



Bild: Grace Winter / pixelio.de

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

vor einigen Wochen ist die fünfte Auflage des „Handbook of Vitamins“ von Zemleni et al. erschienen, in dem sehr ausführlich biochemische und klinische Aspekte des Vitamin-Stoffwechsels dargestellt werden. Obwohl die Vitamine ja schon längere Zeit bekannt sind, werden immer wieder neue Funktionen entdeckt, z.B. die Bedeutung der Vitamine für die Modifikation der Histone.

Wir haben für Sie verschiedene interessante Aspekte zusammengestellt. Sicherlich ist das eine oder andere auch für Sie von Interesse.

Mit freundlichen Grüßen

A. G. Unger

## Mikronährstoffe und Epigenetik

In den letzten Jahren wird mehr und mehr deutlich, dass neben der Genetik auch die Epigenetik eine zentrale Rolle für die Regulierung des Stoffwechsels spielt. Verschiedene Vitamine und Spurenelemente sind an der epigenetischen Steuerung beteiligt. Auch aus diesem Grund ist eine gute Versorgung mit den beteiligten Mikronährstoffen von größter Bedeutung.

Die epigenetische Steuerung beruht darauf, dass ganze Chromosomen oder Chromosomenabschnitte in ihrer Aktivität beeinflusst werden. Hierbei wird die DNA-Sequenz nicht verändert. Stattdessen kommt es u.a. zu einer Modifikation der Histone. Letztere sind die häufigsten Proteine im Zellkern, die für die Organisation und Stabilisierung der DNA verantwortlich sind.

Die Steuerung der Gene erfolgt u.a. über die Methylierung der Histone, für die eine ausreichende Menge an Methylgruppenspendern vorhanden sein muss. Wichtige Methylgruppenspender hierbei sind Folsäure, Methionin, Cholin und Betain. Auch andere Mikronährstoffe haben einen maßgeblichen Einfluss auf die epigenetische Steuerung. Z.B. ist Pantothenensäure für die Acetylierung der Histone erforderlich, die Deacetylierung der Histone ist wiederum Niacin-abhängig. Auch Biotin hat einen Einfluss auf eine bestimmte Gruppe von Genen. Für die Demethylierung von Histonen benötigt man Eisen, Vitamin B2, Calcium und ebenfalls Niacin. Die Nährstoffabhängigkeit des Epigenoms ist ein neues Feld in der Forschung und auch von erheblicher praktischer Bedeutung, weil man hier durch Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten vieles erreichen kann.

## Vitamin B6

Vitamin B6 gehört zu den vielseitigsten Vitaminen im Stoffwechsel. Über 140 Enzymreaktionen sind von diesem Vitamin abhängig. Vitamin-B6-abhängige Enzyme findet man in fünf der sechs internationalen Enzymklassen. Rund 1,5 Prozent der Gene sind für die Codierung von B6-abhängigen Enzymen erforderlich. Vitamin B6 wird für die Bildung des Signalmoleküls  $H_2S$  benötigt, das wiederum an der Regulierung verschiedener Signalwege beteiligt ist. Auch die Freisetzung und die Funktion von Neurotransmittern wie GABA, Glutamat und Katecholamine, benötigen  $H_2S$  als

Signalstoff. Vitamin B6 in seinen verschiedenen Formen hat auch antioxidative Eigenschaften, die durchaus mit denen bekannter antioxidativer Vitamine konkurrieren können. Vitamin B6-Abkömmlinge können Superoxid neutralisieren und die Lipidperoxidation verhindern. Pyridoxin hat auch eine sehr hohe Kapazität für die Entgiftung von Hydroxylradikalen.

Zwei Drittel des gesamten Vitamin B6 im Organismus sind an die Glykogenphosphorylase gebunden. Die Glykogenphosphorylase ist ein Enzym, das die Freisetzung von Glukose aus gespeichertem Glykogen bewirkt.

Ein Vitamin-B6-Mangel führt zu einer Pellagra-ähnlichen Dermatitis, außerdem kommt es bei nahezu allen Lebewesen zu einer Anämie. Der Vitamin-B6-Status hat einen signifikanten Effekt auf die Bildung von Serotonin und GABA. Aus diesem Grund kann Vitamin B6 hochdosiert auch einen günstigen Effekt auf psychische Befindlichkeitsstörungen ausüben.

Studien konnten einen unabhängigen Zusammenhang zwischen der Vitamin-B6-Konzentration im Plasma und dem KHK-Risiko nachweisen. Niedrige Vitamin-B6-Konzentrationen sind mit erhöhten Konzentrationen von CRP und Fibrinogen assoziiert.

Niedrige Vitamin-B6-Spiegel zeigen auch eine Verbindung zur Homocysteinkonzentration, außerdem beeinflusst Vitamin B6 in erheblichem Umfang die Freisetzung der Steroidhormone.

Bei einem Vitamin-B6-Mangel sind auch verschiedene Komponenten der Immunantwort sowie Calcium-abhängige Transportprozesse beeinträchtigt.

## Vitamin B12

Ein Vitamin-B12-Mangel ist ein wichtiges gesellschaftliches Gesundheitsproblem, besonders - aber nicht nur ausschließlich - bei älteren Menschen. Verschiedene Autoren gehen davon aus, dass 30 bis 40 Prozent der älteren Menschen einen Vitamin-B12-Mangel aufweisen. Die Prävalenz eines Vitamin-B12-Mangels wurde bisher eher unterschätzt. Die megaloblastäre Anämie als typisches klinisches Zeichen eines Vitamin-B12-Mangels tritt häufig erst bei schwerem Vitamin-B12-Mangel auf. Neuropsychiatrische Symptome und Stoffwechselstörungen gehen einer Anämie oftmals voraus. Die Bestimmung der Methylmalonsäure im Urin oder im Serum ist ein sehr guter Maßstab zur Beurteilung einer ausreichenden Vitamin-B12-Versorgung. Inzwischen weiß man,

dass es bereits bei einem Vitamin-B12-Spiegel kleiner als 350 pg/ml zu einem Anstieg der Methylmalonsäure und des Homocysteins kommen kann. Wenn man diesen Cut-off-Wert zugrundelegt, ist ein Vitamin-B12-Mangel noch häufiger als bisher angenommen. In der Framingham Heart Study liegt er dann bei 40 Prozent.

Ein Vitamin-B12-Mangel durch eine zu geringe Aufnahme entwickelt sich meist im Zeitraum von Jahren, u.a. auch deshalb, weil der Organismus über ein hoch effizientes Recyclingsystem verfügt.

Bei einer Infektion mit *Helicobacter pylori* kommt es häufig zu einem Vitamin-B12-Mangel, da *Helicobacter pylori* ein Hauptverursacher einer unspezifischen Gastritis ist. Eine chronische Gastritis und eine Atrophie der Magenschleimhaut könnten ungefähr 30 Prozent der älteren Menschen weltweit betreffen.

Neben seinen bekannten biochemischen Funktionen kann Vitamin B12 auch die Aktivität der Methioninsynthase erhöhen. Dieses Enzym ist bekanntlich für die Umwandlung von Homocystein zu Methionin erforderlich. Es gibt Hinweise dafür, dass ein Vitamin-B12-Mangel auch neurodegenerative Prozesse fördert. Hierfür könnte TNF-Alpha verantwortlich sein. Jedenfalls kann es bei Patienten mit einem Vitamin-B12-Mangel auch zu einer Erhöhung von TNF-Alpha im Serum und im Liquor kommen. Bei prämenopausalen Frauen scheint es einen Zusammenhang zwischen dem Vitamin-B12-Spiegel und dem Auftreten von Brustkrebs zu geben. Eine wichtige Rolle spielt Vitamin B12 auch für den Knochenstoffwechsel. Bei Personen mit einem niedrigen Vitamin-B12-Status wurde eine verminderte Knochendichte nachgewiesen. Ebenso ist Vitamin B12 an der Aktivität der Osteoblasten maßgeblich beteiligt.

Bei einer unzureichenden Vitamin-B12-Versorgung wurde auch eine Beeinträchtigung der Hörleistung beobachtet.

## Vitamin B2

Vitamin B2 ist in Form der Flavoenzyme FAD und FMN an zahlreichen Stoffwechselreaktionen beteiligt. Vitamin B2 hat auch eine große Bedeutung für den Stoffwechsel anderer Enzyme, z.B. Niacin, Folsäure, Vitamin B6, Vitamin K und Vitamin D.

Die Schilddrüsenhormone regulieren die Bildung der Flavoenzyme aus Vitamin B2; bei Störungen der Schilddrüsenfunktion ist diese beeinträchtigt. Durch die Einnahme von trizyklischen Antidepressiva kann die Umwandlung von Vitamin B2 zu FMN und FAD beeinträchtigt sein. Es kommt dann

auch zu einer vermehrten Ausscheidung von Vitamin B2. Ein Vitamin-B2-Mangel ist von erhöhten Spiegeln von ROS begleitet, woraus hervorgeht, dass Vitamin B2 auch für die antioxidative Kapazität des Stoffwechsels eine Rolle spielt.

Es konnte nachgewiesen werden, dass durch Supplementierung von Vitamin B2 die Bildung eines Katarakts verlangsamt werden kann.

Späte Stadien eines Vitamin-B2-Mangels sind auch mit einer Anämie assoziiert, da Vitamin B2 am Eisenstoffwechsel beteiligt ist. Flavoproteine sind z.B. für den Eisentransport durch die Zellmembran erforderlich. Die Bedeutung des Vitamins B2 bei der Anämie konnte in Studien nachgewiesen werden. Bei einem ausgeprägten Vitamin B2-Mangel kann auch eine periphere Neuropathie entstehen, die durch eine Degeneration der Myelinlamellen gekennzeichnet ist. Riboflavin ist nicht nur für die Integrität der Myelinlamellen wichtig, sondern auch für die Kontrolle der Nervenregbarkeit bei den NMDA-Rezeptoren. Es spricht einiges dafür, dass Riboflavin für die Prävention und Behandlung mentaler Erkrankungen eine Bedeutung hat.

Wie bereits erwähnt, kommt es bei einem Vitamin-B2-Mangel zu einer vermehrten Bildung von ROS, u.a. auch deshalb, weil die Aktivität der Glutathion-Reduktase, also das Glutathion-Recycling, beeinträchtigt ist.

Wenn es um die Senkung erhöhter Homocysteinspiegel geht, werden meist nur die Vitamine B6, B12 und Folsäure erwähnt. Vitamin B2 spielt hierbei jedoch ebenfalls eine wichtige Rolle, weil es die Homocystein-Remethylierung und die Transsulfurierung kontrolliert. In den USA wurde ein inverser Zusammenhang zwischen den Serum-Homocysteinkonzentrationen und der Vitamin-B2-Zufuhr durch die Nahrung festgestellt.

## Vitamin C

Vitamin C kann bei unterschiedlichen Erkrankungen eingesetzt werden. In einigen Studien war eine Vitamin-C-Supplementierung mit einer Verminderung der Dauer und Schwere von Erkältungskrankheiten assoziiert. Es ist noch nicht ganz klar, über welche Mechanismen Vitamin C diese Effekte erzielt. Eine wichtige Rolle hierfür dürfte spielen, dass Vitamin C den Abbau von Histamin beschleunigen kann. Histamin ist sowohl ein Mediator von Allergien wie auch von Erkältungssymptomen. Eine Vitamin-C-Supplementierung ist mit einer Reduktion des Bluthistaminspiegels von 30 bis 40 Prozent bei Erwachsenen assoziiert. Vitamin C kann auch die Aktivität von neutrophilen Leukozyten

beeinflussen, wobei dieser Effekt bei intravenöser Gabe deutlich stärker ausfällt als bei oraler Zufuhr.

Vitamin C hat einige Effekte, die die Entstehung einer Atherosklerose betreffen: Verminderung der Oxidation von LDL, Beteiligung am Vitamin-E-Recycling, Verbesserung der Bereitstellung von NO. Vitamin C spielt eine wichtige Rolle für die Aufrechterhaltung der Tetrahydrobiopterin-Konzentrationen. Dieser Wirkstoff ist ein zentraler Cofaktor für die Stickoxidbildung in den Endothelzellen.

Eine Supplementierung von Vitamin C in Kombination mit Lutein/ Zeaxantin hatte einen nachweislichen Schutzeffekt gegen Katarakt. Vitamin C konnte auch die Lungenfunktion verbessern und zeigte einen günstigen Effekt bezüglich der Knochendichte. Eine niedrige Vitamin-C-Zufuhr war mit einem dreifach erhöhten Risiko für Schenkelhalsfrakturen assoziiert. Bei chirurgischen Patienten ist der Vitamin-C-Bedarf häufig erhöht, da Vitamin C für die Wundheilung benötigt wird. Eine Kombination aus Vitamin C und Vitamin E konnte den kognitiven Abbau bei leichter Alzheimererkrankung vermindern.

Ein Abfall der Vitamin-C-Konzentration ist mit verminderten Plasmaspiegeln von Cortison assoziiert. Vitamin C ist aber nicht nur für die Bildung von Glukocortikoiden erforderlich, sondern spielt auch eine zentrale Rolle für die Synthese von Noradrenalin. Eine Verabreichung von Vitamin C kann die meisten Symptome eines Glutathionmangels vermindern. Glutathion und Vitamin C haben einen gegenseitigen Spareffekt.

## Vitamin K

Vitamin K gehört zu den fettlöslichen Vitaminen und ist ein Cofaktor der Gamma-Glutamylcarboxylase, die Glutaminsäurereste in verschiedenen Proteinen carboxyliert. Dadurch werden diese Proteine sozusagen aktiviert. Vitamin K ist für die Modifizierung verschiedener Gerinnungsfaktoren erforderlich, wodurch diese Faktoren dann an Phospholipid-Membranen gebunden werden können. Häufig nimmt der Mensch mehr Vitamin K auf, als für die normale Blutgerinnung erforderlich ist. Bei Patienten, die mit Antibiotika behandelt wurden, können auch Gerinnungsstörungen auftreten, die auf Vitamin K ansprechen.

Vitamin K ist auch für die Carboxylierung verschiedener Proteine des Knochenstoffwechsels erforderlich. Zu diesen Proteinen gehört Osteocalcin, das an die Regulierung der Knochenmineralisierung beteiligt ist. Eine maximale Carboxylierung des Osteocalcins scheint für eine Knochen-

