

METABOLIC PHYSIOLOGICAL PRINCIPLES FOR SKIN, HEALTH AND REJUVENATION:
VITAMIN D3, GLUTAMINE AND MELATONIN

Stoffwechselphysiologische Grundlagen für Haut, Gesundheit und Regeneration: Vitamin D3, Glutamin und Melatonin

EGOR EGOROV, SABINE MAIER, BERND-MICHAEL LÖFFLER

KEY WORDS

Glutamine, melatonin, metabolism, mitochondria, vitamin D3

SUMMARY

The foundation of multi cellular life – therewith also of human kind – is the generation of energy in the mitochondria. With help of the citrate cyclus and the oxidative phosphorylation, 38 adenosine-triphosphate (ATP) molecules are generated from 1 glucose molecule, whereas primitive monocellular organisms can only generate 2 ATP molecules out of 1 glucose molecule through fermentation. The mitochondrial energy metabolism is of central importance for the cell; concurrently being susceptible to oxidative- (ROS) and nitrosative- (RNS) reactive compounds, so called ROS and / or RNS stress. The dysfunction of the mitochondrial metabolism is the main basis: a) for the emergence of chronic diseases (including high blood pressure, heart attack, apoplexia, type-2 diabetes, cancer) and b) for organic aging. Four factors, 2 hormones – vitamine D3 and melatonin -, a classic vitamine – vitamine B12 -, and an essential amino acid – glutamine – in interacting, play a decisive role in keeping the mitochondria healthy. At the same time they are of essential pre-emptive importance in avoiding chronic diseases and maintaining youthful buoyancy. If the deficits of these key substances in the metabolism are brought to balance, in combination with a hypoxie-hyperoxie-intervall-training® and/or a topical substitution of mitrope substances, the energy metabolism within the whole organism (or topically) can be regenerated and thus be rejuvenated.

EINLEITUNG

Unser Verständnis über die der Entstehung von chronischen Erkrankungen, wie z.B. Bluthochdruck, Herzinfarkt, Schlaganfall, Typ-2-Diabetes, Krebs, sowohl als auch von Alterungsprozessen haben in den letzten 20 Jahren sprunghaft zugenommen [1-4]. Was verbindet so unterschiedliche Erkrankungen, wie die gerade genannten, die zudem ja noch bis heute als eigenständige Erkrankungen symptomatologisch von verschiedenen Facharzt disziplinen behandelt werden? Ein gemeinsamer Faktor ist Vitamin D3 oder vielmehr das Vitamin D3 – Calcitriol – Vitamin-D-Rezeptor (VDR) System [5-8]. Ein Zweiter

SCHLÜSSELWÖRTER

Glutamin, Melatonin, Stoffwechsel, Mitochondrien, Vitamin D3

ZUSAMMENFASSUNG

Die Grundlage vielzelliger tierischen Lebens – und damit auch des Menschen – ist die Energiegewinnung in den Mitochondrien. Mit Hilfe des Citrat-Cyclus und der oxidativen Phosphorylierung werden im Mitochondrium aus einem Molekül Glukose 38 Moleküle Adenosine-Triphosphat (ATP) generiert, während hingegen primitive einzellige Organismen mit Hilfe der Gärung aus einem Molekül Glukose nur 2 Moleküle ATP erzeugen können. Der mitochondriale Energiestoffwechsel ist von zentraler Bedeutung für die Zelle. Gleichzeitig ist er störanfällig für oxidative- (ROS) und nitrosative- (RNS) reaktive Verbindungen, sogenannten ROS und/oder RNS Stress. Die Störung des mitochondrialen Stoffwechsels ist wesentliche Grundlage: a) für die Entstehung chronischer Erkrankungen (einschließlich Bluthochdruck, Herzinfarkt, Schlaganfall, Typ-2-Diabetes, Krebs) und b) für die Alterung des Organismus. Vier Faktoren, 2 Hormone – Vitamin D3 und Melatonin -, ein klassisches Vitamin – Vitamin B12 -, und eine essentielle Aminosäure – Glutamin – spielen in ihrem Zusammenwirken eine entscheidende Rolle bei der Gesunderhaltung der Mitochondrien. Sie sind gleichzeitig von unverzichtbarer präventiver Bedeutung für die Vermeidung chronischer Erkrankung und für die Erhaltung jugendlicher Spannkraft. Werden die Defizite dieser Schlüssel-Substanzen im Stoffwechsel ausgeglichen und mit einem Hypoxie-Hyperoxie-Intervall-Training® und/oder einer topischen Substitution mitotroper Substanzen verbunden, kann der Energiestoffwechsel des gesamten Organismus (oder topisch) regeneriert, und damit verjüngt werden.

ist die Rolle, die oxidativer und nitrosativer Stress bei der Entstehung chronischer Entzündung bei der Entstehung einer zellulären Hypoxie als Grundlage für eine „erworbene Mitochondriopathie“ spielen (Abb. 1; Ref. 1). Unter einer „erworbenen Mitochondriopathie“ verstehen wir eine eingeschränkte Fähigkeit der Mitochondrien ATP zu produzieren. Myhill et al. [9] haben dies in ihrer Studie kürzlich als wesentlich zugrunde liegenden Faktor bei Chronic Fatigue Syndrom zeigen können. Die unzureichende bzw. eingeschränkte Fähigkeit zur ATP-Produktion betrifft aber offensichtlich einen viel größeren Personenkreis, als nur die ca. 500.000 CFS Kranken in Deutschland (Abb. 2). Die Einschränkung der mitochondrialen Funktionen

durch eine überschießende Radikalbildung und die darauf basierende Theorie zur Entstehung chronischer Erkrankungen, einschließlich Krebs, werden von Aubrey De Grey eindrücklich dargestellt (2 ebenda S. 49–76). Auf Basis unseres gegenwärtigen Kenntnisstandes lässt sich folgende vereinfachte Hypothese zur Entstehung chronischer, mitochondrial bedingter, Erkrankungen formulieren (Abb. 3). Wesentliche Aufgaben zum Schutz der Mitochondrien-Funktionen fallen dabei Vitamin D3, Melatonin, Glutamin und Vitamin B12 zu. Die integrativen physiologischen Auswirkungen einer optimalen Versorgung mit diesen essentiellen Verbindungen machen sich nicht nur in einem messbar frischeren Hautbild, sondern – wichtiger – in einer höheren Leistungsfähigkeit und niedrigeren Erkrankungsrisiken bemerkbar.

OXIDATIVER UND NITROSATIVER STRESS

Die chronische Entzündung (silent inflammation), ist die Grundlage für die Entstehung unterschiedlichster chronischer Erkrankungen, einschließlich Bluthochdruck, Arteriosklerose, koronare Herzerkrankungen, Autoimmunerkrankungen und Krebs, wie auch der vorzeitigen Alterung. Die Auslöser dieser Erkrankungen können durchaus unterschiedlich sein (Abb. 1), der zugrunde liegende patho-biochemische Mechanismus ist ihnen dagegen gemeinsam (Abb. 3): Die übermäßige Entstehung von ROS und die Dysregulation des Stickstoff-Monoxid-Stoffwechsels, in dessen Folge zu viel Stickstoff-Monoxid synthetisiert wird, führt zur Bildung großer Mengen RNS, sogenanntem „nitrosativem Stress“. ROS und RNS können alle funktional wesentlichen Zellstrukturen (Proteine, Lipide und DNS) irreversibel schädigen [10]. Dabei fällt der Schädigung der Mitochondrien eine besondere Bedeutung zu, weil sie die für alle Lebensprozesse notwendige Energie in Form von ATP (Adenosin-Triphosphat) zur Verfügung stellen. Die messbaren Folgen dieser Prozesse sind eine erhöhte Ausscheidung von Citrullin und Methylmalonsäure mit dem Urin (Tab. 1) und eine signifikant erniedrigte ATP-Produktion (Abb. 2).

Oxidativer- und nitrosativer Stress führen zu einer Erhöhung des intrazellulären Calciums (iCa^{2+}), was den Anstieg von Entzündung vermittelnden Interleukinen zur Folge hat (Abb. 4). Dieser Interleukin-Anstieg führt zur erhöhten Expression der induzierbaren Stickstoff-Monoxid Synthase (iNOS) und oder der mitochondrialen NOS (mtNOS). Dies wiederum hat eine weitere Erhöhung der NO Produktion zur Folge. Ein positiver Rückkopplungs-Zyklus ist entstanden [1 und Ref. darin]. Positive Rückkopplungs-Zyklen sind im Gegensatz zu den negativ Rückkopplungs-Zyklen selbstverstärkend. Das überschießend produzierte mitochondriale NO bindet unter den sauren mitochondrialen pH-Bedingungen irreversible an Vitamin B12. NO-B12 und CN-B12 sind nicht mehr funktional und werden mit dem Urin ausgeschieden [11–16]. Dies hat eine Verarmung der Mitochondrien an B12 zur Folge. Ohne B12 kann die Methyl-

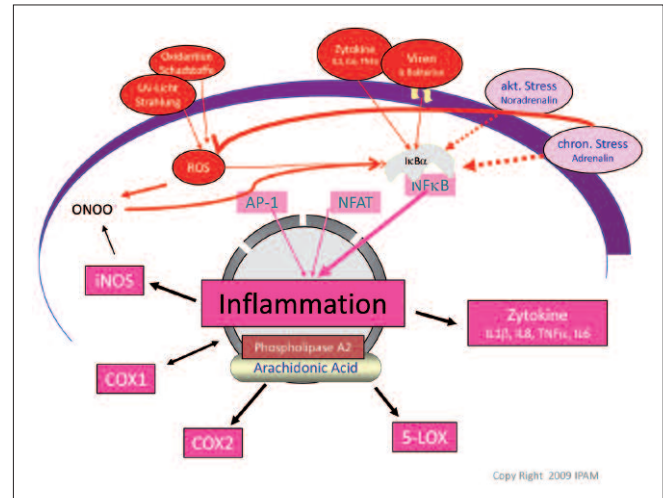


Abb. 1: Model zur Entstehung chronischer Entzündung. Verschiedene „Stressoren“: chronischer und akuter psychischer Stress, Viren, Sonnenlicht, u.a. führen entweder direkt über die Aktivierung von NFkB oder über die Produktion von ROS und konsekutiv RNS zur überschießenden Produktion und Freisetzung von Entzündungszytokinen, die ihrerseits weitere Entzündungsmediatoren freisetzen.

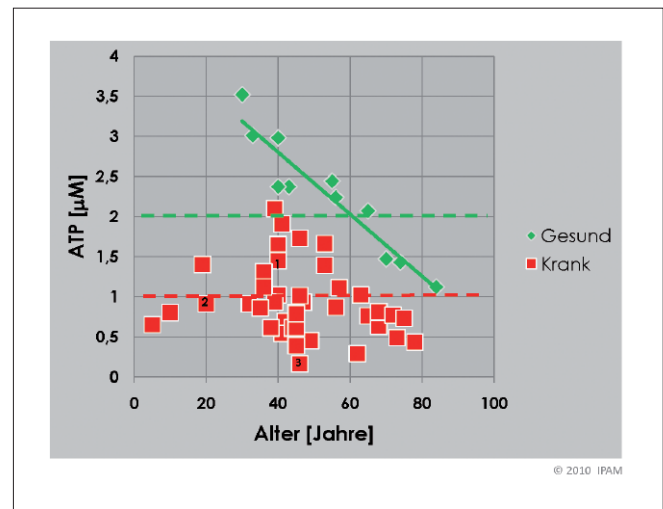


Abb. 2: Intrazelluläre ATP Spiegel: Abhängigkeit von Alter und Gesundheitszustand. ATP wurde in 106 Zellen aus dem „Buffy Coat“ aus Lithium Heparin Blut innerhalb von 12 Std. nach der nüchtern Blut Entnahme bestimmt. Die Messmethodik erfolgte in Anlehnung an Ref. 9 und wurde vom Labor für Medizinische Diagnostik, Berlin durchgeführt. 1) weibliche Patientin, chronische Erschöpfung, seit 2 Jahren Scheidungsstress; 2) Studentin seit 1 Jahr kontinuierliche Gewichtszunahme um 12 kg, chronische Müdigkeit, metabolisches Syndrom, Insulin Resistenz; 3) Kiefer-Mund-Gesichtschirurgin, schwere Erschöpfung, kaum noch fähig ihre Praxistätigkeit zu bewältigen.

Abkürzungen: IL , Interleukin; NFkB, Nuclear Factor k B; NFAT, nuclear factor of activated T-cells; AP-1, Activator Protein 1; iNOS, inducible Nitric Oxid Synthase; COX, Cyclooxygenase ; LOX, Lipoxigenase; ROS, Reactive Oxygen Species; ONOO, Nitroperoxid.

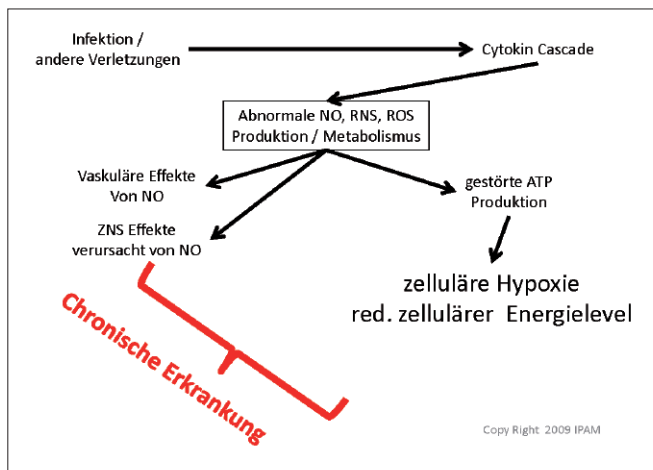


Abb.3: Model zur Entstehung chronischer Erkrankungen.

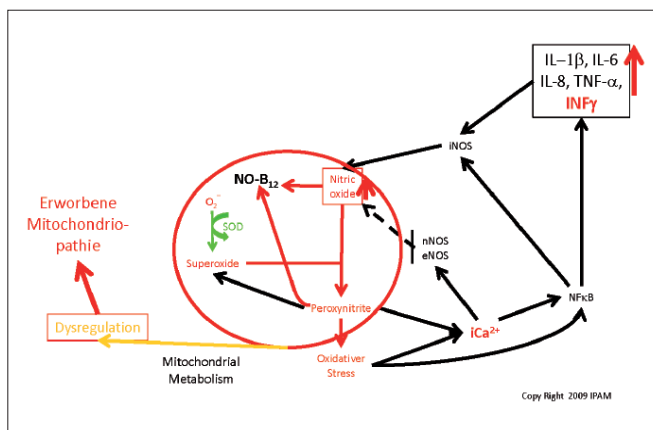


Abb. 4: Entstehung von „Nitrosativem Stress“ und chronischer Entzündung. Positiv-Feedback-Zyklus als Erklärungsmodell zur Entstehung chronischer Entzündung durch a) überschießende NO/RNS (Peroxyinitrit) Produktion und/oder erhöhter intrazellulärer Calcium Spiegel infolge von Vitamin D Mangel.

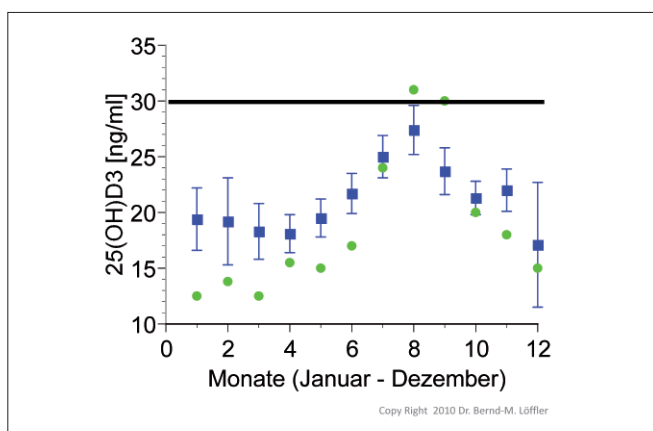


Abb. 5: 25-Hydroxy-D3 Serum Konzentrationen in 250 Patienten in Berlin 2008 im Vergleich zu Scharla [24]. 25(OH)D3 wurde mit einem HPLC-Assay im Labor BioVis (Limburg, Deutschland) bestimmt. Die Werte (Blaue Quadrate) sind Mittelwerte + Standard Abweichungen. Die Werte von Scharla [24] zeigen die grünen Punkte.

malonyl-CoA-Mutase keine ungradkettigen Fettsäuren und verzweigt-kettige Aminosäuren mehr in den mitochondrialen Stoffwechsel einschleusen. Die im Stoffwechsel angestaute Methylmalonsäure wird mit dem Urin ausgeschieden. Schon relativ kleine Konzentrationen an Methylmalonsäure führen zu einer empfindlichen Störung des Zentralnervensystems [17, 18]. Die mitochondrialen Stoffwechselstörungen, die durch ROS/RNS/NO-Stress erzeugt werden, können als erworbene Mitochondriopathie bezeichnet werden [1]. Darunter ist eine durch ROS/RNS/NO Überproduktion entstandene Störung der mitochondrialen ATP-Produktion zu verstehen, die gleichzeitig mit dem Mangel bestimmter Vitamine (B12, B6, B3, K2), einer Reduktion von NAD⁺/NADP⁺ und zellulären / mitochondrialen Mineralstoff-Defiziten / Ungleichgewichten (Ca, Mg, Zn, Fe, Se) einhergeht. Die Leitsymptome einer erworbenen Mitochondriopathie sind: kurze Essintervalle, postprandiale Müdigkeit, Alkoholintoleranz, Durchschlafstörungen (Schwitzen, Herzjagen, Apnoe, Angstträume, Nykturie, Bruxismus), unerholbarer Schlaf trotz ausreichender Schlaflänge, morgendlich lange Anlaufzeit, Gelenksteife, LWS-Schmerzen, morgendliche Inappetenz, „Fress“-Attacken auf Süßes.

Bei allen Personen, die in der Anamnese mindestens 4 der genannten 7 Leitsymptome angaben, wurden reduzierte zelluläre ATP Konzentrationen gemessen (Abb. 2). Ebenso findet man in diesen Personen zum Teil erheblich reduzierte Koenzym Q10 Serum-Spiegel [19]. Der Q10 Serum-Spiegel korreliert eng mit der intramuskulären Q10 Konzentration [20]. Koenzym Q10 nimmt eine zentrale Funktion in der mitochondrialen Energiegewinnung ein, da es in der Atmungskette die Funktion hat, die Elektronen zwischen den Atmungskomplexen I, II und III zu übertragen. Ein Koenzym Q10 Mangel beeinträchtigt direkt die mitochondriale Energiegewinnung.

In einer Untersuchung von 403 Personen, 234 Frauen und 169 Männer, konnten wir bei 63% der Frauen und 71% der Männer eine erhöhte Ausscheidung von Citrullin feststellen. Gleichzeitig hatten 83% der Frauen und 76% der Männer eine Methylmalonsäure Ausscheidung von >0,4 mg/g Kreatinin (Tab. 1). In einer Studie, in der 82 dieser Personen über einen Zeitraum von 8 Wochen mit wöchentlichen intramuskulären Injektionen von 25 mg Hydroxocobalamin + 20 mg Folsäure behandelt wurden, konnte die Methylmalonsäure Ausscheidung signifikant ($p < 0,0001$) verringert werden (Tab. 2). Parallel zu dieser Intervention besserten sich die Beschwerden dieser Personen signifikant.

VITAMIN D3

Vitamin D3 wird entweder über die Ernährung aufgenommen, oder aus 7-Dehydro-Cholesterin in der Haut mittels UVB-Licht synthetisiert. Es wird dann in der Leber zu 25-Hydroxy-D3 und

Abkürzungen: iCa²⁺, intrazelluläres ionisiertes Calcium; IL, Interleukin; INF, Interferon; iNOS, induzierbare Nitric Oxide Synthase; O₂·, Sauerstoffradikal; SOD, Superoxid Dismutase; NO-B₁₂, irreversibler Stickstoffmonoxid-Vitamin-B12 Komplex; NFkB, Nuclear Factor k B

weiter (überwiegend) in der Niere zu 1,25-Dihydroxy-D3 = Calcitriol umgewandelt. Entgegen immer noch gängiger Lehrmeinung wissen wir heute, das Calcitriol in über 36 verschiedenen Zelltypen eine physiologische Antwort erzeugt, und in über 10 extrarenalen Organen, einschließlich Keratinozyten, Muskel, Prostata, Brust, Kolon, Lymphozyten, Herz und Gehirn durch lokale 1-alpha-Hydroxylasen gebildet werden kann [21]. 25-Hydroxy-D3 hat eigenständige Funktionen im Stoffwechsel. 1,25-Dihydroxy-D3 hat wesentliche Kontroll-Funktionen für Zellteilung und Zelldifferenzierung (5). Aus dem Gesagten ergibt sich, das die Bedeutung von Vitamin D3 weit über die ihm klassisch zugewiesene Funktion, der Regulation des Ca-Knochenstoffwechsels, hinausgeht. Der Vitamin D3 Rezeptor (VDR) reguliert als Zellkern Rezeptor die Expression von 3% des menschlichen Genoms. Vitamin D3/Calcitriol regulieren über den Zellmembran ständigen Vitamin-D3 Rezeptor MAARS die intrazelluläre/intramitochondriale Ca²⁺ Homöostase [22]. Berücksichtigt man diese fundamentale Bedeutung von Vitamin D3/Calcitriol für den Zellstoffwechsel, so wird verständlich, dass ein Vitamin D3 Mangel von entscheidender Bedeutung ist für die Entstehung so unterschiedlicher Erkrankungen, einschließlich Osteoporose/Osteomalazie, Immunoseneszenz, solide Tumore (Brust-, Kolon-, Ovarial-, Prostata-, Lungencarcinom), Melanom, Typ-I- und Typ-II-Diabetes, Metabolisches-Syndrom, Insulin-Resistenz, arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Autoimmunerkrankungen (rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Chron, systemischer Lupus Erythematodes, Colitis Ulcerosa), Psoriasis, Parodontitis, Depression, Tuberkulose, Borreliose, Demenz, Alzheimer, antimikrobielle Abwehr. Es ist klar, dass dieser Aufsatz einen auch nur annähernd erschöpfenden Überblick, über die inzwischen auf unterschiedlichen Ebenen (epidemiologisch, genetisch, molekular, enzymologisch) geführten Beweise für diese fundamentale Bedeutung von Vitamin D3/Calcitriol/VDR geben kann. Dazu verweise ich auf die Literatur. Ich möchte mich hier auf einen wesentlichen, ebenfalls grundsätzlichen Aspekt der Vitamin D3 Homöostase konzentrieren.

Dazu ist es zunächst einmal notwendig, festzustellen, dass alle Menschen, die in Deutschland leben, und die keine Vitamin D3 Substitution betreiben, Vitamin D3 defizient sind. Allein damit der Körper einen ausbalancierten Calcium Stoffwechsel durchzuführen kann, muss der 25-hydroxy-D3 Serum Spiegel >3 ng/ml (92,5 nmol/L) liegen [23]. Diesen Wert hat sowohl in der Studie von Scharla 1998 [24], als auch in unserer eigenen Studie in Berlin keine Person erreicht (Abb. 5). Die höchsten 25-Hydroxy-D3 Serum Spiegel werden im August gemessen. In den Monaten Oktober bis April reicht die UVB-Einstrahlung in Deutschland (alle Gebiete oberhalb und unterhalb des nördlichen/südlichen 36sten Breitengrades) für eine Vitamin D3 Synthese in der Haut nicht aus. Unsere Ernährung ist Vitamin D3 defizitär. Sogar die Deutsche Gesellschaft für Ernährung gibt zu, dass 80–90% der Vitamin D3 Versorgung nicht durch die deutsche Ernährung gedeckt wird [25]. Deshalb – das sei hier angemerkt – ist das „bewusste Nicht-Handeln“ sowohl der gesundheitspolitisch Verantwortlichen als auch der etablierten Medizin, angesichts des zur gesundheit-

Werbung wurde entfernt.

Vollblutmineralanalyse Parameter HK korrigiert									
Test	Ergebnis	Einheit	Normbereich	---	--	-	+	++	+++
Natrium HK	2010	mg/l	1900 - 2000						
Kalium HK	1609	mg/l	1750 - 1850						
Calcium HK	64,32	mg/l	59,0 - 61,0						
Magnesium HK	31,79	mg/l	34,0 - 36,0						
Kupfer HK	1,17	mg/l	1,10 - 1,20						
Eisen HK	433,5	mg/l	440 - 480						
Zink HK	5,87	mg/l	7,30 - 7,70						

Abb. 6: Vollblutmineralanalyse aus Lithium-Heparin Blut. Elektrolytkonzentrationen wurden bei einem 9 Jährigen Patienten im Februar 2010 im Lithium-Heparin Blut bestimmt (Labor BioVis, Limburg Deutschland). Der parallel bestimmte 25-Hydroxy-D3 Wert war 9,1 ng/ml.

lichen Bedeutung von Vitamin D3 vorliegenden Datenkonvoluts ein Skandal [26].

In ihrer Studie mit gesunden Männern konnten Petrow und Linjen zeigen, dass eine zwei mal tägliche orale Einnahme von jeweils 1000 mg Calcium bei einem mittleren 25-Hydroxy-D3 Serum Spiel von 25 ng/ml zu: 1) signifikant niedrigeren intracellulären Ca²⁺ Spiegeln (bei unverändertem Serum Calcium Spiel [total und ionisiert]), 2) Signifikant niedrigeren Parathormon Serum Spiegeln, 3) signifikant niedrigeren Calcitriol Serum Spiegeln [27]. Mit diesen Ergebnissen ist gleich dreierlei evidenzbasiert nachgewiesen: 1. Plasma 25-Hydroxy-D3 Spiel von 25 ng/ml stellen immer noch ein Defizit dar, das zu einem unausgewogenen Calcium Stoffwechsel führt.

Anders ist nicht zu erklären, dass die orale Zufuhr von Calcium a) den Parathormonspiegel und b) konsekutiv den Calcitriolspiegel signifikant senkt. Es ist Lehrbuchwissen, dass ein sekundärer Hyperparathyreoidismus Folge eines Calcitriol-Mangels sein kann. Somit legen die Daten von Petrow und Ljinen nahe, die Normwerte für Parathormon zu reevaluieren. 2) Ein Vitamin D3 Mangel führt zu intrazellulärer Hyperkalciämie. Wie schon gezeigt, hat dies zwingend eine „silent inflammation“ mit den schon beschriebenen Konsequenzen zur Folge. Das heißt, „nitrosativer“ und „oxidativer“ Stress kann nicht nur durch die exzessive Produktion von ROS und RNS, sondern auch durch den Mangel an Vitamin D3 gestartet und unterhalten werden (Abb. 4). 3. ROS und RNS und Vitamin D3

Probanden/Wert	Anzahl Total	Alters Range (Jahre)	Mittelwert+ SD	Anzahl > Grenzwert	% Probanden > Grenzwert
Total	403				
Männer	169	5 - 84	48,4+16,8		
Frauen	234	7 - 84	49,4+15,8		
3-NPE					
Männer	169	5 - 84	*)	40/169	23,7 %
Frauen	234	7 - 84	*)	51/234	21,8 %
Citrullin					
Männer	169	5 - 84	9,71+14,81	120/169	71,0 %
Frauen	234	7 - 84	14,05+41,33	147/234	62,8 %
MMS					
Männer	169	5 - 84	0,87+0,72	129/169	76,3 %
Frauen	234	7 - 84	1,13+2,86	194/234	82,9 %

Tab. 1: Bestimmung von Methylmalonsäure (MMS), Citrullin und 3-Nitrophenyl-Essigsäure (3-NPE) im 1. Morgenurin (Sammelperiode über Nacht). Die Bestimmungen durch LC-MS Verfahren von Labor Ganzimmun (Mainz, Deutschland) in 403 Probanden im Alter von 5 bis 84 Jahren. Werte sind Mittelwerte + Standard Abweichungen. *) 3-NPE Werte waren entweder nicht detektierbar oder oberhalb der normalen Referenz (3 g/g Kreatinin). Der Normale Grenzwert für Citrullin ist 2,9 mg/gKreatinin. Der Grenzwert für MMS wurde aus der Datenregression von 403 Probanden auf 0,4 mg/g Kreatinin festgelegt, abweichend vom Grenzwert des Labors (1,6 mg/g Kreatinin).

Mangel können synergistisch im Sinne einer chronischen Inflammation wirken.

Es ist deshalb nicht mehr ganz verwunderlich, dass man bei einer Vollblut-Mineralanalyse, in der auch die intrazellulären Mineralstoff-Pools gemessen werden (dies ist diagnostisch von eminenter Bedeutung, weil z. B. Kalium zu 90 % intrazellulär, Calcium zu 90 % extrazellulär, Magnesium zu 70 % und Eisen zu 99 % intrazellulär lokalisiert sind, und somit mit einer reinen Serum-Elektrolyt-Bestimmung weder eine intrazelluläre Hypokaliämie, Hypercalciämie, Hypomagnesiämie, sowie ein funktioneller Eisenmangel nachgewiesen werden kann), bei allen Personen mit einem Vitamin D3 Mangel folgende Triade messen kann: Hypokaliämie bei gleichzeitiger Hyperkalziämie und Hypomagnesiämie (Abb. 6). Symptomatisch klagten die Betroffenen häufig über eine erhöhte Krampfneigung und/oder „nervöses Augenzucken“. Die Symptome reagieren häufig schlecht auf orale Magnesium Präparate, weil der intrazelluläre Magnesium Mangel erst ausgeglichen werden kann, wenn die intrazelluläre Hyperkalziämie gesenkt wird, weil die Zelle die Gesamtkonzentration an Magnesium und Kalzium konstant halten muss. Der intrazelluläre Magnesiummangel verschärft das zelluläre Energiedefizit, da ATP nur als Mg-ATP Komplex funktional ist. Interessanterweise verschlechtert sich die intrazelluläre Magnesium Versorgung parallel zu den alterskorreliert abnehmenden 25-Hydroxy-D3 Serum Spiegel [28], (Abb. 7). Die Hypokaliämie entsteht als Folge des gestörten Calcium/Magnesium Stoffwechsels und ist häufige Ursache von Arrhythmien, die dann symptomatisch (!) mit Antiarrhythmika behandelt werden.

Die fundamentale Bedeutung von Vitamin D3 für den mitochondrialen Stoffwechsel lässt sich auch daran ablesen, dass ein Vitamin D3 Mangel zu einer Einschränkung der Steroidhormon Biosynthese führt. Die Östrogen Biosynthese ist z.B. in den Sommermonaten höher als in den Wintermonaten [29]. Vitamin D3 reguliert die Expression der für die Steroidhormon Synthese wichtigen Cyp-450-Komplexe [30]. Berücksichtigen wir die Tatsache, dass die Haut ein parakrines Organ ist, dass die gesamte Steroidbiosynthese lokal durchführen kann [31], und dass der Hormonmangel der Haut für mindestens 40 % der Hautalterung verantwortlich ist, verwundert es nicht, dass eine Vitamin D3 Substitution innerhalb von 1–2 Wochen zu einem deutlich verbesserten Hautbild: verbesserter Turgor, bessere Durchblutung, mittelfristig (2–3 Monate) verbesserte Kollagenstruktur [32] führt.

MELATONIN

Melatonin, das „Schlafhormon“, wird Vitamin B12 abhängig aus Serotonin synthetisiert. Neben seiner allgemein bekannten Funktion als „Schlafhormon“ hat Melatonin – wie Vitamin D3 – eine Fülle von weiteren weniger bekannten Funktionen: Melatonin ist unser wichtigstes und potentestes körpereigenes Antioxidans. Es spielt eine entscheidende Rolle bei Schutz der Nervenzelle vor oxidativen Stress. Melatonin kommt eine wichtige Rolle beim Schutz vor der Entstehung solider Tumore zu, einschließlich Brust, Prostata, Lungenkrebs [33–36]. Der zellu-

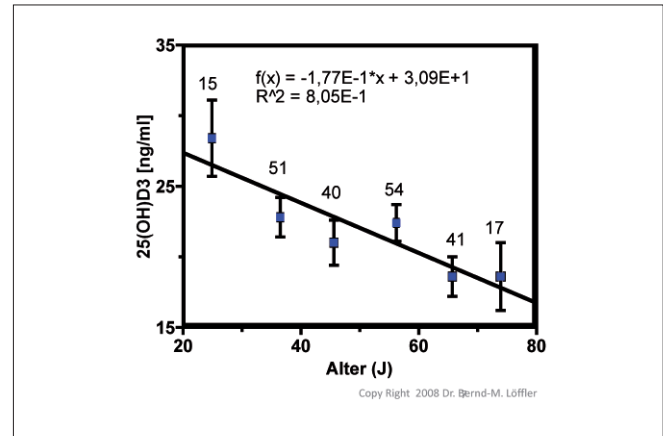


Abb. 7: Altersabhängigkeit der Vitamin 25-Hydroxy-D3 Jahresmittelwerte. Die Vitamin 25-Hydroxy-D3 Jahresmittelwerte wurden in 250 Berliner Patienten in unserer Praxis für das Jahr 2008 bestimmt. Die Bestimmungen wurden vom Labor BioVis durchgeführt (s.o.). Die sinkenden 25-Hydroxy-D3 Werte korrelieren signifikant mit zunehmendem Lebensalter $p < 0,0001$ paired two tailed T-Test.

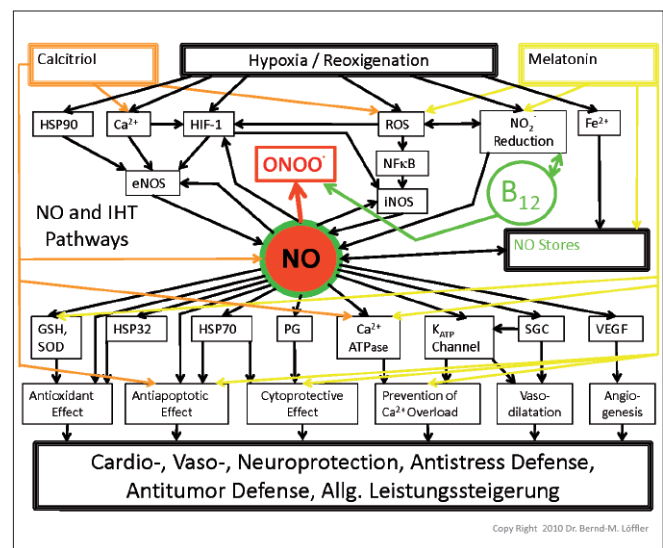


Abb. 8: Synergie von Substitution und Intervall-Hypoxie-Hyperoxie-Therapie® auf den mitochondrialen Stoffwechsel. Nach Referenz 43, 62 modifiziert nach Loeffler BM.

läre Mechanismus, wie Melatonin die Zellteilung hormonsensitiver Brustkrebszellen hemmt, ist aufgeklärt [37]. Melatonin hat nicht nur eine zirkadiane, sondern auch eine Jahresrhythmik, die z.B. für die Regulation von Fellfarbe und Fellbeschaffenheit zuständig ist, aber auch für die Regulation des Hormonstoffwechsels. In einer 60-tägigen Studie mit 139 pre-, peri- und postmenopausalen Frauen im Alter von 42–62 Jahre, die täglich 3 mg Melatonin erhielten, konnte gezeigt werden, dass die den Zyklus steuernden Hormone LH und FSH signifikant gesenkt werden konnten [38]. Perimenopausale Beschwerden wie Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Depressionen, morgendliche Anlaufstörungen konnten signifikant gebessert werden.

3-NPE *)	Citrullin (mg/g Kreatinin)	MMS (mg/g Kreatinin)
19/82 (30,2 %)	1. Messung 19,98+46,65	1,34+1,31
8/82 (12,7 %) p < 0,01	2. Messung 13,87+25,00 NS	0,59+0,44 p < 0,0001

Tab. 2: Vergleich der Methymalonsäure (MMS), Citrullin und 3-Nitrophenyl-Essigsäure (3-NPE). Ausscheidung im 1. Morgenurin von 82 Probanden vor und nach intramuskulären Injektionen von 8 x 25 mg Hydroxocobalamin + 20 mg Folsäure im wöchentlichen Abstand. Werte sind Mittelwerte + Standardabweichungen. Paired two tailed T-Test nach Varianzanalyse, *) Anzahl von Probanden mit erhöhter 3-NPE Ausscheidung.

Aus anderen Studien ist bekannt, dass Melatonin Schlafstörungen beseitigt, neuroprotektiv ist [39], die Alzheimer-Symptomatik bessert [39], einen anti-osteoporotischen Effekt hat [40], und diabetische Mikroangiopathie verbessert [41, 42], um nur einige der beschriebenen Effekte zu nennen. Es ist bekannt, dass der Mensch die höchsten Melatonin Konzentrationen im Alter von 15–18 Jahren produziert. Danach fällt die Melatonin Produktion mit steigendem Alter. Aus der Centenarien und Supercentenarien Forschung wissen wir, dass Menschen, die ein hohes Lebensalter erreichen im Vergleich höhere Melatonin-Spiegel produzieren. Diese und tierexperimentelle Daten, in denen das Lebensalter und die reproduktionsfähige Lebensspanne um 50 % gesteigert werden konnte haben Melatonin schon lange zu einer „Anti-Aging“ Substanz gemacht. Entgegen gängiger Lehrmeinung wird Melatonin nicht nur in der Zirbeldrüse, sondern auch in der Haut synthetisiert [3, und Ref. Darin]. Der zytoprotective Effekt von Melatonin lässt sich wesentlich durch seine Mitochondrien protectiven Effekte erklären: Melatonin in den Mitochondrien: a) entgiftet ROS und RNS, b) vermindert den intramitochondrialen Verlust an Glutathion, c) vermindert die intramitochondriale Proteindestruktion, d) verbessert die Elektronentransportketten Aktivität, e) reduziert die Schädigung der mitochondrialen DNA, f) steigert die Aktivität der Atmungsketten Komplexe I und IV, g) verbessert die mitochondriale Atmung und ATP Produktion, g) reguliert die mitochondrial gesteuerte Apoptose Kaskade [43].

Diese Effekte und Funktionen von Melatonin zeigen bemerkenswerte Synergie-Potentiale mit den mitochondrialen Funktionen von Vitamin B12 und Vitamin D3 auf. Nach unseren Ergebnissen ist die optimale regenerative Dosis von Melatonin im alternden menschlichen Organismus individuell unterschiedlich. Sie liegt ab dem 30. Lebensjahr abhängig von der Stress-Gesamtbelastung zwischen 1 und 20 mg pro Tag in Personen ohne chronische Erkrankungen [44]. Die individualisierte längerfristige Substitution von Melatonin verbessert nach unseren Erfahrungen auch das Hautbild [45].

GLUTAMIN

Der wissenschaftliche Streit, ob Glutamin eine essentielle Aminosäure ist, oder nicht, tobt jetzt seit über 50 Jahren. Heute ist zumindest die überwiegende Position, dass Glutamin eine „konditionell“ essentielle Aminosäure ist [46]. Glutamin ist nicht nur massenmäßig einer unserer wichtigsten Neurotransmitter, Glutamin hat vor allem essentielle Funktionen für die Aufrechterhaltung der Barrierefunktion der Haut [47]. Deshalb hat es eine so große Bedeutung in der Behandlung des Leaky Gut Syndroms [48], von dem heute eine erhebliche Zahl der erwachsenen Bevölkerung betroffen ist. In unserer Praxis kommt das Leaky Gut Syndrom mit einer Häufigkeit von > 30 % der Patienten vor. Glutamin spielt im mitochondrialen Energiestoffwechsel eine erhebliche Rolle. Dabei ist der Glutamat-Oxoglutarat-Stoffwechsel über den Aspartat-Argininosuccinat-Fumarat-Cyclus mit dem mitochondrialen Arginin-NO-Cyclus verknüpft [49]. Proliferierende Säugetierzellen erzeugen ihren Energiebedarf entweder durch die mitochondriale Glykolyse oder durch die mitochondriale Glutaminolyse [50]. Über die Stimulation des mitochondrialen Glutamin-Metabolismus kann der Beitrag von Glukose zum mitochondrialen Citratzyklus reguliert werden [51]. Die Glutamin Homöostase liefert einen entscheidenden Beitrag zur mitochondrialen Stoffwechselfynamik. Glutamin ist von fundamentaler Bedeutung für den Keratinozyten Stoffwechsel und damit für die Regeneration der Haut [47]. Darüber hinaus spielt Glutamin neben Glukose eine entscheidende Rolle im Proliferationsstoffwechsel von Krebszellen [50, 51].

THERAPEUTISCHE KONSEQUENZEN

Die Regulation/Dysregulation des mitochondrialen Energiestoffwechsels hat zentrale Bedeutung für Alterungsprozesse im menschlichen Organismus. Dabei sei hier die Entstehung chronischer Erkrankungen der Einfachheit halber unter den Begriff „Alterungsprozesse“ subsumiert. Dabei scheint die Stressabhängige Dysregulation des mitochondrialen NO-Stoffwechsels eine entscheidende Rolle zu spielen. Aus den aufgezeigten Zusammenhängen ergeben sich prinzipiell 3 Interventionsstrategien: I) Substitution Mitochondrien-Stoffwechsel regulierender Substanzen (Vitamine D3 und B12, Melatonin und Glutamin), II) ganzheitliche Regulation des mitochondrialen NO-Stoffwechsels, III) Kombination aus I und II.

I: Die Evidenzen für einen Ausgleich eines Vitamin D Mangels sind auf verschiedenen wissenschaftlichen Ebenen (epidemiologisch, biochemisch, molekular, genetisch) nicht mehr zu negieren. Ebenso ist klar, dass in den nördlichen und südlichen Regionen unseres Planeten (oberhalb/unterhalb des 36sten Breitengrades) ohne Substitution physiologisch optimale 25-Hydroxy-D3 Serum Spiegel nicht zu erreichen sind. Diese liegen nach gegenwärtigem Stand des Wissens zwischen 60–100 ng/ml Serum. Eine Vitamin D3 Substitution von Erwachsenen mit 3.000 bis 6.000 IE Vitamin D3 erscheint deshalb angezeigt. Nach den vorliegenden toxikologischen Daten ist dies unproblematisch. Ebenso zeigen unsere und die Ergebnisse

$n = 10$ $p < 0,001$) [60]. Neben der allgemeinen Leistungssteigerung der Probanden, war eine signifikante Verbesserung des Hautbildes zu beobachten [61].

III: Die besten regenerativen Ergebnisse lassen sich durch eine Kombination von substitutiver und funktioneller Therapie erzielen (Abb. 8). Insbesondere bei einer funktionellen Therapie ist zu beachten, dass vor Therapiebeginn und parallel dazu Defizite des Organismus im Vitamin- und Mineralstoff-Haushalt ausgeglichen werden. Erfolgt dieser Ausgleich nicht, führt die funktionelle Stoffwechsel Aktivierung zu eingeschränkten Erfolgen, oder sogar zu einer Verschlechterung der Ausgangssituation.

SCHLUSSFOLGERUNG

Eine erhebliche Zahl von Menschen in Deutschland leidet unter durch Mangelernährung und andere Lebensstilfaktoren erworbenen Vitamin Mängeln und daraus resultierenden Mineralstoffwechsel Dysbalancen. Beides hat fundamentale Konsequenzen für die allgemeine Leistungsfähigkeit, den Hautstoffwechsel und die Entstehung chronischer Erkrankungen. Alleine mit der Substitution von Vitamin D3 und Vitamin B12 können die daraus erwachenden Gesundheitsrisiken massiv gesenkt werden.

Korrespondenzadresse:

Dr. Bernd-Michael Löffler
IPAM Institut für Präventive und Ästhetische Medizin
Knesebeckstraße 68/69
D-10623 Berlin
info@ipam.eu

Literatur

- Pall ML "Explaining unexplained illnesses". 2009 Informa Healthcare USA.
- De Grey A and Rae M Ending Aging: "The Rejuvenation Breakthroughs that could reverse human aging in our lifetime". 2007 St. Martin Press New York.
- Pierpaoli (Editor) "Reversal of Aging: Resetting the pineal clock" Fourth Stromboli Conference on Aging and Cancer 2005 Ann NY Acad of Sci Vol. 1057.
- Xi L and Serebrovskaya TV (Eds.) Intermittent Hypoxia: From molecular mechanisms to clinical applications (2009) Nova Science Publishers Inc New York.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. (2008) Vitamin D and human health: Lessons from Vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 6: 726-776.
- Zittermann A (2003) Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence?. *Br J Nutr* 89: 552-572.
- Holick MF (2004) Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 80 (suppl.): 167S-188S.
- Holick MF (2005) The Vitamin D epidemic and its health consequences" *J Nutr* 135 (suppl.): 2739S-2747S.
- Myhill S, Booth NE and McLaren-Howard J (2009) Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. *Int J Clin Exp Med* 2: 1-16.
- Mani AR, Pannala AS, Orié NN, et al. (2003) Nitration of endogenous para-hydroxyphenylacetic acid and the metabolism of nitrotyrosin *Biochem J* 374: 521-527.
- Weinberg JB, Chen Y, Jiang N et al. (2009) Inhibition of nitric oxide synthase by cobalamins and cobinamides. *Free Radic Biol Med* 46: 1626-1632.
- Wheatley C (2006) A scarlet pimpernel for the resolution of inflammation? The role of supra-therapeutic doses of cobalamin, in the treatment of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, severe sepsis, and septic or traumatic shock. *Med Hypothesis* 67: 124-142.
- Yang F, Tan HM, Wang H (2005) "Hyperhomocysteinemia and atherosclerosis" *Sheng Li Xue Bao* 57: 103-114.
- Selcuki C, van Eldik R, Clark T (2004) No binding to cobalamin: influence of the metal oxidation state. *Inorg Chem* 43: 2828-2832.
- Sharma VS, Pilz RB, Boss GR et al. (2003) Reactions of nitric oxide with vitamin B12 and its precursors, cobalamide. *Biochemistry* 42: 8900-8908.
- Danishpajoo IO, Gudi T, Chen Y et al. (2001) Nitric oxide inhibits methionine synthase activity in vivo and disrupts carbon flow through the folate pathway. *J Biol Chem* 276: 27296-27303.
- Lee NC, Chien YH, Peng SF et al. (2008) Brain damage by milde metabolic derangements in methylmalonic academia. *Pediatr Neurol* 39: 325-329.
- Chandler RJ, Zervas PM, Shanske S, et al. (2008) Mitochondrial dysfunction in mut methylmalonic acidemia." *FASEB J* 23: 1252-1261.
- Loeffler BM and Egorov, unpublished results.
- Miles L, Miles MV, Tang PH, et al. (2005) Muscle coenzyme Q10: a potential test for mitochondrial activity and redox status. *Pediatr Neurol* 32: 318-324.
- Norman AW (2008) From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 88: 491S-499S.
- Zemel MB and Sun X (2008) Calcitriol and energy metabolism. *Nutr Rev* 66 (Suppl 2): S139-S146.
- Stroud ML (2008) VitaminD: A Review. *Australian Family Physician* 37: 1002-1005.
- Scharla SH (1998) Prevalence of subclinical vitamin D deficiency in different European countries. *Osteoporosis Int* 8 (Suppl 2): S7-S12.
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (2008) Ernährungsbericht 2008.
- Loeffler BM Auf meine Anfrage vom 22.11.2009 an das BMG bezüglich der massiven Vitamin D Mangelsituation in Deutschland im Zusammenhang mit der derzeitigen H1N1 Epidemie und der generellen Frage der Vitamin D abhängigen Krebsprävention erhielt ich am 15.12.2009 die Antwort ..."Ich bitte zudem um Verständnis, dass sich das Bundesministerium für Gesundheit grundsätzlich nicht zu wissenschaftlichen Hypothesen oder Streitfragen äußert. Eine Bewertung von Behandlungs- und Untersuchungsmethoden sowie die Entwicklung entsprechender Leitlinien wird von der medizinischen Fachwelt, in der Regel den zuständigen medizinischen Fachgesellschaften vorgenommen."
- Petrov V and Lijnen P (1999) Modification of intracellular calcium and plasma renin by dietary calcium in men. *Am J Hypertens* 12: 1217-1224.
- Barbagallo M and Dominguez LJ (2010) Magnesium and Aging. *Curr Pharmacol Design* 16: 832-839.
- Parikh G, Varadinova M, Araki T et al. (2010) Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Horm Metab Res* 42: 754-757.

30. Hanukoglu I (2006) Antioxidant protective mechanisms against reactive oxygen species (ROS) generated by mitochondrial P450 systems in steroidogenic cells. *Drug Metab Rev* 38: 171-196.
31. Ohnemus U, Uenal M, Gustafsson J-A, et al. (2006) The hair follicle as estrogen target and source. *Endocrine Rev* 27: 677-706.
32. Loeffler BM and Egorov E, unpublished results.
33. Cucina A, Proietti S, D'Anselmi F, et al. (2009) Evidence for a biphasic apoptotic pathway induced by melatonin in MCF-7 breast cancer cells. *J Pineal Res* 46: 172-180.
34. Lissoni P, Chilelli M, Villa S, et al. (2003) Five years survival in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy alone or chemotherapy and melatonin: a randomized trial. *J Pineal Res* 35: 12-15.
35. Öner J, Öner H, Sahin Z, et al. (2008) Melatonin is as effective as testosterone in the prevention of soleus muscle atrophy induced by castration in rats. *Anat Rec* 291: 448-455.
36. Poeggeler B, Sambamurti K, Siedlak SL, et al. (2010) A novel endogenous indole protects rodent mitochondria and extends rotifer lifespan. *PLoS ONE* 5 : e10206.
37. Sanchez-Barcelo EJ, Cos S, Fernandez R, et al. (2003) Melatonin and mammary cancer: a short review. *Endocrine-Related Cancer* 10: 153-159.
38. Bellipanni G, Di Maroz F, Blasi F, et al. (2005) Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women. *Ann N Y Acad Sci* 1057: 393-402.
39. Cardinali DP, Furio AM and Reyes MP (2005) Clinical perspectives for the use of melatonin as a chronobiotic and cytoprotective agent. *Ann N Y Acad Sci* 1057: 327-336.
40. Cardinali DP, Ladizesky MG, Boggio V, et al. (2003) Melatonin effects on bone: experimental facts and clinical perspectives. *J Pineal Res* 34: 81-87.
41. Reyes-Toso CF, Roson MI, Albornoz LE, et al. (2002) Vascular reactivity in diabetic rats: effect of melatonin. *J Pineal Res* 33: 81-86.
42. Reyes-Toso CF, Linares LM, Ricci CR, et al. (2004) Effects of melatonin on vascular reactivity in pancreatectomized rats. *Life Sci* 74: 3085-3092.
43. Leon J, Acuna-Castroviejo D, Escames G, et al. (2005) Melatonin mitigates mitochondrial malfunction. *J Pineal Res* 38: 1-9.
44. Loeffler BM and Egorov E, unpublished results.
45. Loeffler BM and Egorov E, unpublished results.
46. Mates JM, Segura JA, Campos-Sandoval JA, et al. (2009) Glutamine homeostasis and mitochondrial dynamics. *Int J Biochem Cell Biol* 10: 2051-2061.
47. Danielyan L, Zellmer S, Sickinger S, et al. (2009) Keratinocytes as depository of ammonium-inducible glutamine synthase: age- and anatomy-dependent distribution in human and rat skin. *PLoS ONE* 4: e4416.
48. Rapin JR and Wiernsperger N (2010) Possible links between intestinal permeability and food processing: a potential therapeutic niche for glutamine. *Clinics (Sao Paulo)* 65: 635-643.
49. Wu G and Morris Jr SM (1998) Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J* 336: 1-17.
50. Wise DR, DeBerardinis RJ, Mancuso A, et al. (2008) Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction. *PNAS* 105: 18782-18787.
51. Yuneva M, Zamboni N, Sachidanandam R, et al. (2007) Deficiency in glutamine but not glucose induces MCY-dependent apoptosis in human cells. *J Cell Biol* 178: 93-105.
52. Broderick KE, Balasubramanian M, Chan A, et al. (2007) The cobalamin precursor cobamide detoxifies nitroprusside-generated cyanide. *Exp Biol Med* 232: 789-798.
53. Müller RH, Radtke M, Wissing SA (2002) Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *ADDR Reviews* 54(Suppl1): S131-S155.
53. Teeranachaiidekul V, Souto EB, Junyaprasert VB et al. (2007) Cetyl palmitate-based NLC for topical delivery of Coenzyme Q10 – Development, physicochemical characterization and in vitro release studies. *Euro J Pharm Biopharm* 67: 141-148.
54. Loeffler BM and Egorov E, unpublished results.
55. Vanin AF, Papina AA, Serezhenkov VA, et al. (2004) The mechanism of S-nitrosothiol decomposition catalyzed by iron. *Nitric oxide Biol Chem* 10: 60-73.
56. Vanin AF and van Faassen E (2007) Chemical equilibria between S-nitrosothiols and dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands. In: van Faassen E, Vanin AF eds. *Radicals for Life: the various forms of nitric oxide*. Amsterdam:Elsevier; 207 s.223-252.
57. Vanin AF and van Faassen E (2007) DNICs: physico-chemical properties and their observations in cells and tissues. In: van Faassen E, Vanin AF eds. *Radicals for Life: the various forms of nitric oxide*. Amsterdam: Elsevier; 207 s.19-73.
58. Yang Y and Loscalzo J (2007) S-nitrated proteins: formation, metabolism and function. In: van Faassen E, Vanin AF eds. *Radicals for Life: the various forms of nitric oxide*. Amsterdam:Elsevier; 207 s.201-221.
59. Loeffler BM, Egorov E, Goytia R, et al. (2010) Impact of Intervall-Hypoxia-Therapy on mitochondrial metabolism and heart-rate-variability as markers of metabolic derangement. 5. *Int HRV Symposium, Halle Germany, 29.-30.10.2010*.
60. Loeffler BM and Egorov E, unpublished results.
61. Manukhina E.B, Downey F.H, Mallet R.T. (2006) Role of Nitric Oxide in Cardiovascular Adaptation to Intermittent Hypoxia *Exp Biol Med* 231: 343-365.

Werbung wurde entfernt.