

Mikronährstoffe

bei erhöhtem Homocysteinwert

In den westlichen Industrienationen stehen Herz-Kreislauf-Erkrankungen vor Krebs auf Platz 1 der Todesstatistik. Die Arteriosklerose ist die häufigste pathologische Veränderung der Arterien, die durch entzündliche oxidative Stoffwechselprozesse, Proliferation glatter Muskelzellen und Lipidablagerungen in der arteriellen Intima gekennzeichnet ist. Chronische vaskuläre Entzündung, endotheliale Dysfunktion, Gefäßlumenverengung und thrombotische Komplikationen sind die Folge. Sind die Koronararterien von einer Arteriosklerose betroffen spricht man von einer Koronarsklerose, die wichtigste Ursache der koronaren Herzkrankheit (KHK).

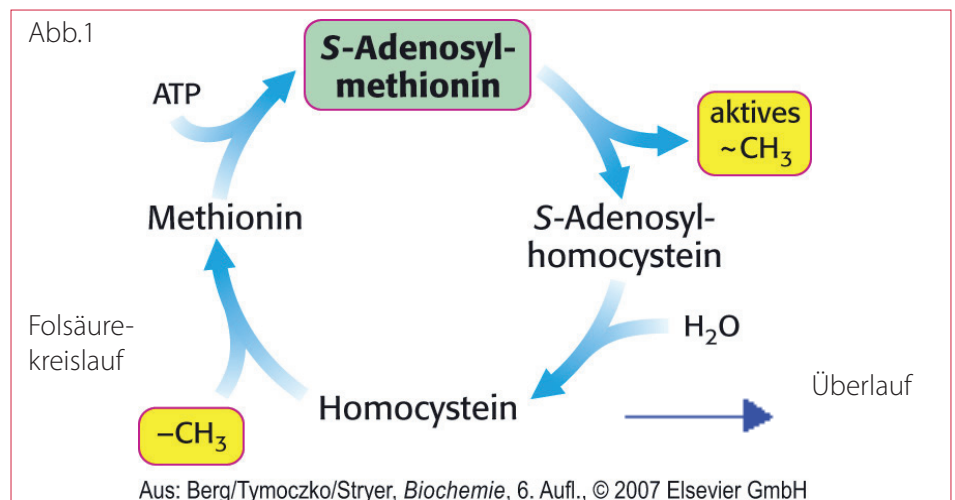


Homocystein – das unterschätzte Risiko für Herz und Gefäß

Homocystein ist eine schwefelhaltige, nicht proteinogene Aminosäure, die als kurzlebiges Intermediärprodukt im Stoffwechsel der Aminosäure Methionin bei der Übertragung von Methylgruppen entsteht. Anders als Cholesterin kommt die gefäßtoxische Substanz in unserer Nahrung nicht vor, sondern wird vom Organismus ausschließlich selbst gebildet. In den Stoffwechsel des Homocysteins sind zahlreiche Mikronährstoffe involviert, wie z.B.

- **Folsäure und Vitamin B12: Remethylierung**
- **Vitamin B6: Transsulfurierung**

Homocystein entsteht intrazellulär und wird aus der Zelle in den Extrazellulärraum geschleust. Die Homocystein-Konzentration im Plasma entspricht demnach der im Stoffwechsel entstehenden Gesamtmenge an Homocystein und spiegelt die zelluläre Entgiftungskapazität vitaminabhängiger Enzyme (z.B. Methionin-Synthase, Cystathionin-b-Synthase) wieder. Homocystein ist toxisch und muss daher physiologischerweise rasch abgebaut werden. Für die Entgiftung des Homocysteins stehen zwei Stoffwechselwege zur Verfügung:



• **Remethylierung (Folat-Zyklus)**

Das Vitamin-B12-abhängige Enzym *Methionin-Synthase (MS)* katalysiert die Übertragung einer Methylgruppe auf Homocystein. 5-Methyl-Tetrahydrofolat (5-MTHF) liefert in dieser Reaktion die für die Remethylierung notwendige Methylgruppe. Die Bildung von 5-Methyl-Tetrahydrofolat aus 5,10-Methyl-Tetrahydrofolat (5,10-MTHF) wird durch die Methylene-Tetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) katalysiert, die als Cofaktor Vitamin B2 (Riboflavin) benötigt.

• **Transsulfurierung (Methionin-Zyklus)**

Bei einem Überschuss an Methionin oder erhöhtem Bedarf an Cystein reagiert Homocystein in einer durch das Vitamin-B6 abhängige Enzym *Cystathionin-b-Synthase (CBS)* vermittelten Kondensation mit Serin zu Cystathionin. Cystathionin wird durch die ebenfalls Vitamin B6-abhängige Cystathionin-g-Lyase in die schwefelhaltige Aminosäure Cystein umgewandelt, die im katabolen Aminosäurestoffwechsel abgebaut (Endprodukt: Sulfat) oder für die GSH-Biosynthese verwendet wird.

Einteilung der Hyperhomocysteinämie

Die normalen Gesamthomocystein-(tHcy)-Plasmaspiegel liegen nüchtern zwischen 5 und 9 µmol/l. Optimal dürften Werte unter 8 µmol/l sein, eine Konzentration von > 13 µmol/l wird bereits als atherogen bezeichnet. Für die Bestimmung der Homocysteinwerte sollte Nüchternblut verwendet werden. Fleischhaltige Nahrungsmittel können durch ihren Methioningehalt das Messergebnis verfälschen. Auch der Einfluss von Arzneimitteln auf den Homocysteinspiegel ist bei der Diagnostik grundsätzlich zu berücksichtigen.

Eine Hyperhomocysteinämie wird eingeteilt in eine milde, eine moderate und eine schwere Form (siehe Tab. 1). Bei letzteren tritt in der Regel auch eine Homocystinurie auf. Während schwere Hyperhomocysteinämien durch genetische Enzymdefekte (z.B. Cystathionin-b-Synthase) verursacht werden, beruhen die milde und moderate Form überwiegend auf einer Störung der Remethylierung bzw. Transsulfurierung aufgrund eines Mangels an Folsäure und Vitamin B12 bzw. B6. Homocystein – gefäßtoxische Effekte. Die stark atherogene Wirkung des Homocysteins resultiert überwiegend aus einer oxidativen Schädigung des Endothels mit dem Korrelat der endothelialen Dysfunktion. Dabei wird die Endotheldegeneration auf verschiedenen Ebenen durch Homocystein vorangetrieben.

Homocystein modifiziert die physiologische Endothelfunktion, hemmt das Wachstum vaskulärer Endothelzellen und stört die Reendothelialisierung. Darüber hinaus hemmt Homocystein die enzymatische Inaktivierung des Gerinnungsfaktors Va durch aktiviertes Protein C (APC) und erhöht bereits in Konzentrationen oberhalb von 8 µmol/l die Bindungsaffinität von Lipoprotein (a) an Fibrinogen.

Hyperhomocysteinämie – Risikofaktoren und Ursachen

Neben einem nutritiven Mangel an Vitamin-Cofaktoren zählen vor allem genetische Enzymdefekte, Alter (> 50 Jahre), Arzneimittel und bestimmte Erkrankungen (z.B. Niereninsuffizienz, Psoriasis) sowie der individuelle Lebensstil (Rauchen, hoher Alkohol- und Kaffeekonsum) zu den wesentlichen Faktoren für eine Hyperhomocysteinämie.

• Mangel an Folsäure, Vitamin B12 und B6

Ein schlechter Vitaminstatus ist mit Abstand (etwa 2/3 der Fälle) die häufigste Ursache für eine Hyperhomocysteinämie. Risikogruppen für eine suboptimale Vitaminversorgung sind vor allem ältere Menschen, Schwangere, Vegetarier, Alkoholiker, Personen die regelmäßig Arzneimittel einnehmen sowie Patienten mit Niereninsuffizienz, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder Tumorerkrankungen.

Nutritiver Folsäuremangel ist ein pathogener Hauptfaktor. Bis zu 90 % der deutschen Bevölkerung nimmt trotz eines vielseitigen

Ernährungsangebotes nicht einmal die Hälfte der empfohlenen Zufuhrmenge von 0,4 mg Folsäure pro Tag auf. Verantwortlich dafür sind in erster Linie die übliche an frischem Gemüse arme Ernährung, häufiger Alkoholkonsum sowie die hohe Empfindlichkeit des Vitamins gegenüber Wärme und Licht. Obwohl Folsäure in unserer Nahrung in vielen Lebensmitteln enthalten ist, gehen bei der Lebensmittelbe- und -verarbeitung bis zu 100% verloren!

• Alter

Die Homocysteinspiegel steigen generell mit zunehmendem Alter an. Die altersabhängige Homocystein-Erhöhung lässt sich neben der physiologischen Abnahme der Nierenfunktion und häufiger Malnutrition vor allem durch eine notwendige chronische Pharmakotherapie mit vitaminraubenden Arzneimitteln (z. B. Metformin) erklären.

• Nierenerkrankungen

Die Homocysteinplasmaspiegel steigen mit den Kreatininwerten und sind bei chronischem Nierenversagen charakteristisch erhöht. Dabei werden oft Werte erreicht die bis zu 4-mal höher liegen als die Normwerte. Die beobachtete Beschleunigung der Atherosklerose im Endstadium der Nierenerkrankung kann unter anderen mit einer Hyperhomocysteinämie erklärt werden.

• Arzneimittel

Zahlreiche Arzneimittel interagieren mit dem Homocysteinmetabolismus mit der Folge einer Hyperhomocysteinämie. Nachdenklich stimmt die Tatsache, dass sich darunter eine Reihe von Medikamenten befindet, die regelmäßig in der Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z.B. Dyslipoproteinämie) eingesetzt werden.

Die Erfassung der Homocysteinwerte sowie die therapiebegleitende Substitution von Folsäure, Vitamin B12 und B6 ist in der Pharmakotherapie von Herz-Kreislauf-Krankheiten neben der notwendigen Medikation ein wichtiger Baustein zur Senkung des individuellen kardiovaskulären Risikos!

Fazit

Die Therapie der Hyperhomocysteinämie mit Folsäure, Vitamin B12 und B6 bildet eine kostengünstige, nebenwirkungsfreie und effiziente Methode die allgemein hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität signifikant zu senken. Insbesondere bei Hochrisikogruppen wie Patienten mit manifesten Gefäßerkrankungen, Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen und/oder regelmäßiger Medikation, sollte die Bestimmung der Homocysteinspiegel und eine entsprechende Therapie deshalb zum medizinischen Standard gehören. Ein Großteil der deutschen Bevölkerung ist aufgrund der extrem schlechten diätetischen Versorgung mit Folsäure einem erhöhten Risiko für zerebro- und kardiovaskulären Erkrankungen ausgesetzt. Unter präventivmedizinischen Aspekten sollten deshalb auch Gesunde und Personen mit niedrigem Risikoprofil ihre Homocysteinwerte spätestens bis zum 50. Lebensjahr (besser: 40. Lebensjahr) kennen.

Tab 1: Einteilung der Hyperhomocysteinämie

| Form | Homocysteinplasmaspiegel | Mögliche Ursachen |
|----------|--------------------------|--|
| Milde | 10 bis 25 µmol/l | Mangel an Folsäure, Vitamin B12 und B6 |
| Moderate | 25 bis 50 µmol/l | Folsäure-Mangel, homozygote MTHFR-Mutation, Nierenerkrankungen |
| Schwere | 50 bis 500 µmol/l | Mangel an Cystathionin-, -Synthase mit Homocystinurie |