

# Neue Erkenntnisse zu Vitamin D und Vitamin B<sub>12</sub>

→ Wie im vorangegangenen Beitrag dieser Serie am Beispiel der Folsäure bereits dargestellt, werden Vitamine inzwischen vor allem

Qualifizierte Ernährungsberatung in der Apotheke, Teil 3

im Hinblick auf ihre präventiven Funktionen diskutiert. Deshalb muss die Vitaminversorgung nicht

nur im Zusammenhang mit klassischen Mangelerscheinungen betrachtet werden, sondern unter dem Aspekt der langfristigen Gesunderhaltung. Derartige Effekte sind nicht bei allen Vitaminen wissenschaftlich überzeugend dokumentiert, in einzelnen Fällen ist die Evidenz aber bereits ausreichend, um hieraus Empfehlungen für die Beratungspraxis in der Apotheke ableiten zu können. So wird Vitamin D nicht länger nur im Hinblick auf die Knochengesundheit betrachtet, sondern auch im Zusammenhang mit immunologischen Prozessen und

Von Maïke Wolters, Alexander Ströhle und Andreas Hahn

Krebserkrankungen. Gleichmaßen wird deutlich, dass bislang als unkritisch geltende Vitamine wie Vitamin B<sub>12</sub> bei bestimmten Personengruppen wie Senioren zukünftig stärker Beachtung finden sollten.

gischen Prozessen und Krebserkrankungen. Gleichmaßen wird deutlich, dass bislang als unkritisch geltende Vitamine wie Vitamin B<sub>12</sub> bei bestimmten Personengruppen wie Senioren zukünftig stärker Beachtung finden sollten.

## Altbekannte und neue Wirkungen von Vitamin D

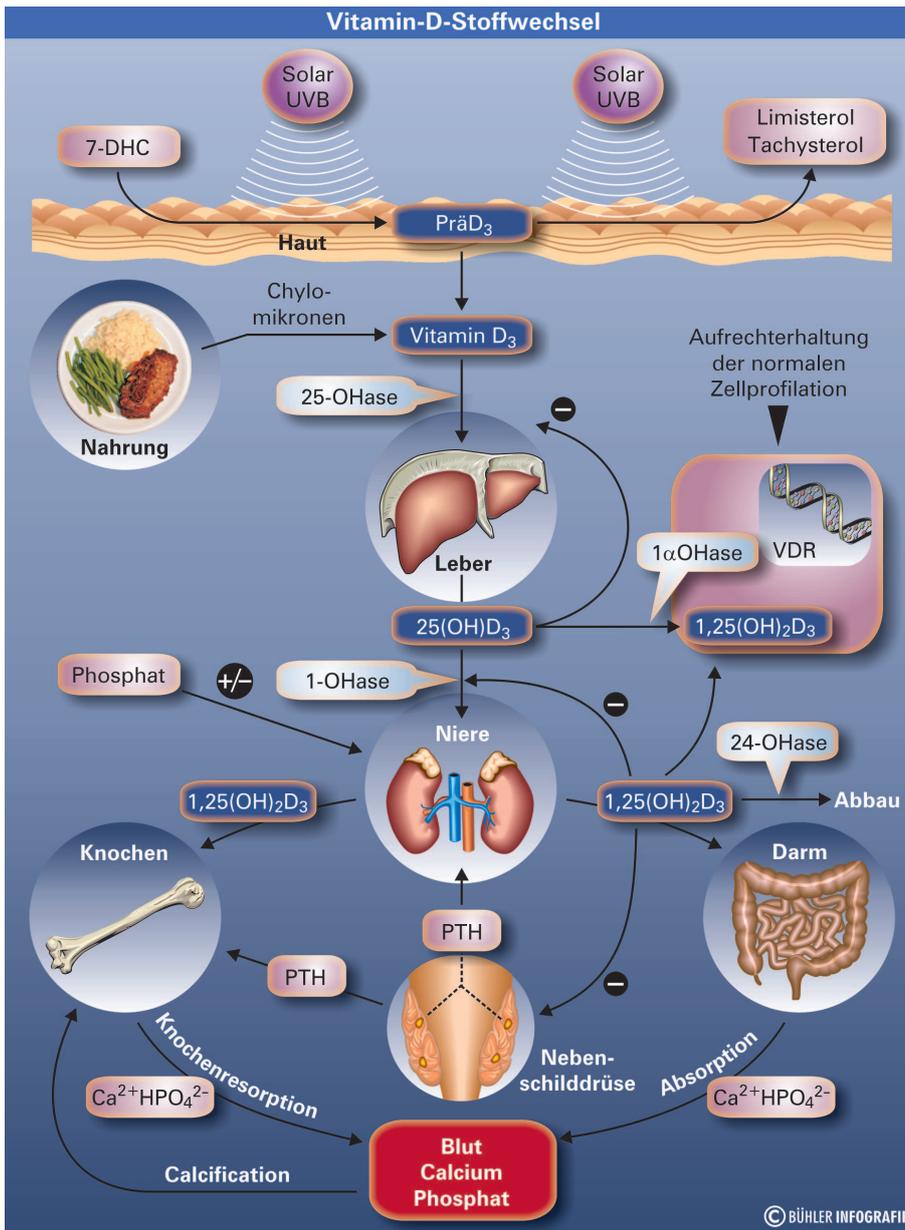
Unter dem Begriff Vitamin D (Calciferole) werden verschiedene Cholesterolderivate zusammengefasst, die nach klassischem Verständnis typische Effekte auf den Calciumhaushalt ausüben. Die physiologisch aktive Verbindung, das 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol, kurz Calcitriol oder D-Hormon genannt, kann im Organismus aus anderen mit der Nahrung zugeführten Vitamin-D-Metaboliten synthetisiert werden (Abb. 1). Quellen hierfür sind das in pflanzlichen Lebensmitteln enthaltene Ergosterol sowie das in Nahrungsmitteln tierischer Herkunft anzutreffende Cholecalciferol (Vitamin D<sub>3</sub>) (Tab. 1). Zudem ist der menschliche Organismus prinzipiell in der Lage, seinen gesamten Vitamin-D-Bedarf endogen zu synthetisieren. Als Ausgangssubstrat dient 7-Dehydrocholesterol, das in der Haut photolytisch in Cholecalciferol überführt wird. Aus diesem Grund gilt die Vitamin-D-Versorgung in Deutschland als weitgehend gesichert, obwohl die empfohlene Zufuhr über die

Nahrung im Durchschnitt deutlich unterhalb der Empfehlungen liegt. Schwierigkeiten ergeben sich allerdings in den Wintermonaten und bei bestimmten Risikogruppen. Hierzu gehören ältere und hospitalisierte Menschen mit geringer UV-Exposition, Säuglinge und Kleinkinder sowie Personen mit dunkler Hautfarbe [40].

Bedingt durch die Fortschritte in den Bereichen Biochemie und Molekularbiologie sind die Mechanismen, die den altbekannten Wirkungen von Vitamin D bzw. dessen aktiver Form Calcitriol zu Grunde liegen, mittlerweile gut untersucht. Calcitriol wirkt als Steroidhormon, das als Ligand nukleärer Rezeptoren (Vitamin-D-Rezeptoren, VDR) in mehr als 30 Zielgeweben fungiert. Über die Regulation der Transkription beeinflusst Calcitriol die Synthese von Proteinen, die an der Calcium- und Phosphathomöostase beteiligt sind [23]. Angriffspunkte hierfür sind Darm, Knochen und Niere. Bekanntermaßen fördert Calcitriol in der Mucosa von Duodenum und Jejunum die Calciumabsorption (Abb. 2) und induziert in den Nierentubuli die Reabsorption von Calcium. Im Knochen beeinflusst Calcitriol in Abhängigkeit von der Calciumionen-Konzentration im Plasma entweder dessen Mineralisation oder die Mobilisierung von Calcium aus dem Skelett. Bei einem ausreichenden Calciumangebot und niedrigen PTH-Konzentrationen überwiegt die Mineralisation. Bei diesem von Osteoblasten vermittelten Prozess induziert Calcitriol die Transkription verschiedener an der Mineralisation beteiligter Proteine wie z. B. Osteocalcin und Osteopontin. Sinkt die Konzentration der Calciumionen im Plasma hingegen ab, aktiviert Calcitriol zusammen mit dem in der Nebenschilddrüse synthetisierten Parathormon (PTH) die Auslagerung von Calcium aus dem Skelettsystem.

Tab. 1: Vitamin-D-Gehalt ausgewählter Lebensmittel [22]

Lebensmittel	Vitamin D (µg/100 g)
Hering	26,0
Lachs	16,3
Sardinen	10,8
Steinpilze	3,1
Schmelzkäse (45 % Fett i. Tr.)	3,1
Champignons	1,9
Gouda (45 % Fett i. Tr.)	1,3
Butter	1,2
Sahne (30 % Fett)	1,1
Kalbsleber	0,3



**Abb. 1:** Vitamin D entsteht unter Lichteinwirkung aus Cholesterin. 7-Dehydrocholesterin (Provitamin D<sub>3</sub>, 7-DHC) wird durch ultraviolettes Licht zu Prävitamin D<sub>3</sub> photolytisiert, das dann spontan zu Vitamin D<sub>3</sub> (Cholecalciferol) isomerisiert oder in der Haut zu Limisterol und Tachysterol abgebaut wird. Vitamin D<sub>3</sub> wird mittels verschiedener Hydroxylasen (OHasen) in Leber und Niere in Calcitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), das aktive Hormon, umgewandelt. Calcitriol wirkt als Steroidhormon, das als Ligand nukleärer Rezeptoren (Vitamin-D-Rezeptoren, VDR) in mehr als 30 Zielgeweben fungiert, unter anderem in Darm, Knochen und Niere.

Inzwischen wird deutlich, dass Calcitriol auf weit mehr Gene Einfluss nimmt als bislang angenommen. So erwiesen sich insbesondere zahlreiche Gene, die in Zellzyklus [2] und Immunfunktion [26] involviert sind, als calcitriolabhängig. Darüber hinaus ist Calcitriol über weitere, bisher nur ansatzweise untersuchte Mechanismen an der Regulation der Pankreasfunktion beteiligt und demzufolge auch für die Insulinsekretion erforderlich [6]. Zudem wird deutlich, dass Calcitriol nicht nur für die systemische, sondern auch für die intrazelluläre Calciumhomöostase eine zentrale Rolle

spielt. Die typischerweise über die Transkription vermittelten Vitamin-D-Effekte erfordern eine Zeitdauer von Stunden bis Tagen. In einigen Geweben wurden jedoch auch Calcitriolwirkungen beobachtet, die nicht durch diesen langsamen Mechanismus erklärt werden können. Hierfür scheint ein membrangebundener Vitamin-D-Rezeptor verantwortlich zu sein, der in verschiedenen Zelllinien innerhalb von Minuten zu einer Aktivierung spezifischer intrazellulärer Stoffwechselwege führt [28].

### Vitamin D in der Prävention von Erkrankungen

Klassische Vitamin-D-Mangelscheinungen wie Rachitis und Osteomalazie spielen heute nur noch eine geringe Rolle. Allerdings mehren sich die Hinweise, dass eine optimierte Vitamin-D-Versorgung das Risiko für verschiedene chronisch-degenerative Erkrankungen vermindern könnte (Tab. 2). Als Versorgungsparameter dient dabei üblicherweise die Serumkonzentration des Vitamin-D-Metaboliten 25-Hydroxycholecalciferol [25(OH)D<sub>3</sub>]. So zeigte sich in einigen epidemiologischen Studien ein inverser Zusammenhang zwischen der Versorgung mit Vitamin D und der Häufigkeit von Prostata-, Colon- und Brustkrebs [4, 12]. Im Hinblick auf die Prävalenz des Colonicarcinoms wurde eine inverse Korrelation zur Vitamin-D-Zufuhr nachge-

wiesen [14]. Beispielsweise ergab eine Fall-Kontroll-Studie mit mehr als 25.000 Teilnehmern, dass Serumspiegel von > 65 nmol/l 25(OH)D<sub>3</sub> mit einem signifikant verminderten Risiko für Darmkrebs verbunden sind [12]. Umgekehrt sind niedrige Spiegel an 25(OH)D<sub>3</sub> mit einem vermehrten Auftreten des Prostatacarcinoms assoziiert, wobei dies nur bei Männern im Alter von 40 – 51 Jahren nachzuweisen war, nicht hingegen bei älteren [41]. Die diesen Beobachtungen zugrunde liegenden Mechanismen dürften auf den antiproliferativen und Apoptose fördernden Eigenschaften von Cal-

citriol basieren [14]. Die Modulation des Zellzyklus durch Vitamin D ist vermutlich auch die Basis für den Einsatz des Vitamins bei der Therapie der Psoriasis [19]. So konnte bereits 1986 gezeigt werden, dass die Zugabe von Calcitriol zu menschlichen Keratinozyten das Wachstum hemmt und die Reifung der Zellen beschleunigt.

Auch typischerweise auf einem immunologischen Hintergrund beruhende Erkrankungen werden mit Vitamin D in Verbindung gebracht. So existieren Hinweise, wonach eine schlechte Vitamin-D-Versorgung das Risiko für Multiple Sklerose (MS) erhöht [27]. Die Prävalenz der Multiplen Sklerose steigt global betrachtet mit sinkender UV-Strahlung. Ausnahmen bilden Regionen, in denen Menschen in Höhen oberhalb von 2000 m ü. N.N. leben, sowie Gruppen mit einer hohen Vitamin-D-Zufuhr über die Nahrung [16, 36]. Zudem wird diskutiert, inwieweit sich der Krankheitsverlauf durch den adjuvanten Einsatz von Vitamin-D-Supplementen positiv beeinflussen lässt [42]. So konnte bei MS-Patienten durch eine 1 – 2 Jahre dauernde Supplementation mit täglich 125 µg Vitamin D sowie 16 mg Calcium pro kg Körpergewicht und 10 mg Magnesium pro kg KG die Häufigkeit von Krankheitsschüben gesenkt werden [13]. Es wird vermutet, dass dieser Effekt u. a. auf der antiinflammatorischen Wirkung von Calcitriol beruht (s. Tab. 2).

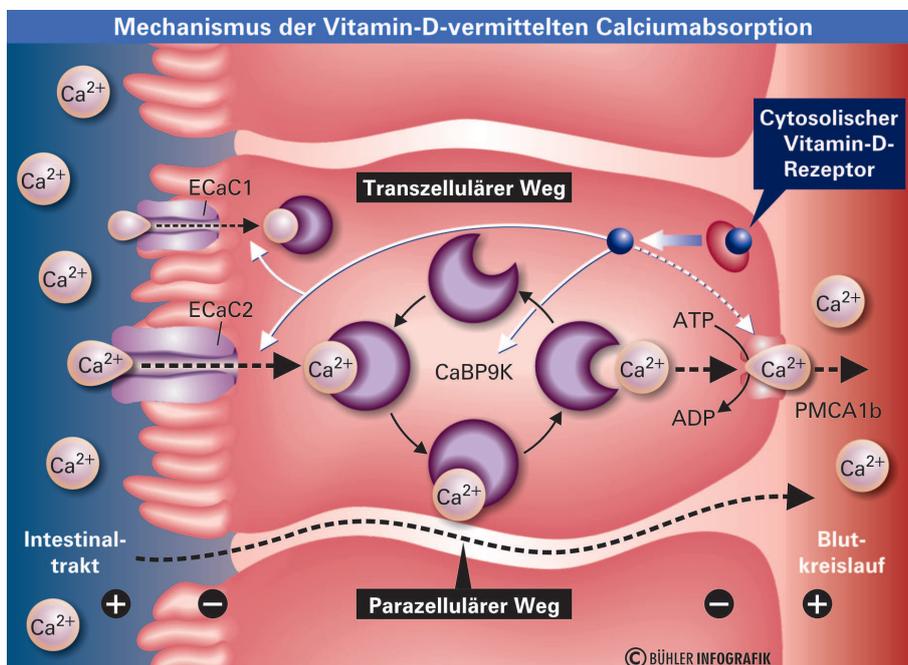
Interessant ist die nach klassischem Verständnis unerwartete Tatsache, dass Vitamin D für die Aufrechterhaltung der Insulinsekretion der  $\beta$ -Zellen des Pankreas erforderlich ist. Ein Vitamin-D-Defizit führt in experimentellen Untersuchungen zu einer verminderten Insulinsekretion, gefolgt von einer Glucoseintoleranz, die schließlich irreversibel wird. Zwischen dem Vitamin-D-Status und der Glucosetoleranz sowie der Insulinsekretion älterer Männer in Europa findet sich unabhängig von saisonalen Einflüssen oder körperlicher Aktivität ein Zusammenhang [6]. Ob sich hieraus präventive oder therapeutische Ansätze zur Behandlung des Diabetes mellitus ergeben, ist derzeit aber noch offen.

### Vitamin D – darf es etwas mehr sein?

Üblicherweise wird bislang davon ausgegangen, dass die Vitamin-D-Versorgung bei den meisten Bevölkerungsgruppen durch eine Kombination aus alimentärer Zufuhr und Eigensynthese sichergestellt ist. Um

Vitamin-D-Mangelserscheinungen zu vermeiden, genügt demnach ein täglicher Aufenthalt im Freien von 15 – 30 Minuten. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass Deutschland im Bereich etwa des 47. bis 52. Breitengrades liegt und dort die für die Vitamin-D-Synthese notwendige UV-B-Strahlung zwischen Oktober und April sehr gering ist [18]. Entsprechend ist die Versorgung im Winterhalbjahr kritischer zu beurteilen als im Sommer (Abb. 3). Dennoch scheint es insgesamt so, dass trotz der im Durchschnitt deutlich unter der Empfehlung von 5 µg/d (entsprechend 200 I.E.) liegenden Zufuhr des Vitamins kaum Mangelzustände zu finden sind. Lediglich für Säuglinge und Personen über 65 Jahre wird eine – mit Lebensmitteln in der Praxis nicht erreichbare – Vitamin-D-Aufnahme von 10 µg/d empfohlen, um die Versorgung sicherzustellen [11].

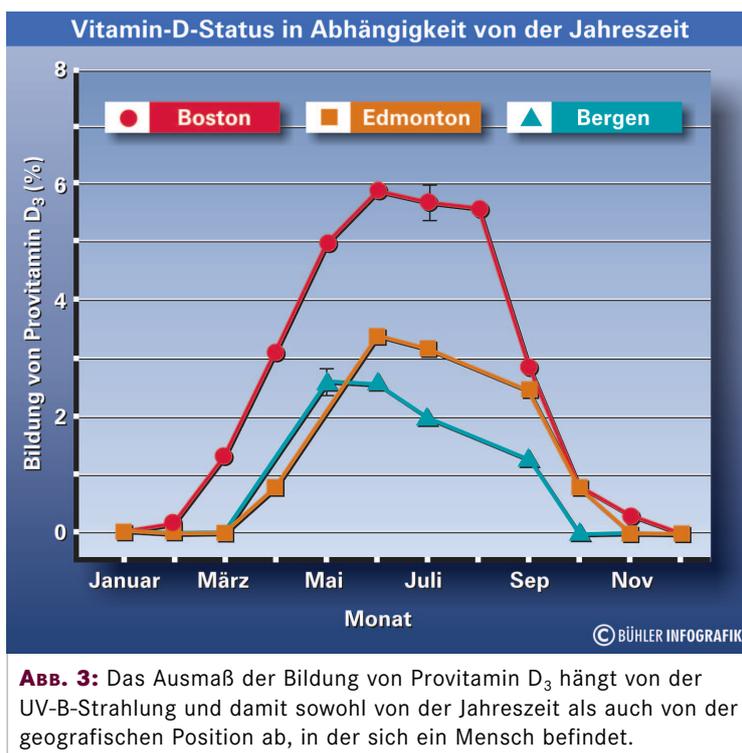
Zunehmend setzt sich allerdings die Erkenntnis durch, dass diese klassische, an der Vermeidung von Mangelscheinungen orientierte Sichtweise zur Vitamin-D-Versorgung unzureichend ist. Im Hinblick auf die präventiven Wirkungen des Vitamins scheint eine höhere Zufuhr wünschenswert. Bislang galten Plasmaspiegel des Vitamin-D-Metaboliten 25(OH)D<sub>3</sub> im Bereich von ca. 10 bis 40 nmol/l als Indikator einer adäquaten Versorgung; diese sind mit den bisherigen Zufuhrempfehlungen in Verbindung mit der Sonneneinstrahlung gut zu erreichen. Inzwischen mehren sich jedoch Stimmen, dass dies unter präventiven Gesichtspunkten



**Abb. 2:** Calcitriol induziert mehrere an der Calciumabsorption beteiligte Proteine. Hierzu zählen die in der Bürstensaummembran der Enterozyten lokalisierten Calciumkanäle (ECaC2 und ECaC1), welche die Calciumaufnahme aus dem Darmtrakt einleiten. Im Mucosaepithel bindet Calcium an ein spezifisches Transportprotein (Calbindin), das ebenfalls unter dem Einfluss von Calcitriol steht und für den intrazellulären Transfer des Mineralstoffs verantwortlich ist. Über die basolaterale Membran schließlich gelangt Calcium in das Pfortaderblut. Auch dieser von Ca-ATPasen vermittelte Prozess steht offenbar unter der Kontrolle von Calcitriol.

Tab. 2: Mit einer unzureichenden Vitamin-D-Versorgung assoziierte Erkrankungen [zusammengestellt nach 1, 48]

Erkrankung	Plausibilität	Evidenz
Osteopathien	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Calcitriol ist für die Mineralisierung des Knochens und die Calciumhomöostase essenziell</li> <li>■ Calcitriol hat Einfluss auf die neuromuskuläre Koordination</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Metaanalysen zeigen eine signifikante Verminderung vertebraler Frakturen [32] und von Stürzen [3] durch Supplementierung.</li> </ul>
Myopathie (Skelettmuskulatur, Herzmuskel)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Calcitrioldefizit beeinträchtigt den intrazellulären Calciummetabolismus der Muskelzellen</li> <li>■ verminderte Aktinomyosingehalte der Myofibrillen bei rachitischen Tieren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Supplementierung normalisiert bei Patienten mit Myopathie die Muskelstärke [46].</li> <li>■ Verbesserung der Muskelfunktion bei Menschen mit niedrigem Ausgangsstatus ab 20 µg/d Vitamin-D-Gabe.</li> <li>■ Stauungsinsuffizienz, verbunden mit Herzmuskelschwäche, ist negativ mit dem Vitamin-D-Status assoziiert.</li> </ul>
Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ VDR werden auch von Monozyten, den Leukozyten mit der höchsten Phagozytosekapazität exprimiert.</li> <li>■ Calcitriol induziert die Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen, erhöht die Aktivität lysosomaler Enzyme in Makrophagen und verstärkt die Phagozytoserate.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Epidemiologische Hinweise auf eine Verbindung zwischen niedrigem Vitamin-D-Status und einem erhöhten Infektionsrisiko, insbesondere Infektionen des Respirationstraktes sowie Tuberkulose</li> </ul>
Entzündliche Erkrankungen und Autoimmunkrankheiten wie Rheumatoide Arthritis (RA), chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) und Multiple Sklerose (MS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Calcitriol hemmt die mRNA-Synthese der von Makrophagen freigesetzten Cytokine (IL-1, IL-6, IL-12, TNF-α) und vermindert die antigen-präsentierende Aktivität von Makrophagen gegenüber Lymphozyten durch Reduzierung der Expression von MHC-II-Molekülen auf der Zelloberfläche.</li> <li>■ Calcitriol kann die IL-2-Sekretion von Th1-Zellen unterdrücken.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ein erniedrigter Vitamin-D-Status ist bei RA-Patienten verbreitet.</li> <li>■ In Interventionsstudien konnte durch Gabe von 2 µg nicht jedoch von 1 µg 1α-Vitamin-D/d die Schmerzsymptomatik reduziert werden.</li> <li>■ CED-Patienten weisen häufig erniedrigte 25(OH)D-Konzentrationen auf.</li> <li>■ Geographische Unterschiede im Auftreten der Erkrankung und Ergebnisse aus Tiermodellen deuten auf einen Zusammenhang hin.</li> <li>■ Geographische Unterschiede beim Auftreten von MS legen auch hier einen Zusammenhang nahe.</li> <li>■ Reduktion von Krankheitsschüben bei MS-Patienten durch Supplementierung.</li> </ul>
Bluthochdruck	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Die Adenylatcyclase-Aktivität ist calcitriolabhängig. Eine verminderte Aktivität führt zur reduzierten Calcium-Wiederaufnahme ins sarkoplasmatische Retikulum und trägt so vermutlich zur intrazellulären Akkumulation freien Calciums bei. In der Folge können sich die vaskuläre Reaktivität und der Blutdruck erhöhen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Epidemiologische Studien belegen eine schwache inverse Assoziation des Vitamin-D-Status mit dem diastolischen Blutdruck.</li> <li>■ Einige klinische Studien zeigen bei Hypertonikern einen blutdrucksenkenden Effekt nach Gabe von 1α-Vitamin-D.</li> </ul>
Kardiovaskuläre Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Calcitriol unterdrückt die Sekretion von TNF-α und IL-6, Cytokinen, die das atherosklerotische Geschehen indirekt fördern.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Epidemiologische Befunde deuten auf eine inverse Beziehung zwischen den 25(OH)D-Konzentrationen im Serum und dem Auftreten von Myokardinfarkten</li> </ul>
Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Insulinsekretion ist calcitriolabhängig.</li> <li>■ Autoimmunprozesse spielen in der Pathogenese des Typ-1-Diabetes eine entscheidende Rolle, Vitamin D könnte aufgrund seiner immunmodulatorischen Wirkung Einfluss nehmen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vitamin-D-Supplemente in der Kindheit scheinen das Risiko für Typ-1-Diabetes zu reduzieren. Epidemiologische Daten zeigen eine höhere Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 bei dunkelhäutigen asiatischen Immigranten verglichen mit britischen Kaukasiern.</li> <li>■ Bei älteren Menschen war die Glucosetoleranz im Tertil mit den niedrigsten 25(OH)D-Konzentrationen am geringsten.</li> </ul>
Krebserkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vitamin D wirkt antiproliferativ und fördert die Zellreifung, es induziert Differenzierung und Apoptose. VDR finden sich auch in Brustdrüse, Prostata und Colon.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Epidemiologische Daten zeigen, dass eine vermehrte Sonnenlichtexposition mit einem verminderten Risiko für das Prostata-, Mamma- und Colocarzinom assoziiert ist.</li> </ul>
Psoriasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Calcitriol führt in vitro zur Wachstums hemmung und verstärkten Ausreifung menschlicher Keratinozyten.</li> <li>■ Calcitriol wirkt antiproliferativ, fördert die Differenzierung und besitzt immunregulatorische Eigenschaften.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Die topische Anwendung von Vitamin-D-Analoga ist ein etabliertes Therapiekonzept bei Psoriasis.</li> </ul>



zu niedrig bemessen ist. Danach sollen die Plasmaspiegel an 25(OH)D<sub>3</sub> mindestens 70 nmol/l betragen [20, 43, 48]. Um auch nur ansatzweise derartige Konzentrationen zu erreichen, sind vor allem in der sonnenarmen Jahreszeit Vitamin-D-Zufuhren notwendig, die weit über den bisherigen, bisweilen als „völlig inadäquat“ bezeichneten [43], geltenden Empfehlungen liegen. Entsprechend wird die Forderung erhoben, täglich mindestens 25 µg/d des Vitamins aufzunehmen [20]. Während diese Empfehlung noch nicht allgemeiner Konsens ist, vertritt auch die Osteoporosis Society of Canada die Meinung, dass Erwachsene zumindest 20 µg/d Vitamin D zur Prophylaxe zuführen sollten [8]. Ähnlich wie im Falle von Vitamin C (s. DAZ Nr. 45/2004, S. 50), wird auch am Beispiel des Vitamin D deutlich, dass sich Zufuhrempfehlungen verändern können. Der Grund hierfür liegt in der sich wandelnden Sichtweise und der Erkenntnis, dass höhere Dosierungen mitunter – aber keinesfalls immer – zusätzliche präventive Wirkungen besitzen, die früher keine Berücksichtigung fanden oder schlicht nicht bekannt waren. Vor dem Hintergrund der Diskussion um eine deutlich höhere Zufuhr an Vitamin D stellt sich die Frage, ob dies unter toxikologischen Aspekten uneingeschränkt empfohlen werden kann. Unumstritten ist, dass eine Zufuhr von bis zu 50 µg/d beim gesunden Erwachsenen als dauerhaft unbedenklich angesehen werden kann. Dieser Wert wurde vom europäischen Scientific Committee on Foods als oberes Limit einer tolerierbaren Aufnahme festgelegt [35]. Zusammenfassend lässt sich daher feststellen, dass gerade in den Wintermonaten vieles für eine Vitamin-D-Zufuhr von 25 µg/d spricht. Dies gilt insbesondere für ältere Menschen, die einerseits ohnehin vielfach zu wenig dem Sonnenlicht aus-

gesetzt sind und andererseits eine reduzierte körpereigene Synthese des Vitamins aufweisen [1].

### Vitamin B<sub>12</sub> – kein typisches Mangelvitamin

Neben Vitamin D gewinnt im Bereich der Geriatrie auch Vitamin B<sub>12</sub> an Bedeutung<sup>1</sup>. Unter dem Begriff Vitamin B<sub>12</sub> werden verschiedene Cobalamine zusammengefasst, die mit Ausnahme des synthetischen Cyanocobalamins mikrobiellen Ursprungs sind. Reichhaltige Nahrungsquellen für Vitamin B<sub>12</sub> sind Fleisch, insbesondere Innereien, Fisch und Muscheln, Milch- und Milchprodukte sowie Eier (Tab. 3). In pflanzlichen Lebensmitteln findet sich für gewöhnlich kein Vitamin B<sub>12</sub>, lediglich fermentierte Erzeugnisse wie z. B. Sauerkraut enthalten Spuren. Die physiologische Bedeutung von Vitamin B<sub>12</sub> beruht auf seiner Wirkung als Coenzym

bei zwei Reaktionen: In Form von Methylcobalamin ist Vitamin B<sub>12</sub> an der Methionin-Synthase-Reaktion beteiligt, die zur Remethylierung von Homocystein zu Methionin führt und eine enge Verknüpfung des Vitamins zum Folatstoffwechsel bedingt. Als Adenosylcobalamin spielt Vitamin B<sub>12</sub> eine Rolle bei der Umwandlung von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA, einem Metaboliten des Citratcyclus. Dieser Reaktionsweg ist wesentlich für den Abbau ungeradzahligter Fettsäuren sowie beim katabolen Stoffwechsel der verzweigt-kettigen Aminosäuren Valin und Isoleucin [38].

<sup>1</sup> Eine ausführliche Darstellung der Bedeutung von Vitamin B<sub>12</sub> im höheren Lebensalter findet sich in der Februarausgabe der MMP.

Tab. 3: Vitamin-B<sub>12</sub>-Gehalte ausgewählter Lebensmittel [22]

Lebensmittel	Vitamin-B <sub>12</sub> -Gehalt (µg/100 g)
<b>Hoher Gehalt</b>	
Rinderleber	65,0
Kalbsleber	60,0
<b>Mittlerer Gehalt</b>	
Kalbsnieren	25,0
Schweinenieren	15,0
Austern	14,6
Hering	11,0
Rindfleisch	5,0
<b>Niedriger Gehalt</b>	
Camembert (30% Fett i. Tr.)	3,1
Lachs	2,9
Emmentaler (45% Fett i. Tr.)	2,2
Speisequark (20% Fett i. Tr.)	0,8
Kuhmilch (3,5% Fett i. Tr.)	0,4

## Mögliche Ursachen für einen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel [17, 37]

### Alimentärer Mangel

- bei langjährigen strikten Vegetariern (Veganer)

### Malabsorption

- Perniziöse Anämie (atrophische Gastritis Typ A)
- Gastrektomie
- Atrophische Gastritis Typ B (verminderte Freisetzung von B<sub>12</sub> aus Nahrungsmitteln)
- Erkrankungen des Dünndarms, besonders des Ileums (Gluten-induzierte Enteropathie, Morbus Crohn und andere entzündliche Darmerkrankungen)
- Resektion des Ileums
- Pankreas-Erkrankungen
- Resorptionsstörung durch Medikamente
- Hereditäre Störungen der Vitamin-B<sub>12</sub>-Digestion und -Absorption (Enzymmangel; Mangel an IF)
- Pathologische Darmbesiedlung (Overgrowth-Syndrom)

### Medikamenten-induziert

- Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Primidon)
- Protonen-Pumpen-Inhibitoren (Omeprazol)
- H<sub>2</sub>-Rezeptoren-Blocker (Cimetidin, Ranitidin)
- Antidiabetikum Metformin
- Antibiotika (Chloramphenicol, Neomycin)
- Cholestyramin

### Hereditäre Störungen des intermediären Cobalaminstoffwechsels

- Transcobalamin-II-Mangel
- Adenosyltransaminase-Mangel
- Cobalamin-Reduktase-Mangel
- Methionin-Synthase-Mangel

### Erhöhter Bedarf

- Hyperthyreoidismus
- Wachstum
- Parasitismus (Fischbandwurm)

### Erhöhte Ausscheidung

- Mangelhafte Funktion von Vitamin-B<sub>12</sub>-Bindungsproteinen im Serum
- Leber- und Nierenerkrankungen

Der Cobalaminbedarf des Menschen ist äußerst gering. Bereits 1 µg/d reicht aus, um die Vitamin-B<sub>12</sub>-abhängigen Funktionen zu gewährleisten. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt unter Beachtung von Absorptionsverlusten und Sicherheitszuschlägen für Erwachsene eine Aufnahme von 3 µg/d [11], ein Wert, der in Deutschland mit der üblichen Mischkost um mehr als das Doppelte überschritten wird [10]. Entsprechend sind Mangelerscheinungen selten zu finden und beruhen im Allgemeinen nicht auf einer unzureichenden Aufnahme des Vitamins mit der Nahrung (s. Kasten „Mögliche Ursachen für einen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel“). Ein Grund hierfür ist auch die Tatsache, dass der Mensch umfangreiche Leberspeicher für Vitamin B<sub>12</sub> besitzt. Diese reichen aus, um auch bei fehlender Aufnahme die Versorgung für drei bis fünf Jahre sicherzustellen. Lediglich Veganer, also Personen, die sich rein pflanzlich ernäh-

ren, sind überaus häufig von einem Mangel betroffen [44]. Typische Symptome einer unzureichenden Cobalaminversorgung zeigen sich bei der Erythropoese (makrozytäre hyperchrome Anämie) sowie am Nervensystem (funikuläre Myelose).

## Vitamin B<sub>12</sub> und neuropsychiatrische Symptome

Auch beim Vitamin B<sub>12</sub> existieren Hinweise, dass das Vitamin nicht nur im Hinblick auf die Vermeidung der oben beschriebenen klassischen Mangelerscheinungen von Bedeutung ist. Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass auch Beziehungen zu neurodegenerativen Erkrankungen bestehen, insbesondere zur Alzheimer-Demenz. Die Erkrankung macht rund 60 Prozent aller Demenzfälle aus und tritt vielfach bereits im fünften bis sechsten Lebensjahrzehnt auf. Sie führt zu einem unaufhaltsam fortschreitenden Nervengewebsuntergang der Großhirnrinde mit plaqueartigen Amyloid-Ablagerungen. Auffallend ist, dass Alzheimer-Patienten häufig einen unzureichenden Vitamin-B<sub>12</sub>-Status aufweisen. Möglicherweise bewirkt dies eine Störung im Methylstoffwechsel der Nervenzelle, was u. a. den Neurotransmitterstoffwechsel negativ beeinflusst [30, 33]. Auch weitere neuropsychiatrische Symptome, die vorwiegend im Alter auftreten (Konzentrationsstörungen, depressive Stimmungslage), könnten hiermit in Verbindung stehen [21]. Vermutlich spielt Vitamin B<sub>12</sub> nicht nur eine Rolle beim Morbus Alzheimer, sondern auch bei der vaskulären Demenz. Diese liegt in etwa 20 Prozent der Demenzfälle vor und wird durch eine Atherosklerose der Hirngefäße hervorgerufen. Hierdurch kommt es zum Sauerstoffmangel und zu einer Unterversorgung einzelner Gehirnareale. Eine denkbare Ursache für ein höheres Demenzrisiko bei schlechter Vitamin-B<sub>12</sub>-Versorgung könnte in einem Anstieg des Homocysteinspiegels liegen. Vitamin B<sub>12</sub> ist neben Folsäure der wichtigste Faktor, um den Homocysteinwert des Blutes zu senken und damit das Risiko atherosklerotischer Erkrankungen zu vermindern (siehe DAZ Nr. 49/2004, S. 65f). Große Interventionsstudien, die den Einfluss einer Verabreichung von Cobalamin auf neurokognitive Störungen untersuchen, fehlen bis heute. Da der Vitamin-B<sub>12</sub>-Stoffwechsel eng mit dem der Folsäure vergesellschaftet und ein Defizit jeweils zu erhöhten Homocysteinkonzentrationen führt, erweist es sich als schwierig, den Einfluss der beiden Vitamine voneinander abzugrenzen. Klinische Interventionsstudien zur kombinierten Therapie mit Folsäure und Vitamin B<sub>12</sub> lieferten widersprüchliche Ergebnisse.

## Die Serie im Überblick

Von unserer Serie „Qualifizierte Ernährungsberatung in der Apotheke“ sind bisher erschienen:

- Teil 1: Von den Grundlagen zur Anwendung (DAZ Nr. 45/2004, S. 43f)
- Teil 2: Vitamine in der Prävention (DAZ Nr. 49/2004, S. 65f)

So zeigte sich in einigen Untersuchungen eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach Verabreichung von Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure, während in anderen Studien keine positiven Ergebnisse zu erzielen waren. Vermutlich spielt für den Erfolg der Therapie insbesondere die frühzeitige Intervention eine Rolle [39].

### Vitamin-B<sub>12</sub>-Supplemente für Senioren

Die Versorgung mit Vitamin B<sub>12</sub> im Alter gewinnt auch unabhängig von den oben genannten Effekten an Bedeutung. Wie dargestellt, ist die Aufnahme über die Nahrung weitgehend gesichert. Allerdings ist dies bei Senioren nicht gleichbedeutend damit, dass auch eine ausreichende Versorgung gegeben ist. So führt die im höheren Lebensalter häufig auftretende chronisch-atrophische Gastritis zu einer verminderten Sekretion von Magensalzsäure und Pepsinogen, die für eine Verwertung des Vitamins aus der Nahrung notwendig sind. Dies erklärt, warum auch bei einer rechnerisch als ausreichend geltenden Vitamin-B<sub>12</sub>-Zufuhr mit der Nahrung Mangelerscheinungen bei Senioren zu beobachten sind. Aktuelle Untersuchungen zufolge sind bis zu 43% der Personen über 60 Jahre von einem subklinischen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel betroffen. Um dieses Defizit auszugleichen, empfehlen verschiedene Institutionen bei älteren Menschen eine generelle Vitamin-B<sub>12</sub>-Supplementierung. Da das Vitamin hierbei in kristalliner Form vorliegt und nicht aus der Lebensmittelmatrix freigesetzt werden muss, ist es auch von Patienten mit chronisch-atrophischer Gastritis verwertbar. Es ist daher in Betracht zu ziehen, Menschen ab dem 60. Lebensjahr grundsätzlich die Einnahme von Vitamin B<sub>12</sub> (> 50 µg/d) zu empfehlen [39, 45]. Bei fortgeschrittenen Formen der atrophischen Gastritis bzw. beim Vorliegen einer perniziösen Anämie sind deutlich höhere, therapeutische Dosen bis zu 1000 µg/d erforderlich. ←

#### Korrespondenzautor:

Prof. Dr. Andreas Hahn  
Universität Hannover, Institut für Lebensmittelwissenschaft  
Abteilung für Ernährungsphysiologie und Humanernährung  
Wunstorfer Str. 14, 30453 Hannover  
Tel: (05 11) 7 62-50 93, Fax: (05 11) 7 62-57 29  
E-Mail: andreas.hahn@lw.uni-hannover.de

#### Literatur

- [1] Allain, T.J., Dhese, J.: Hypovitaminosis D in older adults. *Gerontology* 49, 273-278 (2003).
- [2] Banerjee P, Chatterjee M: Antiproliferative role of vitamin D and its analogs – a brief overview. *Mol. Cell. Biochem.* 253, 247 – 54 (2003)
- [3] Bischoff-Ferrari, H.A., Dawson-Hughes, B., Willett, W.C., Stachelin, H.B., Bazemore, M.G., Zee, R.Y., Wong, J.B.: Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 291, 1999 – 2006 (2004).
- [4] Blutt, S.E., Weigel, N.L.: Vitamin D and prostate cancer. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 221, 89 – 98 (1999).
- [5] Bostick, R.M., Potter, J.D., Sellers, T.A., McKenzie, D.R., Kushi, L.H., Folsom, A.R.: Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to incidence of colon cancer among older women. The Iowa Women's Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 137, 1302 – 1317 (1993).
- [6] Boucher, B.J.: Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome 'X'? *Br. J. Nutr.* 79, 315 – 327 (1998).

- [7] Bouillon R, Van Cromphaut S, Carmeliet G: Intestinal calcium absorption: Molecular vitamin D mediated mechanisms. *J Cell Biochem* 88:332 – 9 (2003)
- [8] Brown, J.P., Josse, R.G.: Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ.* 167, 1 – 34 (2002).
- [9] DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.): Ernährungsbericht 1996. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Frankfurt a. M. (1996).
- [10] DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung) (Hrsg.): Ernährungsbericht 2000. Frankfurt a. M. (2000)
- [11] DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung) (Hrsg.): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. DGE und Umschau Verlag, Frankfurt a. M. (2000)
- [12] Garland, C.F., Garland, F.C., Gorham, E.D.: Can colon cancer incidence and death rates be reduced with calcium and vitamin D? *Am. J. Clin. Nutr.* 54, 193S – 201S (1991).
- [13] Goldberg, P., Fleming, M.C., Picard, E.H.: Multiple sclerosis decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Med. Hypotheses.* 21, 193 – 200 (1986).
- [14] Guyton, K.Z., Kensler, T.W., Posner, G.H.: Cancer chemoprevention using natural vitamin D and synthetic analogs. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41, 421 – 442 (2001).
- [15] Hathcock, J.N., Troendle, G.J.: Oral cobalamin for treatment of pernicious anemia? *JAMA.* 265, 96 – 97 (1991).
- [16] Hayes, C.E., Cantorna, M.T., DeLuca, H.F.: Vitamin D and multiple sclerosis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 216, 21 – 27 (1997).
- [17] Herbert, V.: Vitamin B12. In Ziegler EE, Filer IF (eds) *Present Knowledge in Nutrition.* International Life Science Institute Press, Washington DC, 7th Edition, pp 191 – 205 (1996).
- [18] Holick, M.F., McCollum.: Award Lecture, Vitamin D: New horizons for the 21st century. *Am. J. of Clin. Nutr.* 60, 619 – 630 (1994).
- [19] Holick, M.F.: Vitamin D: A millenium perspective. *J. Cell. Biochem.* 88, 296 – 307 (2003).
- [20] Holick, M.F.: Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 79, 362 – 371 (2004).
- [21] Hutto, B.R.: Folate and cobalamin in psychiatric illness. *Compr. Psychiatry.* 38, 305 – 314 (1997).
- [22] Leitzmann, C., Müller, C., Michel, P., Brehme, U., Hahn, A., Laube, H.: Ernährung in Prävention und Therapie. Hippokrates, Stuttgart (2003).
- [23] MacDonald, P.N., Baudino, T.A., Tokumaru, H., Dowd, D.R., Zhang C: Vitamin D receptor and nuclear receptor coactivators: crucial interactions in vitamin D-mediated transcription. *Steroids* 66, 171 – 176 (2001).
- [24] Martin, D.C., Francis, J., Protetch, J., Huff, F.J.: Time dependency of cognitive recovery with cobalamin replacement: report of a pilot study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 40, 168 – 172 (1992).
- [25] Martinez, M.E., Giovannucci, E.L., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Hunter, D.J., Speizer, F.E., Wing, A., Willett, W.C.: Calcium, vitamin D, and the occurrence of colorectal cancer among women. *J. Natl. Cancer. Inst.* 88, 1375 – 1382 (1996).
- [26] Mathieu C, van Etten E, Decallonne B, Guilletti A, Gysemans C, Bouillon R, Overbergh L. Vitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D3 as modulators in the immune system. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 89-90(1-5):449 – 52 (2004)
- [27] Munger, K.L., Zhang, S.M., O'Reilly, E., Hernan, M.A., Olek, M.J., Willett, W.C., Ascherio, A.: Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology.* 62, 60 – 65 (2004).
- [28] Nemere, I., Farach-Carson, M.C.: Membrane receptors for steroid hormones: a case for specific cell surface binding sites for vitamin D metabolites and estrogens. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 248, 443 – 449 (1998).
- [29] Newmark, H.L., Heaney, R.P., Lachance, P.A.: Should calcium and vitamin D be added to the current enrichment program for cereal-grain products? *Am. J. Clin. Nutr.* 80, 264 – 270 (2004).
- [30] Nourhashemi, F. Gillette-Guyonnet, S., Andrieu, S., Ghisolfi, A., Ousset, P.J., Grandjean, H., Grand, A., Pous, J., Vellas, B., Albaredo, J.L. et al.: Alzheimer disease: protective factors. *Am. J. Clin. Nutr.* 71, 643S - 649S (2000).
- [31] Nyholm, E., Turpin, P., Swain, D., Cunningham, B., Daly, S., Nightingale, P., Fegan, C.: Oral vitamin B12 can change our practice. *Postgrad. Med. J.* 79, 218 – 220 (2003).
- [32] Papadimitropoulos, E., Wells, G., Shea, B., Gillespie, W., Weaver, B., Zytaruk, N., Cranney, A., Adachi, J., Tugwell, P., Josse, R., Greenwood, C., Guyatt, G., Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group:

- Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr. Rev.* 23, 560 – 569 (2002).
- [33] Reynish, W., Andrieu, S., Nourhashemi, F., Vellas, B.: Nutritional factors and Alzheimer's disease. *J. Gerontol. A. Bio. Med. Sci.* 56, M675-M680 (2001).
- [34] Russell, R.M., Rasmussen, H., Lichtenstein, A.H.: Modified food guide pyramid for people over seventy years of age. *J. Nutr.* 129, 751 – 753 (1999).
- [35] SCF (Scientific Committee on Food): Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of vitamin D. Document SCF/CS/NUT/UPPLEV/38 Final. Brussels 16.12.2002. [www.europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80\\_en.html](http://www.europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80_en.html)
- [36] Schwartz, G.G.: Multiple sclerosis and prostate cancer: what do their similar geographies suggest? *Neuroepidemiol.* 11, 244 – 254 (1992).
- [37] Snow, C.F.: Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch. Intern. Med.* 159, 1289 – 1298 (1999).
- [38] Stabler, S.P.: Vitamin-12. In: Bowman BA, Russell RM (eds) *Present Knowledge in Nutrition*. Eight Edition, ILSI Press, Washington DC, pp. 230 – 240 (2001).
- [39] Ströhle, A., Wolters, M., Hahn, A.: Vitamin-B12-Mangel im höheren Lebensalter – Pathogenetische Aspekte eines weitverbreiteten Problems. *Ernährungs-Umschau*. 51, 90 – 96, (2004).
- [40] Thomas, M.K., Demay, M.B.: Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 29, 611 – 627 (2000).
- [44] Tuohimaa, P., Lyakhovich, A., Aksenov, N., Pennanen, P., Syyvala, H., Lou, Y.R., Ahonen, M., Hasan, T., Pasanen, P., Blauer, M., Manninen, T., Miettinen, S., Vilja, P., Ylikomi, T.: Vitamin D and prostate cancer. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 76, 125 – 134 (2001).
- [42] VanAmerongen, B.M., Dijkstra, C.D., Lips, P., Polman, C.H.: Multiple sclerosis and vitamin D: an update. *Eur. J. Clin. Nutr.* 4, 1 – 15 (2004).
- [43] Vieth, R.: Why the optimal requirement for Vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 89 – 90, 575 – 579 (2004).
- [44] Waldmann, A., Koschizke, J.W., Leitzmann, C., Hahn, A.: Homocysteine and cobalamin status in German vegans. *Publ. Health. Nutr.* 7, 467 – 472 (2003).
- [45] Wolters, M., Ströhle, A., Hahn, A.: Cobalamin: a critical vitamin in the elderly. *Prev. Med.* 39, 1256 – 1266 (2004).
- [46] Ziambaras, K., Dagogo-Jack, S.: Reversible muscle weakness in patients with vitamin D deficiency. *West. J. Med.* 167, 435 – 439 (1997).
- [47] Zittermann, A., Schleithoff, S.S., Tenderich, G., Berthold, H.K., Korfer, R., Stehle, P.: Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J. Am. Coll. Cardiol.* 41, 105 – 112 (2003).
- [48] Zittermann, A.: Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br. J. Nutr.* 89, 552 – 572 (2003).