

Der Einfluss eines speziellen Mikronährstoff-Präparats auf den Mikronährstoff-Status und das psychische Wohlbefinden von Frauen, die orale Kontrazeptiva verwenden.

Randomisierte, doppelt verblindete, placebo-kontrollierte Interventionsstudie mit 24 gesunden Frauen über 3 Monate. Durchgeführt von der Biogena Naturprodukte GmbH & Co KG im Zeitraum Mai bis Oktober 2011.

Zusammenfassung

Verwenderinnen oraler Kontrazeptiva (der „Pille“) klagten häufig über Nervosität, Reizbarkeit und depressive Verstimmungen. Auch schätzten Nutzerinnen der „Pille“ ihren allgemeinen Gesundheitszustand und ihr psychisches Wohlbefinden deutlich schlechter ein, als Frauen, die keine „Pille“ verwenden. Verwenderinnen der „Pille“ sehen sich in 7 von 8 körperlichen und psychischen Gesundheitskategorien des international anerkannten SF-36-Fragebogens schwächer als Frauen ihrer vergleichbaren Normgruppe.

Im Weiteren ist bekannt, dass die Einnahme oraler Kontrazeptiva die Aufnahme und Utilisation von Vitaminen und Mineralstoffen behindert und daher zu erniedrigtem Vitamin- und Mineralstoffstatus führt.

Ziel der Studie war es, den Nachweis zu erbringen, dass eine gezielte Medikationsbegleitung in Form eines speziellen Mikronährstoffpräparats

- 1) die Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands, insbesondere des psychischen Wohlbefindens, positiv beeinflussen kann und
- 2) diese Selbsteinschätzung mit einer tatsächlichen Verbesserung des messbaren Vitamin- und Serotonin-Status korreliert.

Die Ergebnisse bestätigen nicht nur eine objektiv messbare, statistisch signifikante Erhöhung des psychischen Wohlbefindens

durch eine Mikronährstoff-Supplementierung (von 69,5 auf 80 Punkte, +15,1 %, $p < 0,05$), sondern auch eine signifikante Korrelation mit dem Vitamin-B₆-Status ($p < 0,05$). Für den Vitamin-B₆-Status ergab sich in der Verum-Gruppe eine signifikante Verbesserung von 37,7 µg/l auf 61,5 µg/l (+63,1 %). Der Serotonin-Status, der auf physiologischer Ebene mit dem psychischen Wohlbefinden in Zusammenhang steht, erhöhte sich von 95,6 µg/g auf 103,6 µg/g Kreatinin (+8,4 %). Die Folsäure- und Vitamin-B₁₂-Werte erhöhten sich in der Verum-Gruppe ebenfalls.

Der Einsatz von Mikronährstoffpräparaten als gesundheitsfördernde Maßnahme ist daher uneingeschränkt zu empfehlen. Die Supplementierung von ausgewählten Mikronährstoffen führte bei Nutzerinnen von Kontrazeptiva nicht nur zu höheren Vitamin-B₆- und Serotonin-Werten sowie zu einer Normalisierung der Folsäure- und Vitamin-B₁₂-Spiegel, sondern verbesserte auch die Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands in 7 von 8 Kategorien, sodass die Verum-Gruppe am Ende des Interventionszeitraumes 6 der 8 gemessenen SF-36-Skalen-Werte erreichte, die über dem Niveau der Referenzgruppe aus der deutschen Normalbevölkerung lagen; der Bereich „Körperliche Schmerzen“ entsprach der Referenzgruppe. Nur im Bereich „Vitalität“ lagen die Werte der Verum-Gruppe unter denen der Referenzgruppe.

Studienziel:

Die Bestätigung, dass sich das psychische Wohlbefinden von langjährigen Verwenderinnen oraler Kontrazeptiva (der „Pille“) durch die Supplementierung von relevanten Mikronährstoffen signifikant erhöht, sowie der Nachweis, dass die physiologisch zugeordneten Parameter Vitamin-Status (insbesondere Vitamin B₆) und Serotonin-Status mit dem psychischen Wohlbefinden positiv korrelieren.

Methode:

Es wurden 24 gesunde Frauen, die die Pille verwenden, über 3 Monate mit einem speziellen Mikronährstoff-Präparat (Biogena Nutrifem PilloVit B6®: B₆, Folsäure, B₁₂, B₂, Magnesium, Zink, Vitamin C) oder Placebo supplementiert. Das Placebo-Präparat bestand aus reiner Cellulose. Mikronährstoff-Status (Vitamin B₆, Vitamin B₁₂, Folsäure) und Serotonin-Werte wurden mittels Laboranalysen durch das Labor GANZIMMUN Diagnostics AG zu Beginn und am Ende des Interventionszeitraums gemessen. Die psychischen, emotionalen und physischen Parameter wurden zu Beginn und am Ende der Intervention mittels eines standardisierten und international anerkannten Fragebogens erfasst (SF-36) und mit der entsprechenden deutschen Normalpopulation verglichen.

Ergebnis:

Die Verwenderinnen oraler Kontrazeptiva erzielten zu Beginn der Intervention (T=0) schlechtere Skalen-Werte beim SF-36-Fragebogen als die deutsche Normalpopulation (Frauen Gesamtdeutschland 31–40 Jahre). Am Ende der Intervention nach drei Monaten (T=3) wies die Verum-Gruppe in 7 von 8 Kategorien genauso hohe oder deutlich höhere Skalen-Werte auf als die deutsche Normalpopulation. Der Wert für die Skala „Psychisches Wohlbefinden“ erhöhte sich zum Zeitpunkt T=3 signifikant ($p < 0,05$) im Vergleich zu T=0. In der Placebo-Gruppe ergab sich bei keinem der Skalen-Werte eine signifikante Steigerung.

In der Verum-Gruppe konnte eine signifikante Steigerung ($p < 0,05$) der Mittelwerte zwischen den Zeitpunkten T=0 und T=3 für den Vitamin-B₆- und den Folsäure-Status nachgewiesen werden. Der Serotonin-Status zwischen T=0 und T=3 nahm in der Placebo-Gruppe ab, in der Verum-Gruppe deutlich (allerdings nicht signifikant) zu.

Die signifikant erhöhten Vitamin-B₆-Werte in der Verum-Gruppe korrelierten mit der signifikanten Verbesserung des psychischen Wohlbefindens (zweiseitige Signifikanz, $p < 0,05$).

Allgemeines

Östrogenhaltige orale Kontrazeptiva interagieren mit einer Reihe von Vitaminen und Mineralstoffen. Durch eine langfristige Einnahme dieser Medikamente können subklinische Mangelzustände induziert oder verstärkt werden, die im Stoffwechsel komplexe metabolische Störungen auslösen, die wiederum als Cofaktoren für Erkrankungen auch eine langfristige gesundheitliche Relevanz zeigen. Das emotionale Wohlbefinden kann diesbezüglich sowohl als eigenständiges Kriterium für Gesundheit gelten als auch als Indikator für metabolische Störungen, die sich bereits im Neurotransmitterstoffwechsel manifestiert haben.

Es ist seit langem bekannt, dass die langfristige Einnahme von Ovulationshemmern den Bedarf des Organismus an Vitamin B₆ steigern kann. Bei einer nicht an den höheren Bedarf angepassten Zufuhr von Vitamin B₆ mit der Nahrung können Vitamin-B₆-Mangelsymptome wie Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit, nervöse Störungen oder Verstimmungen resultieren.

Unter Anwendung oraler Kontrazeptiva werden häufig Nervosität, Reizbarkeit und Depressionen beobachtet. Ein physiologischer Zusammenhang mit dem Vitamin-B₆-Status ist gegeben: Vitamin B₆ ist Cofaktor bei der Decarboxylierung von Aminosäuren, die zur Bildung von Neurotransmittern führen. Ein Östrogen-induzierter Vitamin-B₆-Mangel kann zu Störungen im Tryptophanstoffwechsel führen und die Serotonin-Verfügbarkeit im Zentralnervensystem negativ beeinflussen, wodurch sich die genannten Symptome manifestieren können.¹⁾

Ein Vitamin-B₆-Defizit scheint bei Frauen weiter verbreitet zu sein als bisher angenommen. Ein Mikronährstoff-Screening in einer österreichischen Hausarztpraxis ergab bei 45 % der untersuchten Frauen einen Vitamin-B₆-Status unterhalb des Referenzbereichs (im Gegensatz zu 23 % bei Männern).²⁾

Orale Kontrazeptiva können außerdem zu einer Verschlechterung des Folsäure-Status führen, indem sie die Folsäure-Resorption und -utilisation in der Darmmukosa stören. Sie hemmen die intestinale Dekonjugation der Folsäure-Polyglutamate, wodurch die Resorption gesenkt wird. Zudem ist die renale Folsäure-Exkretion gesteigert.

Folsäure dient im Stoffwechsel als intermediärer Donator bzw. Akzeptor von Methyl-Resten. Folsäure-Mangel führt u.a. zu einer Störung bei der Remethylierung von Homocystein zu Methionin und ist zentral am Aufbau der DNS und damit an Zellteilung und Zellwachstum beteiligt.³⁾ Ein Folsäure-Mangel kann bis zu 6 Monate nach Absetzen von Kontrazeptiva andauern. In einer Schwangerschaft ist Folsäure bereits in den ersten 21 Tagen kritisch für die gesunde Entwicklung eines Fötus (Schließen des Neuralrohrs).

Da Folsäure generell als kritischer Nährstoff in Österreich⁴⁾ und in Deutschland⁵⁾ eingestuft wird, wird eine Supplementierung

während der Einnahme von Ovulationshemmern generell als sinnvoll erachtet.

Die Funktion der Folsäure hängt eng mit der von Vitamin B₁₂ zusammen. Auch ein inadäquater B₁₂-Status stellt einen unabhängigen Risikofaktor sowohl für den Verlauf einer Schwangerschaft⁶⁾ als auch für den Homocysteinspiegel dar. Beide Vitamine sind am Neurotransmitter-Stoffwechsel als Cofaktoren beteiligt. In einer Mangelsituation können neuropsychiatrische Symptome auftreten.

Methode und Materialien:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelt verblindete, placebo-kontrollierte Interventionsstudie mit insgesamt 27 Frauen, die seit mehr als 3 Jahren orale Kontrazeptiva verwenden (Verum-Gruppe: 11, Placebo-Gruppe: 13, Drop-outs: 3).

Auswahl der Probanden:

Drei Biogena-Partnerärzte wählten unter Beachtung der Ausschlusskriterien unter ihren Patientinnen freiwillige Teilnehmerinnen aus. Patientinnen in Wien wurden im Weiteren durch das Biogena-Wissenschaftsteam in Wien betreut, Patientinnen in Graz durch den Partnerarzt. Die Zuordnung zur Placebo- bzw. Verum-Gruppe erfolgte in beiden Fällen nach dem Zufallsprinzip.

Ausschlusskriterien:

- Regelmäßige und unregelmäßige Einnahme von Vitamin-Supplementen
- Raucherinnen, Alkoholikerinnen
- Patientinnen mit Essstörungen
- Akute Infektionserkrankungen zu Studienbeginn
- Geplante Änderung des Essverhaltens und der Nahrungsmittelaufnahme im Interventionszeitraum (z.B. Reduktionsdiät, Trennkost, Heilfasten)
- Regelmäßige Medikamenteneinnahme (außer Pille)
- Geplantes Absetzen der Pille im Interventionszeitraum

Supplementierung:

Die Verum-Gruppe erhielt 90 Kapseln einer speziellen Mikronährstoffmischung bestehend aus:

Vitamin C	120 mg
Vitamin B6	6 mg
Vitamin B2	3,2 mg
Folsäure	400 µg
Vitamin B12	3,5 µg
Magnesium	60 mg
Zink	5 mg

Die Placebo-Gruppe erhielt 90 Kapseln mit Cellulose gefüllt. Tagesdosis: 1 x 1 Kapsel.

Labordiagnostik und Bewertungsgrundlagen

Die laboranalytischen Bestimmungen zu den Zeitpunkten T=0 und T=3 wurden vom Labor GANZIMMUN Diagnostics AG in Mainz durchgeführt.

Vitamin B₆

Vitamin B₆ wurde im Vollblut (EDTA) bestimmt. Im Gegensatz zur Serumdiagnostik werden bei der Analyse des Vollblutes auch die Erythrozyten miteinbezogen. Der B₆-Referenzbereich für diese Bestimmung wird mit 23,7–63,0 µg/l angegeben.

Folsäure

Die Folsäure-Bestimmung erfolgte im Serum. Als gute Versorgung gelten Werte von >5,9 ng/ml (13,3 nmol/l). Als Mindestwert für den Folsäure-Spiegel werden 5,3 ng/ml (12 nmol/l) angenommen. Bei Serumwerten <3,5 ng/ml (7,9 nmol/l) wird ein Folsäure-Defizit diagnostiziert.

Vitamin B₁₂

Die Vitamin-B₁₂-Bestimmung erfolgte im Serum. Als Referenzbereich gelten 211–911 pg/ml. Werte <300 ng/l werden als defizitär angesehen.

Serotonin

Serotonin wurde zusammen mit Kreatinin im 2. Morgenurin bestimmt. Serotonin-Werte werden in µg pro g Kreatinin angegeben. Der Referenzbereich für Serotonin im Urin liegt bei 50,0–250,0 µg/g Kreatinin.

SF-36-Fragebogen

Die Parameter zum körperlichen und psychisch-emotionalen Wohlbefinden jeder Teilnehmerin wurden mittels eines standardisierten und international verwendeten Fragebogens (SF-36) erhoben. Erfasst werden 36 Items, die zu acht Dimensionen oder Skalen der subjektiven Gesundheit zusammengefasst werden: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden. Jede Skala setzt sich aus einem oder mehreren Items zusammen. Die Auswertung erfolgt über die Addition und teilweise Gewichtung der angekreuzten Skalen. Alle Skalen werden in Werte zwischen 0 und 100 transformiert; dies ermöglicht einen Vergleich der Skalen miteinander bzw. über unterschiedliche Personengruppen. Dabei entspricht 0 dem schlechtesten und 100 dem besten Wert.

Ergebnisse der Studie und Relevanz der erhobenen Daten für die Gesundheit der Verwenderinnen von oralen Kontrazeptiva

Psychisches Wohlbefinden ist ein Parameter, der sich in der Definition des Gesundheitsbegriffs der WHO widerspiegelt: „Gesundheit ist ein Zustand vollständigen physischen, geistigen und sozialen Wohlbefindens, der sich nicht nur durch die Abwesenheit von Krankheit oder Behinderung auszeichnet.“ Verwenderinnen von oralen Kontrazeptiva klagen häufig über Nervosität, Reizbarkeit und depressive Verstimmungen.⁷⁾ Dies spiegelt sich auch im SF-36-Fragebogen wider.

Die in dieser Studie befragten Frauen (durchschnittliche Verwendungsdauer der „Pille“: 7,8 Jahre) erzielten im SF-36-Fragebogen zu Beginn der Intervention schlechtere Ergebnisse bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich mit der entsprechenden Normalpopulation (Frauen Gesamtdeutschland 31–40 Jahre) (Tab. 1). Eine Verbesserung der Werte zum Zeitpunkt T=3 wäre als gesundheitlicher Vorteil zu bewerten. Es wird außerdem angenommen, dass eine Erhöhung der Skalen-Werte für „psychisches Wohlbefinden“ mit einem besseren Vitamin-Status und mit höheren Serotonin-Werten einhergeht.

Tab 1: Vergleich der SF-36-Skalen aller Teilnehmerinnen zum Zeitpunkt T=0 mit den SF-36-Skalen der deutschen Normalpopulation

(Mittelwerte der Frauen 31–40 Jahre, Gesamtdeutschland)

SF-36 Skalen	Teilnehmer T=0	Deutsche Normalp.	Differenz in %
Körperliche Funktionsfähigkeit	90,08	91,03	-1,0
Körperliche Rollenfunktion	89,29	88,99	0,3
Emotionale Rollenfunktion	85,71	89,26	-4,0
Körperliche Schmerzen	74,76	84,33	-11,3
Vitalität	52,14	63,06	-17,3
Psychisches Wohlbefinden	69,53	71,81	-3,2
Soziale Funktionsfähigkeit	72,62	87,24	-16,8
Allgemeine Gesundheit	66,79	72,12	-7,4

Statistische Auswertung

Die Auswertung der Laborwerte und des SF-36-Fragebogens erfolgte mit IBM SPSS Statistics (Version 19.0).

Studienprofil

Aufgrund technischer Probleme konnten nicht alle Parameter bei allen Teilnehmerinnen vollständig erhoben werden.

Teilnehmerinnen 24	Placebo 13	Verum 11
SF-36-Fragebogen T=0	12	9
SF-36-Fragebogen T=3	12	7
Serotonin T=0	8	6
Serotonin T=3	8	6
Vitamin B6 T=0	13	10
Vitamin B6 T=3	13	10
Vitamin B12 T=0	13	10
Vitamin B12 T=3	13	10
Folsäure T=0	13	10
Folsäure T=3	13	10

Vitamin B₆: Gesundheitliche Relevanz des Vitamin-B₆-Status

Wie bereits aus der Literatur bekannt, liegen die Vitamin-B₆-Werte von Verwenderinnen oraler Kontrazeptiva signifikant unter denen von Nichtverwenderinnen. Die groß angelegte NHANES Studie, die 2003–2004 in den USA durchgeführt wurde, zeigt, dass 75 % der Verwenderinnen von oralen Kontrazeptiva, die nicht zusätzlich supplementierten, signifikant reduzierte Vitamin-B₆-Werte aufwiesen (<20 nmol/l Plasma PLP).

Ein ungenügender (suboptimaler) Vitamin-B₆-Status hat für die Verwenderinnen von oralen Kontrazeptiva kurzfristige und langfristige gesundheitliche Relevanz. So kann ein suboptimaler Status komplexe metabolische Störungen auslösen, die Co-faktoren für eine spätere Erkrankung darstellen. Beispielsweise deuten neue epidemiologische Studien auf eine negative Korrelation zwischen der Vitamin-B₆-Aufnahme (sowie der Folsäure-Aufnahme) und dem Brustkrebs-Risiko⁸⁾ hin.

Auch im Hinblick auf eine spätere Schwangerschaft ist der Vitamin-B₆-Status von Bedeutung. Der Bedarf an diesem Vitamin erhöht sich in der Schwangerschaft durch den gesteigerten Proteinumsatz um 60 %. Die Deckung dieses erhöhten Bedarfs ist durch die Nahrung kaum realisierbar, weshalb auf die entsprechenden Speicher zurückgegriffen werden muss. Erniedrigte Vitamin-B₆-Werte zu Beginn einer Schwangerschaft steigern das Risiko eines manifesten Vitamin-B₆-Defizits. Vitamin-B₆-Mangel führt zu einer erhöhten Frühgeburtenrate und zu einem erniedrigten Geburtsgewicht.³⁾

Im Weiteren ist Vitamin B₆ zusammen mit Folsäure und Vitamin B₁₂ am Abbau des Aminosäure-Metaboliten Homocystein beteiligt, der bereits in niedrigen Konzentrationen endotheltoxisch wirkt. Erhöhte Homocystein-Werte gelten aufgrund ihres endothel-schädigenden Potentials als unabhängiger Risikofaktor für arteriosklerotische Erkrankungen.⁹⁾

Der Einfluss von B₆ auf das psychische Wohlbefinden

Als zentraler Cofaktor im Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsel hat Vitamin B₆ einen direkten Einfluss auf die Serotonin-Bildung. Das Hormon Serotonin wiederum spielt eine Rolle bei der Regulation der Stimmungslage, des Schlaf-wach-Rhythmus, der Appetitkontrolle, der Stresstoleranz und der Schmerzwahrnehmung.¹⁰⁾

Zudem ist Vitamin B₆ über Interaktionen mit Steroidhormon-Rezeptoren an der Modulation der Sexualhormone Östrogen, Progesteron und Testosteron beteiligt, wodurch sich ebenfalls ein Zusammenhang mit psychischen Parametern ergeben kann.

Mechanismus der Bedarfssteigerung durch orale Kontrazeptiva

Der Mechanismus, über den die oralen Kontrazeptiva den Vitamin-B₆-Spiegel senken, ist noch nicht eindeutig definiert. Es wird angenommen, dass orale Kontrazeptiva Vitamin-B₆-abhängige Enzyme wie die Tryptophanoxygenase induzieren und dadurch einen erhöhten metabolischen Umsatz generieren. Eine alternative oder zusätzliche Erklärung für die erniedrigten Vitamin-B₆-Werte könnten inflammatorische Vorgänge sein.

Die Verwendung von oralen Kontrazeptiva geht mit einer Erhöhung des C-reaktiven Proteins einher, das als unspezifischer Marker für akute Entzündungsvorgänge fungiert. Frauen, die die Pille verwenden, haben 3-fach höhere CRP-Werte als Nicht-verwenderinnen.¹¹⁾ In früheren Veröffentlichungen wurde bereits gezeigt, dass der Vitamin-B₆-Plasmaspiegel invers mit dem CRP-Wert korreliert.¹²⁾ Ob es dabei zu einem erhöhten Verbrauch oder zu einer Verschiebung in andere Zellstrukturen kommt, ist noch unklar.

Ergebnis der Interventionsstudie für Vitamin B₆

Bei den Teilnehmerinnen der vorliegenden Studie lag der mittlere Vitamin-B₆-Wert zum Zeitpunkt T=0 in der unteren Hälfte des Referenzspektrums (23,7–63,0 µg/l). Bei 8 Teilnehmerinnen (33 %) konnte ein Vitamin-B₆-Mangel (17,0–23,0 µg/l) nachgewiesen werden.

Die 3-monatige Intervention mit einem Vitamin-B₆-haltigen Mikronährstoff-Präparat (Pyridoxinhydrochlorid: 6 mg/d) führte bei der Verum-Gruppe zu einer deutlichen und statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Verschiebung der Werte in das obere Drittel des Referenz-Spektrums (T=0: 37,66 µg/l; T=3: 61,49 µg/l), während in der Placebo-Gruppe erwartungsgemäß nur geringfügige Änderungen nachweisbar waren (T=0: 29,03 µg/l; T=3: 34,28 µg/l) (Abb. 1, 2, 3).

Abb. 1: Veränderung der mittleren Vitamin-B₆-Werte im Interventionszeitraum

Mittlere Vitamin-B₆-Spiegel zu den Zeitpunkten T=0 und T=3 Monate

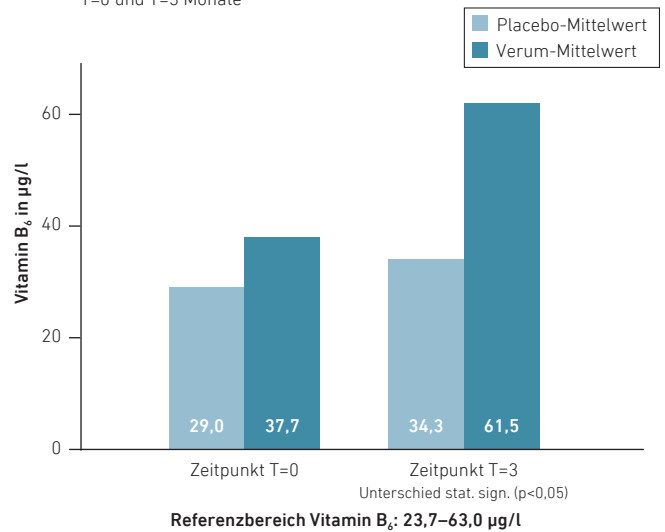


Abb. 2: Veränderung der Vitamin-B₆-Werte im Interventionszeitraum

Vitamin-B₆-Spiegel in der Placebo- und der Verum-Gruppe zu den Zeitpunkten T=0 und T=3 Monate

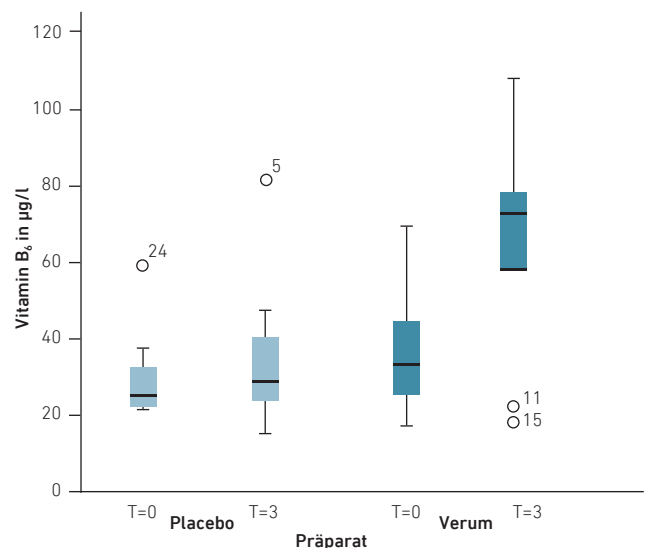
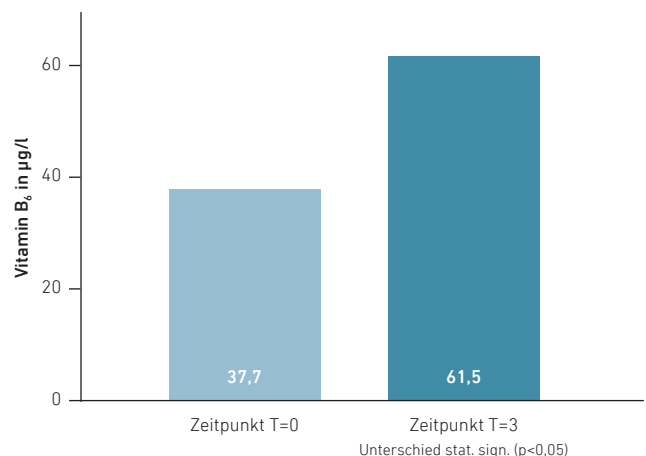


Abb. 3: Steigerung der Vitamin-B₆-Werte durch Intervention

Verum-Gruppe: Vergleich der mittleren Vitamin-B₆-Spiegel zu den Zeitpunkten T=0 und T=3 Monate



Folsäure:

Gesundheitliche Relevanz eines suboptimalen

Folsäure-Status

Ein Abfall der Folsäure-Plasmaspiegel äußert sich primär an Geweben mit hoher Zellteilungsrate. Leitsymptom ist die hyperchrome makrozytäre Anämie. Als langfristige Risiken werden arteriosklerotische Erkrankungen (erhöhter Homocysteinspiegel durch Folsäure-Mangel), neuropsychiatrische Erkrankungen (M. Alzheimer, Demenz) und das Auftreten maligner Tumore, insbesondere kolorektaler Tumore, genannt.

Die Verwendung von oralen Kontrazeptiva kurz vor einer Schwangerschaft ist als gravierendes und weitreichendes Risiko für einen Folsäure-Mangel anzusehen. Ein Folsäure-Mangel kann bis zu einem halben Jahr nach Absetzen der Kontrazeptiva andauern. Da die alimentäre Versorgung mit Folsäure als kritisch einzustufen ist, besteht das ernst zu nehmende Risiko eines suboptimalen Folsäure-Status bei Eintritt einer Schwangerschaft.

Die Bedeutung der Folsäure in der Peri-Schwangerschaft für Mutter und Kind, insbesondere vor dem 21. Schwangerschaftstag, ist hinreichend beschrieben.

Mechanismus der Bedarfssteigerung durch orale Kontrazeptiva

Orale hormonelle Verhütungsmittel stören die Folsäure-Resorption aus dem Darm, indem sie das Enzym Folsäure-Dekonjugase hemmen. Dadurch wird die intestinale Dekonjugation der Folsäure-Polyglutamate gestört, was zu einer verminderten Bioverfügbarkeit führt. Gleichzeitig wird eine gesteigerte renale Folsäure-Exkretion beobachtet. Dies könnte durch eine Modifizierung renaler Folat-bindender Enzyme bedingt sein, die die Reabsorption des Vitamins aus der Niere steuern.¹⁴⁾

Ergebnis der Interventionsstudie für Folsäure

Zu Beginn der Intervention (T=0) lag der mittlere Wert für Folsäure im unteren Versorgungsbereich (Mindestwerte: 5,3 ng/ml). Ein manifester Folsäure-Mangel konnte bei 7 Teilnehmerinnen (29 %) festgestellt werden (Werte: 2,8–5,2 ng/ml). Durch die 3-monatige Supplementation mit Folsäure (Pteroylmonoglutaminsäure: 400 µg/d) erhöhte sich der mittlere Folsäure-Spiegel in der Verum-Gruppe statistisch signifikant ($p < 0,05$; Mittelwerte (T=0: 6,14 ng/ml; T=3: 15,3 ng/ml), in der Placebo-Gruppe dagegen nur minimal (T=0: 6,91 ng/ml; T=3: 7,75 ng/ml) (Abb. 4, 5, 6).

Abb. 4: Veränderung der mittleren Folsäure-Werte im Interventionszeitraum

Mittlere Folsäure-Spiegel zu den Zeitpunkten T=0 und T=3 Monate

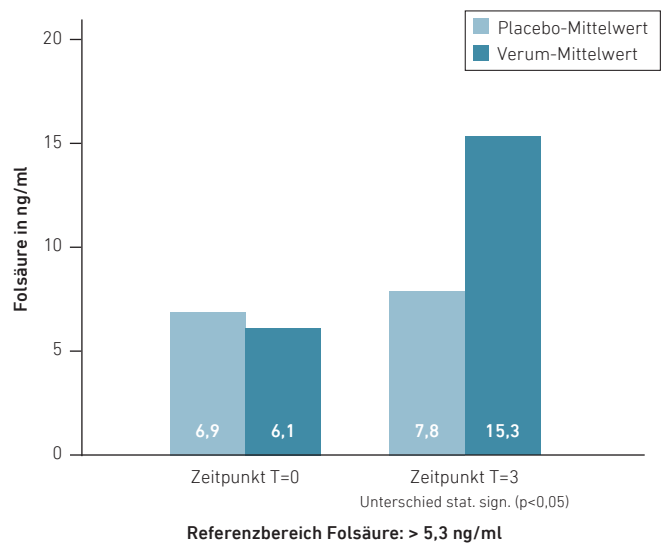


Abb. 5: Veränderung der Folsäure-Werte im Interventionszeitraum

Folsäure-Spiegel in der Placebo- und der Verum-Gruppe zu den Zeitpunkten T=0 und T=3 Monate

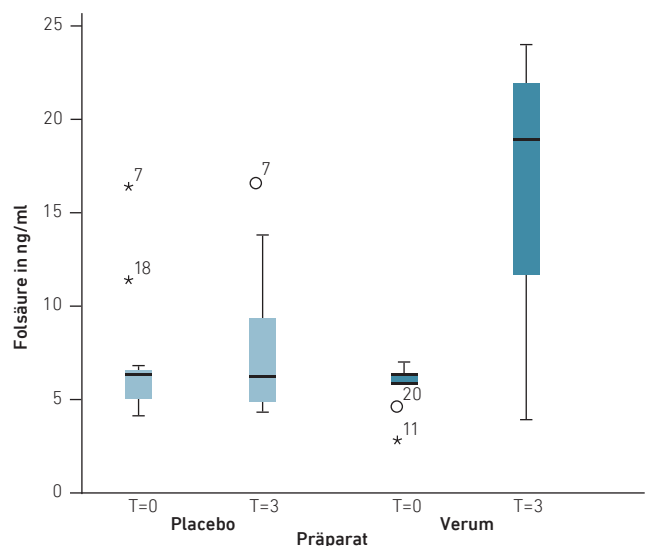
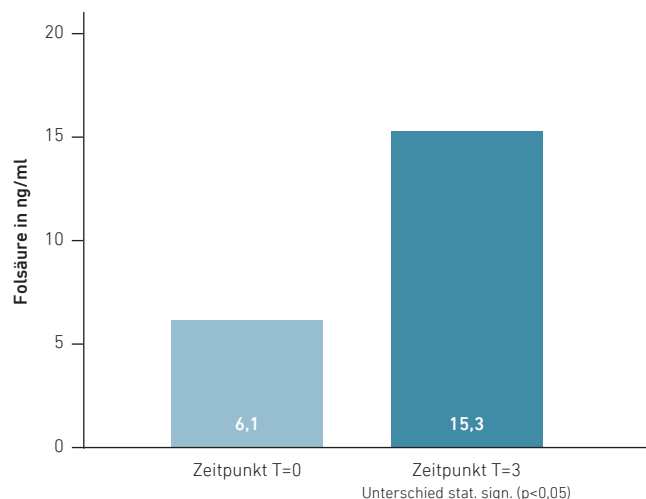


Abb. 6: Steigerung der Folsäure-Werte durch Intervention

Verum-Gruppe: Vergleich der mittleren Folsäure-Spiegel zu den Zeitpunkten T=0 und T=3 Monate



Vitamin B₁₂:

Gesundheitliche Relevanz eines suboptimalen

Vitamin B₁₂-Status

Die Funktion von Vitamin B₁₂ steht in engem Zusammenhang mit der Folsäure. Beide Vitamine sind an der Umwandlung von Homocystein zu Methionin beteiligt. Vitamin B₁₂ ist zudem im Methylstoffwechsel der Nervenzellen involviert. Eine Unterversorgung kann auch den Neurotransmitterstoffwechsel betreffen und dadurch das psychische Wohlbefinden beeinträchtigen.

Mechanismus der Bedarfssteigerung durch orale Kontrazeptiva

Verschiedene Studien geben Hinweise auf einen um ca. 25 % erniedrigten Vitamin-B₁₂-Status bei den Verwenderinnen von oralen Kontrazeptiva gegenüber Nichtverwenderinnen. Als zugrunde liegender Mechanismus wird eine intrazelluläre Verschiebung von Vitamin B₁₂ diskutiert. Diese Verschiebung könnte erklären, warum trotz der niedrigen Werte in der Regel keine Marker für einen Vitamin-B₁₂-Mangel gefunden werden (z.B. Methylmalonsäure). Insgesamt wird der Einfluss oraler Kontrazeptiva auf den Vitamin-B₁₂-Status kontrovers diskutiert.¹⁵⁾

Ergebnis der Interventionsstudie für Vitamin B₁₂

Zu Beginn der Intervention lag der mittlere Wert für Vitamin B₁₂ im unteren Drittel des Referenzbereichs (im Serum: 211–911 pg/ml). Bei 5 Teilnehmerinnen (21 %) war ein Mangel nachzuweisen (Werte: 35–150 pg/ml).

Durch die 3-monatige Supplementation mit Vitamin B₁₂ (Hydroxycobalamin: 3,5 µg/d), erhöhte sich der mittlere Wert in der Verum-Gruppe deutlich (T=0: 269,4 pg/ml; T=3: 322,0 pg/ml). Auch die Placebo-Gruppe verbesserte sich (T=0: 319,85 pg/ml; T=3: 334,0 pg/ml) (Abb. 7, 8, 9).

Abb. 7: Veränderung der mittleren Vitamin-B₁₂-Werte im Interventionszeitraum

Mittlere Vitamin-B₁₂-Spiegel zu den Zeitpunkten T=0 und T=3 Monate

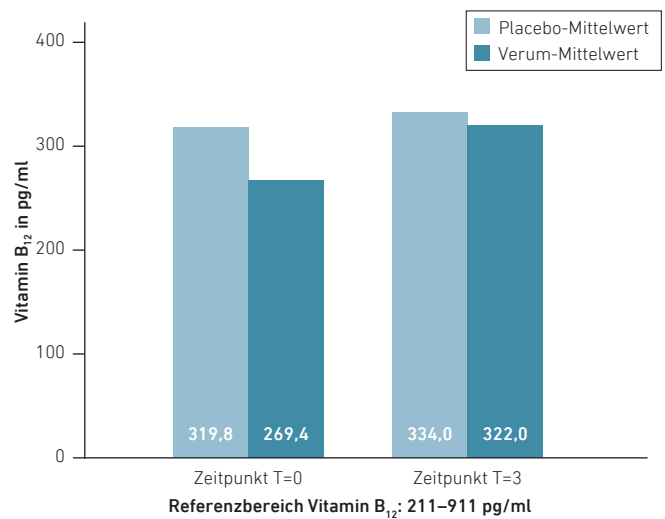


Abb. 8: Veränderung der Vitamin-B₁₂-Werte im Interventionszeitraum

Vitamin-B₁₂-Spiegel in der Placebo- und der Verum-Gruppe zu den Zeitpunkten T=0 und T=3 Monate

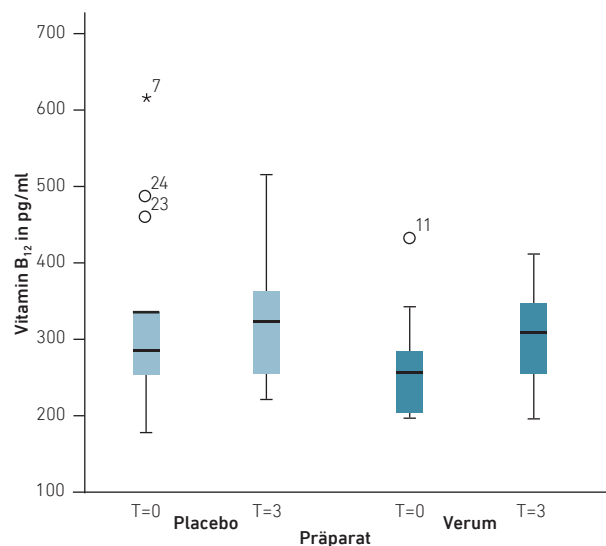
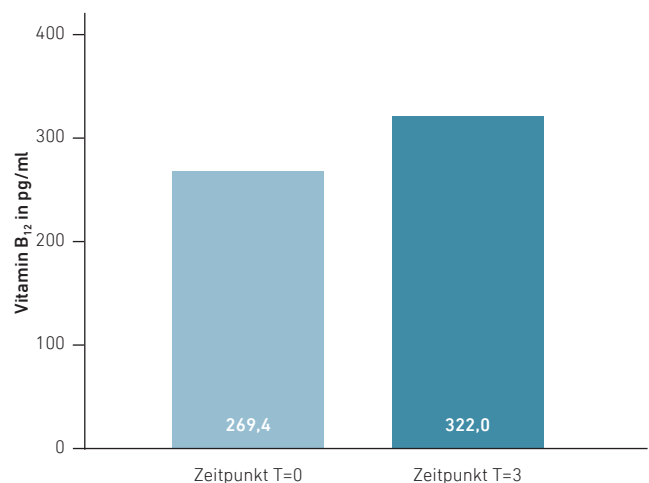


Abb. 9: Steigerung der Vitamin-B₁₂-Werte durch Intervention

Verum-Gruppe: Vergleich der mittleren Vitamin-B₁₂-Spiegel zu den Zeitpunkten T=0 und T=3 Monate



Serotonin:

Gesundheitliche Relevanz eines suboptimalen Serotonin-Status

Serotonin beeinflusst direkt das psychische Wohlbefinden über biochemische Aktivierungen. Das Gewebshormon Serotonin (5-Hydroxytryptamin) fungiert im Zentralnervensystem als Neurotransmitter und ist u.a. an der emotionalen Regulation beteiligt. Es stimuliert über die Aktivierung von 5-HT_{2A}-Rezeptoren in der Großhirnrinde die Stimmungslage, induziert Gefühle wie Glück und Euphorie, beeinflusst die Schmerzwahrnehmung und reguliert die Affektsteuerung.

Serotonin wird endogen aus der Aminosäure L-Tryptophan gebildet. L-Tryptophan wird unter Beteiligung der Tryptophan-Hydrolase in 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) umgewandelt, aus dem in einem nächsten Schritt durch die L-Aminosäure-Decarboxylase Serotonin entsteht. Beide Enzyme sind Vitamin-B₆-abhängig, sodass Vitamin B₆ eine Voraussetzung für die ausreichende Bildung von Serotonin ist. Eine verbesserte Vitamin-B₆-Versorgung sollte deshalb mit einer erhöhten Serotonin-Bildung in Zusammenhang stehen.

Ergebnis der Interventionsstudie für Serotonin

Zu Beginn der Intervention lagen die gemessenen mittleren Serotonin-Werte in der unteren Hälfte des Referenzbereichs (50,0–250,0 µg/g Kreatinin). Bei keiner Teilnehmerin lag der Wert unter 50 µg/g Kreatinin.

Durch die 3-monatige Vitamin-Supplementierung erhöhte sich der Serotonin-Spiegel in der Verum-Gruppe (T=0: 95,57 µg/g Kreatinin; T=3: 103,6 µg/g Kreatinin), während der Wert in der Placebo-Gruppe sank (T=0: 111,7 µg/g Kreatinin; T=3: 71,87 µg/g Kreatinin) (Abb. 10, 11, 12).

Abb. 10: Veränderung der mittleren Serotonin-Werte im Interventionszeitraum

Mittlere Serotonin-Spiegel zu den Zeitpunkten T=0 und T=3 Monate

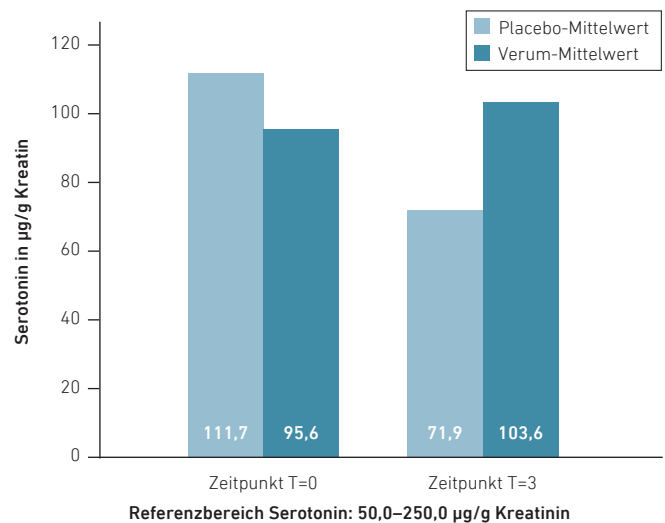


Abb. 11: Veränderung der Serotonin-Werte im Interventionszeitraum

Serotonin-Spiegel in der Placebo- und der Verum-Gruppe zu den Zeitpunkten T=0 und T=3 Monate

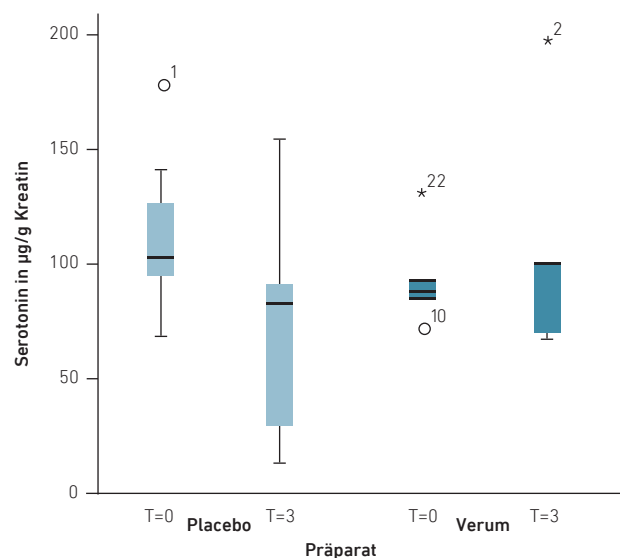
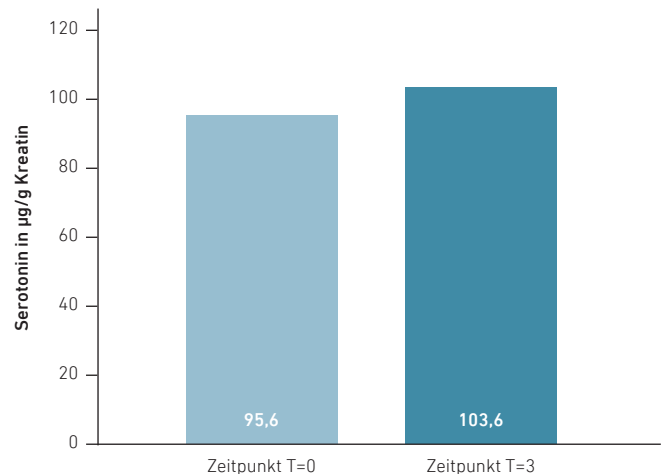


Abb. 12: Steigerung der Serotonin-Werte durch Intervention

Verum-Gruppe: Vergleich der mittleren Serotonin-Spiegel zu den Zeitpunkten T=0 und T=3 Monate



Allgemeiner Gesundheitszustand und Psychisches Wohlbefinden

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem Selbstbeurteilungs-Fragebogen SF-36 (deutsche Version) zum Gesundheitszustand in seiner Akutversion (bezogen auf die vergangene Woche) erfasst. Der SF-36 ist ein international anerkanntes, validiertes, krankheitsübergreifendes Messinstrument zum Einsatz im klinischen Bereich und in der epidemiologischen Forschung für Personen ab 14 Jahren.

Tatsächlich zeigte sich, dass die Studien-Teilnehmerinnen zum Zeitpunkt T=0 in 7 von 8 Kategorien unter den Skalen-Werten der vergleichbaren Normalbevölkerung (Frauen 31–40 Jahre) lagen (Tab. 2). Damit scheint ein negativer Zusammenhang zwischen Pillen-Verwendung und der eingeschätzten gesundheitlichen und psychischen Parameter gegeben. Durch die Intervention (3-monatige Verwendung eines speziellen Vitamin-Präparats als Medikationsbegleitung zu oralen Kontrazeptiva) konnten die Kategorien verbessert werden. So stiegen die Skalen-Werte für die Verum-Gruppe zum Zeitpunkt T=3 in 7 von 8 Kategorien (Tab. 3).

Der Vergleich mit der deutschen Normalpopulation nach der Intervention ist ebenfalls von Interesse. Insgesamt konnten durch die Intervention die Skalen-Werte der Verum-Gruppe zum Zeitpunkt T=3 in 7 der 8 Kategorien auf bzw. über die Werte der deutschen Normalbevölkerung gebracht werden (Tab. 4). Aufgrund der kurzen Interventionsdauer (3 Monate im Vergleich zur durchschnittlichen Verwendungsdauer der „Pille“ von 7,8 Jahren) ist dieses Ergebnis als günstig zu bezeichnen und lässt einen positiven Trend zur Normalisierung der Skalen-Werte aller Kategorien bei längerfristiger Anwendung des Präparats zur Medikationsbegleitung erwarten.

Tab 2: Vergleich der SF-36-Skalen der deutschen Normalpopulation (Mittelwerte der Frauen 31–40 Jahre, Gesamtdeutschland) mit den SF-36-Skalen aller Teilnehmerinnen zum Zeitpunkt T=0

SF-36-Skalen	Teilnehmer T=0	Deutsche Normalp.	Differenz in %
Körperliche Funktionsfähigkeit	90,08	91,03	-1,0
Körperliche Rollenfunktion	89,29	88,99	0,3
Emotionale Rollenfunktion	85,71	89,26	-4,0
Körperliche Schmerzen*	74,76	84,33	-11,3
Vitalität	52,14	63,06	-17,3
Psychisches Wohlbefinden	69,53	71,81	- 3,2
Soziale Funktionsfähigkeit	72,62	87,24	-16,8
Allgemeine Gesundheit	66,79	72,12	-7,4

* 0 entspricht dem schlechtesten und 100 dem besten Wert. 100 ist als völlig schmerzfrei zu interpretieren.

Tab. 3: Vergleich der SF-36-Skalen der Verum-Gruppe zum Zeitpunkt T=0 und zum Zeitpunkt T=3

SF-36-Skalen	Teilnehmer Verum T=0	Teilnehmer Verum T=3	Veränderung in %
Körperliche Funktionsfähigkeit	97,8	97,1	-0,6
Körperliche Rollenfunktion	94,4	100,0	5,9
Emotionale Rollenfunktion	88,9	100,0	12,5
Körperliche Schmerzen*	83,1	84,1	1,2
Vitalität	50,0	56,4	12,9
Psychisches Wohlbefinden**	69,5	80,0	15,1
Soziale Funktionsfähigkeit	73,6	92,9	26,1
Allgemeine Gesundheit	72,0	80,4	11,6

* 0 entspricht dem schlechtesten und 100 dem besten Wert. 100 ist als völlig schmerzfrei zu interpretieren.

** Steigerung statistisch signifikant ($p < 0,05$)

Die Werte der Placebo-Gruppe zeigen bei keiner der untersuchten Variablen statistisch signifikante Unterschiede und weisen zwischen den Zeitpunkten T=0 und T=3 keine statistisch signifikante Veränderung auf.

Tab. 4: Vergleich der SF-36-Skalen der deutschen Normalpopulation, (Mittelwerte der Frauen 31–40 Jahre, Gesamtdeutschland) mit den SF-36-Skalen der Verum-Gruppe zum Zeitpunkt T=3

SF-36-Skalen	Deutsche Normalp.	Teilnehmer Verum T=3	Differenz in %
Körperliche Funktionsfähigkeit	91,0	97,1	6,3
Körperliche Rollenfunktion	89,0	100,0	11,0
Emotionale Rollenfunktion	89,3	100,0	10,7
Körperliche Schmerzen*	84,3	84,1	-0,2
Vitalität	63,1	56,4	-11,8
Psychisches Wohlbefinden	71,8	80,0	10,2
Soziale Funktionsfähigkeit	87,2	92,9	6,0
Allgemeine Gesundheit	72,1	80,4	10,3

* 0 entspricht dem schlechtesten und 100 dem besten Wert. 100 ist als völlig schmerzfrei zu interpretieren.

Ergebnis der Interventionsstudie für Korrelationen zwischen dem psychischen Wohlbefinden und dem Vitamin-B₆-Status

Psychisches Wohlbefinden ist ein gesundheitsbezogener Parameter (siehe WHO-Definition). Die Verbesserung des psychischen Wohlbefindens bei Frauen, die orale Kontrazeptiva verwenden und im Vergleich zur Normalgruppe schlechtere Ergebnisse in den SF-36-Skalen-Werten erzielen, ist als gesundheitlich relevant einzustufen.

Das psychische Wohlbefinden wird in der SF-36-Befragung durch 5 Items und insgesamt 26 Antwortmöglichkeiten erfasst und beinhaltet die Aspekte: allgemeine psychische Gesundheit einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle, allgemeine positive Stimmung. Betrachtet man die SF-36-Skala für Psychisches Wohlbefinden, lässt sich sowohl in der Placebo- als auch in der Verum-Gruppe eine Verbesserung der Skalen-Werte nachweisen (Tab. 5). Die Steigerung in der Verum-Gruppe von T=0: 69,5 auf T=3: 80,0 (+15,1 %) ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung erreichte die Verum-Gruppe nach der Intervention (3-monatige Verwendung eines speziellen Vitamin-Präparats als Medikationsbegleitung zu oralen Kontrazeptiva) zum Zeitpunkt T=3 höhere Werte (+8,8 Punkte = 10,2 %) (Tab. 6).

Daraus kann abgeleitet werden, dass die Medikationsbegleitung mit relevanten Vitaminen die negativen Auswirkungen oraler Kontrazeptiva auf das psychische Wohlbefinden bei den Verwenderinnen zumindest ausgleichen kann.

Tab. 5: Vergleich der SF-36-Skalen der Verum- und der Placebo-Gruppe zum Zeitpunkt T=0 und T=3

SF-36-Skalen	T=0	T=3	Differenz in %
Psychisches Wohlbefinden			
Verum-Gruppe	69,5	80,0	15,1
Placebo-Gruppe	69,6	75,0	7,2

Tab. 6: Vergleich der SF-36-Werte für Psychisches Wohlbefinden der deutschen Normalpopulation (Mittelwerte der Frauen 31–40 Jahre, Gesamtdeutschland) mit den SF-36-Werten der Verum-Gruppe nach der Intervention (T=3)

SF-36-Skalen	Deutsche Normalp.	Verum T=3	Differenz in %
Psychisches Wohlbefinden	71,81	80,0	10,2

Korrelationen der gemessenen Ergebnisse

Der physiologische Zusammenhang zwischen Vitamin-B₆-Status, Serotonin-Spiegel und psychischem Wohlbefinden wurde bereits beschrieben. Da Vitamin B₆ als Cofaktor entscheidend an der Serotonin-Synthese beteiligt ist und der Serotonin-Status das psychische Wohlbefinden beeinflusst, scheinen diese Faktoren in gegenseitiger Abhängigkeit zu stehen. Von Interesse ist deshalb, ob sich für die gemessenen Werte statistische Korrelationen ergeben. Tab. 7 zeigt eine 2-seitige Korrelation zwischen den Werten für Vitamin B₆ und dem psychischen Wohlbefinden.

Damit wäre ein Zusammenhang zwischen der Supplementierung mit Vitamin B₆ und der Erhöhung des psychischen Wohlbefindens bei Frauen, die orale Kontrazeptiva verwenden, gegeben.

Tab. 7: Korrelationen zwischen Vitamin B₆, Serotonin und psychischem Wohlbefinden

		Vitamin B ₆ T=3	Serotonin T=3	Psychisches Wohlbefinden T=3
Vitamin B ₆ T=3	Korrelation nach Pearson	1	-0,162	0,779*
	Signifikanz (2-seitig)	-	0,759	0,039
Serotonin T=3	Korrelation nach Pearson	-0,162	1	-0,961
	Signifikanz (2-seitig)	0,759	-	0,179
Psychisches Wohlbefinden T=3	Korrelation nach Pearson	0,779*	-0,961	1
	Signifikanz (2-seitig)	0,039	0,179	-

*Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Zusammenfassung und Diskussion

Ziel der Studie war es zu zeigen, dass sich durch die Supplementierung mit einem speziellen Mikronährstoff-Präparat bei Frauen, die orale Kontrazeptiva verwenden, sowohl die objektiv messbaren Skalen-Werte für allgemeine Gesundheit als auch für psychisches Wohlbefinden verbessern. Ein durch die Pille verursachter suboptimaler Vitamin-Status kann komplexe metabolische Störungen auf Zellniveau bewirken, die wiederum als Cofaktoren und Auslöser für spätere Erkrankungen gelten.

Auch kann ein suboptimaler Status unter Belastung rasch in einen manifesten Mangel abgleiten. Der durchwegs niedrige Vitamin-Status bei allen Studien-Teilnehmerinnen und der nachgewiesene Mangel bei 21–33 % lässt eine langfristige gesundheitliche Gefährdung nicht nur im Hinblick auf eine spätere Schwangerschaft als möglich erscheinen.

Die Studie hat deutlich gezeigt, dass eine gezielte Substitution die suboptimalen Vitaminspiegel verbessert und die psychischen Parameter positiv beeinflusst. Die Korrelation des psychischen Wohlbefindens mit dem Vitamin-B₆-Status ist statistisch signifikant.

Mikronährstoff-Präparate sind eine kostengünstige, unkomplizierte und nebenwirkungsfreie Möglichkeit, den beschriebenen Nebenwirkungen der oralen Kontrazeptiva entgegenzuwirken und den physischen und psychischen Gesundheitszustand zu erhalten. Ärzte, die die Pille rezeptieren, sollten ihre Patientinnen auf die Notwendigkeit einer gezielten Medikationsbegleitung hinweisen.

Die Autorinnen der Biogena-Studie:



Barbara Fäth-Neubauer

Dipl. oec. troph. univ.

Leitung Biogena Forschung & Entwicklung



Dr. Ina Viebahn

Forschungsdesignerin

Biogena-Wissenschaftsteam

Unser Dank gilt den Teilnehmerinnen und
den mitwirkenden Ärzten:

Dr. Resch

Ressavarstraße 12
8230 Hartberg

Dr. Budic-Spasic

Rotenhofgasse 14
1100 Wien

Dr. Elnekheli

Thaliastraße 102–104
1160 Wien

Dr. Stefanovic

Wagramer Straße 173
1220 Wien

Dr. Viehböck

Südtiroler Straße 9
2344 Maria Enzersdorf

Quellen:

- ¹⁾ Gröber, U. 2015. Interaktionen – Arzneimittel und Mikronährstoffe. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2. Auflage.
- ²⁾ Resch, J., Viebahn, I. 2011. Mikronährstoffe auf dem Prüfstand. Biogena-Hausarzt-Studie. Unveröffentlicht.
- ³⁾ Hahn, A., Ströhle, A., Wolters, M. 2016. Ernährung. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 3. Auflage.
- ⁴⁾ Elmadfa, I. et al. 2012. Österreichischer Ernährungsbericht 2012. Wien, 1. Auflage.
- ⁵⁾ Robert Koch-Institut und Statistisches Bundesamt. 2006. Gesundheit in Deutschland – Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin.
- ⁶⁾ Molloy, A. M. et al. 2009. Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic Acid fortification. *Pediatrics* 123(3):917–23.
- ⁷⁾ Bielenberg, J. 2004. Wechselwirkung zwischen oralen Kontrazeptiva und Vitaminen. Einfluss von Ovulationshemmern auf eine folgende Schwangerschaft im Hinblick auf die Kindesentwicklung, Teil I. *Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren und Regulationsmedizin* 45(12):804.
- ⁸⁾ Zhang, C. X. et al. 2011. Dietary folate, vitamin B6, vitamin B12 and methionine intake and the risk of breast cancer by oestrogen and progesterone receptor status. *Br J Nutr.* 106(6):936–43.
- ⁹⁾ He L. et al. 2010. Homocysteine impairs coronary artery endothelial function by inhibiting tetrahydrobiopterin in patients with hyperhomocysteinemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 299(6):E1061–5.
- ¹⁰⁾ Gröber, U. 2011. Mikronährstoffe. Metabolic Tuning – Prävention – Therapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart. 3. Auflage.
- ¹¹⁾ Wilson, S. M. et al. 2011. Oral contraceptive use: impact on folate, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ status. *Nutr Rev.* 69(10):572–83.
- ¹²⁾ Morris, M. S. et al. 2010. Vitamin B-6 intake is inversely related to, and the requirement is affected by, inflammation status. *J Nutr.* 140(1):103–10.
- ¹³⁾ Riedel, B. et al. 2005. Effects of oral contraceptives and hormone replacement therapy on markers of cobalamin status. *Clin Chem.* 51(4):778–81.

Salzburg, Januar 2012

Version 09_2016

Biogena Naturprodukte GmbH & Co KG

Strubergasse 24, A-5020 Salzburg, www.biogena.com

Infoline Österreich gebührenfrei: T 0800 88 81 88, info@biogena.com

Infoline Deutschland: T +49 8654 774 00-0, deutschland@biogena.com

Infoline International: T +49 8654 77 00 28-0, international@biogena.com

www.biogena.com