

Die vergessenen

Vitamine: Folsäure;

Vitamin B12 und B6 zur

Senkung des

kardiovaskulären

Erkrankungsrisikos

Kleine-Gunk B

Blickpunkt der Mann 2003; 1 (4)

38-40

Homepage:

www.kup.at/dermann

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

**Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz**

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Die vergessenen Vitamine: Folsäure, Vitamin B12 und B6 zur Senkung des kardiovaskulären Erkrankungsrisikos

B. Kleine-Gunk

Während die antioxidativen Vitamine A, C und E in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen eher enttäuscht haben, steigt in den letzten Jahren das Interesse an den Vitaminen des B-Komplexes als Substanzen zur Arterioskleroseprophylaxe. Vitamin B6, B12 und Folsäure bewirken eine signifikante Absenkung der Homocysteinspiegel. Homocystein wird zunehmend als eigenständiger, wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen erkannt. Eine Supplementierung mit den genannten Vitaminen stellt somit eine effektive und risikolose Maßnahme zur Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität dar.

*While the antioxidative vitamins A, C and E have shown disappointing results in clinical studies there is a rising interest in the vitamins of the B-Complex as prophylactic substances against atherosclerosis. Vitamin B6, B12 and folic acid lead to a significant decrease in homocystein levels. Homocystein is regarded as an independent and important risk factor for cardiovascular disease. Supplementation with these vitamins is therefore an effective and free of risk method to reduce cardiovascular morbidity and mortality. **Blickpunkt DER MANN 2003; 1 (4): 38–40.***

Anti-Aging-Medizin bedeutet im wesentlichen die Prävention altersassoziierter Erkrankungen. Dabei stehen vaskuläre Erkrankungen an allererster Stelle. In den deutschsprachigen Ländern (Deutschland, Österreich, Schweiz) starben allein im Jahr 2001 443.498 Menschen an Herz-Kreislaufkrankungen (KHK, Myokardinfarkt, zerebrale Insulte, venöse Thrombosen). Bezogen auf ganz Europa liegt die jährliche Todesrate bei etwa 4 Millionen [1].

Kardiovaskuläre Erkrankungen zeigen dabei durchaus geschlechtsspezifische Unterschiede. Vor allem im jüngeren Lebensalter sind Männer wesentlich häufiger betroffen. So ist etwa die Todesrate an Herzinfarkt bei Männern vor dem 65. Lebensjahr dreimal höher als bei Frauen [2]. Mit zunehmendem Alter steigt dann zwar auch die Rate kardiovaskulärer Erkrankungen beim weiblichen Geschlecht und wird zur häufigsten Todesursache. Etwa drei Viertel aller Frauen sind aber bereits 75 Jahre, wenn sie einen letalen Infarkt erleiden – ein Alter, das Männer zumindest statistisch gesehen gar nicht erst erreichen [3].

Wie den meisten Erkrankungen, so liegt auch der Arteriosklerose ein multifaktorielles Geschehen zugrunde. Wurden als Hauptursache lange Zeit Störungen des Fettstoffwechsels, insbesondere ein erhöhter Cholesterinspiegel, angesehen, so hat sich in den neunziger Jahren das Verständnis der Pathophysiologie der Arteriosklerose erweitert. Die oxidative Belastung des Gefäßsystems, aber auch die Lipidoxidation des Cholesterins und daraus resultierend ein inflammatorischer Prozeß der Gefäßwand, wurden als weitere Risikofaktoren für die Ausbildung kardiovaskulärer Erkrankungen erkannt [4].

Denam Harmans Theorie der freien Radikale als entscheidender Faktor des Alterungsprozesses fand damit auch Einzug in die Arterioskleroseforschung [5]. Die im wesentlichen auf diesem Konzept basierende „Orthomolekulare Medizin“ propagierte dementspre-

chend die hochdosierte Supplementierung mit den antioxidativen Vitaminen A, C und E als wirksame Prophylaxe gegen kardiovaskuläre Erkrankungen. Hierfür gibt es nicht nur eine molekularbiologisch nachvollziehbare Grundlage, auch die epidemiologischen Daten zeigen eine deutlich niedrigere Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen in Ländern mit einer vitaminreichen, obst- und gemüsebetonten Kost (z. B. die Mittelmeerländer) gegenüber solchen, die weniger vitaminreiche Nahrungsmittel bevorzugen (z. B. die nord-europäischen und skandinavischen Länder) [6].

Prospektive randomisierte Studien, die klinische Endpunkte überprüfen, erbrachten dagegen fast durchweg enttäuschende Ergebnisse, wenn es um den Nutzen antioxidativer Vitaminsupplemente geht. So wurde etwa in England das Primary Prevention Project, das die Wirksamkeit von Vitamin E in einer Dosierung von 400 mg gegen die Gabe von ASS 100 überprüfen sollte, vorzeitig abgebrochen. Während in der ASS-Gruppe die Rate kardiovaskulärer Erkrankungen deutlich gesunken war, zeigte sich in der Vitamin E-Gruppe keinerlei Effekt. Die Unterschiede waren so signifikant, daß die Verantwortlichen der Studie zu dem Schluß kamen, der Vitamingruppe die Gabe von ASS nicht länger vorenthalten zu können [7].

Es gibt am Design solcher Studien heftige Kritik von seiten der orthomolekularen Medizin, die nicht unberechtigt ist. Im wesentlichen wird bemängelt, daß die Gabe einzelner antioxidativer Vitamine bzw. sehr limitierter Wirkstoffkombinationen dem Konzept einer orthomolekularen Therapie nicht gerecht wird, da die dabei verabreichten Wirkstoffe ihren Effekt eben nicht als Einzelsubstanz, sondern im Rahmen eines „antioxidativen Netzwerkes“ entfalten, sich in ihrer Wirkung also gegenseitig unterstützen oder sogar bedingen. Studien, die antioxidative Vitamine als Einzelsubstanzen untersuchen, sind damit bereits im Ansatz zum Scheitern verurteilt.

Diese Diskussion ist sicherlich noch nicht abgeschlossen. Eine ganze Reihe gut konzipierter Studien der letzten Jahre hat dagegen gezeigt, daß eine Vitaminsupplementierung sehr wohl das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen senken kann. Nur handelt es

Korrespondenzadresse: Dr. med. Bernd Kleine-Gunk, Leitender Arzt der Belegabteilung Gynäkologie der Euromed-Klinik, D-90763 Fürth, Europa-Allee 1, E-mail: Kleine-Gunk@euromed.de

sich hierbei nicht um die lange favorisierten antioxidativen Vitamine A, C und E, sondern um die bisher eher wenig beachteten Vitamine des B-Komplexes, insbesondere die Folsäure.

Grundlage des neu erwachten Interesses an diesen altbekannten Vitaminen ist ein Risikofaktor, dessen entscheidende Bedeutung für die Ausbildung arteriosklerotischer Veränderungen zunehmend erkannt wird: das **Homocystein**. Homocystein ist ein schwefelhaltiges Intermediärprodukt im Stoffwechsel der essentiellen Aminosäure Methionin. Durch Aufnahme einer Methylgruppe wird Homocystein entweder zu Methionin remethyliert oder es wird durch Transsulfurierung zu Cystein und Glutathion abgebaut. Für den ersten Schritt werden hauptsächlich Folsäure und Vitamin B12 benötigt, die zweite Reaktion ist abhängig vom Vorhandensein des Cofaktors Vitamin B6 (Abb. 1). Ein Mangel an den genannten Vitaminen führt damit zwangsläufig zu erhöhten Homocysteinserumspiegeln.

Die pathogene Wirkung erhöhter Homocysteinpiegel ist bereits seit langem durch eine seltene Stoffwechselstörung bekannt. Bei der Homocysteinurie kommt es aufgrund eines angeborenen Enzymdefektes der Cystathionbetasynthase zu einem stark beeinträchtigten Abbau des Homocysteins mit sukzessiven Serumspiegeln von 100 µg/l. Die betroffenen Patienten erleiden bereits im frühen Erwachsenenalter schwere kardiovaskuläre Erkrankungen und thromboembolische Komplikationen. Auch die Demenzrate ist deutlich erhöht. Die Inzidenz der Homocysteinurie liegt bei 1:200.000.

Zahlreiche retrospektive und prospektive Studien der letzten Jahre haben nun nachweisen können, daß auch bereits moderat erhöhte Homocysteinpiegel einen eigenständigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen [8, 9].

Die Mechanismen des Homocystein-vermittelten arteriosklerotischen Prozesses sind dabei vor allem eine Schädigung des Endothels mit Stimulation inflammatorischer Prozesse der Gefäßwand sowie eine Aktivierung der Gerinnungskaskade bei gleichzeitiger Hemmung der Fibrinolyse. Insgesamt kommt es bei Hyperhomocysteinämie zum Verlust der antithrombotischen Endothelfunktion und zur Induktion eines prokoagulatorischen Milieus [10].

Eine Risikoerhöhung ist bereits ab einem Homocysteinwert von etwa 9 µmol/l in einer linearen Dosiswirkungs-Beziehung ohne Schwellenwert darstellbar [11]. Die Wertigkeit des Homocysteins als Risikofaktor entspricht dabei in etwa der des Rauchens oder der Hyperlipidämie [12]. Bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren (Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Diabetes, Hyperlipidämie) kann sich das Gesamtrisiko synergistisch und überproportional erhöhen. Metaanalysen zufolge ließe sich durch eine Homocysteinsenkung um 3–5 µmol/l die Inzidenz der KHK-Mortalität um bis zu 25 % reduzieren [13].

Eine entsprechende Absenkung erhöhter Homocysteinspiegel läßt sich durch eine vergleichsweise einfache Maßnahme erreichen, nämlich durch eine Supplementierung von Folsäure in Kombination mit Vitamin B12 und B6. Alle drei Substanzen sind für den Abbau von Homocystein von Bedeutung, wobei die Folsäure die bei weitem wichtigste Rolle spielt. Eine ganze Reihe placebokontrollierter Studien der vergangenen Jahre konnte nachweisen, daß eine Supplementierung von 1 mg Folat in Kombination mit 400 µg Vitamin B12 und 10 mg Vitamin B6 die Homocysteinpiegel signifikant bis in den Normbereich senken kann. Zwei große Metaanalysen der letzten Jahre konnten diesen Effekt bestätigen [13, 14]. Selbst im Rahmen der interventionellen Kardiologie konnte durch die Gabe eines entsprechenden Multivitaminpräparates die Restenoserate nach PTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) in einer placebokontrollierten Studie signifikant gesenkt werden [15]. Dieser Benefit konnte in einer weiteren Untersuchung, der deutsch-holländischen FACIT-Studie (Folat After Coronary Intervention Trial), angeblich zwar nicht bestätigt werden. Allerdings sind diese Ergebnisse bisher nicht publiziert worden.

Während der Benefit einer Supplementierung im Rahmen der Sekundärprophylaxe bzw. nach einer Stentimplantation also noch als ungeklärt angesehen werden muß, kann er im Rahmen der Primärprävention jedoch als weitgehend gesichert gelten.

Auch die ewige Frage: „Sind Nahrungssupplemente sinnvoll oder ist es nicht besser, die fehlenden Substanzen über die Nahrung selbst zuzuführen?“ kann im vorliegenden Fall eindeutig beantwortet werden. Folsäuremangel ist der häufigste Vitaminmangel in Europa. Die DGE bzw. D.A.C.H gehen davon aus, daß nahezu 90 % der erwachsenen Bevölkerung in Europa weniger als die empfohlene Tagesmindestdosis von 300 µg Folsäure konsumieren und damit eine Aufnahme deutlich höherer Mengen über die normale Ernährung illusorisch ist.

In ihrem Konsensuspapier „Über den rationalen klinischen Umgang mit Homocystein, Folsäure und B-Vitaminen bei kardiovaskulären wie thrombotischen Erkrankungen“ kommt die D.A.C.H., die sicherlich nicht in dem Ruf steht, ein großer Befürworter von Nahrungssupplementen zu sein, daher zu der selten eindeutigen Erkenntnis: „Die ausreichende Versorgung mit mindestens 400 µg Folat/Tag ist auch bei ausgewogener Ernährung schwierig und besonders für Risikogruppen häufig nicht realisierbar.“ [16]

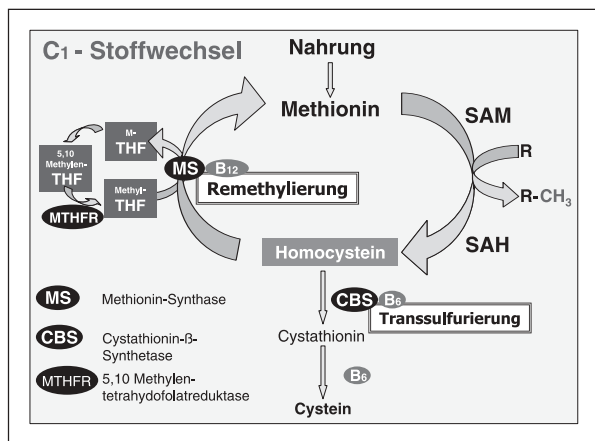


Abbildung 1: Homocystein-Stoffwechsel

Fazit

Homocystein kann inzwischen als eigenständiger, gut gesicherter Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen gelten. Eine Absenkung erhöhter Homocysteinwerte ist durch ein einfaches Vitaminsupplement, welches Folsäure, Vitamin B6 und B12 enthält, möglich. Die Therapie ist einfach, risikolos und – sicherlich kein zu vernachlässigendes Argument – kostengünstig.

Literatur:

1. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18: 1231–48.
2. USDH&HS/NCHS. Vital Statistics of the United States. Teil 1, General Mortality. USGPO, Washington DC, 1991.
3. Eickenberg H-U. Männergesundheit: Warum sterben Männer früher? *Blickpunkt DER MANN* 2003; 1 (1): 7–13.
4. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801–9.
5. Harman D. Aging: A theory based on free radical and radiation biology. *J Gerontol* 1954; 11: 6614–36.
6. Gey KF, Puska P. Plasma vitamin E and A inversely correlated to mortality from IHD in cross cultural epidemiology. *Ann NY Acad Sci* 1989; 570: 254–82.
7. Collaborative Groups of the Primary Prevention Project. Low dose aspirin and Vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89–95.
8. De Bree A, Verschuren WM, Kromhout D, Kluijtmans LA, Blom HJ. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 599–618.
9. Wald NJ, Watt HC, Law MR, Weir DG, McPartlin J, Scott JM. Homocysteine and ischemic heart disease: results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* 1998; 158: 862–7.
10. Durand P, Prost M, Loreau N, Lussier-Cacan S, Blache D. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Lab Invest* 2001; 81: 645–72.
11. Bostom AG, Rosenberg IH, 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.
12. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GH. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *J Am Med Assoc* 1997; 277: 1775–81.
13. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202–8.
14. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998; 316: 894–8.
15. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin b12, and vitamin b6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention – the Swiss Heart Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 973–9.
16. Stanger O, Dierkes J, Fowler B, Geisel J, Herrmann W, Pietrzik K, Weger M. Konsensuspapier der D.A.CH.-Liga: Homocystein über den rationellen klinischen Umgang mit Homocystein, Folsäure und B-Vitaminen bei kardiovaskulären und thrombotischen Erkrankungen – Richtlinien und Empfehlungen. *J Kardiologie* 2003; 10: 190–99.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)