

Vitamine für jedermann?

Des vitamines pour tout le monde?

Reinhard Imoberdorf, Peter E. Ballmer

Quintessenz

- Vitamine werden auch von der gesunden Bevölkerung häufig konsumiert.
- Vitamine sind lebenswichtige, organische Verbindungen, die durch den eigenen Stoffwechsel nicht oder nicht in genügendem Umfang hergestellt werden können. Als essentielle Nahrungsbestandteile sind sie vor allem als Koenzyme katalytisch an biochemischen Reaktionen beteiligt.
- Die Vitamin-E-Plasmakonzentration korreliert invers mit dem Risiko, an einem Herzinfarkt zu versterben.
- Trotzdem führt die Supplementierung mit hohen Dosen von Vitamin E (\pm Vitamin C \pm Betakarotin \pm Selen) nicht zu einer Reduktion der Sterblichkeit und kann nicht mehr empfohlen werden (vgl. z.B. Heart Protection Study).
- Eine mediterrane Ernährung führt zu einer signifikanten Senkung der Sterblichkeit durch Erniedrigung der Herzinfarkt- und Krebssterblichkeit.

Quintessence

- *Les vitamines sont aussi souvent consommées par la population en bonne santé.*
- *Les vitamines sont des molécules organiques vitales, ne pouvant être synthétisées en quantité suffisante, ou pas du tout par l'organisme. Etant des éléments nutritifs essentiels, elles interviennent surtout comme coenzymes dans la catalyse de réactions biochimiques.*
- *La concentration plasmatique de vitamine E est en corrélation inverse avec le risque de décéder d'un infarctus.*
- *Malgré cela, la supplémentation de vitamine E à hautes doses (\pm vitamine C \pm bêta-carotène \pm sélénium) ne procure aucune diminution de la mortalité et ne peut donc plus être recommandée (v. p.ex. Heart Protection Study).*
- *Un régime méditerranéen procure une diminution significative de la mortalité, par abaissement de la mortalité par infarctus et par cancer.*



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 209 oder im Internet unter www.smf-cme.ch

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 211 ou sur internet sous www.smf-cme.ch

Einleitung

Aufgrund zuverlässiger Quellen konsumieren 30% der amerikanischen Bevölkerung täglich Vitaminsupplemente [1]. In einer repräsentativen Umfrage gaben 44% der Schweizer Bevölkerung an, irgendwann schon ein Vitaminpräparat konsumiert zu haben [2]. Vitaminmangelkrankheiten sind so alt wie die Menschheit. Bereits 1500 Jahre v. Chr. wusste man, dass Nachtblindheit durch den Verzehr von Leber zu verhindern ist [3]. Casimir Funk hat im Jahre 1912 den Begriff *Vitamine* geprägt. Bei der Suche nach dem Auslöser der Beri-Beri-Erkrankung fand man heraus, dass die in Frage kommende Substanz eine Aminogruppe enthielt. Daraus folgerte man, dass chemische Verbindungen, die Aminogruppen tragen, lebensnotwendig waren. Deshalb der Begriff Vitamine von *vita-* das Leben und *-amin*. Der Begriff Vitamine hat sich bis heute gehalten, auch wenn die meisten nachher entdeckten Vitamine keine Aminogruppe enthalten [3]. Für die Entdeckung der Vitamine und deren Erforschung wurden zwischen 1928 und 1964 insgesamt 12 Nobelpreise verliehen.

Bei gesunder Ernährung, basierend vor allem auf der täglich mehrmaligen Einnahme von frischen Früchten, Gemüse und Salaten, ist der Vitaminbedarf des Menschen vollkommen gedeckt. Dennoch gibt es auch in den westlichen Nationen bestimmte Umstände, die Vitaminmangelerkrankungen begünstigen. Dazu gehören neben der Schwangerschaft und Stillzeit einseitige Ernährung, Vitamin-D-Mangel bei älteren Leuten, vor allem im Winter, Alkoholüberkonsum sowie Einnahme von Medikamenten wie H₂-Blocker, Analgetika oder Antibiotika.

Definition der Vitamine

Vitamine sind organische Verbindungen, die vom Organismus für lebenswichtige Funktionen benötigt werden, aber im eigenen Stoffwechsel nicht oder nicht in genügendem Umfang hergestellt werden können. Deshalb müssen sie regelmässig mit der Nahrung zugeführt werden. Vitamine sind essentielle Nahrungsbestandteile und sind vor allem als Koenzyme an katalytischen Prozessen beteiligt.

Soll diese Frau ein Vitaminsupplement bekommen?

Eine gesunde, 54jährige Nichtraucherin meldet sich in der Praxis zu einer Kontrolluntersuchung. Sie hat viele Berichte gelesen, wie wichtig die tägliche Vitaminzufuhr sei. Zudem sieht sie jeden Tag am Fernsehen Anpreisungen über Vitamine, welche Vitalität bis ins hohe Alter versprechen, und sie möchte nun von ihrem Arzt ein Rezept

für ein Polyvitaminpräparat. Dieser findet schnell heraus, dass sich seine Patientin ausgewogen ernährt, in der körperlichen Untersuchung finden sich keine Hinweise auf einen Mangelzustand. Ein, wenn auch nicht ganz ausreichendes Mass an regelmässiger körperlicher Aktivität ist garantiert, da die Patientin täglich mit ihrem Hund eine halbe Stunde spazierengeht.

Rückblende

Gey und Mitarbeiter fanden eine inverse Beziehung zwischen der Vitamin-E-Plasmakonzentration und der kardialen Mortalität [4]. Auffallend war ein ausgesprochenes Nord-Süd-Gefälle. Die Völker in den nordeuropäischen Ländern wiesen eine hohe kardiale Mortalität bei tiefen Vitamin-E-Plasmakonzentrationen auf, während in den Mittelmeerländern, die Schweiz eingeschlossen, eine drei- bis vierfach tiefere Rate an Herztodesfällen mit einer höheren Vitamin-E-Plasmakonzentration assoziiert war. Diese Beobachtung führte zur Hypothese, dass Antioxidantien, wie das Vitamin E, C oder Betakarotin, eine protektive Wirkung auf die Entstehung und Progression kardiovaskulärer Erkrankungen haben. Der Zusammenhang mit der Ernährung liegt auf der Hand. Die mediterranen Völker konsumieren täglich eine bunte Palette von frischen Früchten, Salaten und Gemüse, was zu einer besseren Versorgung mit Antioxidantien führt. Eine mediterrane Ernährung führt nachweislich zu einer signifikanten Senkung der Gesamtsterblichkeit, der Herzinfarkt- und Krebssterblichkeit [5].

Antioxidantien schützen vor reaktiven Sauerstoffspezies

Sauerstoffradikale oder allgemeiner ausgedrückt reaktive Sauerstoffspezies (ROS) sind Moleküle mit einem ungepaarten Elektron. Etwa 4–5% des eingeatmeten Sauerstoffs wird nicht vollständig zu Wasser metabolisiert. Es entstehen ROS. Das Hydroxylradikal (OH[•]), Superoxidradikal (O₂^{•-}), der Singlet Sauerstoff (¹O₂) und das Hypochlorit (ClO⁻) sind bekannte Vertreter dieser ROS, welche unter normalen Bedingungen hilfreich für die körpereigenen Abwehrsysteme sind, in dem sie Bakterien, Pilze oder Viren unschädlich machen. ROS spielen auch eine wichtige Rolle bei der Gewebeschädigung und werden mit der Entstehung von verschiedenen Krankheiten in Verbindung gebracht wie Krebs, Arteriosklerose, chronischer Polyarthrititis und dem Altern [6]. Oxidativer Stress führt zu Schädigungen im Organismus, deshalb wird von *antioxidativ* wirksamen Substanzen eine schützende Funktion erwartet. Das Wort *antioxidativ* kann einfach definiert werden als chemische Substanz, welche eine Oxidation verhindert. Die bio-

logisch wichtigsten antioxidativen Stoffe sind das fettlösliche Vitamin E und Betakarotin sowie das wasserlösliche Vitamin C. Häufig wird aber vergessen, dass sich in biologischen Systemen immer ein Gleichgewicht zwischen Oxidation und Reduktion einstellt. Es handelt sich immer um eine Redoxreaktion, bei der ein Reaktant oxidiert, der andere reduziert wird. Ein Oxidans kann somit auch reduziert werden oder anders ausgedrückt: Jedes Antioxidans kann unter gewissen Umständen zu einem Oxidans werden. Die Natur hat beim Menschen ein ausgeklügeltes Abwehrsystem entwickelt, welches uns vor vielen endogenen und exogenen schädlichen Einflüssen über ein langes Lebensalter zu schützen vermag. Wie die Tabelle 1 zeigt, bilden die Vitamine nur einen Baustein in diesem redundanten Netzwerk. Die Redoxhomöostase zeichnet sich durch ein feinstes Gleichgewicht aus, bei dem alle Partner in einem ausgewogenen Verhältnis zueinander vorhanden sein müssen.

Tabelle 1. Abwehrsysteme gegen oxidativen Stress.

Enzymatisch
Superoxiddismutase
Katalase
Glutathionperoxidase
Nicht enzymatisch
Harnsäure, Bilirubin, Glutathion
Alpha-Liponsäure
Vitamin C, E, Karotinoide
Proteine, die Übergangsmetalle (Fe, Cu) binden
Ferritin, Coeruloplasmin
Albumin, Transferrin
Spurenelemente als Kofaktoren der Enzyme
Selen, Kupfer
Mangan, Zink, Eisen
Sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe
z.B. Polyphenole wie Resveratrol, Saponine, Isoflavone, Lignane etc.

Wird das Gleichgewicht, z.B. durch einseitige hochdosierte Vitaminsupplementation, gestört, kann sich ein negativer Effekt entwickeln. Hochdosierte Supplementierung mit Betakarotin führte bei Rauchern zu einer signifikanten Zunahme von Lungenkrebs [7].

Beispielhaft soll hier ein oxidativer Mechanismus, der wichtig bei der Entstehung der Arteriosklerose ist, laienhaft beschrieben werden. Normales LDL-Cholesterin hat kaum eine atherogene Wirkung. Erst oxidiertes LDL (sog. *modified* LDL) wird von Makrophagen erkannt und aufgenommen. Dabei degenerieren die Makrophagen zu Schaumzellen, welche sich in die Wände der Blutgefässe ablagern, ein Phänomen, welches bereits bei Kleinkindern als sog. *fatty streaks* beschrieben wurde. Diese Fetteinlagerungen führen zu einem proliferativen Reiz, und es kommt zu Zellwucherungen (z.B. Fibrozyten)

mit einer entzündlichen Reaktion. Dies ist der Beginn der atherosklerotischen Plaques. Vitamin E kann die Oxidation der Fettsäuren in der einschichtigen LDL-Membran verhindern und damit die Entwicklung und Progression der Atherosklerose bremsen (Abb. 1).

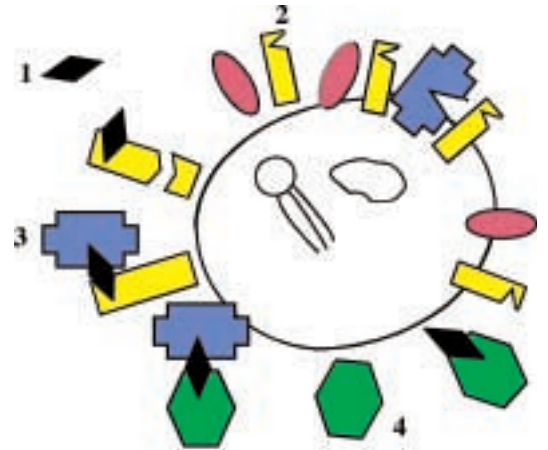


Abbildung 1. Das antioxidative komplementäre System der Vitamine E und C zur Verhinderung der LDL-Oxidation.

Reaktive Sauerstoffspezies (1) greifen lipidhaltige Strukturen der einschichtigen Membran des LDL-Moleküls an. Dies führt zur Peroxidation bzw. zu Kettenbrüchen der Phospholipide (2). Vitamin E (3) unterbricht diese chemische Reaktion und wird dabei selbst zum Vitamin-E-Radikal, welches durch Vitamin C (4) regeneriert wird.

Vitamin E – das zweiseidige Schwert

Die Tocopherole wirken *in vivo* als wichtiges Schutzsystem gegen die Peroxidation von Lipiden, z.B. in den Zellmembranen. Sie hemmen, wie erwähnt, die Entstehung von oxidiertem LDL im Plasma und beugen so der Atherosklerose vor. Dabei wird das Vitamin E aber selber zum Radikal, welches nun seinerseits regeneriert werden muss [6]. Für das Recycling des Vitamin-E-Radikals braucht es Vitamin C, Glutathion und NADPH (Abb. 1). Wenn die Konzentrationen dieser Substrate zu tief sind, kann das Vitamin E in einen prooxidativen Zustand gelangen und in der Folge oxidativen Schaden ausüben.

Wie steht es mit der Evidenz für Vitaminsupplementation?

Epidemiologische Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass durch Supplementierung mit Antioxidantien eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse zu erwarten sei. In der *Nurses Health Study* [8] wurden 85 118 Krankenschwestern während 16 Jahren beobachtet. Bei den Frauen, welche Vitamin-C-Supplemente einnahmen, war die Inzidenz der koronaren Herz-

krankheit signifikant tiefer als bei denen, die Vitamin C nur über die Nahrung zu sich genommen hatten. In einer schwedischen Studie führte die tägliche Einnahme von Multivitaminpräparaten bei Frauen und Männern zu einer signifikanten Abnahme des Risikos, an einem Herzinfarkt zu erkranken [9].

Die bisher durchgeführten Interventionsstudien sind allerdings widersprüchlich (Übersicht in [10 und 11]). Nach der kürzlich publizierten *Heart Protection Study* (HPS, [11]) kann eine generelle Supplementation mit den Vitaminen E und C und mit Betakarotin zurzeit nicht empfohlen werden. Diese grossangelegte Studie des *Medical Research Council* und der *British Heart Foundation* darf als Landmarkstudie bezeichnet werden. Placebokontrolliert wurden 20 536 Patienten täglich 600 mg Vitamin E, 250 mg Vitamin C und 20 mg Betakarotin verabreicht. Die Vitaminsupplementation führte zu einer Verdoppelung der Plasmakonzentration von Vitamin E, zu einem vierfachen Anstieg der Betakarotinkonzentration und zu einer 30prozentigen Zunahme der Vitamin-C-Konzentration. Trotzdem zeigte die Supplementierung mit diesen Vitaminen keine Wirkung auf die Mortalität und Morbidität an Krebserkrankungen und kardiovaskulären Erkrankungen.

Sie mögen sich fragen: Ist dies wirklich erstaunlich? Mit einer an Früchten und Gemüse reichen Ernährung nehmen wir etwa ein bis zwei Gramm sekundäre Pflanzenstoffe auf (Polyphenole, Saponine, Isoflavone, Lignane etc.). In diesen wenigen Gramm sind an die 10 000 bis 20 000 Substanzen enthalten, von denen wir die meisten kaum kennen, geschweige denn deren genaue Funktion. Bei isolierter Supplementierung von einzelnen Vitaminen kommt es möglicherweise zu einem Ungleichgewicht in den antioxidativen Abwehrsystemen (Tab. 1), was den fehlenden Effekt mindestens teilweise erklären könnte. Ein Beispiel soll das illustrieren. Raucher haben bekanntlich tiefe Vitamin-C-Plasmakon-

zentrationen, da sie einerseits wenig Vitamin C aufnehmen, andererseits einen erhöhten Vitamin-C-Verbrauch haben [12]. Vitamin C und E sind ein komplementäres antioxidatives System (Abb. 1). Wenn also Raucher in einer Studie nur mit Vitamin E und Betakarotin behandelt werden, könnte das fehlende Vitamin C für den ausbleibenden Effekt bzw. die Zunahme der Krebshäufigkeit verantwortlich sein.

Haben Sie den Rezeptblock gezückt?

Obwohl Willet und Stampfer in einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung im *New England Journal* [13] unserer gesunden 54-jährigen Nichtraucherin ein tägliches Polyvitaminpräparat empfehlen (*sic!*), sind wir gemäss der heutigen Datenlage zum Schluss gekommen, dass diese völlig gesunde Frau keine Vitaminsupplemente braucht. Supplementierung mit Vitaminen ist besonderen Situationen vorbehalten wie z.B. Schwangerschaft (Folsäure), alten Leuten in Pflegeheimen (Vitamin D mit Kalzium) oder bei klar nachgewiesenen Vitaminmangelkrankungen.

Die 5 Lektionen nach Susan Clark [14]

- Studien haben ihre Limiten.
- Das Paradigma des Einzel Nährstoffes ist nicht unbedingt relevant für die Ernährung und für chronische Krankheiten.
- Mehr ist nicht immer besser.
- Befolge den Rat der Grossmutter: Iss deine Früchte und Gemüse.
- Das Gesamte einer Pflanze ist mehr als die Summe ihrer Einzelteile.

Und schliesslich wollen wir es nicht unterlassen zu erwähnen, dass das Aufhören zu rauchen die kardiovaskuläre Ereignisrate um 50% zu senken vermag und das Risiko an Krebs zu erkranken massiv reduziert!

Literatur

- 1 Balluz LS, Keiszak SM, Philen RM, Mulinare J. Vitamin and mineral supplement use in the United States. *Arch Fam Med* 2000;9:258-62.
- 2 Eichholzer M, Meier J, Lüscher P. Marktforschungsanalyse des Konsums von Vitaminsupplementen in der Schweiz. In: *Vierter Schweizerischer Ernährungsbericht*. BAG1998; pp. 448-58.
- 3 Bässler KH, Golly I, Loew D, Pietrzik K. *Vitamin-Lexikon für Ärzte, Apotheker und Ernährungswissenschaftler*. Gustav Fischer Verlag, Frankfurt 1997. 2. Auflage.
- 4 Gey KF, Puska P, Jordan P, Moser UK. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1991;53:326S-34S.
- 5 Trichopoulou A, Costacou T, Bamia Ch, Trichopoulos D. Adherence to a mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348:2599-608.
- 6 Ballmer PE, Reinhart WH, Gey KF. Antioxidative Vitamine und Krankheit - Risiken einer suboptimalen Versorgung. *Ther Umschau* 1994;51:467-74.
- 7 Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams

- JH, Barnhart S, Hammar S. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1994;334:1150-5.
- 8 Osganian SK, Stampfer MJ, Rimm E, Spiegelman D, Hu FB, Manson JE, Willett WC. Vitamin C and risk of coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:246-52.
- 9 Holmquist Ch, Larsson S, Wolk A, de Faire U. Multivitamin supplements are inversely associated with risk of myocardial infarction in men and women - Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). *J Nutr* 2003;133:2650-4.
- 10 Ballmer PE. Vitamine und Antioxidantien zur kardiovaskulären Prävention? *CardioVasc* 2002;1:35-8.
- 11 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:23-33.
- 12 Ballmer PE, Stähelin HB. Letter. *N Engl J Med* 1994;331:612-3.
- 13 Willett WC, Stampfer MJ. What vitamins should I be taking, doctor? *N Engl J Med* 2001;345:1819-24.
- 14 Clark SF. The biochemistry of antioxidants revisited. *Nutr Clin Pract* 2002;17:5-17.