

Knochenrelevante Mikronährstoffe

UWE GRÖBER



Neben Vitamin D₃ und Kalzium gibt es eine Reihe oft weniger beachteter Mikronährstoffe, die für die Knochengesundheit und damit auch in der Prävention und Therapie der Osteoporose eine Rolle spielen. Darunter sind vor allem die Mineralstoffe Magnesium, Kalium und Zink, die Vitamine Folsäure, B₁₂ und K wie auch die essenziellen langkettigen, mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren zu nennen.

Magnesium und Knochen

In beinahe allen Fachgebieten der Medizin ist das Interesse an Magnesium in den letzten Jahren gestiegen. Magnesium stellt einen essenziellen Kofaktor von über 300 enzymatischen Reaktionen des Intermediärstoffwechsels dar und ist an allen ATP-abhängigen Prozessen beteiligt. Es ist Bestandteil energiereicher Phosphatverbindungen und fungiert in den Körperflüssigkeiten als Elektrolyt. Das Erdalkalimetall ist damit für nahezu alle Stoffwechselbereiche von grosser Bedeutung. Vom Gesamtkörperbestand sind etwa 50 bis 60 Prozent im Knochen und zirka 30 Prozent in der Muskulatur lokalisiert. Mit zunehmendem Lebensalter nimmt der Magnesiumgehalt im Knochen, insbesondere der mobilisierbare Anteil, ab (1).

Magnesium ist ein wichtiger Bestandteil der anorganischen Knochenmatrix. Hier stabilisiert es amorphe Kalzium-Phosphat-Verbindungen. Die renale 1 α -Hydroxylierung von 25-OH-Vitamin D₃ zu 1,25-(OH)-2-Vitamin D₃ wie auch die Sekretion von Parathormon (PTH) sind magnesiumabhängig (2). Ein Mangel an Magnesium kann die PTH-Sekretion beeinträchtigen und dadurch eine Hypokalzämie begünstigen (3). Des Weiteren erhöht ein Magnesiummangel in tierexperimentellen Stu-

dien die Osteoklastenaktivität, verringert das Knochenwachstum und löst eine Osteoporose aus (4, 5). Eine Auswertung der Framingham-Studie zeigt, dass bei Frauen und Männern eine hohe diätetische Zufuhr an Magnesium und/oder Kalium mit einer höheren Knochendichte assoziiert ist. Dabei dürfte unter anderem der puffernde und kalziumsparende Effekt der beiden Mineralstoffe auf die nahrungsmittelinduzierte chronische Azidose eine Rolle spielen (6). In kontrollierten klinischen Studien konnte ein positiver Einfluss von Magnesium auf den Knochen-Turn-Over und die Knochendichte beobachtet werden. Bei 31 postmenopausalen Frauen (durchschnittliches Alter: 57,6 Jahre) führte die Supplementierung von Magnesium (250–750 mg/Tag, p.o.) über einen Zeitraum von zwei Jahren zu einem signifikanten Anstieg der Knochendichte. Die Knochendichte nahm bei 71 Prozent der supplementierten Frauen um 1 bis 8 Prozent zu ($p = 0,02$) (7).

Magnesium wird im distalen Abschnitt des Dünndarms zum einen transzellulär über einen aktiven Carrier-vermittelten Prozess und zum anderen parazellulär mittels passiver Diffusion resorbiert. Untersuchungen zur familiären Hypomagnesiämie mit sekundärer Hypokalzämie zeigen, dass die Carrier-vermittelte Re-

sorption über einen Transporter in der Darmwand, den Ionenkanal TRPM6, erfolgt. Eine TRPM6-Mutation ist mit einer Störung der intestinalen Resorption und renalen Konservierung des Mineralstoffs assoziiert. Der aktive sättigbare TRPM6-vermittelte Prozess spielt vor allem bei geringer diätetischer Magnesiumaufnahme eine Rolle, während bei höherer Zufuhr Magnesium zunehmend passiv resorbiert wird. Die passive Resorption verläuft, in Abhängigkeit von der Magnesiumzufuhr, über weite Bereiche linear (1, 8, 9).

Die Resorption und Bioverfügbarkeit von Magnesium ist von zahlreichen Faktoren abhängig, wie zum Beispiel Zusammensetzung der Nahrung (z.B. Resorptionshemmer: Oxalate, Phosphate, Phytate), Versorgungsstatus des Körpers, Dosis, Art und Löslichkeit der Magnesiumverbindungen, Darmmotilität und Flüssigkeitsaufnahme. Da die Magnesiumexkretion mit dem Urin sehr rasch verläuft und Magnesium in den Zellen nur langsam retiniert wird, entspricht der resorbierte Anteil des diätetischen Magnesiums überwiegend dem im Urin ausgeschiedenen Magnesium. Nur eine langfristige Supplementierung von Magnesium erhöht folglich die zellulären Magnesiumspiegel. Magnesium ist aus einer gemischten Kost zu 30 bis 55 Prozent bioverfügbar.

Vergleicht man die Ergebnisse von Studien zur Bioverfügbarkeit der verschiedenen Magnesiumverbindungen, so zeigt sich, dass anorganische Magnesiumsalze (z.B. Mg-Oxid, -Carbonat, -Sulfat; Ausnahme: Magnesiumchlorid) eine deutlich geringere intestinale Bioverfügbarkeit aufweisen als organische Magnesiumsalze (z.B. Mg-Citrat, -Aspartat, -Glukonat, -Orotat) (1, 10).

Empfehlung

Im Hinblick auf die degressive Resorption ist es empfehlenswert, die Gesamttagesdosis von Magnesium in jedem Fall über den Tag auf kleine Einzelportionen aufzuteilen. Magnesium-, aber auch Kalziumsalze in Form von Brausetabletten oder Granulaten sollten in einer gut bioverfügbaren Form (z.B. als Zitrat) mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. 300 mg Magnesium in 750 ml Wasser) über den Tag verteilt zugeführt werden. Auch unter einer Therapie mit Bisphosphonaten oder Strontium sollte nicht nur auf eine adäquate Zufuhr an Vitamin D und Kalzium, sondern auch von Magnesium geachtet werden!

Kalium

Das Alkalimetall Kalium ist mit einer Konzentration von 150–160 mmol/l das bedeutendste Kation des Intrazellulärraums und an der metabolischen Aktivität jeder Zelle beteiligt. Der Körperbestand an Kalium beträgt etwa 2g/kg Körpergewicht, 99 Prozent davon sind intrazellulär lokalisiert. Schätzwerte für eine minimale Kaliumzufuhr bei Jugendlichen und Erwachsenen liegen bei 2000 mg Kalium/Tag (2 g = 50 mmol). Das Na⁺/K⁺-Verhältnis in der Nahrung ist entscheidender als die Konzentration der einzelnen Kationen für sich allein. Eine Natriumreduktion und vermehrte Aufnahme an kaliumreichen Lebensmitteln (Obst, Gemüse) leistet einen wichtigen Beitrag in der Prävention chronischer Erkrankungen wie Hypertonie und Osteoporose (6). Kalium hat einen positiven Einfluss auf den Knochenstoffwechsel, da eine höhere Kaliumzufuhr eine erhöhte renale Kalziumexkretion verringert, die durch eine hohe Kochsalzzufuhr induziert wird (→ Kalium fördert die renale Kalziumretention in der Niere). Eine kalium- und basenreiche Ernährung wirkt zudem der nahrungsinduzierten

Säurelast entgegen. Der Food and Nutrition Board der USA (FNB, 2004) hält unter präventiven Aspekten für Erwachsene einen «adequate intake» (AI) von 4700 mg Kalium/Tag (120 mmol/Tag) für angemessen. Diese diätetische Kaliummenge ist aufgrund aktueller Erkenntnisse erforderlich, um chronischen Erkrankungen beziehungsweise Stoffwechselstörungen wie Hypertonie, Nierensteinen, Kochsalzsensitivität, Verlust an Knochenmasse oder Schlaganfällen vorzubeugen beziehungsweise diese zu verringern (11).

Empfehlung

Der tägliche Kaliumbedarf sollte vorrangig durch eine ausgewogene obst- und gemüse-reiche Ernährung abgedeckt werden. Zur Unterstützung des Säure-Basen-Gleichgewichts können auch Magnesium-Kaliumcitrat-Kombinationen (z.B. 200 mg Magnesium plus 600 mg Kalium) mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. 750 ml Wasser) über den Tag verteilt supplementiert werden.

Phosphor

Organische Phosphorverbindungen sind wichtige Bausteine von Nukleinsäuren, die in allen lebenden Zellen vorkommen. Eine Vielzahl von Stoffwechselprozessen der Zelle wird durch Phosphorylierungsreaktionen reguliert. Als Bestandteil von Adenosin-Tri-Phosphat (ATP) spielt Phosphor eine Schlüsselrolle im zellulären Energiestoffwechsel. Als Dihydrogenphosphat-Hydrogenphosphat-System wirkt Phosphat als Puffer im Intrazellulärraum und Blutplasma im Rahmen des Säure-Basen-Haushalts.

Phosphor stellt zusammen mit Kalzium den Hauptbestandteil des anorganischen Anteils des Skeletts. Im Hydroxyapatit trägt Phosphor zur Festigung der Knochenstruktur bei. Kalzium und Phosphor sind in den Hydroxyapatitverbindungen im konstanten Verhältnis von etwa 2:1 enthalten ([Ca]10[PO4]6[OH]2). Der Kalzium- und Phosphorstoffwechsel unterliegt der Regulation durch das Parathormon. Ein Anstieg der Phosphatspiegel im Blut ist mit einer erhöhten Parathormonausschüttung assoziiert. Die Niere ist das wichtigste Organsystem für die Homöostase von Phosphor. Phosphor wird glomerulär filtriert und im proximalen Tubu-

lus durch einen Na⁺-Kotransport zu etwa 80 Prozent rückresorbiert. In tierexperimentellen Studien führte eine hohe Zufuhr an Phosphor zu Knochenstoffwechselstörungen. In einer klinischen Studie erhielten Patientinnen mit Osteoporose (Alter: 50–75) sieben Tage lang Phosphor (als Phosphat) in einer Dosierung von 750 mg, 1500 mg oder 2250 mg. Während die Konzentrationen an Kalzium und Phosphat im Serum keine signifikante Änderung zeigten, stieg der Parathormonspiegel im Serum in beiden Gruppen mit 1500 mg und 2250 mg signifikant an (12). Generell dürfte eine hohe diätetische Zufuhr an Phosphor (z.B. phosphathaltige Limonaden, Fertiggerichte) bei gleichzeitig inadäquater Kalziumzufuhr infolge der damit verbundenen Parathormonsekretion (→ sekundärer Hyperparathyreoidismus) das Risiko für osteoporotische Prozesse begünstigen.

Zink

Zink steuert als struktureller, katalytischer oder regulatorischer Kofaktor von über 300 Enzymen zahlreiche Prozesse im Stoffwechsel. Für die Karboanhydrase der Erythrozyten dient es als katalytischer Kofaktor, für die Superoxiddismutase (SOD), die Alkoholdehydrogenase der Leber und die alkalische Phosphatase hat es strukturelle Bedeutung. Die Ribonukleinsäure-(RNS-)Polymerasen sind zinkhaltige Metalloenzyme. Zink ist essenziell für die Expression von Proteinen und die Funktion von Transkriptionsfaktoren, in denen häufig so genannte Zinkfinger für die Bindung an die DNA verantwortlich sind. Somit ist Zink unentbehrlich für den Nukleinsäuren- und Proteinmetabolismus und damit für die normale Zellproliferation sowie ganz allgemein für Entwicklungs-, Regenerations- und Wachstumsprozesse (13).

In tierexperimentellen Studien verursacht ein alimentärer Zinkmangel bei wachsenden Ratten eine Osteopenie, die sich unter anderem in einem signifikanten Abfall der osteoblastären Knochenformation und einer verringerten Aktivität der alkalischen Phosphatase im Plasma äußert. Darüber hinaus wird eine um 45 Prozent erniedrigte trabekuläre Knochenmasse

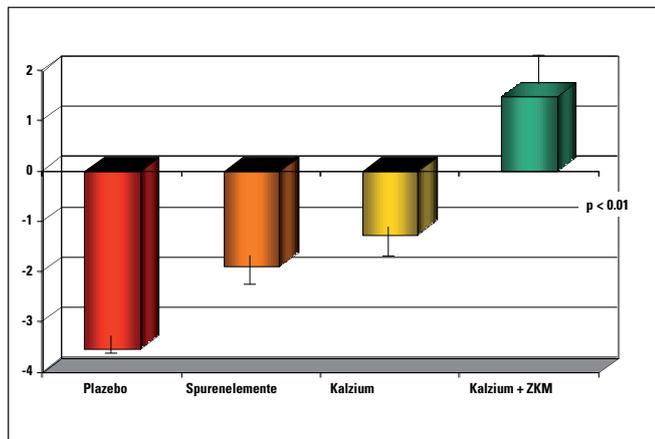


Abbildung:
Einfluss von Zink und anderen Mineralstoffen auf die Knochendichte (Veränderung der Knochendichte in % vom Ausgangswert) (18)

und verschlechterte Mikroarchitektur des trabekulären Knochens mit weniger und dünneren Trabekeln beschrieben. Zinkmangel reduziert die hepatische Genexpression des «insulin-like growth factor 1» (IGF-1) und reduziert die IGF-1-Serumspiegel. IGF-1 ist der physiologisch wichtigste Wachstumsfaktor, der in allen Körperzellen die Zellteilung anregt. Der Aufbau und das Wachstums des Knochens werden durch IGF-1 stimuliert, und die Osteoblasten werden aktiviert (14).

Zinkmangel ist auch beim Menschen ein eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung einer Osteoporose. Während der Wachstumsphase kann ein Mangel an Zink zu einer erniedrigten Peak-Bone-Mass führen. Etwa 40 Prozent der Frauen über 65 Jahre weisen einen erniedrigten Zinkspiegel im Blut auf (15). Auch die Konzentration in den Haaren und Knochen ist bei Patienten mit Osteoporose erniedrigt. Die Zinkausscheidung über den Urin ist bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose deutlich erhöht und wird durch Östrogensubstitution verringert (16). Bei Knochenfrakturen wird Zink eine den Heilungsprozess stimulierende Wirkung zugeschrieben.

Das Frakturrisiko in epidemiologischen Untersuchungen war für Personen mit einer durchschnittlichen Zinkaufnahme von 10 mg täglich im Vergleich zu denjenigen mit einer deutlich höheren Zinkaufnahme nahezu doppelt so hoch (17). In einer prospektiven, plazebokontrollierten Doppelblindstudie mit 59 gesunden postmenopausalen Frauen (durchschnittliches Alter: 66 Jahre) führte die kombinierte Gabe von Kalzium (1000 mg/Tag,

als Zitrat-Malat), Zink (15 mg/Tag, als Sulfat), Kupfer (2,5 mg/Tag, als Glukonat) und Mangan (5 mg/Tag, als Glukonat) über einen Zeitraum von zwei Jahren zu einer Zunahme der Knochendichte von etwa 1,48 Prozent gegenüber einer Abnahme von 1,25 Prozent bei alleiniger Supplementierung von Kalzium. Die Knochendichte in der Plazebogruppe nahm um 3,53 Prozent ab (Abbildung) (18).

Empfehlung

In der Prävention der Osteoporose sollte neben der diätetischen Kalziumzufuhr auch auf eine adäquate Zinkzufuhr geachtet werden. In der Therapie kann neben Kalzium und Magnesium die regelmässige Zinksupplementierung (z.B. 25 mg/Tag, p.o.) empfohlen werden.

Bor

Bei postmenopausalen Frauen steigert eine unzureichende Versorgung mit Bor die renale Kalzium- und Magnesiumexkretion. Bor spielt eine wichtige Rolle bei der Biosynthese von Steroidhormonen (\rightarrow Estrogene, Androgene, Vitamin-D-Hormon). Unter der täglichen Gabe von 2 bis 3 mg Bor konnten bei postmenopausalen Frauen eine signifikante Reduktion der renalen Kalzium- und Magnesiumausscheidung sowie ein Anstieg des Estradiolspiegels beobachtet werden (19, 20). Möglicherweise optimiert Bor die ossäre Wirkung anderer knochenwirksamer Mikronährstoffe wie Kalzium, Magnesium und Vitamin D.

Vitamin K

Vitamin K spielt eine zentrale Rolle im Knochenstoffwechsel. Als Koenzym der

γ -Glutamyl-Carboxylase ist das Vitamin essenziell für die γ -Carboxylierung peptidgebundener Glutaminsäurereste. Zu den bekannten Vitamin-K-abhängigen Knochenproteinen, die an der Mineralisation und Regulation des Knochengewebes beteiligt sind, zählen das Osteocalcin, das Matrix-Gla-Protein (MGP) und das Knochenprotein S (21). Osteocalcin ist ein nicht kollagenes Glykoprotein, das in den Osteoblasten gebildet wird. Vitamin K stimuliert die Knochenneubildung und verringert die Kalzium- und Hydroxyprolinausscheidung im Urin. Eine unzureichende diätetische Versorgung mit Vitamin K dürfte ein wichtiger pathogenetischer Faktor bei der Osteoporoseentstehung sein.

Die Ergebnisse der Nurses Health Study, einer prospektiven US-amerikanischen Studie mit 72 327 Frauen im Alter von 38 bis 63 Jahren, belegen, dass eine hohe Aufnahme von Vitamin K ($> 109 \mu\text{g}/\text{Tag}$) bei Frauen im Vergleich zu einer niedrigen Zufuhr ($< 109 \mu\text{g}/\text{Tag}$) das Risiko für Oberschenkelhalsbrüche signifikant um 30 Prozent reduziert (RR 0,70; 95%-KI: 0,53; 0,93) (22). Die Framingham-Heart-Study zeigt ähnliche Ergebnisse. Insbesondere Frauen in der Postmenopause, bei denen der Knochenverlust oft schnell voranschreitet, können von einer Vitamin-K-Substitution profitieren. Vitamin K hat einen additiven Effekt zu Vitamin D auf den Erhalt des Knochens.

Patienten mit Osteoporose weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollen erniedrigte Vitamin-K-Serumspiegel und erhöhte Konzentrationen an untercarboxyliertem Osteocalcin (ucOC) auf. In verschiedenen Studien waren hohe Spiegel an ucOC mit einer erniedrigten Knochendichte und einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert (23). In Studien führte die Supplementierung von $1000 \mu\text{g}$ Vitamin K täglich zu einem Abfall der ucOC-Spiegel und zu einem Anstieg der Knochendichte. Erhöhte Spiegel an ucOC finden sich auch bei Patienten mit Frakturereignissen unter einer Therapie mit Aminobisphosphonaten. Die Wirksamkeit der Bisphosphonate auf den Knochen wird durch die Supplementierung von Vitamin K verbessert (24). Vitamin K wirkt auch einer kortikoidin-

duzierten Osteoporose sowohl im Tierexperiment als auch beim Menschen entgegen. Die Ergebnisse verschiedener Interventionsstudien belegen die gute ossäre Wirksamkeit von Vitamin K. In einer randomisierten Studie mit 241 postmenopausalen Frauen führte die Supplementierung von 45 mg Vitamin K₂ über einen Zeitraum von 24 Monaten gegenüber der Kontrollgruppe zu einem signifikanten Anstieg des carboxylierten Osteocalcins (carbOC) sowie zu einer signifikant verringerten Frakturrate (25).

Empfehlung

Wird der Carboxylierungsgrad des Osteocalcins als Marker herangezogen, dann dürfte für die Primärprävention der Osteoporose eine Vitamin-K-Aufnahme von etwa 100 bis 200 µg täglich ausreichend sein. Diese Menge ist ohne Weiteres über eine an grünem Blattgemüse reiche Ernährung (z.B. Spinat, Rosenkohl) abzudecken. In der Osteoporosetherapie, auch unter der Therapie mit Bisphosphonaten oder Strontium, ist eine regelmässige Supplementierung von 1 bis 45 mg Vitamin K₁/K₂ täglich (z.B. 30 mg/Tag, p.o.) unter Berücksichtigung potenzieller Kontraindikationen sinnvoll.

Vitamin C

Vitamin C ist ein essenzieller Kofaktor der Kollagensynthese. Kollagen ist die Hauptkomponente der organischen Knochenmatrix. Epidemiologische Studien weisen auf einen positiven Zusammenhang zwischen der Vitamin-C-Aufnahme und der Knochendichte hin. Vitamin-C-Mangel führt zu Störungen im Knochenstoffwechsel und beeinträchtigt die Umwandlung (Hydroxylierung) von Vitamin D₃ in seine knochenaktive Form, das 1,25-(OH)-

2-Vitamin D₃ (Calcitriol). Rauchen ist ein Knochenräuber und führt zu multiplen Störungen des Knochenstoffwechsels (Tabelle).

Bei Frauen und Männern ist Rauchen ein unabhängiger Risikofaktor für Wirbelkörperfrakturen und periphere Frakturen. Eine ungenügende Vitamin-C-Zufuhr erhöht bei Rauchern das Risiko für eine Hüftgelenkfraktur um den Faktor 3 (26, 27).

Empfehlung

Eine adäquate Versorgung mit Vitamin C (z.B. 100 mg/Tag) dürfte ohne Weiteres mit einer an frischem Obst und Gemüse reichen Ernährung (5-am-Tag) abzudecken sein. In der Osteoporosetherapie ist auch eine regelmässige Supplementierung von Vitamin C sinnvoll.

Folsäure, Vitamin B₁₂ und PPI

Eine potenzielle fraktursenkende Wirkung von Vitamin B₁₂ und Folsäure konnte in zwei Studien beobachtet werden: In der Rotterdam-Studie waren erhöhte Homocysteinplasmaspiegel ein unabhängiger Risikofaktor für osteoporotische Frakturen bei Frauen und Männern, die älter als 55 Jahre waren (RR adjustiert 1,4; 95%-KI 1,2–1,6 pro Standardabweichung der log-transformierten Homocysteinwerte). Die Relation fand sich unabhängig bei Männern und Frauen (28). In einer randomisierten und kontrollierten Studie aus Japan liess sich die Zahl proximaler Femurfrakturen bei hemiplegischen Schlaganfallpatienten durch die Supplementierung von 5 mg Folsäure/Tag und 1500 µg Methylcobalamin/Tag, die mit einer 38-prozentigen Senkung des Homocysteinspiegels assoziiert war, um 80 Prozent senken (RR 0,2; 95%-KI 0,08–0,5) (29). In den Sech-

zigerjahren wurden die ersten Fälle einer angeborenen Erkrankung des Homocysteinstoffwechsels, der Homocystinurie, beschrieben, die bereits in jungen Jahren neben einer Arteriosklerose zu ausgeprägten Skelettanomalien und zur Osteoporose führt. Erhöhte Homocysteinspiegel korrelieren in Studien signifikant mit dem Risiko für osteoporotische Frakturen. Homocystein stört die Quervernetzung von Elastin und Kollagenfasern und verringert damit möglicherweise den Aufbau der organischen Knochenmatrix. Ein guter Folsäure- und Vitamin-B₁₂-Status hat Studien zufolge einen günstigen Einfluss auf die Knochendichte.

In einer aktuellen kanadischen Studie wurde die Langzeitwirkung von Protonenpumpenhemmern (PPI) auf die Knochendichte und das Frakturrisiko erfasst. Dabei wurden die Daten von 15 792 Patienten mit osteoporosebedingten Frakturen (z.B. Wirbelkörper-, Becken- und Hüftfrakturen), die PPI eingenommen hatten, analysiert. Als Kontrollgruppe dienten 47 289 Patienten ohne Frakturen. Die Studie erfasste einen Zeitraum von 1996 bis 2004. Die Studienergebnisse belegen, dass die langfristige Einnahme von PPI (z.B. Omeprazol) über einen Zeitraum von sieben Jahren mit einem stark erhöhten Risiko für osteoporosebedingte Frakturen assoziiert ist (OR 1,92; 95%-KI 1,16–3,18; p = 0,011). Darüber hinaus führte eine regelmässige Einnahme von PPI über einen Zeitraum von fünf Jahren zu einem signifikant erhöhten Risiko für Hüftfrakturen (OR 1,62; 95%-KI 1,02–2,58; p = 0,04) (30). Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen einer früheren Studie überein, die ebenfalls gezeigt hatten, dass ältere Patienten, die wegen peptischer Magenbeschwerden mit PPI behandelt werden, ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko haben. Diese Studie umfasste einen Zeitraum von 1987 bis 2003. Das Risiko für osteoporosebedingte Frakturen stieg dabei mit zunehmender Einnahmedauer der Protonenpumpenhemmer an: 1 Jahr: OR 1,22; 95%-KI 1,15–1,30; 2 Jahre: OR 1,41; 95%-KI 1,28–1,56; 3 Jahre: OR 1,54; 95%-KI 1,37–1,73; 4 Jahre: OR 1,59; 95%-KI 1,39–1,80; p < 0,01) (31).

Tabelle: Störungen des Knochenstoffwechsels durch Rauchen

Störungen des Vitamin-C-Status

- oxidativer Vitamin-C-Verbrauch
- Beeinträchtigung der Vitamin-C-abhängigen Hydroxylierung von 25-(OH-)Vitamin D₃ (Calcidiol)
- Störung der Kollagensynthese

Störungen im Kalzium- und Vitamin-D-Stoffwechsel

- Kalziumresorption ↓
- 1,25-(OH-)Vitamin D₃-Spiegel ↓
- antiöstrogene Wirkung (z.B. Störung des hepatischen Estrogenmetabolismus, gesteigerte Bildung von 2-OH-Östrogenen, Östrogenspiegel) ↓
- Kortisolspiegel ↑ (postmenopausale Raucherinnen)

PPI hemmen auch die Resorption und Utilisation von Vitamin B₁₂. Proteingebundenes Vitamin B₁₂ kann dadurch nur noch unzureichend freigesetzt und absorbiert werden. Die an Protein gebundenen Kobalamine aus der Nahrung werden im Magen durch Salzsäure und Pepsin freigesetzt und pH-abhängig an den Intrinsic Factor (IF-B₁₂-Komplex) gebunden. Im terminalen Ileum erfolgt die zelluläre Kobalamin Aufnahme in das Mukosaepithel mithilfe spezifischer Rezeptoren der Bürstensaummembran. Der IF-B₁₂-Komplex bindet dabei an Kubilin, das zusammen mit einem weiteren Protein, dem Megalin, die kalziumabhängige rezeptorvermittelte Endozytose einleitet. Vitamin B₁₂ kann auch unabhängig vom Intrinsic-Faktor durch passive Diffusion im Dünndarm aufgenommen werden. Dieser Mechanismus ist jedoch wenig effektiv, da nur etwa 1 Prozent der eingenommenen Vitamin-B₁₂-Dosis resorbiert wird. Vitamin-B₁₂-Mangel ist aufgrund von Störungen im

Methylgruppenstoffwechsel mit einem erhöhten Risiko für Demenz und Osteoporose verbunden.

Empfehlung

Bei älteren Personen (≥ 60 Jahre) und Personen, die regelmässig PPI zur Senkung der Magensäuresekretion einnehmen, sollte 1- bis 2-mal pro Jahr der Status knochenwirksamer Mikronährstoffe beziehungsweise Surrogatparameter (z.B. 25-OH-Vitamin D₃, Homocystein, Methylmalonsäure) kontrolliert und durch gezielte Supplementierung kompensiert werden, um potenziellen Störungen der Knochenmineralisation durch PPI entgegenzuwirken.

Omega-3-Fettsäuren (EPA, DHA)

Die Konzentration der mehrfach ungesättigten Fettsäuren EPA, DHA und GLA im Plasma und den Zellmembranen korreliert positiv mit dem Kalziumgehalt der Knochen. Osteolytisch wirkende Zytokine wie IL-1, IL-6 und TNF- α erhöhen die Knochenresorption und beeinträchtigen den

Knochenaufbau. EPA und DHA greifen regulierend in den Stoffwechsel der Eicosanoide und proinflammatorisch wirkender Zytokine ein und wirken somit möglicherweise einem zytokinbedingten Abbau der Knochenmatrix entgegen.

Empfehlung

Der regelmässige Verzehr von fettem Seefisch (z.B. 2 \times /Woche) ist nicht nur ein guter Lieferant für essenzielle mehrfach ungesättigte Fettsäuren, sondern liefert auch wertvolles Protein und Vitamin D.

Korrespondenzadresse:

Uwe Gröber
Apotheker und Mikronährstoffexperte
Akademie & Zentrum
für Mikronährstoffmedizin
Zweigertstr. 55, D-45130 Essen
E-Mail: uwegroeber@gmx.net
Internet: www.mikronaehrstoff.de



Referenzen:

1. Kisters, K, Gröber, U, Magnesium Update 2010. Deutsche Apotheker Zeitung, 2010; 150(25): 46–55.
2. Gröber, U, Vitamin D – an old vitamin in a new perspective. Med Monatsschr Pharm, 2010; 33(10): 376–383.
3. Leicht E, et al., Hypomagnesemia-induced hypocalcemia: functional hypoparathyroidism, parathyroid hormone- and vitamin D-resistant. Klin Wochenschr; 1990; 68(13): 678–684.
4. Rude RK, et al., Magnesium-induced osteoporosis in the rat: uncoupling of bone formation and bone resorption. Magnes Res, 1999; 12:257–267.
5. Stendig-Lindberg, G, et al., Prolonged magnesium deficiency causes osteoporosis in the rat. J Am Coll Nutr, 2004; 23(6): 704S–711S.
6. Tucker, KL, et al., Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. Am J Clin Nutr, 1999; 69(4): 727–738.
7. Stendig-Lindberg, G, et al., Trabecular bone density in a two year controlled trial of peroral magnesium in osteoporosis. Magnes Res, 1993; 6(2):155–163.
8. Walder, RY, et al., Mutation of TRPM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. Nat Genet, 2002; 31: 171–174.
9. Hardwick, LL, et al., Magnesium absorption: mechanisms and the influence of vitamin D, calcium and phosphate. J Nutr, 1991; 121(1): 13–23.
10. Walker, AF, et al., Mg Citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomized, double-blind study. Magnes Res, 2003; 16(3): 183–191.
11. Gröber, U, Mikronährstoffe. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2011.
12. Brixen, K, et al., Effect of a short course of oral phosphate treatment on serum parathyroid hormone (1-84) and biochemical markers of bone turnover: a dose-response study. Calcif Tissue Int, 1992; 51(4): 276–281.
13. Classen, HG, Gröber, U, Zink-Mangel. Med Monatsschr Pharm, 2011; 34(3): 87–95.
14. Eberle, J, et al., Skeletal effects of zinc deficiency in growing rats. J Trace Elem Med Biol, 1999; 13(1-2): 21–26.
15. Herzberg, M, et al., Zinc excretion in osteoporotic women. J Bone Miner Res, 1990; 5(3): 251–257.
16. Herzberg, M, et al., The effect of estrogen replacement therapy on zinc in serum and urine. Obstet Gynecol, 1996; 87(6): 1035–1040.
17. Elmstahl, S, et al., Increased incidence of fracture in middle-aged and elderly men with low intakes of phosphorus and zinc. Osteoporos Int, 1998; 8(4): 333–340.
18. Strause, L., et al., Spinal bone loss in postmenopausal women supplemented with calcium and trace minerals. J Nutr, 1994; 124(7), 1060–1064.
19. Nielsen, FH, The justification for providing dietary guidance for the nutritional intake of boron. Biol Trace Elem Res, 1998; 66 (1–3): 319–330.
20. Nielsen, FH, et al., Effect of boron on mineral, estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women. FASEB J, 1987; 1(5): 394–397.
21. Shearer, M, et al., Role of vitamin K and Gla proteins in the pathophysiology of osteoporosis and vascular calcification. Curr Opin Clin Nutr Metabol Care, 2000; 3(6): 433–438.
22. Feskanich, D, et al., Vitamin K intake and hip fractures in woman: a prospective study. Am J Clin Nutr, 1999; 69(1): 74–79.
23. Szulc, P, Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hip bone mineral density in elderly women. J Bone Miner Res, 1994; 9(10): 1591–1595.
24. Shiraki, M, et al., High level of serum undercarboxylated Osteocalcin in patients with incident fractures during bisphosphonate treatment. J Bone Miner Metab, 2010; 28(5): 578–584.
25. Shiraki, M, et al., Vitamin K₂ (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. J Bone Miner Res, 2000; 15(3): 515–521.
26. Hall, SL, Greendale, GA, The relation of dietary vitamin C intake in bone mineral density: results from the PEPI study. Calcif Tissue Int, 1998; 63(3): 183–189.
27. Melhus, H, et al., Smoking, antioxidant vitamins, and the risk of hip fracture. J Bone Miner Res, 1999; 14(1): 129–135.
28. Van Meurs, JB, et al., Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. N Engl J Med, 2004; 350(20): 2033–2041.
29. Satto, Y, et al., Effect of folate and methylcobalamin on hip fractures in patients with stroke: a randomized controlled trial. JAMA, 2005; 293(9): 1082–1088.
30. Targownik, LE et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. CMAJ 2008 Aug 12; 179(4):319–326.
31. Yang, YX, Lewis, JD, et al., Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA, 2006; 296 (24): 2947–2953.