdosen 8–16 mg [51]. Zu bedenken ist, daß hohe Folsäuredosen auch eine B₁₂-Mangel-induzierte makrozytäre Anämie beheben können, wobei die neurologischen Defizite des B₁₂-Mangels jedoch fortschreiten. Ein Vitamin B₁₂-Mangel sollte daher vor Behandlungsbeginn einer nicht ausdiagnostizierten Megaloblastenanämie mit Folsäure ausgeschlossen werden, um eine Verschleierung des tatsächlichen B₁₂-Mangels zu vermeiden [52, 53].

Diskussion und Schlußfolgerung

Bislang gibt es viele Untersuchungen, die die Bedeutung des Homocysteinspiegels als Prädiktor für ein zukünftiges Auftreten einer koronaren Herzerkrankung und anderen Komplikationen der Atherosklerose zeigen. Ein erhöhter Plasmahomocysteinspiegel ist ein unabhängiger Risikofaktor für arteriothrombotische vaskuläre Erkrankungen. Die Plasmahomocysteinkonzentration ist bei Patienten mit peripherer, zerebrovaskulärer und koronarer Arterien-erkrankung höher als bei Gesunden. Homocystein fördert die Entstehung der Atherosklerose auf verschiedenste Weise, wobei aber noch nicht klar ist, ob Homocystein selbst, seine Metaboliten oder Cofaktoren die Ursache sind [7]. Erhöhte Nüchtern-Homocysteinspiegel können durch eine adäquate Zufuhr von Folsäure und Vitamin B₁₂ gesenkt werden.

Obwohl die epidemiologischen Hinweise für den Zusammenhang von Plasmahomocysteinspiegel und kardiovaskulären Erkrankungen vorhanden sind, unterstützen nicht alle prospektiven Studien diese Zusammenhänge. Trotz des Potentials der Homocysteinspiegel-Senkung durch erhöhte Folsäurezufuhr, ist es nicht erwiesen, ob diese Senkung durch erhöhte ernährungsbedingte Zufuhr und/oder eine Vitamintherapie auch das kardiovaskuläre Risiko senkt [32].

Nach einer publizierten Meta-Analyse der vorhandenen Daten wird geschätzt, daß allein in den USA jährlich bis zu 50.000 Todesfälle durch Ernährungsumstellung und Folsäureergänzung vermieden werden könnten. Ernährungswissenschaftler haben eine durchschnittliche Tagesaufnahme von 300 µg Folsäureäquivalent errechnet, was der Hälfte des Bedarfes entspricht, der für die Senkung des Homocysteinspiegels notwendig wäre. Einige amerikanische Autoren erhoffen sich durch die Anhebung der in den USA gesetzlich vorgeschriebenen Mengen zur Anreiche-

rung von Folsäure in Lebensmitteln einen vorbeugenden Effekt in der Bevölkerung [54]. Die Referenzwerte für die Folsäurezufuhr der Deutschen Gesellschaft für Ernährung und der Österreichischen Gesellschaft für Ernährung wurden in der letzten Überarbeitung von 300 µg/d auf 400 µg/d Folsäureäquivalente angehoben [55], da erst bei einer regelmäßigen Aufnahme dieser Menge eine maximale Senkung des Homocysteinspiegels erreicht wird.

Momentan wird der Homocysteinämie und der Hypercholesterinämie eine ungefähre Gleichwertigkeit als Ursache für Atherosklerose zugeschrieben. Eine Homocysteinerhöhung um 5 µmol/l soll etwa einer Cholesterinerhöhung um 20 mg/dl entsprechen. Beim gleichzeitigen Vorliegen mehrerer Risikofaktoren kommt es zur Potenzierung der Wirkung. 10 % des Bevölkerungsrisikos für die koronare Herzkrankheit wird erhöhten Homocysteinspiegeln zugeschrieben [56].

Literatur:

1. Van den Berg M, Boers GHJ. Homocystinuria: what about mild hyperhomocysteinemia? *Postgrad Med J* 1996; 72: 513–8.
2. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Path* 1969; 56: 111–28.
3. Elmadfa I, Leitzmann C. Ernährung des Menschen. Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart, 1998.
4. Graeme JH, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354: 407–13.
5. Andreotti F, Burzotta F, Manzoli A, Robinson K. Homocysteine and risk of cardiovascular disease. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 9: 13–21.
6. Mager A, Lalezari S, Shohat T, Birnbaum Y, Adler Y, Magal N, Shohat M. *Circulation* 1999; 100: 2406–10.
7. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042–50.
8. Kritiz H, Sinzinger H. Homocysteinestoffwechsel und Atherosklerose. *Promed* 1998; 2: 31–3.
9. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J jr., Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)line and cardiovascular disease: A critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999; 131: 363–75.
10. Fanapour PC, Yug B, Kochar MS. Homocysteinemia: an additional cardiovascular risk factor. *WMJ* 1999; 98: 51–4.
11. Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 263–70.
12. Schifferdecker B, Raölllov K. Mierna hyperhomocysteinemia rizikov faktor vzniku kardiovaskul rnych ochoren a geneticky podmienen faktory jej vzniku. *Aterosklerozaa*. 1997; 1 (2): 17–22.
13. Fodor JG, LeGrand C. Homocysteine: A new coronary heart risk factor. University of Ottawa Heart Institute Prevention & Rehabilitation Centre, 1999.
14. Goldman L, Cook EF. The decline in ischemic heart disease mortality rates. An analysis of the comparative effects of medical interventions and changes in lifestyle. *Ann Intern Med* 1984; 101: 825–36.
15. Fukagawa NK, Martin JM, Wuthmann A, Prue AH, Ebenstein D, O'Rourke B. Sex-related differences in methionine metabolism and plasma homocysteine concentrations. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 22–9.
16. Van der Mooren MJ, Wouters MG, Blom HJ, Schellekens LA, Eskes TK, Rolland R. Hormone replacement therapy may reduce high serum homocysteine in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 733–6.
17. Anker G, Loenning PE, Ueland PM, Refsum H, Lien EA. Plasma levels of the atherogenic amino acid homocysteine in postmenopausal women with breast cancer treated with tamoxifen. *Int J Cancer* 1995; 60: 365–8.
18. Mijatovic V, Kenemans P, Netelenbos C, Jakobs C, Popp-Snijders C, PETERS-MÜLLER ER, Van der Mooren JM. Postmenopausal oral 17 β-estradiol continuously combined with hydrogesterone reduces fasting serum homocysteine levels. *Fertil Steril* 1998; 69: 876–82.
19. Arnesen E, Refsum H, Bona KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *J Epidemiol* 1995; 24: 704–9.
20. Perry IJ, Refsum H, Morris RW. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995; 346: 1395–8.
21. Bots ML, Launer LJ, Lindemans J. Homocysteine, atherosclerosis and prevalent cardiovascular disease in the elderly: the Rotterdam Study. *J Intern Med* 1997; 242: 339–47.

22. Wald NJ, Watt HC, Law MR. Homocysteine and ischaemic heart disease. Results of a prospective study with implications regarding prevention. *Ach Intern Med* 1998; 158: 862–7.
23. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor of vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049–57.
24. Meleady R, Graham I. Plasma homocysteine as a cardiovascular risk factor: causal, consequential, or of no consequence? *Nutrition Reviews* 1999; 57: 299–305.
25. Hoogveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes: 5-year follow-up of the Hoorn Study. *Circulation* 2000; 101: 1506–11.
26. Genest JJ, McNamare JR, Upson B, Salem DN, Wilson PW, Schaefer EJ, Malinow MR. Plasma homocysteine levels in men with premature coronary artery disease. *JACC* 1990; 16: 114–9.
27. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brazzstrom LE, Ueland PM, Plma-Reis RJ, Boers GH. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277: 1775–81.
28. Bostom AG, Rosenberg ICH, Silbershatz H, Jacques PF, Selhub J, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA. Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 352–5.
29. Faßbender K, Mielke O, Bertsch T, Nafe B, Fröschen S, Hennerici M. Homocysteine in cerebral macroangiopathy and microangiopathy. *Lancet* 1999; 353: 1586–7.
30. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA*, 1993; 268: 877–81.
31. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337, 4: 230–6.
32. Malinow MR, Axthelm MK, Meredith MJ, MacDonald NA, Upson BM. Synthesis and transsulfuration of homocysteine in blood. *J Labor Clin Med* 1994; 123: 421–9.
33. Stamler JS, Slivka A. Biological chemistry of thiols in the vasculature and in vascular related disease. *Nutrition Reviews* 1996; 54: 1–30.
34. Bielenberg J. Risikofaktor Homocystein als Korrelat von Vitamindefiziten. *ÖAZ* 1998; 52: 1251–7.
35. Upchurch GR, Welch GN, Fabian, AJ, Freedman JE, Johnson JL, Loscalzo J. Homocysteine decreases bioavailable nitric oxide mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem* 1997; 272: 17012–7.
36. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Creager MA. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilatation in humans. *Circulation* 1997; 95: 1119–21.
37. Selhub J, Jaques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg ICH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270: 2693–8.
38. Wilson JW, Enns CW, Goldman JD, Tippet KS, Mickle SJ, Cleveland LE. Data tables: Combined results from USDA's 1994 and 1995 Continuing Survey of Food Intakes by Health Knowledge Survey. ARS Food Research Survey Group. <http://www.barc.usda.gov/bhnrc/foodsurvey/home.htm>. Accessed 22 March 1999.
39. Subar AF, Block G, James LD. Folate intake and food sources in the US population. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 508–16.
40. Tucker KL, Selhub J, Wilson PW, Rosenberg IH. Dietary intake pattern relates to plasma folate and homocysteine concentrations in the Framingham Heart Study. *J Nutr* 1996; 126: 3025–31.
41. De Bree A, van DusseldorpBrouwer IA, van het Hof KH, Steegers-Theunissen RP. Folate intake in Europe: Recommended, actual and desired intake. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 643–60.
42. Elmadfa I, Burger P, König J, Derndorfer E, Kiefer I, Kunze M, Leimüller G, Manafi M, Mecl H, Papathanasiou V, Rust P, Vojir F, Wagner K-H, Zarfl B. Österreichischer Ernährungsbericht 1998. Institut für Ernährungswissenschaften der Universität Wien, 1998.
43. Jacobsen DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin Chemistry* 1998; 44,2: 1833–43.
44. Woodside JV, Yarnell JW, McMaster D, Young IS, Harmon DL, McCrum EE, Patterson CC, Gey KF, Whitehead AS, Evans A. Effect of B-group vitamins and antioxidant vitamins on hyperhomocysteinemia: A double-blind, randomized, factorial-design, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 858–66.
45. Ubbink JB, Vermaak WJ, van der Merwe A, Becker PJ. Vitamin B12, vitamin B6 and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 47–53.
46. Den Heijer M, Brouwer IA, Bos GM, Blom HJ, van der Put NM, Spasans AP, Rosendaal FR, Thomas CM, Haak HL, Wijermans PW, Gerrits WB. Vitamin supplementation reduces blood homocysteine levels: a controlled trial in patients with venous thrombosis and healthy volunteers. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 1998; 18: 356–61.
47. Usui M, Matsuoka H, Miyazaki H, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Endothelial dysfunction by acute hyperhomocyst(e)inaemia: restoration by folic acid. *Clinical Science* 1999; 96: 235–9.
48. Verhaar MC, Wever RMF, Kastelein JJP, van Loon D, Milstien S, Koomans HA, Rabelink TJ. Effects of oral folic acid supplementation on endothelial function in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1999; 100: 335–8.
49. Woo KS, Chook P, Lolin YI, Sanderson JE, Metreweli C, Celermajer DS. Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocysteinemia. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2002–6.
50. Vermeulen EGJ, Stehouwer CDA, Twisk JWR, van den Berg M, de Jong SC, Mackaay AJC, van Campen CMC, visser FC, Jacobs CAJM, Rauwerds JA. Effect of homocystein-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 517–22.
51. Mutschler E, Schäfer-Korting M. Arzneimittelwirkung. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1997.
52. Parfitt K. Martindale. The complete drug reference. Pharmaceutical Press, London, 1999.
53. Kircher T, Sinzinger H. Hyperhomocysteinämie und Atherosklerose. *J Kardiologie* 1999; 6 (7): 364–8.
54. Malinow R, Bostom A, Krauss R. Homocystein, Diet and Cardiovascular Diseases. American Heart Association, Statement of the Nutrition Committee, 1999.
55. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Umschau Verlag, Frankfurt am Main, 2000.
56. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma-homocysteine as a riskfactor for vascular disease and probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049–57.
57. Kiefer I. Kalorien Fibel I. Österreichischer Kneippverlag, Leoben, 2001.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung