

B-Vitamine für die Prävention von Schlaganfällen

B-Vitamin-Ergänzungen könnten ein wichtiger Faktor bei der Schlaganfall-Prävention sein, doch sie wurden bisher nicht genügend untersucht. Eine neue Übersicht und Meta-Analysen zeigen, dass Folsäure zusammen mit den Vitaminen B12 und B6 zur Prävention von Schlaganfällen beitragen könnten.

Der Schlaganfall ist nach wie vor die zweithäufigste Todesursache weltweit, wobei die Krankheitslast vor allem in den einkommensschwachen Ländern zunimmt. Ergänzungen von Mikronährstoffen könnten eine kostengünstige, wirksame Strategie zur Prävention sein. Nach von der „American Heart Association/American Stroke Association“ herausgegebenen Leitlinien für die Primärprävention des Schlaganfalls können drei Vitamine des B-Komplexes, Folsäure, Vitamin B12 und B6, zur Prävention des ischämischen Schlaganfalls bei Homocysteinämie in Betracht gezogen werden. Bisher wurden dazu einige große klinische Studien durchgeführt, doch die Ergebnisse sind nicht einheitlich. Einige Meta-Analysen zeigten sogar, dass Folsäure mit der Ergänzung von Vitamin B12 und/oder Vitamin B6 zur Schlaganfall-Prävention weniger wirksam war als Folsäure allein. Eine Gruppe chinesischer Forscher vermutet, dass die Gründe für solche Widersprüche komplex sind und z. B. auf Unterschiede in nationalen und regionalen Ernährungs-Strategien, der Bevölkerungs-Demografie und im Studiendesign zurückgeführt werden können. Es deutet vieles darauf hin, dass die Dosierung von B-Vitamin-Ergänzungen ein wesentlicher Faktor bei der Schlaganfall-Prävention sein kann, der bisher nicht ausreichend untersucht wurde. Die Studien-Schwerpunkte lagen zum Teil auf der Ergänzung eines einzelnen B-Vitamins, außerdem wurden Dosierungs-Bereiche der Kombination von Folsäure, B12 und B6, die das Schlaganfall-Risiko minimieren, nicht ausreichend berücksichtigt. Um diese Forschungslücken zu schließen, führten die Forscher eine Meta-Analyse durch, um klinische Studien zur Schlaganfall-Prävention mit Ergänzungen der drei B-Vitamine neu zu bewerten und optimale Dosierungsbereiche zu ermitteln.

Nach einer Recherche in den einschlägigen Datenbanken wurden 14 Studien (randomisiert, kontrolliert) zu Folsäure in Kombination mit Vitamin B12 und Vitamin B6 zur Schlaganfall-Prävention in die Auswertung einbezogen, darunter die neuesten Studien und die bisher größte Stichprobe. Insgesamt waren daran 76.664 Personen mit 2.720 Schlaganfällen beteiligt, hauptsächlich aus Nordamerika, Europa (einschließlich Deutschland) und Asien. Die Analyse ergab, dass die gleichzeitige Ergänzung aller drei B-Vitamine das Risiko für Schlaganfälle in der Bevölkerung aus Ländern und Gebieten mit nicht oder nur teilweise angereichertem Getreide signifikant um

34 % bzw. 11 % reduzierte. Eine weitere Analyse zeigt, dass eine Dosierung von Folsäure mit $\leq 0,8$ mg/d und Vitamin B12 mit $\leq 0,4$ mg/d in diesen Gebieten die beste Schlaganfall-Prävention ((35 %) bot. In Studien aus Gebieten mit Getreide-Anreicherung wurden keine ähnlichen Ergebnisse gefunden. Die Folsäure-Anreicherung könnte der wichtigste Faktor sein, um die Wirksamkeit der kombinierten B-Vitamin-Ergänzung zur Schlaganfall-Prävention zu beeinflussen. Die Getreide-Anreicherung kann zwar zur höheren Grundzufuhr von Folsäure in der Bevölkerung führen, doch ohne die ausreichende Versorgung mit Vitamin B12 und B6 wird das therapeutische Potenzial eingeschränkt. Letztere sind wesentliche Coenzyme für den Homocystein-Stoffwechsel: In Nicht-Hepatozyten ist die Homocystein-Remethylierung von der B12-Aktivität abhängig, während in Hepatozyten das B6-abhängige Enzym Cystathionin- β -Synthase den Homocystein-senkenden Transsulfurierungs-Weg dominiert. Dies erklärt, warum in den meisten früheren Studien eine Behandlungs-Strategie mit Folsäure in Kombination mit Vitamin B12 oder B6 angewandt wurde, um eine bessere Senkung von Homocystein zu erreichen. Es gibt weitere Hinweise, dass der Zusammenhang zwischen Homocystein und ischämischen Schlaganfällen möglicherweise stärker ausgeprägt ist. Das könnte erklären, warum in einigen Studien ein signifikant verringertes Risiko für den ischämischen Schlaganfall, nicht aber für den hämorrhagischen Schlaganfall festgestellt wurde. Der primäre Endpunkt war in elf der nun ausgewerteten Studien auf alle Schlaganfälle festgelegt. Zukünftige Studien müssten möglicherweise zwischen verschiedenen Arten des Schlaganfalls differenzieren, um Wirkungen der B-Vitamin-Ergänzungen spezifischer zu prüfen.

Die Forscher ziehen das Fazit: Dies ist die erste Meta-Analyse, in der Wirkungen der gleichzeitigen Ergänzung von Folsäure, Vitamin B12 und B6 auf das Schlaganfall-Risiko untersucht wurden. Auf der Grundlage neuerer Ergebnisse bestätigte sich die Durchführbarkeit einer Ergänzung von Folsäure in Kombination mit den Vitaminen B12 und B6 zur Schlaganfall-Prävention. Das gilt besonders in Bevölkerungsgruppen, die aus nicht oder nur teilweise mit Getreide angereicherten Gebieten stammen. Darüber hinaus zeigten niedrigere Dosierungen von Folsäure in Kombination mit niedrigeren Dosen von Vitamin B12 ein überraschend geringes Risiko. Kombinierte Dosierungen,

die 0,8 mg/d für Folsäure und 0,4 mg/d für Vitamin B12 nicht überschreiten, könnten für die Bevölkerung in diesen Gebieten wirksamer sein. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass die geeignete Dosierung und Form der Ergänzung im Zusammenhang mit dem Ernährungs-Status berücksichtigt werden muss, um eine optimale Schlaganfall-Prävention zu erreichen.

In einem Editorial zu dieser Studie gehen die Autoren u. a. auf den bisher noch nicht vollständig geklärten Mechanismus für die präventive Wirkung von B-Vitaminen auf den Schlaganfall ein. Die Folsäure-Ergänzung verbessert mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren, darunter die Senkung des systolischen Blutdrucks (-2,74 mmHg), des diastolischen Blutdrucks (-1,56 mmHg), des Gesamt-Cholesterins (-0,17 mmol/L), LDL (-0,33 mmol/L), Triglyzeride (-0,79 mmol/L), Nüchternblut-Insulin (-25,73 pmol/L) und das gesamte Schlaganfall-Risiko (RR 0,84). Folat und Vitamin B12 sind Cofaktoren für die Remethylierung von Homocystein zu Methionin. Vitamin B6 wird in einem anderen enzymatischen Weg benötigt, der Homocystein zu Cystein und Alpha-Aminobutyrat metabolisiert. Neben der das Homocystein senkenden Wirkung sind vermutlich weitere, unabhängige Mechanismen am Werk. Darüber hinaus sollten die anderen B-Vitamine, wie B2, B1 und Pantothersäure, deren funktionelle Rolle bei der Regulierung des neurovaskulären Systems (z. B. Vasodilatation und Redox-Gleichgewicht) nicht vernachlässigt werden.

Das gilt besonders in Anbetracht der zahlreichen interaktiven Effekte in der Nutzen-Risiko-Bilanz von Ergänzungen. Diese neue Meta-Analyse liefert wertvolle Erkenntnisse, um einige Unsicherheiten und Inkonsistenzen der bisherigen Studien auszugleichen und das Design neuer Untersuchungen zur Wirksamkeit von B-Vitamin-Ergänzungen in der Schlaganfall-Prävention anzuleiten. Künftige Studien mit angemessener kultureller Anpassung, die personalisierte Strategien und Genomik (z. B. Folsäure-/Vitamin B6-/Vitamin B12-Basis-Konzentrationen und MTHFR C677T-Polymorphismus) einbeziehen, wären gerechtfertigt, um das mechanistische Verständnis und die vaskulären Ergebnisse zu verbessern.

Unsere Anmerkung: In Deutschland senkte die „Deutsche Gesellschaft für Ernährung“ (DGE e.V.) 2014 die empfohlene tägliche Folat-Aufnahme von 400 µ auf 300 µ für Jugendliche ab 13 Jahren und Erwachsene bis ins hohe Alter. Diese Änderung basierte auf einer nun ausgeschlossenen Studie mit höheren Folat-Zufuhren, da andere Studien eine gute Versorgung mit geringeren Aufnahmen erzielt hatten. Mehraufnahmen werden für Schwangere und Stillende mit 550 µ bzw. 450 µ Folat täglich empfohlen. Festgestellt wird außerdem: Die tägliche Zufuhr von 300 µ Folat-Äquivalenten (1 µ Nahrungs-Folat bzw. 0,5 µ synthetischer Folsäure) wird in Deutschland von einem großen Teil der Erwachsenen nicht erreicht. In der Nationalen Verzehrsstudie (NVS II, 2021) lag die mittlere Folat-Zufuhr der Männer bei 207 µ und der Frauen bei 184 µ täglich, was laut DGE zumindest das Risiko für eine wahrscheinliche Unterversorgung erhöht. Verschiedene Lebensmittel sind hierzulande auf freiwilliger Basis mit Folsäure angereichert, darunter u. a. Frühstücks-Cerealien, Fertigsuppen und Speisesalz, die jedoch nicht alle Menschen gleichermaßen in die Ernährung einbeziehen. Eine gesetzlich vorgeschriebene Folsäure-Anreicherung, z. B. für Grundnahrungsmittel wie Mehl oder Brot, konnte sich bisher nicht durchsetzen, weil möglicherweise schädlich wirkende Überschreitungen (UL 1.000 µ Folsäure) befürchtet werden. Gute Folat-Mengen sind mit frischem Gemüse, Obst, Salaten und Vollkornprodukten zu erreichen. Bei Bedarf sollte Folsäure ergänzt werden.

Quellen:

Nan Zhang et al., *Dosage exploration of combined B-vitamin supplementation in stroke prevention: a meta-analysis and systematic review*. In: *The American Journal of Clinical Nutrition*, online 1.3.2024, doi: 10.1016/j.ajcnut.2023.12.021.

Simin Liu und Peng An (Editorial), *Untangling the uncertainty in B vitamins for stroke prevention: folic acid fortification, dosage, and their interaction?* In: *The American Journal of Clinical Nutrition*, online 1.2.2024, doi: 10.1016/j.ajcnut.2024.01.005.

Vitaminmangel ist ein Risikofaktor für Mundkrebs

Ernährungsmängel und Hypovitaminosen gehören zu den Risikofaktoren für Mundkrebs. Das gilt vor allem für die B-Vitamine sowie die Vitamine C und D. In einem Review und Meta-Analysen zeigten sich vor allem die Wirkungen von Vitamin D.

Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurden 2020 knapp 378.000 neue Fälle von Mund- und Lippenkarzinomen diagnostiziert, sie stehen an 16. Stelle der weltweit häufigsten Krebsarten. Trotz Fortschritten in der Präzisionsdiagnostik und wirksameren therapeutischen Strategien ist die Prognose bei diesen Karzinomen weiterhin schlecht. Etwa 50 % der Betroffenen sterben innerhalb von fünf Jahren, die übrigen 50 % leiden unter ästhetischen und funktionellen Beeinträchtigungen, die ihre Lebensqualität erheblich belasten. Zu den wichtigsten Risikofaktoren gehören u. a. das männliche Geschlecht, Rauchen, Alkoholkonsum, potenziell bösartige Erkrankungen, Immun-

schwächen sowie Hypovitaminosen und Ernährungsmängel (Unter-, Über- bzw. Mangelernährung). Die WHO sieht eine Unter- oder Mangelernährung als die größte globale Bedrohung der Gesundheit an. Sie hängt primär mit der Verfügbarkeit und Aufnahme von Nahrungsmitteln zusammen und ist sekundär auf bestimmte physiologische (z. B. Schwangerschaft, Stillzeit, Fieber) und pathologische Bedingungen zurückzuführen, die die Verdauung und Aufnahme von Nährstoffen beeinträchtigen. Anomalien im Protein-Gehalt (Magergewebe) und der Energie (hauptsächlich Fette) im Körper sowie Diskrepanzen zwischen Angebot und Nachfrage von Proteinen und/oder

Energie sind wichtige Merkmale verschiedener Formen der Unterernährung. Zum Spektrum gehören weiter spezifische Defizite an Nährstoffen mit verschiedenen Kombinationen von Mikronährstoffen (Vitamine, Mineralien, Spurenelemente etc.) oder dem Ungleichgewicht zwischen Nährstoffen (z. B. Fette, Kohlenhydrate, Proteine), die sich alle negativ und funktionell auf den Körper auswirken können. Eine weitere Klassifizierung bezieht sich auf die Art der Nährstoffe, an denen ein Mangel besteht. Je nach unzureichender Aufnahme eines oder mehrerer Faktoren wie Kalorien, Proteine, Vitamine oder Mineralien kann man von einer Protein-Energie-, Salz- oder Vitamin-Mangelernährung sprechen. Partielle Vitaminmängel werden als Hypovitaminosen, vollständige Mängel als Avitaminosen bezeichnet.

Die Mangelernährung wird häufig als Risikofaktor für das Auftreten von Mundkrebs genannt. In diesem Zusammenhang scheint die Hypovitaminose die Krebsinzidenz (einschließlich Plattenepithelkarzinom der Mundschleimhaut) zu erhöhen. Studien zeigten, dass sich ein Mangel an Vitaminen und anderer Nährstoffe negativ auf das Immunsystem und die DNA-Reparatur-Mechanismen auswirken kann, wodurch die Zellen für karzinöse Umwandlungen anfälliger werden. Eine ausgewogene Ernährung mit der ausreichenden Zufuhr von Vitaminen (und anderer Mikronährstoffe) trägt dazu bei, der Entstehung von Krankheiten, einschließlich Krebs, vorzubeugen und das Risiko von Krebserkrankungen zu verringern. Eine Gruppe italienischer Forscher untersuchte in einem systematischen Review und in Meta-Analysen, ob eine Unterernährung, die zu einem Mangel an Mikronährstoffen führt, als Risikofaktor für die Krebsentstehung im Kopf- und Halsbereich angesehen werden sollte und die Häufigkeit von Mundkrebs erhöhen kann. Nach einer umfassenden Recherche konnten sie 61 relevante Artikel und sieben Studien einbeziehen, die quantitativ bewertet wurden. Die systematische Übersicht zeigte, wie sich verschiedene Formen des Vitaminmangels, die zur Hypovitaminose führen, auf das Risiko der Entstehung von Mundkrebs auswirken können. Die Daten deuten auf unterschiedliche Zusammenhänge zwischen Hypovitaminosen (B-Vitamine, C, D) und dem Risiko für Mundhöhlenkrebs hin.

Die Meta-Analysen konzentrierten sich auf die Beziehung zwischen der Vitaminmangel-Ernährung und dem erhöhten Risiko für Plattenepithelkarzinome der Mundschleimhaut. In die Meta-Analyse zur Hypovitaminose B wurden drei Studien mit rund 90.000 Patienten eingeschlossen, es zeigte sich ein Odds Ratio (Quotenverhältnis) von 2,22. Die Meta-Analyse zur Korrelation von Vitamin C bezog eine Studie mit knapp 900 Patienten ein, das Odds Ratio betrug 1,06. In den Studien, die sich mit dem Mangel an B-Vitaminen und Vitamin C befassten, wurde kein Grenzwert für die Plasma-Konzentration festgelegt, unterhalb dessen ein Patient als gefährdet für die Entwicklung neoplastischer Erkrankungen angesehen werden könnte. Die Meta-Analysen zu den B-Vitaminen und Vitamin C beruhten auf Ergebnissen zurückliegender Befragungen bzw. Artikel (1992 bis 2010). Dies könnte der Grund dafür sein, dass sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Mangel an diesen Vitaminen und dem oralen Krebsrisiko zeigte, sondern eher ein Zusam-

menhang mit systemischen Bedingungen für ein erhöhtes allgemeines Krebsrisiko. Die Meta-Analyse zum Mangel an Vitamin D und dem Auftreten von Mundkrebs schloss drei Studien mit rund 12.000 Patienten ein, das Odds Ratio lag bei -2,58. Diese Studien wurden als qualitativ hochwertig eingestuft, da die Analyse der Vitamin-D-Werte anhand der Patienten-Blutproben durchgeführt wurde. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Mangel und einem erhöhten Krebsrisiko. Der Zusammenhang zwischen einem Vitaminmangel und Plattenepithel-Karzinomen der Mundhöhle findet in der Wissenschaft ein wachsendes Interesse. In einer Reihe von Studien wurde ein Zusammenhang zwischen niedrigen Vitaminspiegeln, besonders von Vitamin D, und einem erhöhten Mundkrebs-Risiko festgestellt. Dies könnte auf die Rolle von Vitamin D bei der Regulierung des Immunsystems und der Verhinderung von Entzündungen zurückzuführen sein, die Schlüsselfaktoren bei der oralen Karzinogenese sind. Weitere Forschungen sind nötig, um diesen Zusammenhang weiter zu klären. Diese ersten Studien deuten jedoch darauf hin, dass angemessene Vitamin-Aufnahmen eine wichtige Rolle bei der Prävention von Plattenepithel-Karzinomen der Mundhöhle spielen könnten. Weitere Mikronährstoffe könnten mit dem Risiko der oralen Karzinogenese in Verbindung gebracht werden. Dazu gehört z. B. Vitamin A, das für das normale Zellwachstum und die Zelldifferenzierung unerlässlich ist. Labordaten wiesen die starke antiproliferative und differenzierungsfördernde Wirkung von Vitamin A und seiner synthetischen Analoga (Retinoide) nach. Sie könnten eine prophylaktische und therapeutische Rolle bei Krebserkrankungen epithelialen Ursprungs spielen. Darüber hinaus zeigten einige Studien, dass Vitamin A und seine Derivate zu prophylaktischen und therapeutischen Zwecken bei Präkanzerosen eingesetzt werden können.

Die Forscher ziehen das Fazit: Die Ergebnisse dieser systematischen Übersicht und der Meta-Analysen deuten darauf hin, dass eine Vitamin-Mangelernährung, besonders der Mangel an Vitamin D, ein Risikofaktor für die Entstehung von Mundkrebs ist. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, sich auf Patienten mit Hypovitaminosen zu konzentrieren, um Mangel-situationen zu erkennen und das Auftreten neoplastischer Erkrankungen zu verhindern. Die Ergebnisse unterstreichen das Potenzial für Primärpräventions-Screenings in der Bevölkerung, um solche Ernährungs-Defizite zu identifizieren. Dies könnte Personen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Plattenepithel-Karzinomen der Mundschleimhaut besser unterstützen und ermöglicht es, geeignete Vitamine zu ergänzen, um das Neoplasma-Risiko zu senken. Diese Zusammenhänge sollten in weiteren Studien erforscht werden. Dabei wäre weiter zu klären, ob auch andere Zustände der Unterernährung als Risikofaktoren für das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle in Frage kommen.

Quelle

Romeo Patini et al., *Malnutrition as a Risk Factor in the Development of Oral Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis*. In: *Nutrients*, online 26.1.2024, doi: 10.3390/nu16030360.

... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene gut verträgliche umfassende Kombinationsprodukte zur Ergänzung des Mikronährstoffstatus, sowie Monoprodukte zur gezielten Gabe an (z.B. Methyl-Guard mit den aktiven B-Vitaminen Folsäure, B12 und B6, Vitamin D-1000, Ultimate-E mit natürlichem Vitamin E, Vitamin C with Flavonoids, Pro-Resolving Mediators mit EPA/DHA, Amino Complex Lemon, EnteroMend als Darmformel u.a. mit Glutamin, Curcumin, Präbiotika, kurzkettige Fettsäuren, Poly-Resveratrol mit antioxidativen Pflanzenextrakten u.a. von Thorne Research).