



Vitamin C und die Schlüsselfunktionen von Neutrophilen

Defizite an Vitamin C führen zu beträchtlichen Störungen, z.B. im Immunsystem, woraus u.a. Infektionen resultieren. Der stärkere oxidative Stress und Entzündungen erhöhen den Bedarf und entleeren die Vorräte an Vitamin C. Davon betroffen sind lebenswichtige Immunzellen wie die Neutrophilen. Forscher untersuchten, ob ein Anstieg in der intrazellulären Ascorbat-Konzentration die essentiellen Funktionen von (isolierten) Neutrophilen von Gesunden verbessern kann.

Neutrophile Granulozyten sind wichtige Mittler der angeborenen Immunantwort, deren Hauptfunktion es ist, eindringende Krankheitserreger zu vernichten. Nach dem Nachweis von mikrobiellen Produkten und entzündlichen Zytokinen wandern diese Zellen an die Infektionsorte, ein Prozess, der als Chemotaxis bekannt ist. Sie umschließen die pathogenen Organismen und sondern sie in Vesikel ab, wo sie sicher zerstört werden können. Die mikrobielle Abtötung erfolgt sowohl durch enzymatische als auch oxidative Mechanismen. Man vermutet, dass die antioxidative Funktion von Vitamin C (Ascorbat) für den Schutz der Neutrophilen bei diesem Prozess wichtig ist. Eine abgeschwächte Chemotaxis, Phagozytose, Oxidantien-Bildung und mikrobielle Abtötung wurden bei Neutrophilen beobachtet, die aus skorbutischen Tieren isoliert wurden. Weiter konnten dysfunktionale Aktivitäten durch die Ergänzung von Vitamin C aufgehoben werden.

Neutrophile konzentrieren Vitamin C durch die aktive Aufnahme über den natriumabhängigen Vitamin C Transporter 2 (SVCT2). Intrazelluläre Konzentrationen von Ascorbat können daher im Millimolarbereich vorliegen und gelten als Hinweis auf einen erhöhten Bedarf durch diesen speziellen Zelltyp. Einmal aktiviert, können Neutrophile ihre intrazelluläre Konzentration durch die Aufnahme von oxidiertem Ascorbat, dem Dehydroascorbat (DHA), und über Glukosetransporter weiter erhöhen. Einmal in der Zelle angekommen, wird DHA sofort auf Ascorbat reduziert, wodurch der Konzentrationsgradient erhalten bleibt und ein weiterer Zufluss von DHA ermöglicht wird. Das führt zu einer Erhöhung des intrazellulären Ascorbats um das 20-fache. Diese hohe Ansammlung von Ascorbat durch aktivierte Neutrophile scheint eine wichtige Voraussetzung für ihre Funktion zu sein. Studien, die verbesserte Immunfunktionen zeigen, verwendeten bisher in erster Linie Zellen von skorbutischen Tieren oder von Individuen mit Infektionskrankheiten oder Störungen der Immunzellen. Bisher konzentrierten sich nur wenige Studien auf die Anforderungen von Neutrophilen bei gesunden Erwachsenen. Studien deuten darauf hin, dass der Plasmaspiegel von Ascorbat über 50 µmol/L gehalten werden sollte, einem Schwellenwert, der als angemessen gilt, um die Gesundheit zu erhalten. Bei Gesunden bietet die tägliche Einnahme von 100-200 mg Vitamin C einen ausreichenden bis sättigenden stationären Ascorbatspiegel im Plasma (z.B. 50-80

µmol/L). Die Aufnahme von 200 mg Vitamin C pro Tag ist ein empfohlenes Ernährungsziel, um das Risiko einer chronischen Erkrankung zu reduzieren. Metaanalysen zeigten, dass eine Aufnahme von mindestens 200 mg Vitamin C täglich das Risiko für Atemwegsinfektionen senken kann. Nach einer Infektion sind jedoch Gramm-Dosen von Vitamin C erforderlich, da der Bedarf deutlich angestiegen ist. Solche hohen Dosen von oralem Vitamin C liefern nachweislich Spitzen-Konzentrationen von mehr als 150 µmol/L.

Zwei neuseeländische Forscher untersuchten nun die Rolle von Vitamin C in Konzentrationen, die denen entsprechen, die im Plasma aus oralen Einnahmen aufgenommen wurden (d.h. 50-200 µmol/L). Sie isolierten dafür Neutrophile von gesunden Personen. Die Zellen wurden entweder mit Dehydroascorbinsäure vorbehandelt, oder die Zellen wurden in Gegenwart von extrazellulärem Ascorbat aktiviert. Untersucht wurden die Wirkungen der erhöhten Ascorbat-Aufnahme auf die Schlüsselfunktionen von Neutrophilen, auf die wesentlichen Funktionen der Chemotaxis, der Produktion von Oxidantien, des programmierten Zelltods und der neutrophilen extrazellulären Fallen (NET, Netzwerke extrazellulärer Fasern, die vor allem aus der DNA von Neutrophilen bestehen).

Es zeigte sich, dass Neutrophile von Gesunden, die bereits einen gesättigten Ascorbatstatus (0,35 nmol/106 Zellen) hatten, kein zusätzliches Ascorbat mehr aufnehmen. Sie konnten jedoch die Dehydroascorbinsäure leicht aufnehmen und erhöhten so ihre intrazellulären Ascorbat-Konzentrationen. Dies hatte jedoch keinen zusätzlichen Einfluss auf die Bildung von Superoxiden oder die Chemotaxis. Interessant war für die Forscher, dass das extrazelluläre Ascorbat die gerichtete Mobilität in Gegenwart des chemischen Signalstoffs Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanin (fMLP), einem starken Mediator bei entzündlichen Reaktionen, erhöhte. Die Stimulation der Zellen in Gegenwart von Ascorbat führte zu einer signifikant erhöhten intrazellulären Ascorbat-Konzentration. Obwohl dies nicht zu einem signifikanten Anstieg der Phosphatidylserin-Exposition führte, wurde die NET-Bildung signifikant abgeschwächt. Das unterstützt die Rolle von Ascorbat beim Schutz vor entzündlichen und autoimmunen Erkrankungen. Daher ist es wichtig, die ausreichende tägliche Zufuhr von Vitamin C zu sichern, um die Ascorbat-Konzentrationen im Plasma

aufrechtzuerhalten, damit die optimalen neutrophilen Funktionen unterstützt werden. Obwohl die Sättigung von Neutrophilen durch den Verzehr von etwa 100 mg Vitamin C täglich bei gesunden Erwachsenen erreicht werden kann, beobachteten die Forscher eine verminderte NET-Bildung in Gegenwart von 200 µmol/l Ascorbat. Dies kann nur bei Spitzenaufnahmen von Ascorbat-Gramm-Dosen erreicht werden.

Die Forscher schließen aus diesen Ergebnissen, dass Neutrophile ihre Aufnahmen von Ascorbat aus dem Plasma gesunder Menschen regulieren können. Damit sind sie in der Lage, ein optimales

Niveau in der Zelle für eine einwandfreie Funktion aufrechterhalten. Eine höhere orale Aufnahme von Vitamin C kann jedoch dazu beitragen, Gewebeschäden und entzündliche Pathologien im Zusammenhang mit der NET-Bildung zu reduzieren.

Quelle

Stephanie M. Bozonet und Anitra C. Carr, *The Role of Physiological Vitamin C Concentrations on Key Functions of Neutrophils Isolated from Healthy Individuals*. In: *Nutrients*, Online-Veröffentlichung vom 17.6.2019, doi: 10.3390/nu11061363.

Eisenmangel bei Herzinsuffizienz ist nicht gleich Eisenmangel

Bei fast jedem zweiten Patienten mit Herzinsuffizienz wird ein Mangel an Eisen festgestellt. Dabei sollte die Unterscheidung von Eisenmangel durch eine zu geringe Eisenspeicherung und die mangelhafte Eisenverwertung in Betracht gezogen werden. Worin die klinischen Unterschiede bestehen, das zeigten zwei Studien einer europäischen Forschergruppe.

Ein Eisenmangel liegt fast bei der Hälfte der Patienten mit Herzinsuffizienz vor, er ist mit einer erhöhten Morbidität und einer beeinträchtigten Prognose verbunden. Dabei sind ein Eisenmangel aufgrund von niedrigen Eisenspeichern und durch eine defekte Eisenverwertung, also durch eine mangelhafte Hämoglobinproduktion, nicht das gleiche klinische Problem, obwohl sie oftmals gleichbehandelt werden. Eine Gruppe von Forschern aus Deutschland, den Niederlanden sowie aus Großbritannien und Norwegen führte dazu eine Analyse durch, einbezogen waren die Daten aus zwei prospektiven Beobachtungsstudien.

Die DEFINE-HF-Studie (Definition of Iron Deficiency in Chronic Heart Failure), ist eine von 2013 bis 2015 durchgeführte Single-Center-Studie mit 42 Patienten (24 % Frauen, Durchschnittsalter 68 Jahre) mit einer reduzierten linksventrikulären Auswurfraction (LVEF von 45 % oder weniger), die für eine Koronararterien-Bypass-Operation vorgesehen waren. Die Studie wurde eingerichtet, um eine Definition für verschiedene Ätiologien des Eisenmangels unter Verwendung der Knochenmark-Eisenfärbung als Standardkriterium abzuleiten. Niedrige Eisenspeicher wurde definiert als eine über das Knochenmark validierte Kombination aus Transferrin-Sättigung von weniger als 20 % und einer Serumferritin-Konzentration von 128 ng/mL oder weniger. Eine gestörte Eisen-Nutzung wurde definiert als eine Transferrin-Sättigung von weniger als 20 % und einer Serumferritin-Konzentration von mehr als 128 ng/mL.

Diese Kriterien wurden dann in der BIOSTAT-CHF-Studie (A Systems Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure) auf 2.356 Patienten mit einer verschlechterten Herzinsuffizienz angewendet. Dies ist eine von 2010 bis 2014 durchgeführte multinationale Studie mit 2.357 Patienten (45,6 % Frauen, Durchschnittsalter knapp 69 Jahre) aus 69 Zentren in elf Ländern, die eine verschlechterte Herzinsuffizienz hatten. Ihre Eisenversorgung wurde untersucht, unterschieden wurden dabei die zwei Arten des Eisenmangels. Geprüft wurde ihre Verbindung mit dem klinischen Profil, den Biomarkern und dem primären kombinierten Endpunkt

der Gesamtmortalität oder des häufigeren stationären Aufenthalts in einer Klinik. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 1,8 Jahre, Im Zeitraum von 2,8 Jahren starben 400 Patienten (22,3 %), 394 Patienten (22 %) wurden wegen ihrer Herzinsuffizienz stationär behandelt. Insgesamt 1.453 Patienten (61,6 %) hatten einen Eisenmangel, von denen 960 (66,1%) einen gestörte Eisenspeicherung und 493 (33,9 %) eine gestörte Eisennutzung hatten. Die geringe Eisenspeicherung war durch einen höheren Anteil an Anämie und eine schlechtere Lebensqualität gekennzeichnet, während die gestörte Eisennutzung durch einen höheren Anteil an verschiedenen Entzündungsmarkern gekennzeichnet war. Sowohl die gestörte Eisenspeicherung als auch die gestörte Eisennutzung waren mit einem beeinträchtigten 6-Minuten-Gehtest verbunden. Die geringe Eisenspeicherung war unabhängig verbunden mit dem kombinierten Endpunkt der Gesamtmortalität oder mit dem Aufenthalt in Herzinsuffizienz-Krankenhäusern (Hazard Ratio, 1,47), während dies bei der gestörten Eisen-Nutzung nicht der Fall war.

Beide Arten der Eisendefizienz waren demnach bei der Herzinsuffizienz weit verbreitet und hatten ein ausgeprägtes klinisches Profil. Generell war der Eisenmangel signifikant mit dem kombinierten Endpunkt der Sterberate und der Therapie im Krankenhaus aufgrund einer Herzinsuffizienz verbunden. Das Risiko dafür war um 31 % erhöht im Vergleich zu Patienten ohne Eisenmangel. Bei zu niedrigen Eisenwerten hatten jedoch nur die Patienten mit einem geringen Eisenspeicher eine dadurch bedingte schlechtere Prognose. Sie hatten ein um 47 % erhöhtes Risiko für den kombinierten Endpunkt der Mortalität und den stationären Krankenhausaufenthalt.

Die Forscher ziehen das Fazit: In dieser Studie waren sowohl die gestörte Eisenspeicherung als auch die gestörte Eisenverwertung bei Patienten mit Herzinsuffizienz weit verbreitet und hatten ein ausgeprägtes klinisches Profil. Als unabhängiger Faktor war nur die geringe Eisenspeicherung mit einem erhöhten Risiko, einer erhöhten Mortalitätsrate und häufigeren Aufhalten in Herzkliniken verbunden. Die Forscher empfehlen: Bei der Herzinsuffizienz

sollten die beiden Arten des Eisenmangels unterschieden und die Therapie entsprechend angepasst werden. Diese Ergebnisse sollten in weiteren Studien bestätigt werden, da u.a. die Fallzahlen in der DEFINE-HF-Studie nur gering waren.

Quelle

Niels Grote Beverborg et al., Differences in Clinical Profile and Outcomes of Low Iron Storage vs Defective Iron Utilization in Patients With Heart Failure: Results From the DEFINE-HF and BIOSTAT-CHF-Studies. In: *Jama Cardiology*, Online-Veröffentlichung vom 12.6.2019, doi: 10.1001/jamacardio.2019.1739.

Vitamin D bei chronischer Herzinsuffizienz

Viele Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz fehlt es an einer ausreichenden Versorgung mit Vitamin D. Das zeigt eine Studie in Herz-Kliniken aus Großbritannien.

Niedrige Konzentrationen von 25-Hydroxyvitamin D (25[OH]D) wurden mit negativen Ergebnissen bei speziellen Gruppen von Patienten mit etablierter chronischer Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht. Noch bleibt jedoch unklar, ob der Mangel an Vitamin D mit der Mortalität und dem Krankenhausaufenthalt bei nicht selektierten Patienten verbunden ist, die eine übliche Medizin- und Gerätetherapie für die chronische Herzinsuffizienz erhalten. Eine englische Forschergruppe untersuchte daher prospektiv die Vorkommen und Korrelationen eines 25[OH]D-Mangels bei 1.802 ambulant behandelten Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz aufgrund einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion \leq 45 %) in Herz-Kliniken im Norden Englands.

durchschnittlichen Beobachtungs-Zeitraum von vier Jahren war jede 2,72-fache Erhöhung der 25[OH]D-Konzentration (z.B. von 32 auf 87 nmol/L) mit einer um 14 % niedrigeren Gesamt mortalität verbunden. Dies galt auch nach der Berücksichtigung potenzieller Störfaktoren.

Die Forscher ziehen das Fazit: Ein Mangel an 25-Hydroxyvitamin D ist mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz aufgrund einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion verbunden. Ob eine Vitamin-D-Ergänzung die Ergebnisse verbessern kann, das muss in weiteren Studien geprüft werden.

73 % der Patienten hatten einen Mangel an Vitamin D (25[OH]D $<$ 50 nmol/L). Häufiger betroffen waren davon Männer sowie Patienten mit Diabetes, niedrigerem Serum-Natrium, höherer Herzfrequenz und größeren diuretischen Anforderungen. In einem

Quelle

Richard M. Cubbon et al., Vitamin D deficiency is an independent predictor of mortality in patients with chronic heart failure. In: *European Journal of Nutrition* Vol. 58, Nr. 6, 2019, S. 2535-2543.

... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene gut verträgliche individuell dosierbare Vitamin C-Produkte als Pulver und Kapseln sowie sehr gut bioverfügbares Eisen an (z.B. Buffered C Powder und Ferrasorb von Thorne Research).