

Stellungnahme zur angeblichen Bildung von Nitrosaminen durch Vitamin C in Gegenwart von Fetten

In unterschiedlichen Zeitschriften der Laien- und Fachpresse wurden die Ergebnisse einer in-vitro (Reagenzglas)-Studie (Combet, Paterson et al. 2007) vorgestellt. Die Presse berichtete, dass Vitamin C, welches nachgewiesenermaßen die Bildung von krebserregenden Nitrosaminen im Magen verhindert, in Gegenwart von Fett einen gegenteiligen Effekt zeigt.

Ergebnis der In-vitro-Studie: In der Abwesenheit von Fett schützt Vitamin C vor der Nitrosaminentstehung (nitrosativem Stress), da es nitrosative Verbindungen zu Stickoxid (NO) reduziert. Vitamin C reduzierte die Bildung von N-Nitrosodimethylamin um das 5fache, von N-Nitrosomorpholin um mehr als das 1000fache und schützte vollständig vor der Bildung von N-Nitrosodiethylamin und N-Nitrosopiperidin. Im Gegensatz dazu erhöhte Vitamin C in Gegenwart von Fett die Bildung von N-Nitrosodimethylamin, N-Nitrosodiethylamin und N-Nitrosopiperidin um das 8, 60 bzw. 140fache. Die Bildung von N-Nitrosomorpholin wurde in Gegenwart von Fett nicht durch Vitamin C erhöht.

Erklärung des Sachverhaltes durch die Autoren: Vitamin C schützt vor der Nitrosaminbildung, indem es nitrosative Verbindungen zu NO reduziert. In Gegenwart von Sauerstoff bildet NO erneut nitrosative Substanzen. Diese Reaktion kann durch Vitamin C abermals verhindert werden. Bei Anwesenheit einer Fettphase diffundiert NO jedoch schnell in den lipophilen Bereich, da es gut fettlöslich ist. Da auch Sauerstoff lipophil ist, entstehen in der Fettphase verstärkt Nitrosamine, die anschließend zurück in die Wasserphase diffundieren. Vitamin C als wasserlösliche Substanz kann die Nitrosaminbildung in der Fettphase allerdings nicht verhindern.

Versuchsaufbau verwendete extrem hohe Vitamin C-Konzentrationen

Entscheidend bei der Bewertung der vorliegenden Versuchsergebnisse ist die Frage, ob der verwendete Versuchsaufbau, insbesondere die verwendeten Konzentrationen, die physiologische Situation simulieren.

Hier existiert jedoch bereits bei der verwendeten Vitamin C-Konzentration ein eklatanter Unterschied. Combet und Kollegen verwendeten sehr hohe Vitamin C-Konzentrationen von 1 bzw. 2mM. Obwohl die Vitamin C-Konzentrationen unter physiologischen Bedingungen im Magensaft (0,16mM) dreimal höher ist als im Blut (Tab.1), liegt sie mindestens um das 6 bis 12fache unter der Konzentration des in-vitro-Modells.

Die im Vergleich zum Blut erhöhte Vitamin C-Konzentration im Magensaft reflektiert die besondere Bedeutung von Vitamin C als Schutzfaktor (z.B. vor der pH-abhängigen Nitrosaminbildung). Bezeichnenderweise liegt bei Patienten mit chronischer Gastritis ein Vitamin C-Defizit im Magensaft vor, das sich bei Patienten mit Metaplasien bzw. Magenkrebs weiter zuspitzt (Dabrowska-Ufniarz, Dzieniszewski et al. 2002).

Extrem hohe Vitamin C-Konzentrationen im Magensaft nur nach oral Einnahme möglich

Extrem hohe Vitamin C-Konzentrationen, wie sie bei der vorliegenden Untersuchung verwendet wurden, sind nur bei einer hochdosierten, oralen Einnahme im Grammbereich möglich.

Ein vergleichbarer Vitamin C-Anstieg im Magensaft nach parenteraler Applikation im Grammbereich ist nicht wahrscheinlich. Die Magenschleimhaut verfügt unter physiologischen Bedingungen im Vergleich zum Blut über eine 25fach höhere Vitamin C-Konzentration; Vitamin C wird also aktiv von der Schleimhaut gegen ein Konzentrationsgefälle aufgenommen. Es besteht eine Korrelation zwischen der Vitamin C-Konzentration des Blutes und der Magenschleimhaut, aber keine Korrelation zwischen Schleimhaut und Magensaft, so dass nach parenteraler Applikation kein extremer Vitamin C-Anstieg im Magensaft zu erwarten ist.

Tab. 1: Vitamin C-Konzentrationen unter physiologischen Bedingungen; nach Schulz 2004

(Schulz, Schurer et al. 2004)	Magenschleimhaut	Magensaft	Plasma
Physiologische Vitamin C-Konzentrationen	251µg/g	29µg/ml [0,16mM]	10µg/ml [0,06mM]

Tab. 2: Vitamin C-Konzentration im Magensaft bei unterschiedlichen Erkrankungen; nach Dabroska-Ufniarz 2002

	Kontrollen	Chronische Gastritis	Patienten mit Metaplasien	Patienten mit Magenkrebs
Vitamin C Konzentration im Magensaft [mM]	18.2 µg/ml [0,1mM] (5.7-31.2 µg/ml)	6.3 µg/ml [0,04mM] (2.9-13.1 µg/ml)	3.9 µg/ml [0,02mM] (2.6-10.1 µg/ml)	3.2 µg/ml [0,02mM] (1.7-9.2 µg/ml)

Sauerstoffkonzentration im Magen ist ein weiterer unbekannter Faktor

Die beobachtete Nitrosaminbildung in der Fettphase ist wahrscheinlich auch eine Folge der guten Sauerstoffversorgung im Versuchsaufbau, denn Sauerstoff ist für die Nitrosaminbildung aus NO essentiell. Da die Fettphase im Reagenzglas oben schwimmt, ist der Luftkontakt und damit die Sauerstoffversorgung optimal. Die Sauerstoffversorgung im Magensaft wird ungünstiger ausfallen.

Epidemiologische Studien belegen eine Schutzwirkung für Vitamin C

Die unter Laborbedingungen, experimentell (in-vitro) beobachtete Nitrosaminbildung steht zudem im Widerspruch zu den Ergebnissen epidemiologischer Studien, die die Auswirkungen von Vitamin C auf den lebenden Organismus (in-vivo) widerspiegeln. Eine schwedische Studie untersuchte gezielt den Einfluss von Antioxidanzien auf die Häufigkeit von Magenkrebs (Mangeneingang und distale Formen) und stellte für Vitamin C ein überaus erfreuliches Ergebnis fest. Es wurde eine dosisabhängige inverse Korrelation zwischen Vitamin C und allen Magenkrebsformen beobachtet. Vitamin C senkte das Risiko an Magenkrebs zu erkranken, um 40 bzw. 60% (Ekstrom, Serafini et al. 2000). Der prophylaktische Wert einer adäquaten dietätischen Vitamin

C-Aufnahme wird auch durch eine ständig zunehmende Anzahl epidemiologischer Studien gezeigt. Hier sind v.a. die Ergebnisse der EPIC-Studie zu nennen, die 2001 in der Zeitschrift „The Lancet“ publiziert wurden. Die Daten von fast 20.000 Männern und Frauen zeigten, dass eine Steigerung der Blutascorbatwerte um $20\mu\text{M}$ eine 20%ige Reduktion der All-Cause-Mortality mit sich brachte (Khaw, Bingham et al. 2001).

Fazit: Die Versuchsbedingungen (extrem hohe Vitamin C-Konzentrationen und optimale Sauerstoffversorgung) simulieren nicht die physiologische Situation, so dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Situation im Magen zu diesem Zeitpunkt nicht haltbar ist. Dies wird durch vorliegende epidemiologische Studien, die eine Schutzwirkung vor Magenkrebs durch Vitamin C beobachten, bestätigt.

Hohe Vitamin C-Konzentrationen im Magensaft, die mit den Versuchsbedingungen vergleichbar wären, sind nicht nach parenteraler, sondern nach oraler, hochdosierter Applikation zu erwarten.

Literatur

- Combet, E., S. Paterson, et al. (2007). "Fat transforms ascorbic acid from inhibiting to promoting acid catalysed n-nitrosation." Gut.
- Dabrowska-Ufniaz, E., J. Dzieniszewski, et al. (2002). "Vitamin C concentration in gastric juice in patients with precancerous lesions of the stomach and gastric cancer." Med Sci Monit **8**(2): CR96-103.
- Ekstrom, A. M., M. Serafini, et al. (2000). "Dietary antioxidant intake and the risk of cardia cancer and noncardia cancer of the intestinal and diffuse types: a population-based case-control study in Sweden." Int J Cancer **87**(1): 133-40.
- Khaw, K. T., S. Bingham, et al. (2001). "Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition." Lancet **357**(9257): 657-63.
- Schulz, H. U., M. Schurer, et al. (2004). "Effects of acetylsalicylic acid on ascorbic acid concentrations in plasma, gastric mucosa, gastric juice and urine--a double-blind study in healthy subjects." Int J Clin Pharmacol Ther **42**(9): 481-7.