

Dr. med. Christian Heiss, Institut für Biochemie und Molekularbiologie I  
und  
Prof. Dr. med. Malte Kelm, Klinik für Kardiologie,  
Angiologie und Pneumologie,  
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf



Korrespondenzadresse:  
Prof. Dr. med. Malte Kelm,  
Universitätsklinikum Düsseldorf,  
Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie,  
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf,  
Tel: 0211-811-8800, Fax: 0211-811-7851,  
E-Mail: kelm@med.uni-duesseldorf.de

# Vitaminsubstitution bei kardiovaskulären Erkrankungen aus der Sicht des Kardiologen



EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT

## Abstract

Als Schlüsselereignis der Entwicklung einer Arteriosklerose und daraus resultierender Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird oxidativer Stress in der Arterienwand angenommen. Fett- und cholesterinreiche Ernährung führt zu einer gesteigerten Bildung reaktiver Sauerstoffspezies. Obst- und Gemüsereiche Ernährung ist mit einem verminderten Risiko an Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert. Aufgrund epidemiologischer Studien wurde dieser Effekt vor allem den antioxidativen und Homocystein-senkenden Eigenschaften der Vitamine A, C, E bzw. B<sub>6</sub> und Folsäure zugeschrieben. Bislang konnte für keine der Substanzen eine lebensverlängernde Wirkung in randomisierten Interventionsstudien nachgewiesen werden. Die therapeutische Substitution einzelner Vitamine zur Arteriosklerosebehandlung wird derzeit nicht empfohlen, da eine Mortalitäts-senkende Wirkung bisher nicht nachgewiesen ist und potentiell Gefahren birgt.

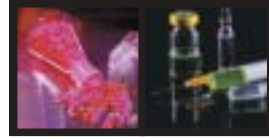
## Einleitung

Bis vor einigen Jahren zielten Ernährungsempfehlungen in der Arteriosklerosebehandlung und Prävention darauf ab, klassische epidemiologisch erhobene Risikofaktoren einer koronaren Herzkrankheit zu beeinflussen: Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Übergewicht. Durch eine niederkalorische, cholesterinarme und überwiegend pflanzliche Ernährung sollten vor allem der Blutdruck, Cholesterin und Blutzucker sowie das Körpergewicht reduziert werden. Die zunehmende Kenntnis der an der Arteriosklerose-Entstehung beteiligten Prozesse wie oxidativer Stress und erhöhte Homocystein-konzentrationen hat zu Überlegungen geführt, dass bestimmte Nahrungsbestandteile die Arteriosklerose über diese Mechanismen beeinflussen können. So konnte gezeigt werden, dass eine Ernährung, die reich an Obst und Gemüse ist, mit einem geringeren kardio-

vaskulären Risiko assoziiert ist (1;2). Pflanzliche Kost ist reich an Mikronährstoffen und kann oxidativen Stress vermindern. In diesem Zusammenhang werden insbesondere die Carotinoide (Provitamin A), Vitamin C und E als antioxidative Mikronährstoffe diskutiert. Außerdem können Vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> und Folat den Homocysteinspiegel senken. Inwieweit die selektive Einnahme von einzelnen Mikronährstoffen vor Arteriosklerose schützen kann, ist unklar. Die Studienlage zur Supplementierung mit Vitaminpräparaten ist in vielerlei Hinsicht widersprüchlich. Dieser Übersichtsartikel soll den gegenwärtigen Kenntnisstand zum Einsatz von Vitaminen in der Prävention und Behandlung der Arteriosklerose zusammenfassen.

## Pathophysiologie: reaktive Sauerstoffspezies und Arteriosklerose

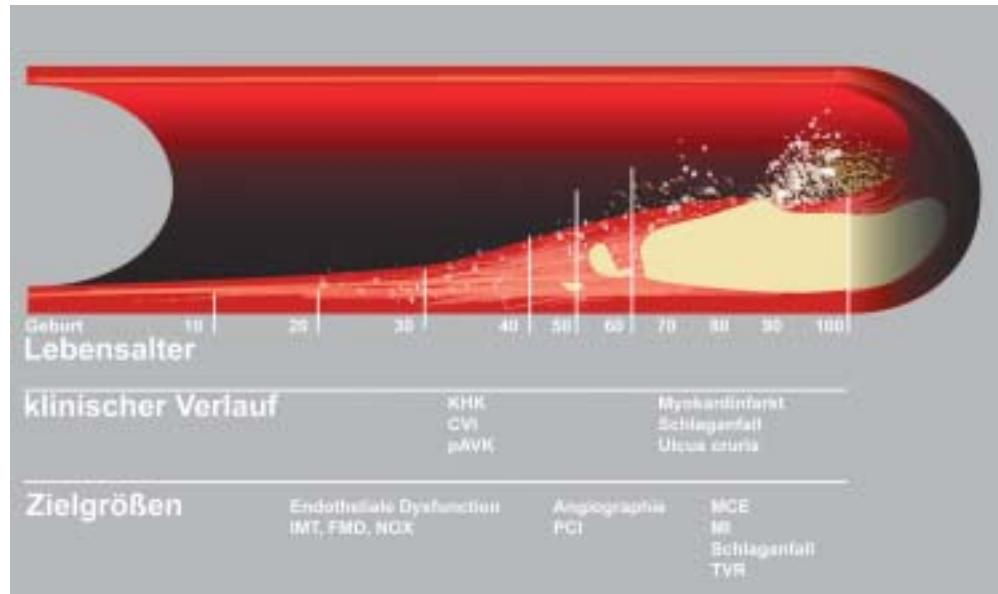
Die Arteriosklerose ist ein komplexer Prozess, bei dem es zu Ablagerungen von plasmatischen Lipoproteinen und Proliferation von Zellen in der Gefäßwand sowie Einwanderung von Entzündungszellen kommt (3). Der chronisch entzündliche Prozess beginnt mit der Ausbildung von Fettstreifen (fatty streaks), welche schon makroskopisch bei Kindern und Jugendlichen sichtbar sind und hauptsächlich aus fettbeladenen Makrophagen, Schaumzellen, bestehen. Im Laufe des Lebens kommt es zu einer generalisierten Verbreiterung des Intima-Media Komplexes (Abb. 1). Schließlich entwickeln sich an spezifischen Stellen komplexe Plaques mit einem Kern aus Fettdepots und Zelltrümmern sowie einer fibrösen Kappe (4). Eine solche Plaque kann den Gefäßquerschnitt und Blutfluss mechanisch einengen sowie bei Plaqueruptur und appositionellem Thrombuswachstum akut klinisch in Form schwer wiegender kardiovaskulärer Ereignisse wie Herzinfarkt und Schlaganfall manifest werden. Das Gefäßendothel nimmt schon aufgrund seiner anatomischen Lage eine Schlüsselfunktion zwischen Blut-



strom und Gefäßwand ein. Über zahlreiche Botenstoffe modelliert es antiinflammatorische, antithrombotische Eigenschaften sowie den bedarfsgerechten Gefäßtonus. Einer der wichtigsten endothelialen Botenstoffe ist Stickstoffmonoxid (NO). Es ist an der Regulation aller wesentlichen Endothelfunktionen beteiligt und kann darüber Schlüsselprozessen der Arteriosklerose entgegenwirken (Abb. 2). In den letzten Jahren werden zunehmend durch freie Radikale vermittelte oxidative Prozesse und dabei entstehende spezifische Folgeprodukte als Mechanismen der Plaqueentstehung angenommen. Dieser Zustand mit einer gesteigerten Bildung von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen bzw. Verminderung von Antioxidantien wird als oxidativer Stress bezeichnet (5). Durch freie Radikale wird einerseits die Bioverfügbarkeit vasoprotektiver Moleküle wie NO vermindert, andererseits die Entstehung von proatherogenen Endothel-toxischen Stoffen wie oxidiertem Lipoproteinen geringer Dichte (LDLox) begünstigt (6). Hierdurch wird die funktionelle Integrität der Gefäßwand gestört. Die Situation ist gekennzeichnet durch eine endotheliale Dysfunktion mit eingeschränkter Weitstellung der Arterien, Proliferation von Zellen der Gefäßwand sowie Expression von Leuko- und Thrombozytenadhäsionsmolekülen am Endothel (7). Schon bei jugendlichen Rauchern und Hypercholesterinämikern ist eine endotheliale Dysfunktion im Sinne einer eingeschränkten Endothel-abhängigen Dilatation nachweisbar (Abbildung 3) (8).

### Biochemie der antioxidativen Vitamine

**Vitamin A und Carotinoide:** Die aktive Form des Vitamin A ist die Retinsäure, die Transportform das Retinol. Aufgrund der chemischen Struktur unterscheidet man 500 Carotinoide, von denen ca. 50 Provitamin-A-Aktivität haben, d.h. zu Retinol metabolisiert werden können.  $\beta$ -Carotin hat die größte Aktivität als Provitamin A; es wird zu 17% zu Retinol gespalten (ca 7% bei Carotinoidegemischen). Die Einheit des so genannten Retinol-Äquivalents (RÄ=1 mg Retinol=6 mg  $\beta$ -Carotin; siehe Abb. 4) dient zur Normierung der einzelnen Carotinoide hinsichtlich der Provi-



**Abbildung 1: Klinischer Verlauf der Arteriosklerose.** Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Inzidenz arteriosklerotischer Gefäßwandveränderungen. Der klinische Verlauf ist gekennzeichnet durch eine zunächst stabile Einschränkung der Durchblutung. Die häufigsten Manifestationsformen sind die koronare Herzkrankheit (KHK), cerebrovaskuläre Insuffizienz (CVI) und periphere Arterienverschlusskrankheit (pAVK). Wichtigste Komplikationen sind der Myokardinfarkt, ischämische Schlaganfall und das offene Bein (Ulcus cruris). Therapeutische Endpunkte sind im Frühstadium die endotheliale Dysfunktion (FMD=Flussabhängige Dilatation; IMT=Intima-Media-Dicke; NOX=Summe der NO-Metabolite), später die angiographisch nachweisbare Stenose und die Reduktion von schwer wiegenden kardiovaskulären Ereignissen (MCE=Major Cardiac Events).

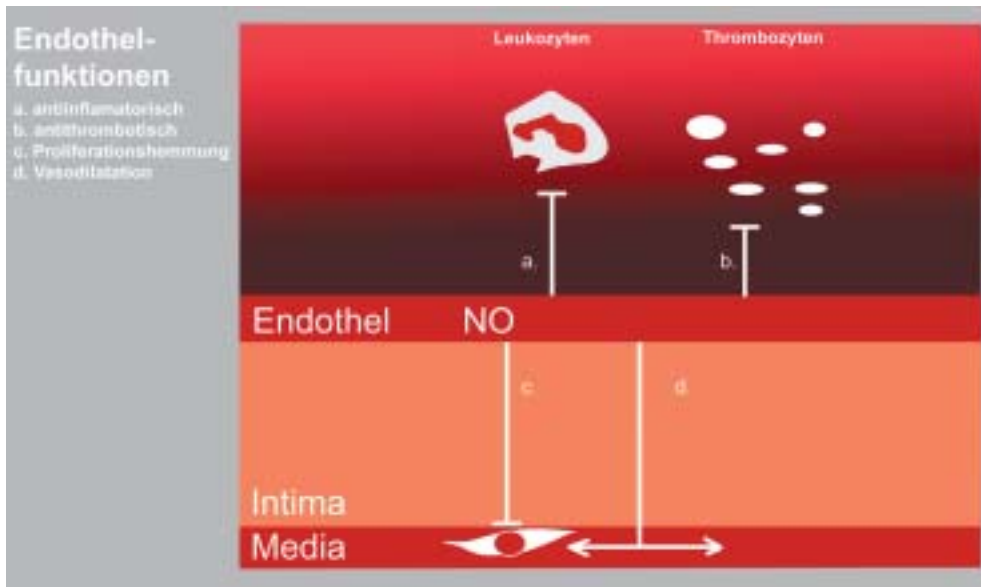
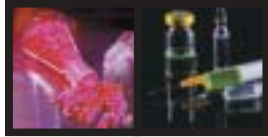
tamin-A-Aktivität. Bei gemischter Kost erfolgen 25% der Vitamin-A-Versorgung über Provitamin A. Gelbe, rote und orange Gemüse liefern den Großteil der Carotinoide in der Nahrung. Die Resorptionsrate hängt stark von der Nahrungszubereitung, dem pH im Magen und dem Fettanteil in der Nahrung ab. Auch Carotinoide, wie das Lutein, ohne Provitamin-A-Aktivität haben ein großes antioxidatives Potential.

Die Zielgröße für die empfohlene Zufuhr pro Tag ist die Verhinderung von Vitamin-A-Mangelkrankheiten und berücksichtigt potentielle antioxidative Eigenschaften nicht. Klassische Symptome eines Vitamin-A-Mangels sind die Nachtblindheit und Hauttrockenheit. Der in westlichen Industrieländern sehr seltene chronische Mangel führt zu Keratomalazie mit völliger Zerstörung des vorderen Augenabschnitts und Blindheit. Der experimentell ermittelte durchschnittli-

che Tagesbedarf ist 0,6 mg Retinol. Zur Abdeckung der physiologischen Schwankungsbreite ist die empfohlene Zufuhr 1 mg/d Retinol für erwachsene Männer und 0,8 mg für Frauen (9). Normale mitteleuropäische Mischkost deckt den Vitamin-A-Bedarf.

Die Einnahme von sehr hohen Dosen vorgebildetem Vitamin A führt zu akuten Kopfschmerzen mit Steigerung des Liquordrucks. Bei chronischer Einnahme von mehr als 3 mg RÄ pro Tag kommt es zu Hautveränderungen, Ikterus, Leberschwellung, Zirrhose und schmerzhaften Exostosen. Die Einnahme von bis zu 10 mg Provitamin A gilt als unbedenklich, da die Resorption und Umwandlung in Vitamin A durch die Darmschleimhaut bedarfslimitiert ist. Bei Rauchern ist in einer Dosierung ab 20 mg  $\beta$ -Carotin (entspricht 3,3 mg





**Abbildung 2:** Wesentliche Endothelfunktionen werden über Stickstoffmonoxid (NO) vermittelt. Die physiologischen Funktionen des Endothels umfassen (a.) eine antiinflammatorische Inhibition der Leukozyten-einwanderung, (b.) Inhibition der Thrombozytenadhäsion und Aktivierung, (c.) Hemmung der Proliferation von glatten Muskelzellen und (d.) Vasodilatation.

FORTSETZUNG VON SEITE 9

RÄ) eine erhöhte Lungenkrebsrate beschrieben (10;11). Trotz eines erhöhten Vitamin-A-Bedarfs in der Schwangerschaft wird keine vermehrte Aufnahme von Vitamin A empfohlen, da Retinsäure teratogen ist.

**Vitamin C:** Vitamin C kommt in reduzierter und oxidiert Form vor: L-Ascorbinsäure (95%) und L-Dehydroascorbinsäure (5%). Beide Formen sind wasserlöslich. Bei Vitamin-C-Mangel kommt es zu Störungen der Knochenbildung und des Wachstums bei Kindern, bei Erwachsenen zu Blutungsneigung der Haut, Schleimhaut und innerer Organe (Skorbut). Als vorklinische Anzeichen gelten Müdigkeit, Leistungsschwäche und Infektanfälligkeit. In westlicher Ernährung wird der größte Teil über grünes Gemüse, Zitrusfrüchte (ca 40 mg/100 g), Tomaten, Beeren und Kartoffeln (5–14 g/mg) aufgenommen. Mangelzustände kommen praktisch nicht vor. Aufgrund der Wasserlöslichkeit und Hitzeinstabilität nimmt der Vitamin-C-Gehalt beim Kochen ab.

Die derzeitigen Empfehlungen zur täglichen Aufnahme von Vitamin C (100 mg/d (9)) sind darauf ausgerichtet, Konzentrationen von  $>50 \mu\text{mol/l}$  Plasma und eine vollständige Sättigung von immunkompetenten Zellen zu erzielen und darüber Mangelerscheinungen zu verhindern. Aufgrund des schnelleren Abbaus bei Rauchern werden 150 mg/d empfohlen. Bei Aufnahme höherer Dosen in unretardierter Form vermindert sich die Resorptionsrate und die Halbwertszeit. Die tägliche Aufnahme sollte auf 1000 mg beschränkt bleiben, da sonst (Harnansäuerung aufgrund unveränderter Ausscheidung und teilweise Abbau zu Oxalat) bei Niereninsuffizienten und Steinbildnern das Harnsteinrisiko steigt. Sehr hohe Dosen können zu osmotischen Durchfällen führen.

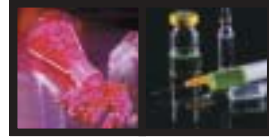
**Vitamin E:** Unter Vitamin E wird eine Gruppe von chemischen Verbindungen zusammengefasst, die alle im Molekül ein Ringsystem (Chromanring) mit einer freien bzw. veresterten OH-Gruppe sowie eine gesättigte oder ungesättigte isoprenoide Seitenkette (16 C-

Atome) aufweisen. Nach Anzahl und Verteilung von Methyl-Gruppen am Chromanring unterscheidet man zwischen  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ - und  $\gamma$ -Tocopherol. Die entsprechenden Verbindungen mit ungesättigten Seitenketten werden Tocotrienole genannt. Verglichen mit  $\alpha$ -Tocopherol besitzt  $\beta$ -Tocopherol nur bis zu 50% und  $\alpha$ -Tocotrienol nur 30% biologische Aktivität. Entsprechend der biologischen Aktivität werden Dosierungen auf  $\alpha$ -Tocopherol normiert und als Internationale Einheiten (IE, im englischsprachigen Raum IU=International Units) oder Tocopherol-Äquivalente ( $1 \text{ TÄ} = 1 \text{ mg RRR-}\alpha\text{-Tocopherol} = 2 \text{ mg } \beta\text{-Tocopherol} = 1,49 \text{ IE}$ ) angegeben. Diese Daten wurden tierexperimentell erhoben und beziehen sich auf die notwendige Dosis, um Mangelerscheinungen zu verhindern. Tocopherole können nur von Pflanzen synthetisiert werden. Die höchsten Konzentrationen finden sich in Pflanzenölen, wohingegen Fleisch und Milchprodukte nur wenig enthalten. Sowohl bei Pflanzen als auch im menschlichen Organismus verhindert Vitamin E, dass sich freie Radikale an andere Moleküle anlagern. So schützt es vor Lipidperoxidation und hemmt die Entstehung von oxidiertem LDL im Plasma. Bei diesem Prozess wird Vitamin E oxidiert, welches durch Vitamin C in einem Redox-Prozess regeneriert werden kann. Bei Vitamin-E-Mangel kommt es als Folge der Anhäufung von Radikalen und der Lipidperoxidation zu diffusen Neuropathien sowohl des zentralen als auch des peripheren Nervensystems.

Auch Störungen der Netzhaut und der Muskulatur sind beschrieben. Eine Unterversorgung kann bei Malabsorption (Darmresektion, schwerer Lebererkrankung, Mukoviszidose) auftreten. Vitamin-E-Mangel ist praktisch nicht diagnostizierbar und es existieren nur Schätzungen für eine angemessene Zufuhr pro Tag (12–15 mg TÄ bzw. 18–22 IE). Die tatsächliche Aufnahme über die Nahrung wurde mit 0,3–100 IE täglich bestimmt (12). Typischerweise sind in Multivitaminpräparaten weniger als 30 IE (20 mg TÄ), in Vitamin E Präparaten 100 mg oder mehr enthalten. Man geht davon aus, dass Erwachsene eine orale Zufuhr von 200–800 mg TÄ (280–1200 IE) tolerieren. In Einzelfällen kann es zu gastrointestinale Störungen, Hypothyreose und verlängerter Blutungszeit kommen. 2 Wochen vor operativen Eingriffen sollten hochdo-



**EIN REFERAT  
 AUS DER  
 PHARMAZEUTISCHEN  
 WISSENSCHAFT**



sierte Vitamin-E-Präparate abgesetzt werden.

### Biochemie der am Homocysteinestoffwechsel beteiligten Vitamine

Ein hoher Homocysteinspiegel gilt als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor. In einer Vielzahl von Studien wurde die Beziehung des Homocysteinspiegels und dem kardiovaskulären Risiko untersucht (13–15). Auf Basis einer Metaanalyse über 27 epidemiologische Studien wurden bis zu 10% des kardiovaskulären Risikos einer Hyperhomocysteinämie zugewiesen (16). Dies suggeriert, dass ein Anstieg der Homocysteinkonzentration im Plasma um 5  $\mu\text{mol/l}$  zu einer vergleichbaren Zunahme des kardiovaskulären Risikos führt wie eine Erhöhung des Serumcholesterins um 20 mg/dl. Obwohl die meisten Studien die Assoziation zwischen Homocysteinspiegeln und kardiovaskulärem Risiko bestätigen, existieren auch Studien, die dem widersprechen (17). Der pathophysiologische Zusammenhang zwischen Hyperhomocysteinämie und Arteriosklerose ist weitgehend unbekannt. Eine akute Steigerung der Homocysteinkonzentration geht mit einer eingeschränkten Endothel-abhängigen

Dilatation einher, was für einen NO-abhängigen Mechanismus spricht. Therapeutische Ansätze zielen deshalb auf die Reduktion der plasmatischen Homocystein-konzentration ab.

Homocystein ist eine schwefelhaltige Aminosäure und Zwischenprodukt des Methioninabbaus zu Cystein. Eine Hyperhomocysteinämie ist definiert als Nüchternplasma-spiegel oberhalb der 95. Perzentile der Normalbevölkerung (5–15  $\mu\text{mol/l}$ ) (18). Die Hyperhomocysteinämie wird willkürlich entsprechend der Plasmakonzentration als leicht (16–30  $\mu\text{mol/l}$ ), mittelschwer (31–100  $\mu\text{mol/l}$ ) oder schwer ( $>100$   $\mu\text{mol/l}$ ) klassifiziert. Die Prävalenz einer Hyperhomocysteinämie wird auf 5% in der Gesamtbevölkerung und 13–47% bei Patienten mit symptomatischer arteriosklerotischer Gefäßkrankung geschätzt (19). Genetischer Polymorphismus der Homocystein-metabolisierenden Enzyme oder verminderte Versorgung mit notwendigen Kofaktoren gelten als Hauptursachen einer Hyperhomocysteinämie. Folsäure, Vitamin B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub> sind als Kofaktoren am Homocysteinabbau beteiligt. Es bestehen Korrelationen zwischen Plasmakonzentrationen von Homocystein und diesen Vitaminen (20).

**Vitamin B<sub>6</sub>:** Unter der Bezeichnung Vitamin B<sub>6</sub> werden Pyridoxin, Pyridoxamin, Pyridoxal und deren Phosphorsäureester zusammengefasst. Als Coenzyme sind Pyridoxal-phosphat und Pyridoxaminphosphat an mehr als 50 physiologischen enzymatischen Reaktionen beteiligt. Neben dem Aminosäurestoffwechsel ist Vitamin B<sub>6</sub> an der Hämoglobinsynthese beteiligt. Innerhalb des Aminosäurestoffwechsels nimmt es eine zentrale Rolle im Abbau des Homocysteins ein und erfüllt Funktionen im Nervensystem und der Immunantwort. Vitamin B<sub>6</sub> Mangel äußert sich als seborrhoische Dermatitis in Gesichtsbereich und Eisen-resistente Anämie sowie neurologische Störungen. Typische neurologische Störungen umfassen periphere Neuritis, Sensibilitätsstörungen sowie epileptiforme Krämpfe im Säuglingsalter. Die Körperspeicher eines Erwachsenen reichen für 2–6 Wochen. Gesunde Erwachsene bleiben bei einer in üblicher Mischkost enthaltener Zufuhr zwischen 1,2 und 2 mg/d symptomfrei. Der Vitamin-B<sub>6</sub>-Bedarf ist aufgrund der zentralen Rolle im Aminosäurestoffwechsel vom Proteinumsatz abhängig. Den Empfehlungen liegt

FORTSETZUNG AUF SEITE 12



EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT

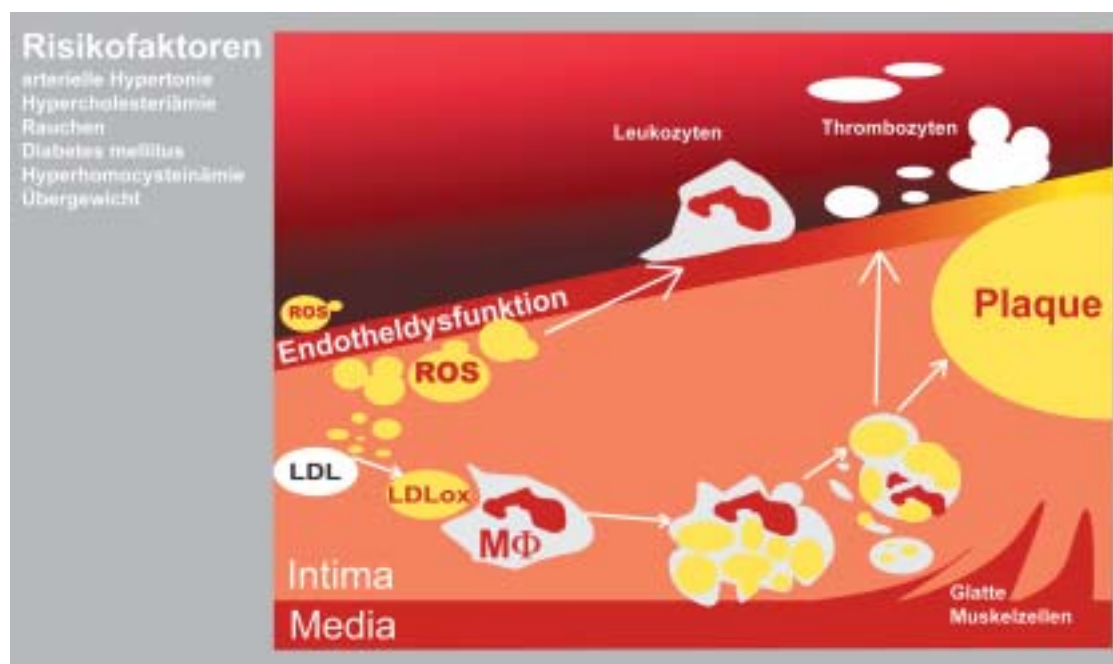
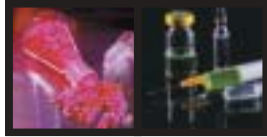


Abbildung 3: Pathophysiologie der Arteriosklerose. Kardiovaskuläre Risikofaktoren induzieren oxidativen Stress. Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) bauen protektives NO ab und oxidieren LDL-Cholesterin. Dieses wird von Makrophagen (M $\Phi$ ) internalisiert und führt zur Umwandlung von Makrophagen in Schaumzellen und Zelltod. Die bei diesem Zellerfall freiwerdenden Stoffe sind chemotaktisch und führen zu weiterer Einwanderung von Entzündungszellen und Thrombozytenadhäsion in die Gefäßwand.





FORTSETZUNG VON SEITE 11

eine Zufuhr von 0,02 mg/g Protein zu Grunde. Für Männer wird die tägliche Aufnahme von 1,5 mg und für Frauen 1 mg Vitamin B<sub>6</sub> pro Tag empfohlen. Bei höherer Proteinaufnahme erhöht sich entsprechend die empfohlene tägliche Zufuhr. Vitamin B<sub>6</sub> ist in nahezu allen Lebensmitteln enthalten. Als gute Lieferanten gelten Fisch, Hühner- und Schweinefleisch, Kohl, grüne Bohnen, Kartoffeln und Bananen. Pyridoxal ist empfindlich gegen Hitze und direkte Sonneneinstrahlung. Der Zubereitungsverlust beträgt bei schonender Zubereitung bis zu 20%.

Obwohl die langfristige Einnahme von 50–500 mg Pyridoxin/d zu sensiblen Neuropathien führen kann, gilt heute eine Zufuhr von bis zu 100 mg/d als unbedenklich. Bei chronischer Einnahme bestimmter Medikamente (z.B. Antikonvulsiva und Tuberkulostatika) erhöht sich der Bedarf.

**Vitamin B<sub>12</sub>:** Als Vitamin B<sub>12</sub> (Cobalamine) werden verschiedene Verbindungen zusammengefasst, die ein Kobaltatom im Zentrum eines porphyrinähnlichen Ringsystems haben. Im Intermediärstoffwechsel ist Methylcobalamin für die zum Teil folatabhängige Übertragung von Methylgruppen verantwortlich. Als Coenzym der Methionin-Synthase ist es am Homocysteinstoffwechsel beteiligt. Die Resorption erfolgt als Komplex mit dem im Magen gebildeten Intrinsic Factor. Chronischer Mangel führt zu Störungen des Knochenmarks mit typischer megaloblastärer Anämie. Zum Teil ist dies die Folge des gestörten Folsäureumsatzes. Folsäureunabhängig kommt es im Spätverlauf zur irreversiblen Degeneration von bestimmten Rük-

ckenmarksbereichen (funikuläre Myelose). Eine tägliche Aufnahme von 3 µg/d Vitamin B<sub>12</sub> wird empfohlen, um Mangelerscheinungen wie Anämien vorzubeugen. Man geht davon aus, dass mit mitteleuropäischer Kost erheblich mehr Cobalamin zugeführt wird. Im Alter sind atrophische Gastritiden mit unzureichender Intrinsic-Factor-Bildung und Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel sehr häufig (bis 30%). In diesen Fällen muss die megaloblastäre Anämie mit 100 µg Cobalamin (passive Diffusion) behandelt werden. Nebenwirkungen auch hoher Dosen sind nicht bekannt.

**Folat:** Folat ist der Oberbegriff für verschiedene Vitaminverbindungen mit Folsäurecharakter. Diese unterscheiden sich hauptsächlich durch die Anzahl ihrer Glutaminsäurereste. In Supplementen und Medikamenten ist vor allem Folsäure (Pteroylmonoglutaminsäure) enthalten. Die davon abzugrenzenden Folate umfassen die Summe der Verbindungen mit folatartiger Wirkung in der üblichen Nahrung. Von diesen haben mindestens 50% mehrere Glutaminsäurereste. Pteroylmonoglutamat wird im Gegensatz zu den Polyglutaminverbindungen zu über 90% resorbiert. Im Stoffwechsel sind Folatverbindungen vor allem an der Zellteilung und dem Homocysteinabbau beteiligt. Folatmangel manifestiert sich primär in Geweben mit hohem Zellumsatz (Knochenmark, Darm- und Urogenitalschleimhaut). Als Leitsymptom gilt die megaloblastäre Anämie. Folatmangel führt in der Schwangerschaft zu Neuralrohrdefekten. Ein erhöhter Homocysteinspiegel gilt als früher biochemischer Marker eines Folatmangels. Man geht davon aus, dass auch in den westlichen Ländern eine Unterversorgung vorliegt, da sich die Homocysteinkonzentration im Plasma bei



	Vitamin A	Vitamin C	Vitamin E	Vitamin B <sub>6</sub>	Folat
Strukturformel	Retinol	Ascorbinsäure	α-Tocopherol	Pyridoxin Pyridoxal Pyridoxamin	
empfohlene tägliche Aufnahme	0,8-1 mg RÄ	100 mg	12-15 mg TÄ (Schätzwert)	1,2-1,5 mg	400 µg FÄ
NW bei Überdosierung	Kopfschmerzen Übelkeit Blutur Leberschwellung Lebentzerrung Erblindung Lungenkrebis	blutige Stühle Harnsteine (Oxalat)	Di Störungen verlängerte Blutungszeit Hypothyreose	senile Acrodactylie	kein bekannt

**Abbildung 4: Charakteristika der Vitamine**  
 (TÄ: 1mg RRR-α-Tocopherol-Äquivalent=1mg RRR-α-Tocopherol=1,49 IE=2 mg RRR-β-Tocopherol=4 mg RRR-γ-Tocopherol=100mg RRR-δ-Tocopherol=3,3 mg RRR-α-Tocotrienol; 1IE=0,67 mg RRR-α-Tocopherol=1mg all-rac-α-Tocopherylacetat;  
 RÄ: 1 mg Retinol-Äquivalent=1 mg Retinol=6 mg all-trans-β-Carotin=12 mg andere Provitamin-A-Carotinoide; 1IE=0,3 µg Retinol;  
 FÄ: Folat-Äquivalente=Berechnet nach der Summe aller folatwirksamen Verbindungen in der üblichen Nahrung)



## Autoren

Dr. med. C. Heiss hat an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf Humanmedizin studiert und promoviert (Titel der Dissertation: S-Nitrosothiole als biochemische Marker der endothelialen Dysfunktion). Anschließend hat er im kardiologischen Labor (Leiter Prof. Dr. Malte Kelm) der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie (Direktor Univ.-Prof. Dr. med. B.E. Strauer) über die endotheliale Dysfunktion und die Rolle von Stickstoffmonoxid in der Arteriosklerose gearbeitet. Wissenschaftlicher Schwerpunkt war die Therapie der endothelialen Dysfunktion. Seit Juli 2003 ist er im Institut für Biochemie und Molekularbiologie I, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. H. Sies) tätig und beschäftigt sich mit dem Einfluss von Polyphenolen aus Kakao auf die endotheliale Dysfunktion.



Prof. Dr. med. M. Kelm hat an der Universität zu Köln Humanmedizin studiert und promoviert. Anschließend war er Assistent an der Universitätsnervenklinik Köln, Abteilung für Neurologie und am Max-Planck-Institut für Hirnforschung (Direktor: Prof. Dr. W.D. Heiß). In den folgenden zwei Jahren war er wissenschaftlicher Assistent am Institut für Herz- und Kreislaufphysiologie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. J. Schrader). Seit 1989 ist er in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie (Direktor Univ.-Prof. Dr. med. B.E. Strauer) tätig. 1996 habilitierte er sich für das Fach Innere Medizin. 1996 erhielt er den Walter-Clawiter Preis, 2002 den Albert-Fraenkel Preis und 2003 den Arthur-Weber Preis der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Seine wissenschaftlichen Schwerpunkte umfassen die Analyse von kardiovaskulären Funktionsstörungen bei der koronaren Herzkrankheit und der arteriellen Hypertonie, die Bedeutung von Adenosin, NO und Katecholaminen für die Gefäßfunktion, die biochemische Analyse des Metabolismus von Stickoxiden sowie die molekulare Analyse der endothelialen Dysfunktion.

Aufnahme von 200 µg/d Folat Supplement signifikant senken lässt (21). Neuere Untersuchungen belegen, dass sich nur durch die regelmäßige Aufnahme von 400 µg Folat die Homocysteinkonzentration maximal senken lässt. Deshalb wird die tägliche Aufnahme von 400 µg Folat (600 µg für Schwangere) empfohlen.

Es wird empfohlen, nicht mehr als 1000 µg Folat zu supplementieren. Der Hintergrund ist die Tatsache, dass eine erhöhte Folataufnahme die hämatologischen Symptome eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels maskieren und damit einen ebenfalls vorhandenen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel verschleiern kann. Dadurch können neurologische irreversible Spätkomplikationen wie die funikuläre Myelose auftreten.

## Literaturverzeichnis:

1. Knekt P, Kumpulainen J, Järvinen R, Rissanen H, Heliövaanen M, Reunanen A, Hakulinen T, Aromaa A. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:560-568.
2. Joshipura KJ, Hu FB, Manson JE et al. The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 2001;134:1106-1114.
3. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-126.
4. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic

lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1177-1178.

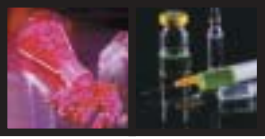
5. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol.* 1997;82:291-295.
6. Patel RP, Moellering D, Murphy-Ullrich J, Jo H, Beckman JS, Darley-Usmar VM. Cell signaling by reactive nitrogen and oxygen species in atherosclerosis. *Free Radic Biol Med.* 2000;28:1780-1794.
7. Kelm M, Strauer BE. Endotheliale Dysfunktion; Therapeutische und prognostische Relevanz. *Internist.* 1999;40:1300-1307.
8. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelthaler DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340:1111-1115.
9. Arbeitsgruppe „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr“. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1 ed. **Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE)**, 2003.
10. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996;334:1150-1155.
11. The Alpha-Tocopherol BCCPSG. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med.* 1994; 330:1029-1035.
12. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med.* 1993; 328:1444-1449.
13. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA.* 1999; 281:1817-1821.
14. Graham IM, Daly LE, Refsum HM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for

vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA.* 1997;277:1775-1781.

15. Nygaard 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;337:230-236.
16. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA.* 1995;274:1049-1057.
17. Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, Tsai MY, Malinow MR, Eckfeldt JH, Hess DL, Davis CE. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 1998;98:204-210.
18. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocysteine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation.* 1999;99:178-182.
19. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet.* 1999;354:407-413.
20. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA.* 1993;270:2693-2698.
21. Ward M, McNulty H, McPartlin J, Strain JJ, Weir DG, Scott JM. Plasma homocysteine, a risk factor for cardiovascular disease, is lowered by physiological doses of folic acid. *Q J Med.* 1997;519-524.

FORTSETZUNG AUF SEITE 14





# Fortbildungs-Fragebogen

Hier finden Sie 8 Fortbildungsfragen zum Hauptartikel. Bei Beantwortung und Faxantwort erhalten Sie einen Fortbildungspunkt auf dem Postweg. Bitte senden Sie das Antwortfax bis spätestens 31.12. dieses Jahres. Es ist pro Aufgabe nur eine Antwort richtig. Die Lösungen werden Ihnen zusammen mit dem Fortbildungspunkt mitgeteilt. Alle Einsender nehmen an der Lehrbuchverlosung teil (Rechtsweg ausgeschlossen). **Bitte tragen Sie unbedingt Ihre Postanschrift in das Faxformblatt ein!** Die Faxnummer lautet: 02 11 / 81-1 47 81. **Viel Erfolg!**

1) Welcher der folgenden Faktoren ist kein kardiovaskulärer Risikofaktor?

- a)  arterielle Hypertonie
- b)  Hyperhomocysteinämie
- c)  Diabetes mellitus
- d)  Keratomalazie

2) Welche unerwünschte Nebenwirkung kann die versehentliche Überdosierung von Folaten haben?

- a)  Pruritus
- b)  Keine bekannt
- c)  Kopfschmerzen
- d)  Durchfall

3) Welches Vitamin ist am Homocysteinabbau beteiligt?

- a)  Vitamin A
- b)  Vitamin E
- c)  Vitamin C
- d)  Vitamin B<sub>6</sub>

4) Als Hyperhomocysteinämie bezeichnet man eine HomocysteinKonzentration im Plasma von:

- a)  > 15 nmol/l
- b)  > 70 µmol/l
- c)  > 480 µmol/l
- d)  > 15 µmol/l

5) Welches der folgenden Vitamine kann das Lungenkrebsrisiko fördern?

- a)  Vitamin A/Carotinoide
- b)  Vitamin E
- c)  Vitamin C
- d)  Vitamin B<sub>6</sub>

6) Durch Einnahme von hohen Dosen Vitamin E kommt es nicht zu:

- a)  Gastrointestinalen Störungen
- b)  Nykturie
- c)  Vermindertem Schilddrüsenhormonspiegel
- d)  Verlängerter Blutungszeit

7) Im Laufe des Lebens kommt es zu einer Zunahme

- a)  der Dicke des Intima-Media Komplexes der Arterien
- b)  der Körpergröße
- c)  des Knöchel-Arm Indexes
- d)  der Anzahl der Herzkranzgefäße

8) Aus welcher Aminosäure entsteht Homocystein?

- a)  Serin
- b)  Prolin
- c)  Benzin
- d)  Methionin



02 11 / 81-1 47 81



## Fax-Formblatt mit Ihrem Anliegen

---



---



---



---



---

**BITTE UNBEDINGT IHRE POST-ANSCHRIFT HIER EINTRAGEN!**

---



---



---

*Apothekenstempel*

### Chemie

PD Dr. K.-J. Schleifer  
Fax: 0211-81-13847  
Tel. 0211-81-12532  
Email: kjs@pharm.uni-duesseldorf.de

### Biologie

PD Dr. C. Paßreiter  
Fax: 0211-81-11923  
Tel. 0211-81-14172  
Email: passreit@uni-duesseldorf.de

### Technologie

Prof. Dr. C. Leopold  
Fax: 0341-4123007  
Tel. 0341-4229745  
Email: cleopold@uni-leipzig.de

### Pharmakologie

Prof. Dr. G. Kojda  
Fax: 0211-81-14781  
Tel: 0211-81-12518  
Email: kojda@uni-duesseldorf.de

Ich möchte das Apotheken-Magazin regelmäßig erhalten.

Ich abonniere das Apotheken-Magazin zum Jahresvorzugspreis von 25,- € (10 Ausgaben inkl. MwSt. und Versand, Inland). Das Abonnement gilt für ein Jahr und kann danach jederzeit gekündigt werden. Wichtig: Dieses Angebot gilt nur in der Bundesrepublik Deutschland.

Gebr. Storck GmbH & Co. Verlags oHG · Bebelstraße 102 · 46049 Oberhausen  
Telefon 02 08-8 48 02 24 · Fax 02 08-8 48 02 42

Name, Vorname

Straße / Haus-Nr. / PLZ / Ort

Datum / Unterschrift