

Homocystein, Vitamine und die koronare Herzkrankheit - was der

Männerarzt/Urologe wissen sollte

Typische, wohl bekannte Risikofaktoren der Arteriosklerose und der koronaren Herzkrankheit (KHK) sind arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen und eine positive Familienanamnese. Inzwischen werden aber neue, potentiell reversible Risikofaktoren der KHK diskutiert, die wir Männerärzte/Urologen kennen sollten. Ein erhöhter Serumspiegel der Aminosäure Homocystein ist einer dieser neuen Risikofaktoren. Gerade weil dieses Thema zunehmend in den medizinischen Fachgesellschaften und in den Medien diskutiert wird, gibt dieser Artikel einen aktuellen Überblick.

Warum ausgerechnet Homocystein?

In den letzten Jahren konnten einige gut konzipierte Studien zeigen, dass eine Vitaminsupplementierung das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen senken kann. Während man eigentlich große Hoffnungen auf die antioxidativen Vitamine A, C und E setzte, kristallisierte sich jedoch ein Vorteil für die Vitamine des B-Komplexes, insbesondere für die Folsäure heraus. Hintergrund ist die entscheidende Bedeutung des Homocysteins. Homocystein (SH-C₃H₅-NH₂-COOH) stellt eine in der Nahrung nicht vorkommende Aminosäure dar, also ein körpereigenes Stoffwechselprodukt, das beim Abbau von Protein aus Aminosäuren entsteht.

Weiterhin ist Homocystein ein schwefelhaltiges Intermediärprodukt im Stoffwechsel der essentiellen Aminosäure Methionin, welches in der Regel aus der Nahrung (Gemüse, Körner, Geflügel und Fleisch) gewonnen bzw. aufgenommen wird. Durch die Aufnahme einer Methylgruppe wird Homocystein entweder mit Hilfe von Vitamin B12 zu Methionin remethyliert oder durch Transsulfurierung durch Vitamin B6 zu Cystein und Glutathion abgebaut. Entscheidend ist, dass für den ersten Schritt hauptsächlich Folsäure und Vitamin B12 benötigt werden. Die zweite Reaktion ist abhängig vom Vorhandensein des Cofaktors Vitamin B6. Ein Mangel an den genannten Vitaminen führt zu erhöhten Homocysteinserumspiegeln und letztlich damit vermehrt zu arteriosklerotischen Veränderungen der Gefäße. Neben diätischen Gründen existieren verschiedene Erkrankungen und medikamentöse Behandlungen, die eine Hyperhomocysteinämie verursachen können.

Toxizitätstheorie

Es wird postuliert, dass ein Homocystein-Anstieg das Risiko der arteriosklerotischen Prozesse und damit auch der KHK durch eine direkte Schädigung der Endothelzellen mit einer Stimulation inflammatorischer Prozesse der Gefäßwand erhöht. Gleichzeitig erhöht sich die Produktion freier Radikale ebenso wie der Triglyzerid-Spiegel und die Koagulabilität des Blutes. Dies führt zu einer verminderten endothelialen Reaktion mit der Konsequenz einer Stimulierung der glatten Muskelzellen.

Prävalenz der Hyperhomocysteinämie

Der Homocystein-Spiegel wird nüchtern bei Patienten gemessen und sollte zwischen 5 und 15 mol/L liegen. Werte zwischen 15-30 mol/L gelten als leicht erhöht, zwischen 30-100 mol/L als moderat und Werte über 100 mol/L als schwerwiegend erhöht. Wenn diese Definition zutrifft, dann liegt die Prävalenz der Hyperhomocysteinämie in der Allgemeinbevölkerung bei ca. 13 Prozent, wobei ca. 47 Prozent der Menschen mit einer symptomatischen Arteriosklerose einen erhöhten Homocystein-Spiegel aufweisen. Ca. 80 Prozent des Homocysteins sind im Blut an Proteine gebunden. Ob und wie sich dieses Verhältnis bei beiden Geschlechtern und mit zunehmendem Alter ändert, ist noch nicht ganz geklärt, wohl aber, dass Patienten mit einem Vitamin B12-Mangel häufig Werte über 23 mmol/L haben.

Ernährung

Neuere Studien dokumentieren, dass bei bis zu zwei Drittel der Patienten, die eine Hyperhomocysteinämie aufweisen, als Ursache ein Vitaminmangel der B Gruppe verantwortlich gemacht werden kann. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass eine inverse Beziehung zwischen dem Plasma-Spiegel von Homocystein und den Vitaminen B6 und B12 oder der Folsäure besteht. Des Weiteren wurde eine positive Korrelation zwischen Homocystein-Spiegel und Serumkreatinin nachgewiesen. Erhöhte Homocystein-Spiegel findet man bei der chronischen Niereninsuffizienz, wobei man annimmt, dass eher der Homocystein-Metabolismus gestört ist, als eine verminderte Exkretion desselben. Es ist wahrscheinlich, dass das rasche Fortschreiten der Arteriosklerosis während der terminalen Niereninsuffizienz hierauf zurück zu führen ist.

Genetische Ursachen

Die häufigste genetische Störung ist ein angeborener Enzymdefekt der Cystathion- β -Synthase. Der Abbau des Homocysteins wird stark beeinträchtigt und führt zu sukzessiv erhöhten Serumspiegeln ($> 100 \mu\text{mol/L}$). Diese Patienten weisen eine stark erhöhte Frequenz von thrombo-embolischen Ereignissen auf.

Medikamente

Bekanntermaßen verringert Methotrexat die Folsäure, ein Substrat der Methionin-Synthese, und verursacht eine Homocystein-Erhöhung. Sowohl Phenytoin als auch Carbamazepin stören den Folsäure-Stoffwechsel und verursachen eine leichte Hyperhomocysteinämie. Besonders bei älteren Männern, die mehr als 20 Zigaretten/Tag rauchen, steigt der Homocystein-Spiegel durch die Inaktivierung von Vitamin B12.

Klinische Relevanz

In einer Metaanalyse von 27 Studien zwischen 1976 und 1995 konnte geschätzt werden, dass das Risiko an einer KHK zu erkranken zu ca. 10 Prozent auf eine Homocystein-Erhöhung zurückzuführen ist. Mehrere Studien haben dies inzwischen bestätigt. Es scheint, dass dieses Risiko auch bei Frauen mindestens genau so groß ist. Prospektive Kohortenstudien konnten eine statistisch signifikante Assoziation zwischen erhöhtem Homocystein-Spiegel und dem Risiko, an einer KHK zu erkranken, darlegen. Nygard et al. (1997) fanden bei Patienten mit angiographisch nachgewiesener KHK über einen Zeitraum von fast 5 Jahren, dass die Mortalität von der Höhe des Homocystein-Spiegels abhängt.

Vollständigkeitshalber sollte hier die bekannte Physician's Health Study angesprochen werden. Hier konnte zwar in den ersten 5 Jahren ebenfalls ein positiver Zusammenhang zwischen tödlichem und nicht-tödlichem Myokardinfarkt und dem Homocysteinspiegel gezeigt werden, aber in der Verlängerung dieser Studie um 2,5 Jahre war dieser Effekt nicht mehr nachweisbar. Obwohl nicht alle Studien einheitlich einen Zusammenhang zwischen der Einnahme der Folsäure, Vitamin B6 und B12 und der KHK demonstrieren, zeigen die meisten retrospektiven Querschnittuntersuchungen sowie prospektiven Kohortenstudien eine dosisabhängige Korrelation.

Eine prospektive, epidemiologische Studie von 80 082 Frauen (Nurse's Health Study) über einen Zeitraum von 14 Jahren konnte eine inverse Beziehung durch die Einnahme von Folsäure und Vitamin B6 und die Entwicklung einer KHK nachweisen. Diese Resultate stehen auch im Einklang mit den Daten der Framingham Heart Study. Frauen mit der niedrigsten Einnahme von Folsäure und Vitamin B6, hatten das höchste Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden. Entsprechend konnte ebenfalls im Tierversuch gezeigt werden, dass ein Vitamin B6-Mangel in der Nahrung zu Gefäßläsionen führt.

KHK verhindern durch die Substitution von Vitaminen

Mehrere Studien zeigen, dass durch das Hinzufügen von Folsäure in der Nahrung (mit oder ohne Vitamin B6 und B12) die Blutspiegel von Homocystein gesenkt werden können. In der vorher zitierten Nurse's Health Study war das Risiko an einer KHK zu erkranken, bei den Patienten am niedrigsten, die regelmäßig eine Multivitamin-Tablette zu sich genommen haben. Bis zu einem gewissen Grad ist dieser Effekt dosisabhängig. Es scheint, dass die minimal zugeführte tägliche Dosis von Folsäure 0,4 mg betragen sollte, um den Homocystein-Spiegel zu senken. Eine Metaanalyse demonstrierte eine Homocystein-Reduktion um 25% bei einer Einnahme von Folsäure über 0,5 mg/Tag. Bereits 2 bis 6 Wochen nach der zusätzlichen Einnahme von Folsäure zeigt sich eine Normalisierung des Homocysteins unabhängig von der Ursache der Erhöhung. Durch die zusätzliche Einnahme von 0,5 mg Vitamin B12 /Tag konnte ein weiterer Rückgang des Homocysteins um 7% verzeichnet werden, eine weitere Reduzierung durch das Hinzufügen von Vitamin B6 wurde nicht erzielt.

Eine Konsequenz aus diesen Studien ist, dass in den USA Folsäure zu den verschiedenen Getreide- und Mehlprodukten hinzugefügt wird. Ob dies jedoch eine positive Auswirkung auf die Allgemeinbevölkerung hat, muss noch geprüft werden. Im Rahmen der Primärprävention gilt die positive Wirkung weitgehend als gesichert, bei der Sekundärprävention sind die Vorteile letztlich noch nicht geklärt. Eine seltene, aber potentiell ernstzunehmende Nebenwirkung der Supplementierung der Folsäure ist die subakute Degeneration des Rückenmarkes bei Patienten mit subklinischem Vitamin B12-Mangel. Diese Patienten sollten ggf. vorher mit einer entsprechenden Vitamin B12-Supplementation behandelt werden.