

Matthias Pintner

Eine kritische Betrachtung einer
überhöhten Eisenzufuhr durch Nahrung
und Supplemente

Diplomarbeit

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek:

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek: Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de/> abrufbar.

Dieses Werk sowie alle darin enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsschutz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlanges. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen, Auswertungen durch Datenbanken und für die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronische Systeme. Alle Rechte, auch die des auszugsweisen Nachdrucks, der fotomechanischen Wiedergabe (einschließlich Mikrokopie) sowie der Auswertung durch Datenbanken oder ähnliche Einrichtungen, vorbehalten.

Copyright © 2003 Diplom.de
ISBN: 9783832471729

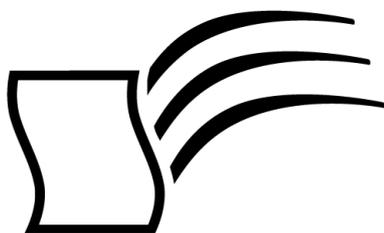
Matthias Pintner

**Eine kritische Betrachtung einer überhöhten Eisenzufuhr
durch Nahrung und Supplemente**

Matthias Pintner

Eine kritische Betrachtung einer überhöhten Eisenzufuhr durch Nahrung und Supplemente

**Diplomarbeit
Universität Wien
Fachbereich Formal- und Naturwissenschaften
Institut für medizinische Chemie
Abgabe Mai 2003**



Diplom.de

Diplomica GmbH _____
Hermannstal 119k _____
22119 Hamburg _____

Fon: 040 / 655 99 20 _____
Fax: 040 / 655 99 222 _____

agentur@diplom.de _____
www.diplom.de _____

ID 7172

Pintner, Matthias: Eine kritische Betrachtung einer überhöhten Eisenzufuhr durch
Nahrung und Supplemente
Hamburg: Diplomica GmbH, 2003
Zugl.: Universität Wien, Universität, Diplomarbeit, 2003

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtes.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Die Informationen in diesem Werk wurden mit Sorgfalt erarbeitet. Dennoch können Fehler nicht vollständig ausgeschlossen werden, und die Diplomarbeiten Agentur, die Autoren oder Übersetzer übernehmen keine juristische Verantwortung oder irgendeine Haftung für evtl. verbliebene fehlerhafte Angaben und deren Folgen.

Diplomica GmbH
<http://www.diplom.de>, Hamburg 2003
Printed in Germany

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
2. Der Eisenstoffwechsel	2
2.1 Chemie von Eisen	2
2.2 Vorkommen von Eisen.....	2
2.3 Eisenproteine	3
2.3.1 Hämproteine.....	3
2.3.2 Nichthäm-Eisen-Proteine	5
2.4 Digestion und Resorption eisenhaltiger Nahrungsmittel	7
2.4.1 Aufnahme aus dem Darmlumen in die Mukosazelle und proteinvermittelter intrazellulärer Transport.....	8
2.4.1.1 Regulation der Eisenabsorption der intestinalen Villi des Duodenums....	9
2.4.2 Abgabe an das Eisentransportsystem des Blutplasmas.....	11
2.5 Eisenaufnahme in somatische Zellen.....	12
2.5.1 Intrazelluläre Eisenspeicherung	15
2.6 Regulation der Eisenhomöostase	17
2.6.1 Posttranskriptionelle Regulation des Eisenstoffwechsels durch IRPs	18
2.6.2 Modulation der IRP/IRE-Interaktion durch NO	20
2.6.3 Zusammenhänge zwischen Energie- und Eisenstoffwechsel.....	22
2.7 Eisenbestand und Eisenumsatz.....	27
2.8 Hämoglobin-Synthese und Erythropoese	29
3. Hämochromatosen	31
3.1 Definition und Klassifikation der Hämochromatosen	31
3.2 Ätiologie der hereditären Hämochromatosen	32
3.2.1 Hämochromatose Typ 1	32
3.2.2 Hämochromatose Typ 2	33
3.2.3 Hämochromatose Typ 3	35
3.2.4 Hämochromatose Typ 4	36
3.3 Die Bedeutung des HFE-Proteins bei Hämochromatose Typ 1.....	36
3.4 Epidemiologie	42
3.4.1 Prävalenz.....	42
3.4.2 Penetranz.....	46
3.4.3 Morbidität.....	50
3.4.4 Mortalität.....	51
3.4.5 Pathogenese.....	52
4. Mit Eisenüberladung assoziierte Krankheitsbilder ..	53

4.1 Mechanismen der Eisentoxizität.....	53
4.2 Eisen und das Herz-Kreislauf System.....	56
4.3 Eisen und Diabetes Mellitus.....	60
4.4 Eisen und Leberkrebs.....	61
4.5 Eisen und das Immunsystem.....	63
4.6 Eisen und Morbus Alzheimer.....	65
5. Diagnostik und Therapie der Hämochromatosen....	68
5.1 Diagnostik.....	68
5.2 Therapie der Hämochromatosen.....	74
5.2.1 Phlebotomie.....	74
5.2.2 Pharmakologische Behandlung.....	76
5.3 Ernährungsrichtlinien für Hämochromatose-Patienten.....	78
6. Bedeutung der Eisenzufuhr durch Nahrung und Supplemente.....	80
6.1 Überlegungen zu Eisenzufuhr-Richtlinien.....	81
6.2 Einfluss von Lebensgewohnheiten auf den Eisenstatus.....	81
6.2.1 Fleisch- und Alkoholkonsum.....	81
6.3 Einfluss des BMI auf Eisenparameter.....	82
6.4 Bierkonsum und Eisenstatus in Afrika.....	83
6.4.1 Vermeidung von Eisenmangel bei Frauen im gebärfähigen Alter durch Bierkonsum.....	83
6.4.2 Eisenüberladung durch Bierkonsum.....	84
6.5 Bedeutung des Alkoholkonsums für das Auftreten einer Leberzirrhose.....	85
6.6 Vegetarismus und Eisenstatus.....	85
6.7 Eisenstatus und Eisenabsorption im Säuglingsalter.....	89
6.8 Nahrungseisen und Hepatokarzinogenese.....	89
6.9 Eisensupplementierung.....	90
6.9.1 Eisensupplementierung in Entwicklungsländern.....	90
6.9.2 Eisenmangel und Lipidperoxidation.....	90
6.9.3 Rhythmus der Eisensupplementierung.....	91
6.9.4 Indikation von Eisensupplementierung.....	91
6.9.5 Gastrointestinale Risiken einer Eisensupplementierung.....	92
6.9.6 Serumlipide und Eisensupplemente.....	93
6.9.7 DNA-Schäden und Eisensupplementierung.....	94
7. Schlussbetrachtung.....	96
8. Zusammenfassung.....	100
Literaturverzeichnis.....	104

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1 (BUCKBERRY L., TEESDALE P., 2001): Hämoglobin	4
Abb. 2 (PETRIDES P., 1997): Tertiärstruktur des Myoglobins	4
Abb. 3 (LÖFFLER G., 1997): Transport von Reduktionsäquivalenten in der Atmungskette	5
Abb. 4 (BEINERT H., HOLM R.H., MÜNCK E., 1997): Zusammensetzungen von Fe-S Clustern und anderen Komponenten aktiver Zentren verschiedener Enzyme	6
Abb. 5 (In Anlehnung an PHILPOTT CC., 1999): Modell der Regulation der Eisenabsorption in den intestinalen Villi des Duodenums	11
Abb. 6 (In Anlehnung an PONKA P., 1999): Eisenaufnahme aus Transferrin via Rezeptor-vermittelter Endozytose in Säugerzellen	14
Abb. 7 (BUCKBERRY L., TEESDALE P., 2001): Eisen-Ferritin Komplex.....	16
Abb. 8 (THOMAS C., DIENES H. P., 2001): Hämosiderin (nach HE-Färbung dunkelbraun) im Zytoplasma der Hepatozyten.....	17
Abb. 9 (WATTS RN., RICHARDSON DR., 2001): Eisenfreisetzung aus Fibroblastenzellen nach Behandlung mit GSNO und Inkubation mit verschiedenen Monosacchariden	23
Abb. 10 (WATTS RN., RICHARDSON DR., 2001): Glutathion-Konzentrationen in Fibroblastenzellen nach GSNO-Behandlung mit und ohne Glukose	24
Abb. 11 (In Anlehnung an PETRIDES PE., 1998): Übersicht über den täglichen Eisenumsatz im menschlichen Organismus.....	27
Abb. 12 (In Anlehnung an PETRIDES PE., 2003): Relative Konzentrationen der Hämeisen- und der Nichthämeisen enthaltenden Eisenverbindungen bei menstruierenden Frauen mit optimalem Gesamtkörperpool	28
Abb. 13. (In Anlehnung an PETRIDES PE., 2003): Relative Konzentrationen der Hämeisen- und der Nichthämeisen enthaltenden Eisenverbindungen bei Männern mit optimalem Gesamtkörperpool	29
Abb. 14 (BIESALSKI HK., GRIMM P., 2002): Metabolismus des Hämeisens...	30

Abb. 15 (In Anlehnung an LEBRON JA. et al., 1998): Struktur des HFE-Proteins	33
Abb. 16 (In Anlehnung an DUPIC et al., 2002): m-RNA-Expression des Dcytb 38	
Abb. 17 (In Anlehnung an DUPIC et al., 2002): m-RNA-Expression des DMT1	39
Abb. 18 (TOWNSEND A., DRAKESMITH H., 2002): Modell der HFE-Funktion im Eisenstoffwechsel	42
Abb. 19 (In Anlehnung an CARDOSO CS. et al., 2001): Geografische Verteilung der Häufigkeit von C282Y-HFE- Mutationen in fünf portugiesischen Regionen.....	46
Abb. 20 (In Anlehnung an CARDOSO CS. et al., 2001): Geografische Verteilung der Häufigkeit von H63D-HFE- Mutationen in fünf portugiesischen Regionen.....	46
Abb. 21 (In Anlehnung an BEUTLER E. et al., 2002): Häufigkeit verschiedener Symptome bei Individuen des homozygoten- C282Y/C282Y und des heterozygoten C282Y/H63D-Genotyps sowie bei Individuen ohne HFE- Mutationen.	50
Abb. 22 (THOMAS C., DIENES H. P., 2001): Leberparenchym einer stark mit Eisen beladenen kleinknotig zirrhrotisch umgebauten Leber	52
Abb. 23 (SCHÜMANN K., 2001): Wirkung des Eisens auf den Stoffwechsel aktiver Sauerstoffverbindungen	55
Abb. 24 (MCGRATH et al., 2002): Nomogramm zur Vorhersage von C282Y- Hämochromatose bei Männern (links) und Frauen (rechts).....	74
Abb. 25 (LÜLLMANN H., MOHR K., 1999): Desferrioxamin plus Fe ³⁺ : Ferrioxamin	78
Abb. 26 (In Anlehnung an BERGERON RJ., 2002): Struktur des Eisen- Chelators NaHBED	78

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1 (PIETRANGELO A., 2002): Überblick über Proteine, Carrier und Regulatoren des Eisenstoffwechsels	26
Tab. 2 (LIBERATI A. et al., 2000): Klassifikation der Hämochromatosen	32
Tab. 3 (In Anlehnung an MERRYWEATHER-CLARKE AT. et al., 1997): Mutationen des HFE-Gens und deren Häufigkeiten.....	44
Tab. 4 (SELBERG O., MÜLLER MJ., 1998): Stufen der Eisenversorgung	71
Tab. 5 (NIEDERAU C., STROHMEYER G., 2002): Zustände, bei denen Hämochromatose durch biochemische und genetische Tests ausgeschlossen werden sollte.....	71
Tab. 6 (NIEDERAU C., STROHMEYER G., 2002): Stärken und Schwächen von Screening-Strategien	73
Tab. 7 (ELMADFA I., 2002): Eisengehalt einiger Nahrungsmittel	81
Tab. 8 (MACPHAIL P., 1998): Relative Bioverfügbarkeit von Nicht-häm-Eisen in Nahrungsmitteln.....	88
Tab. 9 (HALLBERG L., 2002): Einflussfaktoren auf die Eisenabsorption aus der Nahrung	89

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CC.....	Cholangiokarzinom
CHCC	kombiniertes Hepatocholangiokarzinom
Dcytb.....	duodenales Cytochrom b
DFO	Desferrioxamin
D-Glc.....	D-Glukose
D-Man	D-Mannose
DMT1	divalent metal transporter 1
EPO	Erythropoetin
Fet3.....	Fe ²⁺ transporter gene
FNR-Protein	Fumarate nitrate reduction protein
FP1	Ferroportin 1
Ft.....	Ferritin
Ftr1	Fe transporter gene
GSH	reduziertes Glutathion
GSNO	S-Nitrosoglutathion
GSSG	oxidiertes Glutathion
Hb	Hämoglobin
HC.....	hereditary haemochromatosis
HCC	hepatozelluläres Karzinom
Hepcidin.....	Hepatic bactericidal protein
HMPS	Hexosen-Monophosphatweg
Hp	Hephaestin
IFF	eisenfreie Foci
IREs	Iron responsive elements
IRP1	Iron regulatory protein 1
IRP2.....	Iron regulatory protein 2
LIP	labile iron pool
Mb.....	Myoglobin
MCV	mittleres korpuskuläres Erythrozytenvolumen

MHC.....	Major-Histocompatibility-Complex
mtDNA	mitochondriale DNA
NaHBED	Natrium-Hydroxybenzylethylendiamin-Diacetat
NO	Stickstoffmonoxid
Nramp2	natural resistance associated macrophage protein 2
PBG	Porphobilinogen
PLC.....	primäres Leberkarzinom
RDA	recommended dietary allowances
SFT	Stimulator of iron transport
SNAP	S-nitroso-N-acetyl-Penicillamin
Tf.....	Transferrin
TfR1	Transferrin-Rezeptor 1
TfR2	Transferrin-Rezeptor 2
UC.....	ulcerative Colitis
UL	upper intake level

1. Einleitung

In dieser Arbeit soll zunächst der physiologische Eisenstoffwechsel beschrieben werden. Dabei liegt der Schwerpunkt auf der Erörterung der Steuerung der Eisenabsorption im Duodenum und der Regulation der Eisenhomöostase auf zellulärer Ebene.

Anschließend wird näher auf verschiedene Formen der Eisenspeichererkrankungen eingegangen, wobei die genaue Beschreibung der sogenannten Typ 1 Hämochromatose im Vordergrund steht.

Nach einer kurzen Beschreibung der möglichen Mechanismen der toxischen Wirkungen von Eisen werden die Zusammenhänge zwischen Eisenstatus und verschiedenen Erkrankungen, wie etwa jenen des Herz-Kreislauf-Systems, aufgezeigt.

Nachfolgend werden aktuelle Diagnose- und Therapieverfahren bei Eisenüberladungszuständen angeführt.

Schließlich ist das Ziel der Arbeit die Einschätzung, ob in den westlichen Industrieländern eine Eisenüberversorgung durch Ernährung möglich ist, und welche negativen Auswirkungen diese auf die Gesundheit der betroffenen Menschen haben könnte. Außerdem soll im letzten Abschnitt der vorliegenden Arbeit die Einnahme von Eisensupplementen kritisch betrachtet werden.