

Ernährung im Alter: Auf Vitaminmangel achten!

Fehl- und Mangelernährung sind häufig bei älteren Menschen. Zudem wird die Zufuhr wichtiger Vitamine und Mineralstoffe von vielen Senioren erheblich unterschritten. Besonders problematisch sind bei Älteren eine unzureichende Versorgung mit Vitamin D und Magnesium, die Osteoporose fördert und das Risiko für Knochenbrüche erhöht, sowie ein Mangel an Vitamin B₁₂. Letzterer korreliert mit körperlichen, neurologischen und psychiatrischen Symptomen, unter anderem auch mit einem erhöhten Demenzrisiko.

Klaus Kisters und Uwe Gröber

Laut Schätzungen ist mehr als jeder zehnte Pflegeheimbewohner in Deutschland ab 65 Jahren chronisch mangelernährt (1). Damit einher geht häufig ein Mangel an wichtigen Vitaminen und Mikronährstoffen, was das Risiko vieler chronischer Erkrankungen begünstigt (2, 3). Der Energiebedarf im Alter sinkt zwar, aber die erforderliche Menge an Vitaminen und Mineralstoffen bleibt praktisch konstant. Daher benötigen Senioren eine Kost, die im Vergleich zu früher etwas energieärmer ist, aber eine höhere Nährstoffdichte aufweist (4). Weitere Ursachen für eine Mangelernährung bei Senioren sind in *Tabelle 1* dargestellt. Kritisch wird es vor allem bei Senioren mit stark reduzierter Energiezufuhr (< 1500 kcal/Tag) sowie bei sehr einseitiger Ernährung. Dann

ist eine adäquate Nährstoffzufuhr kaum möglich (4). Erste Anzeichen einer Mangelernährung können Schwäche, Müdigkeit oder Antriebslosigkeit sein. Im weiteren Verlauf kann eine Mangelernährung, insbesondere eine zu geringe Zufuhr essenzieller Vitamine, zu erheblichen körperlichen Beeinträchtigungen und Einbußen in der Lebensqualität beitragen (*Tabelle 2*).

Vitaminzufuhr oft zu niedrig

Die weitverbreiteten Ernährungsprobleme verdeutlichen Daten der ErnSTES-Studie, einer Erhebung zur Ernährung in stationären Pflegeeinrichtungen in Deutschland (1). Laut Beurteilung mit dem Mini Nutritional Assessment (<http://www.mna-elderly.com/>), einem etablierten Screeningverfahren, hatte etwa die Hälfte der untersuchten knapp 800 Senioren und Seniorinnen ab 65 Jahren ein Risiko für Mangelernährung und rund 11 Prozent eine manifeste Mangelernährung. 28 Prozent der Männer und 31 Prozent der Frauen wurden durch geschultes Studienpersonal als unterernährt eingeschätzt, 8 Prozent beziehungsweise 6 Prozent wiesen einen Body-Mass-Index (BMI) < 18,5 auf. Zudem lag die Zufuhr von Energie und der meisten Mikronährstoffe im Median deutlich unterhalb der D-A-CH-Referenzwerte (5). Deutlich zu niedrig war die Zufuhr von Vitamin E, Vitamin C und Folsäure, Kalzium und Magnesium, als besonders problematisch wurde die Versorgung mit Vitamin D bewertet. Es wird bekanntlich in der Regel nur zu einem kleinen Anteil über die Nahrung zugeführt und zu einem grösseren Anteil in der Haut unter Sonnenexposition synthetisiert.

In vielen Studien wurde bei Senioren auch eine mangelhafte Versorgung mit Vitamin B₁₂ (Cobalamin) dokumentiert. Bei über 65-Jährigen wird die Prävalenz eines Vitamin-B₁₂-Mangels mit 10 bis 30 Prozent angegeben (6, 7), bei Pflegeheimbewohnern waren in einer Studie sogar bis zu 40 Prozent betroffen (6). Die Gründe für die hohe Prävalenz sind bei Senioren weitverbreitete Resorptionsstörungen wie Nahrungs-Cobalamin-Malabsorption, oft in Verbindung mit einem prädisponierenden Faktor wie atrophische Gastritis oder chronische Helicobacter-pylori-Infektion (6). Generell haben Patienten mit intestinalen Erkrankungen wie atrophischer Gastritis, Pankreasinsuffizienz oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ein erhöhtes Risiko für Mangelerscheinungen (8, 9). In einer Studie bei 180 Patienten mit Morbus Crohn wurde bei 16 Prozent ein Vitamin-B₁₂-Mangel und bei 22 Prozent ein Folsäuremangel (< 3 ng/ml) nachgewiesen (10).

MERKSÄTZE

- ❖ Alte Menschen benötigen eine energieärmere Kost mit höherer Nährstoffdichte.
- ❖ Zum Nachweis einer Vitamin-D-Unterversorgung dient die Bestimmung von 25-Hydroxyvitamin D im Serum.
- ❖ Höheres Lebensalter, Übergewicht und chronische Magen-Darm-Erkrankungen sind Risikofaktoren für eine Vitamin-D-Unterversorgung.
- ❖ Bei älteren, mangelernährten Menschen, Bewohnern von Pflegeheimen und Typ-2-Diabetikern unter Metformin ist ein Screening auf Vitamin-B₁₂-Mangel zu erwägen.

Tabelle 1:

Faktoren, die eine Mangelernährung begünstigen

Physiologische Veränderungen

- ❖ höhere Nährstoffdichte im Alter wird nicht berücksichtigt
- ❖ nachlassendes Durstempfinden
- ❖ verringerte Magendehnung und gesteigerte Aktivität der Sättigungshormone
- ❖ abnehmende Sinneswahrnehmungen
- ❖ beeinträchtigt Kau- oder Schluckvermögen (z.B. durch Probleme im Bereich der Zähne, Mundtrockenheit, Schluckstörungen)

Körperliche und krankheitsbedingte Veränderungen

- ❖ nachlassende Fingerfertigkeiten oder andere Behinderungen (z.B. Lähmungen nach einem Schlaganfall, Zittern bei Morbus Parkinson)
- ❖ bestehende Krankheiten (z.B. Verdauungs- und Resorptionsstörungen)
- ❖ akute oder chronische Krankheiten mit mehrfacher Medikamenteneinnahme

Psychische und soziale Veränderungen

- ❖ geistige Veränderungen (z.B. Vergesslichkeit, Verwirrtheit oder Demenz)
- ❖ psychische Veränderungen
- ❖ soziale Faktoren

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Broschüre «Mangelernährung im Alter», 2. Auflage, Bonn 2014

Auch ein Magenbypass, chronischer Alkoholkonsum oder Arzneimittel können die Resorption von Cobalamin beeinträchtigen. Relevant ist zum Beispiel die Einnahme von säurehemmenden Arzneimitteln wie Protonenpumpenhemmern, H2-Rezeptor-Antagonisten und Antazida sowie die Langzeiteinnahme des Antidiabetikums Metformin (6, 11, 12) (vgl. auch *Tabelle 3*).

Tabelle 3:

Medikamente, die zu einem Vitamin-B12-Mangel führen können (Auswahl) (9)

- ❖ Magensäurehemmende Medikamente
- ❖ Protonenpumpenhemmer
- ❖ H2-Blocker
- ❖ Antazida
- ❖ Biguanide (Metformin)
- ❖ Colchin
- ❖ Colestyramin
- ❖ Kaliumsalze
- ❖ Antiepileptika
- ❖ Methyldopa
- ❖ Aminoglykoside
- ❖ Aminosalicylsäure
- ❖ Neomycin
- ❖ Chloramphenicol

Nach Gröber, U: Mikronährstoffe, 2. Auflage, 2006, WVG Stuttgart

Vor allem in Risikogruppen – ältere, übergewichtige, komorbide und bettlägerige Patienten – sollte frühzeitig an die Abklärung eines Vitaminmangels gedacht werden. Eine Avitaminose bleibt häufig lange Zeit unerkannt, weil die Symptome unspezifisch sind.

Vitamin B12 (Cobalamin)

Anzeichen für einen Vitamin-B12-Mangel können beispielsweise allgemeine Schwäche, Müdigkeit, Gleichgewichts- und Hirnleistungsstörungen sein. Die klassische Vitamin-B12-Mangelerkrankung ist die perniziöse (megaloblastäre) Anämie, die in der Regel mit unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit und Herzklopfen beginnt (13). Haut und Schleimhäute werden blass, häufig tritt auch ein Ikterus hinzu. Im

Tabelle 2:

Mögliche Folgen der Mangelernährung

Allgemein	beeinträchtigt Allgemeinzustand, allgemeine Schwäche, Müdigkeit, Antriebslosigkeit
Organfunktion	
Skelettmuskulatur	Schwäche, Abnahme der Muskelkraft, erhöhtes Sturz- und Frakturrisiko mit den möglichen Folgen Immobilität und Dekubitus
Atemmuskulatur	Störung der respiratorischen Funktion mit der möglichen Folge Pneumonie
Immunfunktion	erhöhtes Risiko für Infektionen und andere Komplikationen
Haut	erhöhtes Dekubitusrisiko
Gehirn	neurologische und kognitive Störungen mit der Folge Verwirrtheit
Soziale Auswirkungen	Verlust der Eigenständigkeit, Vereinsamung, Erforderlichkeit institutioneller Pflege, vermehrte Krankenhausaufenthalte
Morbidität	beeinträchtigte Wundheilung, verlangsamte Rekonvaleszenz
Mortalität	erhöhte Mortalität

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Broschüre «Mangelernährung im Alter», 2. Auflage, Bonn 2014

weiteren Verlauf kann es zu Verwirrung, nachlassendem Erinnerungsvermögen und Sehstörungen kommen. Während bei Senioren ein Mangel insbesondere durch Resorptionsstörungen verursacht wird, liegt ihm in jüngeren Jahren meist eine zu geringe Zufuhr über die Nahrung zugrunde. 8 Prozent der Männer und 26 Prozent der Frauen unterschreiten laut Daten der Nationalen Verzehrsstudie (NVS) II (3) die empfohlene tägliche Zufuhr von Vitamin B₁₂ (3 µg pro Tag bei Erwachsenen [5]). Hauptquelle für Vitamin B₁₂ sind Fleisch und Wurstwaren, Fisch, Krustentiere, Milchprodukte und Käse (4). Gefährdet für einen Vitamin-B₁₂-Mangel sind daher vor allem Vegetarier und insbesondere Veganer.

Vitamin D

Vitamin D regelt den Stoffwechsel von Kalzium und Phosphat und fördert den Aufbau und Erhalt der Knochen (4). Klassisches klinisches Zeichen einer schweren Vitamin-D-Unterversorgung ist neben einer Mineralisationsstörung der Knochen (erhöhtes Frakturrisiko!) auch eine Myopathie (13). Der Tagesbedarf liegt geschätzt bei 20 µg (5). Nur 20 Prozent der Männer und 10 Prozent der Frauen erreichen eine Zufuhr in dieser Größenordnung allein über die Nahrung, bei über 65-Jährigen waren es sogar nur 6 beziehungsweise 3 Prozent (3). In der Regel entscheidend für eine adäquate Versorgung ist die endogene Synthese in der Haut unter Sonnenexposition.

Magnesium

Magnesium dient als Kofaktor bei über 600 enzymatischen Reaktionen und ist für das Herz-Kreislauf-System, den Glukose- und Energie-, aber vor allem auch für den Knochenstoffwechsel von Bedeutung. Über die Hälfte des dem Körper zur Verfügung stehenden Magnesiums ist im Knochen gespeichert und sorgt so zusammen mit Vitamin D für die notwendige Knochenfestigkeit.

Der Tagesbedarf ist für junge Männer (15–25 Jahre) mit 400 mg am höchsten. Ab 25 Jahren beträgt er 350 mg für Männer und 300 mg für Frauen. 26 Prozent der Männer und 29 Prozent der Frauen erreichen die empfohlene tägliche Zufuhr von Magnesium nicht. Der Mineralstoff ist vor allem in Vollkornprodukten, Nüssen und Hülsenfrüchten enthalten.

Vitamin D hat Sonderstellung

Das «Sonnenvitamin» hat eine Sonderstellung unter den Vitaminen, denn die Zufuhr von Vitamin D ist nicht essenziell, weil es vom Körper produziert werden kann. Vitamin D₃ (Colecalciferol) wird in der Haut unter UV-Licht-Exposition (280–320 nm) aus 7-Dehydrocholesterol (Provitamin D₃) synthetisiert (16, 17). Die Vitamin-D-Zufuhr über die bei uns übliche Ernährung – rund 2 bis 4 µg Vitamin D₃ pro Tag, enthalten zum Beispiel in fettem Seefisch (Hering, Lachs, Sardinen), in Leber und Eigelb, und Vitamin D₂ (Ergocalciferol) in pflanzlichen Lebensmitteln wie einigen Pilzen (18) – reicht für ausreichend hohe 25-Hydroxyvitamin-D(25[OH]D)-Serumspiegel nicht aus.

Die Serumspiegel sollten bei ≥ 50 nmol/l beziehungsweise ≥ 20 ng/ml liegen, Werte zwischen 40 und 60 ng/ml gelten als ideal (14, 15, 18). Hierfür werden laut Schätzung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) 20 µg/Tag (800 IE)

aus Ernährung und endogener Synthese benötigt (14). Unter unseren Lebensbedingungen stammen bei regelmässigem Aufenthalt im Freien schätzungsweise 80 bis 90 Prozent des Vitamin D im Körper aus der endogenen Synthese in der Haut, etwa 10 bis 20 Prozent des Vitamin D werden mit der Nahrung aufgenommen (15). Allerdings: Je geringer die endogene Syntheseleistung ist, desto bedeutsamer wird die alimentäre Zufuhr.

Ältere sind für eine Vitamin-D-Unterversorgung besonders gefährdet, weil die Vitamin-D-Synthese in der Haut mit zunehmendem Alter abnimmt (15). Zudem halten sich ältere Menschen in der Regel weniger im Freien auf als jüngere. Als fettlösliches Vitamin ist zur Resorption von Vitamin D aus dem Darm das Vorhandensein von Nahrungsfetten erforderlich. Deshalb können chronische Magen-Darm-Erkrankungen, die mit einer Fettmalabsorption einhergehen, wie Zöliakie oder Morbus Crohn, oder auch chirurgische (Teil-)Resektionen des Darms, zu einem Vitamin-D-Defizit beitragen (19). Auch bei Übergewichtigen ist das Risiko für eine Vitamin-D-Unterversorgung erhöht, da in der Haut synthetisiertes Vitamin D in geringerer Masse als bei Normalgewichtigen in den Kreislauf freigesetzt wird (15). Zudem liegt in Deutschland in den Wintermonaten der UV-Index bei < 3 (mittlere Bestrahlungsstärke), sodass eine ausreichende Vitamin-D₃-Synthese nicht mehr gewährleistet ist (20). Laut repräsentativen Untersuchungen in Deutschland im Zeitraum 2005 bis 2008 haben im Jahresdurchschnitt rund 60 Prozent aller Männer und Frauen im Alter von 65 bis 75 Jahren, im Winterhalbjahr fast 70 Prozent, 25[OH]D-Serumspiegel < 20 ng/ml. Mehr als jeder Fünfte hatte einen schweren Mangel mit Serumspiegeln ≤ 10 ng/ml (21).

Nutzen der Supplementation

Wird eine Vitamin-D-Unterversorgung festgestellt, ist es der erste Schritt, auf eine ausgewogene gesunde Ernährung mit viel Obst und Gemüse zu achten. Bei vielen Älteren reicht dies aber nicht aus, und es ist eine Supplementation erforderlich. Generell empfohlen wird bei Älteren ab 65 Jahren von der DGE eine Vitamin-D-Supplementation von mindestens 800 IE (20 µg) täglich (14). Einige Experten sprechen sich für eine Zufuhr von mindestens 1000 IE (25 µg) für alle Erwachsenen aus. Bei Übergewichtigen sowie Patienten unter Medikamenten, die den Vitamin-D-Stoffwechsel beeinträchtigen (Tabelle 3), sind nach Empfehlung der American Endocrine Society (AES) mindestens 2- bis 3-fach höhere Dosierungen erforderlich (15).

Durch eine Vitamin-D-Supplementation von 800 bis 1000 IE täglich werden nach Angaben der DGE bei über 90 Prozent der Behandelten 25(OH)D-Serumspiegel ≥ 20 ng/ml (50 nmol/l) erreicht (14). Solche Serumwerte sind bei älteren Männern und Frauen zur Prävention von Stürzen und Frakturen von Bedeutung. Vitamin D ist aber nicht nur essenziell für die Knochengesundheit, sondern beugt vermutlich auch kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes und Hypertonie vor. Dokumentiert ist ein Zusammenhang zwischen den 25(OH)D-Serumspiegeln und der Mortalität (14), insbesondere bei Personen mit niedriger Magnesiumzufuhr (22, 23) (Abbildung 1).

Die American Endocrine Society (AES) geht in ihren Empfehlungen zur diätetischen Vitamin-D-Zufuhr ausser auf die

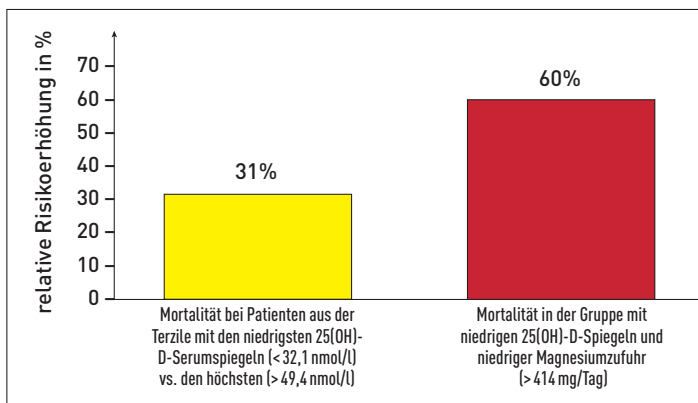


Abbildung 1: Korrelation der Mortalität mit Vitamin-D- und Magnesiummangel (23)

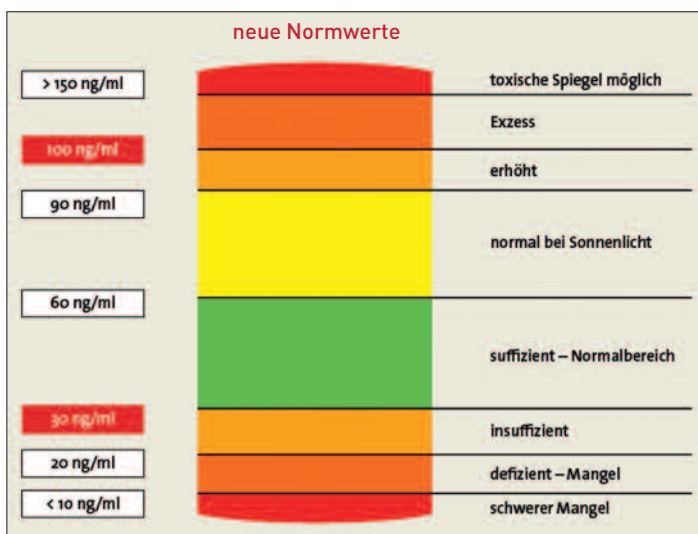


Abbildung 2: Holicks Barometer der Vitamin-D-Gesundheit, nach (16)

Prävention auch auf die Therapie bei Patienten mit nachgewiesenem Defizit ein (15):

Alle Erwachsenen mit Vitamin-D-Unterversorgung sollten über acht Wochen 6000 IE täglich oder 50 000 IE einmal pro Woche erhalten, und danach 1500 bis 2000 IE täglich.

Bei übergewichtigen Personen, Patienten mit Malabsorptionssyndrom oder unter Medikamenten mit ungünstigem Einfluss auf den Vitamin-D-Metabolismus werden initial Tagesdosen von mindestens 6000 bis 10 000 IE Vitamin D täglich empfohlen, danach eine Erhaltungstherapie mit 3000 bis 6000 IE täglich.

Bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus und Vitamin-D-Unterversorgung wird eine Supplementation nach Bedarf unter Kontrolle der Serumkalziumspiegel empfohlen. In Interventionsstudien zur Frakturprävention wurden erst bei Vitamin-D-Dosierungen im Bereich von etwa 500 bis 800 IE (12,5–20 µg) pro Tag Effekte nachgewiesen. Zur Sturzprävention war nach den Ergebnissen einer Metaanalyse eine Dosierung von > 700 IE (17,5 µg) pro Tag effektiv (24). Ähnliches galt auch für die meisten Studien zur Verbesserung der Funktionalität des Bewegungsapparats bei älteren Personen. In den Mortalitätsstudien lag die Dosierung von Vitamin D meistens zwischen 400 und 833 IE (10–20 µg) pro Tag. Bei den Studien mit guter statistischer Power wurde die Gesamt-

mortalität im Verlauf von im Mittel 5,7 Jahren relativ um 8 Prozent verringert (25). In einer weiteren Metaanalyse von 50 randomisierten Interventionsstudien mit fast 95 000 Teilnehmern, meist Frauen im Alter > 70 Jahre, wurde ebenfalls eine signifikant verringerte Mortalität durch Vitamin-D₃-Supplementation ermittelt (26).

Zur Erhaltungstherapie ist die tägliche Vitamin-D-Gabe am besten geeignet, weil so gleichmäßigere Blutspiegel von intaktem Vitamin D resultieren. Dies scheint für die optimale Funktion der Vitamin-D-Systeme relevant zu sein (27). Die tolerierbaren Obergrenzen für die tägliche Vitamin-D-Zufuhr, unter der keine unerwünschten Wirkungen zu erwarten sind, liegen laut dem US-amerikanischen Institute of Medicine (IOM) bei 4000 IE täglich bei Erwachsenen (28). Die AES weist allerdings darauf hin, dass zum Ausgleich eines schweren Vitamin-D-Defizits höhere Dosierungen von bis zu 10 000 IE täglich erforderlich sein können (15). Der toxische Bereich, der nur durch unkritische langfristige Überdosierung einer Vitamin-D-Supplementation erreicht werden kann, liegt bei > 150 ng/ml (9, 15) (Abbildung 2).

Für die Substitutionstherapie stehen sowohl Präparate mit Vitamin D₂ als auch mit Vitamin D₃ in verschiedenen Darreichungsformen (Tropfen, Kapseln, Tabletten) zur Verfügung. Beide Vitamin-D-Formen durchlaufen in unserem Körper die gleichen Aktivierungsschritte und sind vermutlich ebenbürtig. Es gibt allerdings auch Hinweise, dass die biologische Wirksamkeit von Vitamin D₂ geringer sein könnte als die von Vitamin D₃ (14).

Vitamin D und Magnesium wirken synergistisch

Sinnvoll können Kombinationspräparate von Vitamin D mit Magnesium sein. Zwischen dem Spurenelement Magnesium und Vitamin D gibt es zahlreiche Wechselwirkungen. Da die Verstoffwechslung von den Vorstufen in den aktiven Vitamin-D-Metaboliten magnesiumabhängig ist, prädestiniert ein niedriger Magnesiumstatus für ein Vitamin-D-Defizit (22), und eine insuffiziente Versorgung mit Vitamin D fördert auch eine Hypomagnesiämie.

Insbesondere in puncto kardiovaskulärer Gesundheit wirken Vitamin D und Magnesium vermutlich synergistisch. So können bei Patienten mit Hypertonie und Herzinsuffizienz ebenso wie bei Patienten mit metabolischem Syndrom und Diabetes gehäuft ein Magnesium- und ein Vitamin-D-Defizit nachgewiesen werden (29). Auch im Hinblick auf den Knochenstoffwechsel und das Osteoporoserisiko ist neben dem Vitamin-D- auch der Magnesiumstatus zu berücksichtigen. Ein Vergleich zwischen der höchsten und der niedrigsten Quintile der Magnesiumeinnahme hat signifikante Zusammenhänge zwischen der Knochendichte an der Hüfte, am Schenkelhals und am Radius gezeigt (30). Das gilt ebenso für das relative Risiko für Unterarm- und Radiusfrakturen und die Inzidenz von Stürzen.

Empfohlen wird bei Patienten mit Magnesium- und Vitamin-D-Defizit die kombinierte Gabe von Vitamin D und Magnesium. Als Referenzwerte für einen ausreichend hohen Magnesiumstatus gelten Serumwerte ≥ 0,90 mmol/l (29).

Screening auf Vitamin-B₁₂-Mangel

Diskutiert wird bei älteren Patienten in schlechtem Ernährungszustand und Bewohnern von Pflegeheimen ein regel-

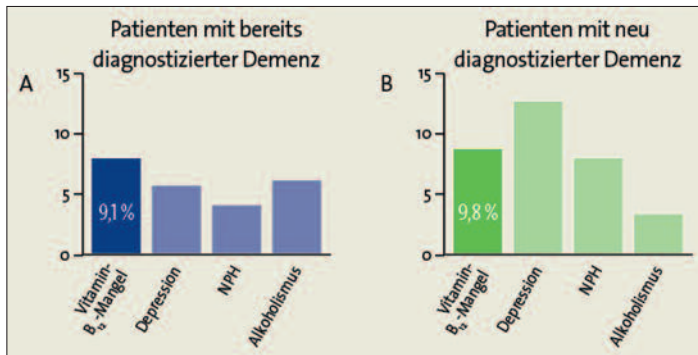


Abbildung 3: Anteil der häufigsten kausal behandelbaren Ursachen bei bekannter Demenz (n = 99) oder neu diagnostizierter Demenz (n = 61). NPH = Normaldruckhydrozephalus (34)

mässiges Screening auf Vitaminmangel. Bei Typ-2-Diabetikern unter Langzeittherapie mit Metformin wird aufgrund des erhöhten Risikos für einen Vitamin-B₁₂-Mangel ein spezifisches Vitamin-B-Screening erwogen (11). Früherkennung und rechtzeitiges Gegensteuern sind bei einigen Mangelerkrankungen von grosser Bedeutung. Während sich der Mangel anfangs meist durch unspezifische Symptome wie Erschöpfung und Müdigkeit bemerkbar macht, können sich bei lange anhaltendem Vitamin-B₁₂-Mangel neurologische Symptome wie Parästhesien, Sensibilitätsstörungen und sogar Lähmungen entwickeln (8, 9), die im fortgeschrittenen Stadium auch irreversibel sein können.

Auch psychische Symptome wie Verwirrtheit, Gedächtnisstörungen, Apathie, Depressionen, psychotische Zustände und Demenz wurden mit einem Vitamin-B₁₂-Mangel in Verbindung gebracht, die – genauso wie die neurologischen Symptome – den charakteristischen Blutbildveränderungen (megaloblastäre Anämie) um Monate oder Jahre vorausgehen können (8, 9). Bei Typ-2-Diabetikern wurde ein B₁₂-Mangel mit einem erhöhten Risiko für eine kardiovaskuläre autonome Neuropathie assoziiert, einem unabhängigen Prädiktor der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität (31). Eine neurologische Folgeerkrankung eines langjährigen B₁₂- Mangels ist die funikuläre Spinalerkrankung (Myelose), die durch die Entmarkung von Hintersträngen und Störung der Pyramidenseitenbahnen des Rückenmarks ausgelöst wird (8, 32).

Zusammenhang zwischen Vitamin-B₁₂-Mangel und Morbus Alzheimer

Zunehmend mehr Daten belegen den Zusammenhang zwischen einem Vitamin-B₁₂-Mangel und einer Alzheimer-Demenz (AD). In einer chinesischen Fall-Kontroll-Studie bei 230 älteren Patienten, darunter 115 mit Alzheimer-Demenz und 115 Kontrollpersonen, wurden Assoziationen zwischen niedrigen Vitamin-B₁₂-Spiegeln und erhöhten Homocysteinwerten im Serum mit einem erhöhten Alzheimer-Risiko nachgewiesen (33). Waren sowohl die Vitamin-B₁₂-Werte auffällig (< 400 pg/ml) als auch die Homocysteinwerte erhöht (≥ 15 µmol/l), war das AD-Risiko rund 30-fach höher als bei Studienteilnehmern mit Normwerten. Ein niedriger Vitamin-B₁₂-Spiegel korrelierte aber auch bei Personen mit normalen Homocysteinkonzentrationen im Blut mit einem um mehr als 4-fach erhöhten Alzheimer-Risiko.

Behandelbare Ursachen beziehungsweise Einflussfaktoren sind bei Demenzpatienten vermutlich häufiger als gedacht. In einer deutschen Untersuchung bei 160 geriatrischen Patienten mit Demenz oder Demenzverdacht wurden bei mehr als 30 Prozent der Patienten mit neu diagnostizierter Demenz und bei 18 Prozent der Patienten mit bekannter Demenz behandelbare Ursachen der Erkrankung nachgewiesen (34). Am häufigsten waren dies bei Patienten mit neu diagnostizierter Demenz neben depressiver Pseudodemenz (13%) und Normaldruck-Hydrozephalus (NPH, 8%) ein Vitamin-B₁₂-Mangel (knapp 10%). Bei den 99 Patienten mit bekannter Demenz war ein Vitamin-B₁₂-Mangel mit einer Prävalenz von 9,1 Prozent sogar die häufigste behandelbare Ursache (Abbildung 3).

In der deutschen S3-Leitlinie zur Demenz wird empfohlen, bei Patienten mit Verdacht auf eine Demenz durch bildgebende Verfahren und Laboruntersuchungen behandelbare Ursachen der Erkrankung aufzuspüren, unter anderem einen Vitamin-B₁₂-Mangel (35).

Wo beginnt der Mangel?

Serumspiegel des Gesamt-Vitamin-B₁₂ von 200 bis 1000 ng/l gelten als Normalwerte, Werte darunter weisen auf einen Mangel hin. Allerdings ist das Gesamt-Vitamin-B₁₂ ein später, relativ unsensitiver und unspezifischer Biomarker des B₁₂- Mangels, weil dabei vorwiegend die inaktive Speicherform gemessen wird (32). Empfehlenswert ist deshalb auch die Messung des Homocysteins und/oder der Methylmalonsäure (MMA), beides funktionelle Indikatoren eines Vitamin-B₁₂- Mangels (siehe Infokasten «Definition Vitamin-B₁₂-Mangel bei Älteren»). Noch zuverlässiger ist die Messung von Holo-transcobalamin (Holo-TC), welches den Status des tatsächlich aktiven Vitamin B₁₂ wiedergibt. Erniedrigte Werte (< 35 pmol/l) sind der früheste Marker eines B₁₂-Mangels. In diesem Stadium werden klinische oder hämatologische Symptome noch nicht beobachtet (32). Sind zusätzlich die MMA- (> 300 nmol/l) und die Homocysteinspiegel erhöht (> 10 µmol/l), liegt ein metabolisch manifester Vitamin-B₁₂-Mangel vor. Auch in diesem Stadium können klinische Symptome noch fehlen. Differenzialdiagnostisch zu beachten ist, dass die MMA-Werte auch bei eingeschränkter Nierenfunktion erhöht sein können und auch ein Mangel an Folsäure und Vitamin B₆ zur Hyperhomocysteinämie führen kann.

Bei Patienten mit Vitamin-B₁₂-Mangel sollte die Ernährung umgestellt und eine Substitutionstherapie durchgeführt werden, um der Entwicklung von Symptomen vorzubeugen. Die Empfehlungen hinsichtlich Dosierung und Anwendung der B₁₂-Substitution sind bisher nicht einheitlich. Infrage kommt eine intramuskuläre oder orale Substitutionstherapie, für die unterschiedliche Cobalamine zur Verfügung stehen. Inzwischen belegen zunehmend mehr Studiendaten, dass selbst bei Patienten mit Resorptionsstörungen durch eine hoch dosierte orale Substitutionstherapie ein Vitamin-B₁₂-Mangel rasch ausgeglichen werden kann. Denn bei hoher oraler Dosierung kann das Vitamin auch unabhängig vom intrinsischen Faktor durch passive Diffusion über die Darmschleimhaut aufgenommen werden. Bei Patienten mit schweren neurologischen Störungen oder mit perniziöser Anämie ist initial eine parenterale Substitutionstherapie notwendig, die oral fortgesetzt werden kann.

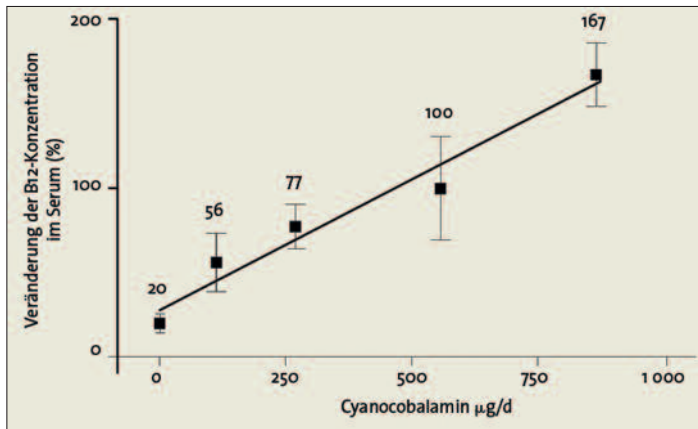


Abbildung 4: Dosisabhängiger Anstieg der B₁₂-Spiegel bei Substitutionstherapie (36)

Kasten:

Definition Vitamin-B₁₂-Mangel bei Älteren

- ❖ Holotranscobalamin (Holo-TC) < 35 pmol/l
- ❖ Serumcobalamin < 150 pmol/l bei zwei separaten Messungen oder
- ❖ Serumcobalaminspiegel < 200 ng/l und Gesamtserum-Homocystein > 10 µmol/l oder
- ❖ Methylmalonsäurespiegel > 300 nmol/l beziehungsweise > 0,4 µmol/l (nach Ausschluss von Niereninsuffizienz, Folat- und Vitamin-B₆-Mangel)

Cobalaminspiegel steigen dosisabhängig

Als niedrigste notwendige Tagesdosen von oralem Cyanocobalamin zum Ausgleich eines milden Vitamin-B₁₂-Mangels bei älteren Personen (Gesamt-Vitamin-B₁₂: 135–406 pg/ml, MMA ≥ 0,26 µmol/l) erwiesen sich in einer Dosisfindungsstudie Konzentrationen oberhalb von 600 µg – mehr als das 200-Fache der empfohlenen Nahrungszufuhr von 3 µg täglich (36). Bei einer Substitutionstherapie steigen die Cobalaminspiegel im Serum dosisabhängig (Abbildung 4) (35).

In einer Vergleichsstudie über vier Monate bei 38 Patienten mit neu diagnostiziertem Vitamin-B₁₂-Mangel, im Mittel 71 Jahre alt, war eine Substitutionstherapie mit oralem Cyanocobalamin (2 mg täglich) einer Injektionstherapie (1 mg i.m. an den Tagen 1, 3, 7, 10, 14, 21, 30, 60, 90) mindestens ebenbürtig. Bei 4 von 18 Patienten unter oraler Substitutionstherapie und bei 4 von 15 Patienten aus der I.m.-Gruppe wurden deutliche Verbesserungen neurologischer Symptome wie Parästhesien, Ataxie oder Gedächtnisverlust festgestellt. Alle Serummarker für einen Vitamin-B₁₂-Mangel wurden bei allen Behandelten deutlich verbessert. Die Cobalamin- und MMA-Werte wurden bei Patienten der oralen Substitutionsgruppe sogar signifikant stärker gebessert als in der I.m.-Gruppe (37).

Auch ein Cochrane-Review von zwei randomisierten, kontrollierten Studien mit insgesamt 108 Patienten mit Vitamin-B₁₂-Mangel, darunter die gerade beschriebene Studie, bestätigt die Gleichwertigkeit einer oralen Cobalamintherapie (1 mg bzw. 2 mg täglich) mit einer intramuskulären Substitu-

tionstherapie (1 mg) (38). In der zweiten Vergleichsstudie bei 70 Patienten mit megaloblastärer Anämie aufgrund eines Vitamin-B₁₂-Mangels, im Mittel 60 beziehungsweise 64 Jahre alt, wurde Cobalamin sowohl bei oraler als auch bei I.m.-Therapie in der Dosis von 1 mg verabreicht. 60 Patienten schlossen die dreimonatige Studie ab. Beide Therapieformen waren zur Verbesserung hämatologischer Parameter wie Hb-Werte und Leukozytenzahl ähnlich effektiv. Auch die mittleren Serumcobalaminspiegel erhöhten sich in beiden Gruppen deutlich. Bei 21 Patienten wurden bei Studienbeginn neurologische Auffälligkeiten wie kognitive Defizite (n=7), periphere Neuropathien (n=9) und Verlust des Vibrationsempfindens (n=5) festgestellt. Bei rund drei Viertel der Behandelten, sowohl in der peroralen als auch der I.m.-Gruppe, wurden bereits nach einmonatiger Therapie deutliche Verbesserungen dieser Symptome festgestellt. Die orale Therapie erwies sich nach Angaben der Autoren als besser verträglich als die intramuskuläre und dürfte bei den meisten Patienten mit Vitamin-B₁₂-Mangel der parenteralen Applikation gleichwertig sein.

Fazit

Ein Vitaminmangel ist bei älteren Menschen weit verbreitet, sollte möglichst frühzeitig erkannt und durch Umstellung der Ernährung beziehungsweise eine Substitution ausgeglichen werden. Durch eine Substitution kann chronischen Erkrankungen vorgebeugt werden.

Der Ausgleich eines Vitamin-B₁₂-Mangels trägt zur Sturz- und Frakturprophylaxe bei sowie zur Vorbeugung neurologischer und psychiatrischer Symptome wie Sensibilitätsstörungen und kognitive Symptome, die im fortgeschrittenen Stadium irreversibel sind. Dabei hat sich die hoch dosierte orale Gabe der parenteralen als ebenbürtig erwiesen.

Auch eine Vitamin-D-Unterversorgung tritt im Alter häufig auf und erhöht unter anderem das Risiko für Osteoporose und kardiovaskuläre Erkrankungen. Oftmals ist das Vitamin-D-Defizit mit einem Magnesiummangel vergesellschaftet, der ebenfalls einen negativen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel und das kardiovaskuläre Risiko hat. In diesen Fällen empfiehlt sich eine kombinierte Substitution. ❖

Prof. Dr. med. Klaus Kisters

Medizinische Klinik 1

St. Anna Hospital

D-44649 Herne

Dr. Uwe Gröber

Akademie für Mikronährstoffmedizin

Zweigertstrasse 55

D-45130 Essen

Interessenkonflikte: Die Autoren haben keine deklariert.

Literatur unter www.arsmedici.ch

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 10/2017. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

Literatur:

1. Hesecker H et al.: ErnSTES-Studie. In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) (Hrsg.) Ernährungsbericht 2008, S. 157–204.
2. Grundsatzstellungnahme «Essen und Trinken im Alter», Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS), Mai 2014, http://www.mdk.de/media/pdf/Grundsatzstellungnahme_EssenTrinken_im_Alter_Mai_2014.pdf
3. Nationale Verzehrsstudie II, Ergebnisbericht Teil 2, Max Rubner-Institut 2008, www.mri.bund.de/fileadmin/Institute/EV/NVSII_Abschlussbericht_Teil_2.pdf
4. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE): Broschüre «Essen und Trinken im Alter». 2. Aufl., Bonn 2014.
5. D-A-CH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 2. Aufl., 1. Ausgabe 2015, <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/>
6. Andrés E et al.: Vitamin B₁₂ (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004; 171(3): 251–259.
7. Clarke R et al.: Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1384–1391.
8. Pietrzik K et al.: Handbuch Vitamine. Urban & Fischer, München/Jena, 1. Aufl. 2008.
9. Gröber U: Mikronährstoffe. WVG, Stuttgart, 2. Aufl. 2006.
10. Bermejo F et al.: Should we monitor vitamin B₁₂ and folate levels in Crohn's disease patients? *Scand J Gastroenterol* 2013; 48(11): 1272–1277.
11. Aroda VR et al.: Long-term metformin use and vitamin B₁₂ deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 1754–1761.
12. Damião CP et al.: Prevalence of vitamin B₁₂ deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J* 2016; 134(6):473–479.
13. Biesalski HK, Grimm P: Taschenatlas Ernährung. Thieme, Stuttgart, 6. Aufl. 2015.
14. Bechthold A et al.: Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten, Stellungnahme DGE 2011. <https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/ws/stellungnahme/DGE-Stellungnahme-VitD-111220.pdf>
15. Holick MF et al.: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–1930.
16. Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Eng J Med* 2007; 357(3): 266–281.
17. Reichrath J: Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited. *Exp Dermatol* 2007; 16(7): 618–625.
18. Gröber U, Holick MF: Vitamin D: Die Heilkraft des Sonnenvitamins. WVG, Stuttgart, 2013.
19. Galesanu C, Mocanu V: Vitamin D deficiency and the clinical consequences. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2015; 119(2): 310–318.
20. Zittermann A: The estimated benefits of vitamin D for Germany. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 1164–1171.
21. Hintzpeter B et al.: Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *J Nutr* 2008; 138: 1482–1490.
22. Zittermann A: Magnesium deficit? Overlooked cause of low vitamin D status? *BMC Medicine* 2013; 11: 229.
23. Mursu J et al.: The association between serum 25-hydroxyvitamin D₃ concentration and risk of disease death in men: modification by magnesium intake. *Eur J Epidemiol* 2015; 30: 343–347.
24. Bischoff-Ferrari HA et al.: Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692.
25. Autier P, Gandini S: Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730–1737.
26. Bjelakovic G et al.: Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (7): CD007470.
27. Hollis B, Wagner C: Clinical review: The role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: Why clinical dose intervals can affect clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4619–4628.
28. IOM (Institute of Medicine): Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. The National Academies Press, Washington, DC, 2011.
29. Gröber U et al.: Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients* 2015; 7(9): 8199–8226.
30. Orchard TS et al.: Magnesium intake, bone mineral density, and fractures: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 926–933.
31. Hansen C et al.: Vitamin B₁₂ deficiency is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2017; 31: 202–208.
32. Herrmann W, Obeid R: Causes and early diagnosis of vitamin B₁₂ deficiency. *Dtsch Arztebl* 2008; 105(40): 680–685.
33. Chen H et al.: Associations between Alzheimer's disease and blood homocysteine, vitamin B₁₂, and folate: a case-control study. *Curr Alzheimer Res* 2015; 12: 88–94.
34. Djukic M et al.: Frequency of dementia syndromes with a potentially treatable cause in geriatric in-patients: analysis of a 1-year interval. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 265(5): 429–438.
35. Deuschl G et al.: S3-Leitlinie «Demenzen», Kurzversion (November 2009). https://www.researchgate.net/publication/251127189_S3-Leitlinie_Demenzen_-_Kurzversion
36. Eussen S et al.: Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B₁₂ deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1167–1172.
37. Kuzminski A et al.: Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998; 92(4): 1191–1198.
38. Vidal-Alaball J et al.: Oral vitamin B₁₂ versus intramuscular vitamin B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD004655.