Selen und Zink in Prävention und Therapie

Qualifizierte Ernährungsberatung in der Apotheke, Teil 6

Von Olaf Hülsmann, Alexander Ströhle, Maike Wolters und Andreas Hahn

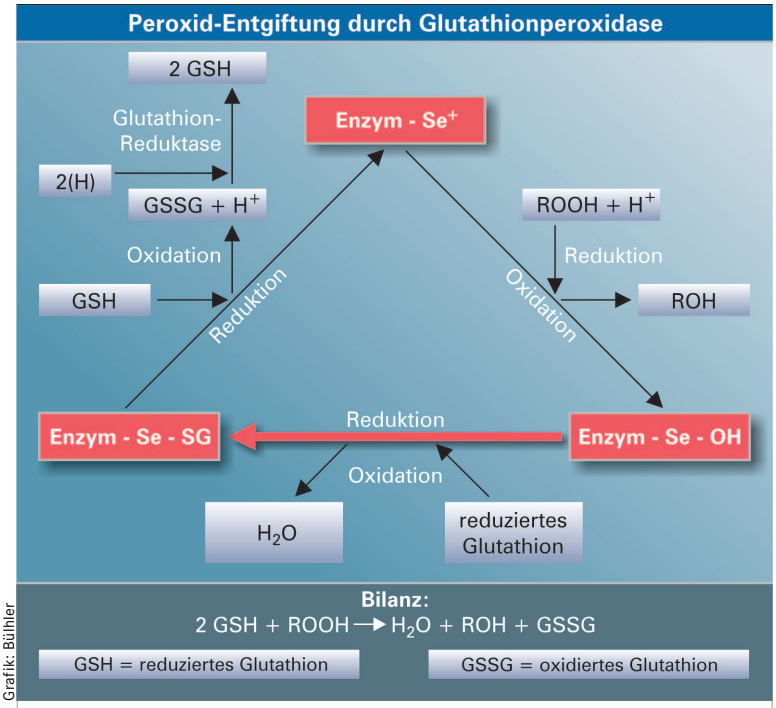
→ Im vorigen Beitrag dieser Serie wurde ein Überblick über die grundsätzliche Bedeutung von Mineralstoffen gegeben und am Beispiel von Eisen und Calcium gezeigt, dass diese dosisabhängig präventiv wirksam, aber unter Umständen auch gesundheitlich bedenklich sein können. Zwei Spurenelemente, die im Hinblick auf ihre Wirkungen immer wieder kontrovers diskutiert werden, sind Selen und Zink. Beide Substanzen spielen auch in der Apothekenpraxis eine wichtige Rolle, werden ihnen doch weit reichende präventive und teilweise auch therapeutische Effekte zugeschrieben. Auf der anderen Seite gelten beide Stoffe als potenziell toxisch. Nachfolgend sollen daher die Wirkungen und potenziellen Risiken dieser Spurenelemente dargestellt werden.

Selen – nicht nur ein Antioxidans

Das zur Gruppe der Chalkogene (Erzbildner) zählende Selen findet sich in Pflanzen vorzugsweise in Form von Selenomethionin, während im tierischen Organismus Selenocystein dominiert. Der Selengehalt pflanzlicher Lebensmittel hängt stark vom Selengehalt des Bodens ab, der in Deutschland grundsätzlich als niedrig einzustufen ist. Tiere hingegen akkumulieren Selen auch aus selenarmem Futter und Wasser, so dass proteinreiche tierische Lebensmittel die Hauptselenquelle des Menschen darstellen. Gute Quellen sind daher Leber, Muskelfleisch und Fisch, aber auch Nüsse und Hülsenfrüchte tragen zur Versorgung bei. Die Bioverfügbarkeit des Selens wird wesentlich von dessen Bindung beeinflusst und liegt im Mittel bei etwa 80 %. Während bei aminosäuregebundenen Formen keine wesentlichen Interaktionen mit anderen Nahrungsbestandteilen zu erwarten sind, erhöhen physiologische Dosen an Vitamin C [44] die Bioverfügbarkeit von Selenit, während die gleichzeitige Aufnahme pharmakologischer Mengen (≧ 1 g) [55] bzw. eine sehr niedrige Tageszufuhr (20 mg/d) [42] die Aufnahme herabsetzt.

Nach ihrer Absorption gelangen die verschiedenen Selenverbindungen über die Pfortader zur Leber. Selenomethionin wird hier in Selenocystein umgewandelt bzw. direkt anstelle von Methionin in Proteine eingebaut. Alle funktionell bedeutsamen selenhaltigen Proteine enthalten ausschließlich Selenocystein. Selenomethionin fungiert dagegen als Selenspeicher, dessen Größe unmittelbar von der Zufuhr mit der Nahrung bestimmt wird und – im Gegensatz zur Selenocysteinsynthese – keinen Regulationsmechanismen unterliegt [24].

Bislang wurde über ein Dutzend selenocysteinhaltiger Proteine identifiziert; die wichtigsten sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die bekannteste Funktion erfüllt Selen als essenzieller Bestandteil des Enzyms Glutathionperoxidase. Hiervon sind bis-



Grafik: Bühler

Abb. 1: Die Glutathionperoxidase und die Glutathionreduktase gehören zu den wichtigsten Schutzsystemen des Menschen vor radikalischer Gewebeschädigung. Die Glutathionperoxidase enthält vier Selen-Atome, gebunden als Selenocystein im aktiven Zentrum. Das Enzym katalysiert die Oxidation von reduziertem Glutathion (GSH) zu oxidiertem Glutathion (GSSG, Glutathiondisulfid). Dabei werden organische Peroxide (ROOH) verbraucht und Wasser gebildet. Für seine katalytische Aktivität benötigt das Enzym reduziertes Glutathion (GSH) als Coenzym für die Reduktion von Peroxiden. Die Glutathionreduktase sorgt dafür, dass das anfallende oxidierte Glutathion (GSSG) wieder reduziert wird.

Tab. 1: **Selenhaltige Proteine und ihre Funktionen [24]**

Enzym/Protein	Physiologische Bedeutung	Organlokalisation
Glutathion-Peroxidasen	Abbau von Wasserstoffperoxid und anderen Peroxiden	Ubiquitär
Dejodasen	Umwandlung von T4 in T3	Viele Gewebe, u. a. Gehirn, Niere, Schilddrüse
Thioreduktasen	Reduktion von Disulfiden zu SH-Gruppen	Zahlreiche Gewebe, u. a. Leber und Niere
Selenphosphatsynthase	Selenoproteinsynthese	Testes
Selenoprotein P	Abbau von Peroxynitrit? Schwermetallbildung?	Viele Gewebe, u. a. Leber
Selenoprotein W	unklar	Viele Gewebe

lang vier verschiedene Isoenzyme identifiziert, die in unterschiedlichen Geweben exprimiert werden. Die Glutathionperoxidase ist ein zentrales Element bei der antioxidativen Abwehr, wo ihr bei der Eliminierung von Lipidperoxiden eine wichtige Bedeutung zukommt (Abb. 1). Auch die Familie der Thioredoxinreduktasen ist in die antioxidative Abwehr eingebunden und an der Reduktion von Disulfidbrücken beteiligt. Selen ist außerdem Cofaktor des Enzyms Jodthyronin-5-Dejodase, die in drei unterschiedlichen Isoformen vorliegt. Dejodasen katalysieren die Abspaltung von Jodid aus dem Ringsystem des Thyroxins (T4). Hierdurch sind sie an der Bildung des aktiven Schilddrüsenhormons Trijodthyronin (T3) beteiligt. Ferner dient die Typ-III-Dejodase der Inaktivierung von T4, indem bei der Jodsubtraktion reverse T3 (rT3) entsteht. Daneben existieren weitere selenhaltige Proteine, deren Funktionen im Stoffwechsel bisher nicht vollständig geklärt sind. Hierzu zählen u. a. das Plasma-Selenoprotein P und das Muskelselenoprotein W [24].

Diese unterschiedlichen molekularen Funktionen begründen die vielfältigen Wirkungen des Selens auf den Organismus. Wie Abbildung 2 zeigt, betreffen diese dosisabhängig neben der antioxidativen Abwehr u. a. das Immunsystem und das Zellzyklusverhalten. Letzteres erklärt die potenziellen therapeutischen Eigenschaften von Selen bei bestimmten Tumorerkrankungen [65].

Selenversorgung der Bevölkerung

Wie in anderen europäischen Ländern sind die Selengehalte der Böden in Deutschland gering, so dass einheimische pflanzliche Lebensmittel wenig zur Versorgung beitragen. Tierfutter wird üblicherweise mit Selen angereichert, zudem akkumulieren Tiere Selen auch bei niedrigen Konzentrationen aus dem Futter, so dass vor allem proteinreiche tierische Lebensmittel zu den Hauptquellen für Selen gehören [38]. Über die Höhe des Selenbedarfs besteht keine Klarheit. Es wird deshalb nur ein Schätzwert für die wünschenswerte Zufuhr von 30 bis 70 µg/d bei Erwachsenen angegeben [14]. Diese Werte orientieren sich an der Aktivität der Glutathionperoxidase und dem Fehlen eindeutiger Zeichen eines Selenmangels bei langfristiger Zufuhr in diesem Bereich. So wurde die mittlere tägliche Selenaufnahme von Frauen in Deutschland mit 30 µg/d und von Männer mit 41 µg/d berechnet [17]. Damit erfüllt die Selenaufnahme in Deutschland bei der Mehrzahl der Bevölkerung lediglich die Minimalanforderungen, so dass Teile der Bevölkerung marginal versorgt sind. Im Allgemeinen gelten insbesondere ältere Personen als häufig von Selendefiziten betroffen [52]. Die zur Erzielung protektiver Effekte benötigte Selenmenge ist wahrscheinlich deutlich höher als die aktuelle Zufuhrempfehlung. Von entscheidender Bedeutung sind in diesem Zusammenhang die

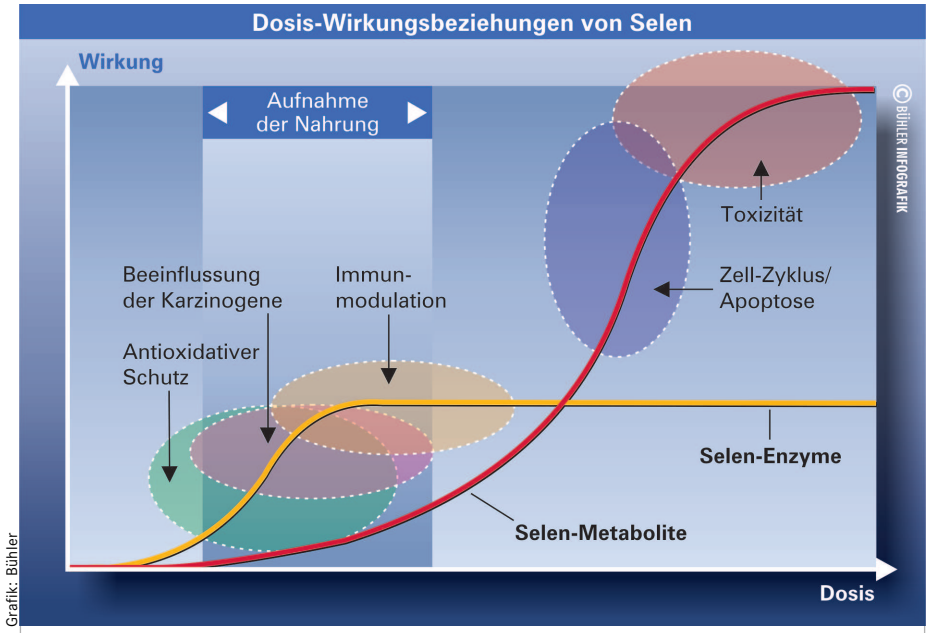


Abb. 2: Selen hat vielfältige Wirkungen auf den Organismus. Sie betreffen dosisabhängig neben der antioxidativen Abwehr z. B. das Immunsystem und das Zellzyklusverhalten [7].

Blut- und Gewebekonzentrationen, die mit einer bestimmten Selenzufuhr erreicht werden. Bei der in Deutschland realisierten Aufnahme von 30 bis 40 µg/d wurden im Rahmen der VERA-Studie durchschnittliche Serumkonzentrationen von 82 µg/l bei Männern und 83 µg/l bei Frauen gemessen [39]. Die maximale Aktivität der Glutathionperoxidase wird bei etwa 95 µg/l erreicht, bei Konzentrationen von >121 µg/l zeigte sich die niedrigste Inzidenz von Krebserkrankungen (s. u.). Für das Erreichen dieser Plasmaspiegel errechneten die Autoren eine optimale Zufuhr von 1,5 µg/kg Körpergewicht und Tag [6]. Dieser Wert liegt um mehr als das Doppelte über der durchschnittlichen Selenaufnahme in Deutschland von 0,67 µg/kg täglich [38]. In Abbildung 3 sind die mittleren Serum- bzw. Plasmakonzentrationen von Selen aus Kollektiven verschiedener Länder in Relation gesetzt zu dem Selenspiegel für eine optimierte Aktivität der Glutathionperoxidase und dem Wert aus der NPC-Studie.

Selen in der Krebsprävention

Zwischen der Selenzufuhr und dem Auftreten von Krebserkrankungen bestehen deutliche Zusammenhänge. So waren beispielsweise in einer Fall-Kontroll-Studie niedrigere Selenkonzentrationen im Serum mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert [76]. Diese Korrelation war bei Krebs der Verdauungsorgane und der Prostata am deutlichsten. Auch andere Studien zeigten ein erhöhtes Krebsrisiko bei niedrigen Plasma- oder Serumspiegeln an Selen [21, 27, 57] sowie bei niedrigen Plasmakonzentrationen von Selenoprotein P [48].
Diese epidemiologischen Beobachtungen konnten in verschiedenen großen Interventionsstudien untermauert werden. So führte die Anreicherung von Speisesalz mit Natriumselenit über einen Zeitraum von acht Jahren in der Stadt Qidong (China) zu einer um 46% niedrigeren Inzidenz von Leberkrebs, während sie in den umliegenden Orten ohne Anreicherung auf hohem Niveau blieb. Die Selenzufuhr durch das Salz betrug 30 – 50 µg/d. Nach Beendigung der Anreicherung stieg die Krebsinzidenz wieder an [77]. Die „Linxian-Studie“ in China – in dieser Region ist die Mortalität an Oesophaguskrebs eine der höchsten weltweit – zeigte einen protektiven Effekt durch die Gabe einer Antioxidanzien-Kombination mit täglich 50 µg Selen, 15 mg Beta-Carotin und 30 mg Vitamin E. In der Gruppe, die diese Nährstoffkombination erhielt, sank die Gesamtsterblichkeit um 9% und die Krebssterblichkeit um 13%. Andere Vitamine und Mineralstoffe hatten keinen Einfluss [3]. Bei den Ergebnissen dieser Studie, die gerne als Beleg einer anticancerogenen Wirkung von Antioxidanzien allgemein, insbesondere aber von Selen, zitiert wird, ist zu bedenken, dass das untersuchte Kollektiv einen sehr schlechten Versorgungstatus aufwies. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Bedingungen in den Industrienationen ist deshalb fraglich.
Aufschluss über die Wirkungen einer Selensupplementierung bei einem gut versorgten Kollektiv lieferte dagegen die „Clark-Study“. An dieser Untersuchung nahmen 1312 Patienten teil, die bereits wegen Nichtmelanom-Hautkrebs behandelt worden waren. Sie erhielten 10 Jahre lang 200 µg/d Selen oder ein Placebo. In der Verumgruppe sank die Gesamtsterblichkeit an Krebs um 50%, das Auftreten von Prostatakrebs reduzierte sich um 63%, das von Dickdarmkrebs um 58% und die Lungenkrebsinzidenz ging um 46% zurück; ein Einfluss auf die Hautkrebsinzidenz zeigte sich jedoch nicht [5]. Dieses Ergebnis ist insofern beson-

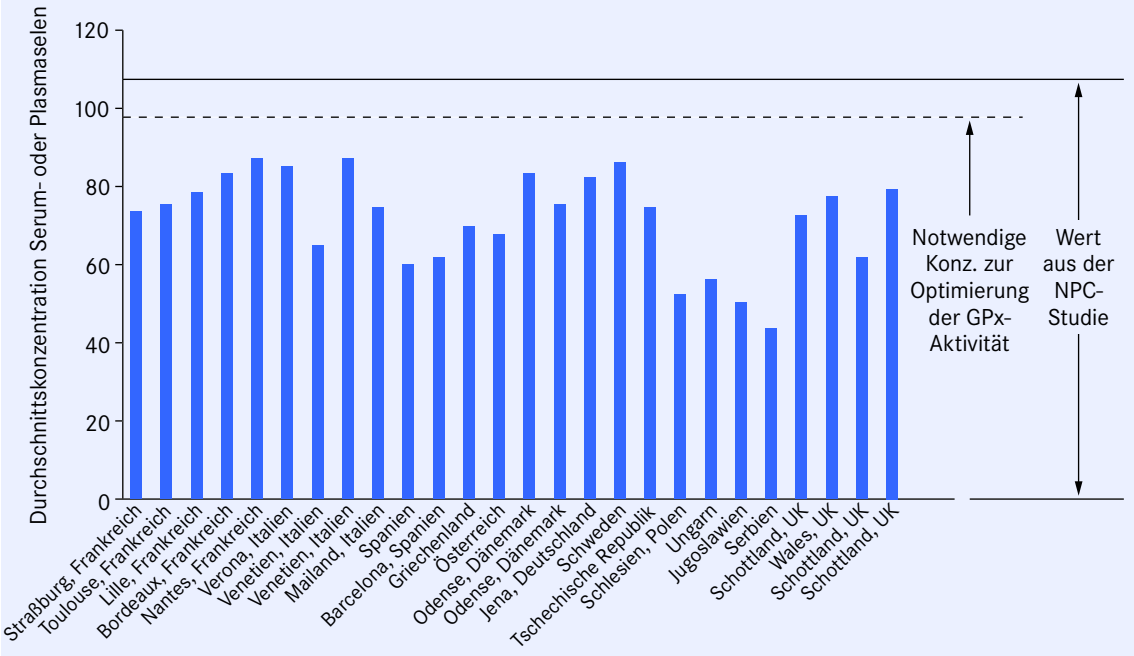


Abb. 3: Internationaler Vergleich der mittleren Serum- bzw. Plasmakonzentrationen von Selen mit dem Selenspiegel für eine optimierte Aktivität der Glutathionperoxidase und dem Wert aus der NPC-Studie [53]

ders bemerkenswert, weil die durchschnittlichen Plasmaspiegel im untersuchten Kollektiv zu Studienbeginn mit 114 µg/l bereits deutlich über den in Deutschland ermittelten Konzentrationen von 82 bzw. 83 µg/l lagen. Dabei zeigte sich der größte Effekt in der Gruppe mit den niedrigsten Selenspiegeln, wohingegen eine Supplementation bei Plasmakonzentrationen von >121 µg/l mit einer um 20% erhöhten Krebsinzidenz im Vergleich zur Placebogruppe verbunden war [18]. Aus den vorliegenden Daten wurde gefolgert, dass eine in Bezug auf das Krebsrisiko optimale Selenkonzentration im Plasma bei etwa 120 µg/l liegt, wofür eine Gesamtzufuhr von ca. 1,5 µg Se/kg Körpergewicht und Tag erforderlich wäre [6]. Hierzulande könnte demnach eine moderate Supplementation möglicherweise zur Reduzierung des Krebsrisikos beitragen. Die antikanzerogene Wirkung von Selen beruht auf mehreren Mechanismen (s. Kasten „Diskutierte antikanzerogene Effekte von Selen“), wobei das Spurenelement sowohl auf die Initiations- als auch die Promotionsphase Einfluss nimmt.

Toxizität von Selen

Zusätzliche Selengaben bedürfen allerdings nicht nur im Hinblick auf ihre potenziell präventiven Effekte einer kritischen Bewertung, sondern auch im Hinblick auf die mögliche Toxizität des Spurenelementes. Gemeinhin gilt Selen klassischerweise als ein Spurenelement mit vergleichsweise geringer therapeutischer Breite. Allerdings wird die Toxizität von Selen häufig weit überschätzt. Langfristig zeigen sich selbst bei einer täglichen Selenzufuhr von bis zu 850 µg keine unerwünschten Wirkungen. Dieser Wert wurde daher als no observed adverse effect level (NOAEL) etabliert. Unter Berücksichtigung eines zusätzlichen Sicherheitsfaktors wurde hieraus ein tolerable upper intake level (UL) von

Diskutierte antikanzerogene Effekte von Selen (modifiziert nach [65])

- Antioxidative Wirkung: Schutz der Zellmembran und anderer Zellbestandteile vor oxidativer Schädigung
- Antimutagene Wirkung: Detoxifikation potenziell kanzerogener Xenobiotika
- Verbesserung der zellulären und humoralen Immunantwort (u.a. Aktivität zytotoxischer T-Zellen ↑; T-Zellproliferation ↑)
- Antivirale Wirkung
- Inaktivierung von onkogenen Gensegmenten
- Antiproliferativer und pro-apoptotischer Effekt bei transformierten Zellen

Anzeige

Cetebe® – Ein Produkt, viele Verwendungsanlässe.

- Eine ausreichende Vitamin-C-Versorgung unterstützt den Erhalt der Gesundheit
- Hochdosiertes Vitamin C stärkt nicht nur die Abwehrkräfte sondern kann vieles mehr
- Der Körper braucht eine kontinuierliche Vitamin-C-Zufuhr, weil es nicht lange gespeichert werden kann
- Ab März informiert die neue Cetebe® „Bleib so!“-Kampagne durch Anzeigen, Plakate, Broschüren und Einlegeblätter über vielseitige Verwendungsanlässe

Cetebe®

- Hochdosiert
- Apothekenpflichtig
- „Spezielle“ Zeitperlen® setzen ihren Wirkstoff über den Tag verteilt frei
- Ohne künstliche Farbstoffe
- Hohe Bioverfügbarkeit von 98 %*

* Quelle: Lücker PW, Absolute bioavailability of a sustained time release ascorbic acid formulation, unveröffentlicht (1993).

Weitere Informationen finden Sie in unserem Fachkreis-Forum unter www.cetebe.de

Cetebe® Vitamin C Retard 500. Wirkstoff: Ascorbinsäure. Zusammensetzung: 1 Kapsel enthält 500 mg Ascorbinsäure (Vitamin C) sowie Saccharose, Maisstärke, Stearinsäure, Schellack, Talkum, Weinsäure, Farbstoff Riboflavin (E 101), Natriumdodecylsulfat, Gelatine. Anwendungsgebiete: Vorbeugung von Vitamin-C-Mangel, wenn die ausreichende Zufuhr durch Ernährung nicht gesichert ist. Vitamin-C-Mangel-Krankheiten. Gegenanzeigen: Bei Nierensteinen aus Oxalat und bestimmten Erkrankungen, bei denen zu viel Eisen im Körper gespeichert wird (Thalassämie, Hämochromatose, sideroblastische Anämie), dürfen Sie Cetebe® Vitamin C Retard 500 erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt einnehmen. Die angegebenen Anwendungsmengen sollen in Schwangerschaft und Stillzeit nicht überschritten werden. GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG, 77815 Bühl

300 µg Selen pro Tag abgeleitet. Diese Menge sollte insgesamt vom Gesunden ohne medizinische Indikation nicht überschritten werden [62], wobei dies die Gesamtzufuhr aus allen Selenquellen (Nahrung plus Supplemente) darstellt. Liegt die Zufuhr mit der Nahrung bereits sehr hoch, wie dies beispielsweise in den USA häufig der Fall ist, sollte die supplementierte Dosis reduziert werden. Deshalb wurde für die Aufnahme aus Supplementen eine Obergrenze in Höhe von 150 µg Selen pro Tag vorgeschlagen. Von einer Ergänzung in dieser Höhe sind keine negativen Effekte zu erwarten [23]. Das Bundesinstitut für Risikobewertung empfiehlt demgegenüber eine Obergrenze für den Selengehalt in Nahrungsergänzungsmitteln von 30 µg pro Tagesdosis, da nach Ansicht der Institution zu wenige Daten zur üblichen Zufuhr und zum potenziellen Risiko einer höheren Aufnahme vorliegen würden [16]. Dieser Vorschlag, der im Übrigen keinen rechtsverbindlichen Charakter besitzt, ist im Hinblick auf die deutsche Versorgungssituation als zu niedrig anzusehen.

Zink – ein multifunktionelles Spurenelement

Mit einem Gesamtkörperbestand von etwa zwei Gramm zählt Zink zu den quantitativ bedeutsamsten Spurenelementen. Für die Zinkversorgung sind vor allem Lebensmittel tierischer Herkunft von Bedeutung. Gute Zinkquellen sind Muskelfleisch, Geflügel, Hartkäse, Innereien sowie einige Fische und Schalentiere. Aber auch Vollgetreide, Hülsenfrüchte, Nüsse und Samen enthalten vergleichsweise hohe Mengen. Ähnlich wie bei Eisen (siehe Teil 5 dieser Beitragsserie, DAZ Nr. 8/2005 S. 52 f.) wird der Beitrag eines Nahrungsmittels zur Zinkversorgung weniger von seinem absoluten Zinkgehalt bestimmt als vielmehr von der Anwesenheit absorptionshemmender und -fördernder Faktoren. Vor allem in pflanzlichen Lebensmitteln ist die Ausnutzung von Zink durch verschiedene Inhaltsstoffe herabgesetzt. So vermindert z. B. Phytinsäure durch Bildung unlöslicher Zink-Komplexe die Absorption. Auch Phosphat, einzelne

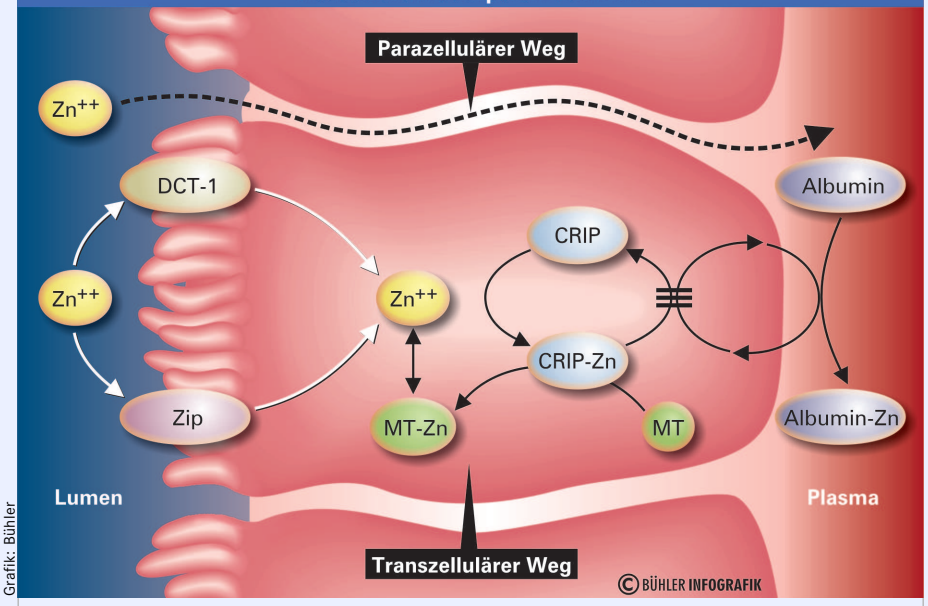
Die Serie im Überblick

Von unserer Serie „Qualifizierte Ernährungsberatungb in der Apotheke“ sind bisher erschienen:

- **Teil 1: Von den Grundlagen zur Anwendung** (DAZ Nr. 45/2004, S. 43 f.)
- **Teil 2: Vitamine in der Prävention** (DAZ Nr. 49/2004, S. 65 f.)
- **Teil 3: Neue Erkenntnisse zu Vitamin D und Vitamin B_{12}** (DAZ Nr. 2/2005, S. 49 f.)
- **Teil 4: Sekundäre Pflanzenstoffe – die neuen „Vitamine“?** (DAZ Nr. 5/2005, S. 73 f.)
- **Teil 5: Mineralstoffe – ist eine Supplementierung immer sinnvoll?** (DAZ Nr. 8/2005, S. 52 f.)

Mechanismus der intestinalen Absorption von Zink

Nach dem Durchtritt durch die Glykokalyx des Mucosaepithels gelangt Zink über einen elektrogenen Carrier in den Enterozyten. Als verantwortliches Transportprotein konnte der DCT1 (divalent cation transporter 1) identifiziert werden, der primär an der Eisenabsorption beteiligt ist, aber auch andere divalente Spurenelemente wie Kupfer und Mangan transportiert. Daneben finden sich in der apikalen Membran eine Reihe spezifischer Zink-Carrier (Zip-Proteine), die ebenfalls in die Zinkabsorption eingeschaltet sind [43, 73]. In der Epithelzelle befinden sich mehrere Proteine, die das Spurenelement binden und seinen transzellulären Transport ermöglichen. Eine besondere Bedeutung kommt dabei der Gruppe der Metallothioneine (MT) und dem cysteinreichen intestinalen Protein (CRIP) zu. Ähnlich wie das Calbindin bei der Calciumabsorption (siehe Teil 3 dieser Serie, DAZ Nr. 2/2005, S. 49f), fungiert auch das CRIP als intraepitheliales Carriermolekül [28, 29]. Serosal wird Zink über ein weiteres Transportprotein in das Pfortaderblut exportiert, wo es an Albumin bindet und zu seinen Zielgeweben gelangt.



Grafik: Bühler

Abb. 4: Postulierter Mechanismus der intestinalen Absorption von Zink (modifiziert nach [28, 29])

Tab. 2: **Auswahl Zink-abhängiger Enzyme**

Enzymklasse	Enzym-Beispiele	Physiologische Bedeutung und Reaktion
Oxidoreduktasen	Alkohol-Dehydrogenase (EC 1.1.1.1)	Alkoholabbau; Oxidation von Ethanol zu Ethanal
	Superoxiddismutase (EC 1.15.1.1)	Antioxidative Abwehr; Reduktion von Superoxidradikalen zu Wasserstoffperoxid
Transferasen	RNA-Polymerase (EC 2.7.7.48)	Genexpression; RNA-Biosynthese
	Aspartat-Carbamoyl-transferase (EC 2.1.3.2)	Pyrimidinsynthese; Übertragung eines Carbamoyl-Restes von Carbamoylphosphat auf die Aminogruppe von L-Aspartat
Hydrolasen	Alkalische Phosphatase (EC 3.1.3.1)	Gruppe Phosphatester-spaltender Enzyme, beteiligt u. a. am Knochenstoffwechsel und der Digestion
	Fructose-1,6-Bisphosphatase (EC 3.1.3.11)	Gluconeogenese; Bildung von Fructose-6-Phosphat aus Fructose-1,6-Bisphosphat
	Dipeptidase (EC 3.4.17.1)	Intraluminale Proteindigestion; Hydrolyse von Dipeptiden
	Carboxypeptidase A (3.4.17.1)	Intraluminale Proteindigestion; Hydrolyse von Aminosäureresten vom carboxyterminalen Ende
Lyasen	Carboanhydrase (EC 4.2.1.1)	Sauerstoff- und Kohlendioxidtransport in den Erythrozyten; Reversible Synthese von Bicarbonat aus Wasser und Kohlendioxid
	δ-Aminolävulinsäure-Dehydratase (EC 4.2.1.24)	Hämbiosynthese; Porphobilinogenbildung aus zwei Molekülen δ-Aminolävulinsäure

Ballaststofffraktionen (Cellulose, Hemicellulosen und Lignin) sowie Casein beeinträchtigen die Zinkabsorption. Auch Calcium hat einen negativen Einfluss auf die Zinkabsorption, indem es die hemmende Wirkung von Phytat verstärkt [36]. In wässrigen Lösungen wird die Absorption von Zink durch anorganisches Eisen erniedrigt, wenn beide in Höhe von 25 mg enthalten sind [68]. Keine gegenseitige Hemmung wurde dagegen bei Aufnahme physiologischer Dosierungen von 2 – 5 mg sowie aus kompletten Mahlzeiten festgestellt [60, 10, 71]. Allgemein erhöhen tierisches Protein sowie Histidin die Absorption [40], ein positiver Einfluss wurde auch für Inulin gezeigt [12, 8]. Nach der Absorption, die vorwiegend im Jejunum und Ileum erfolgt (siehe Kasten „Mechanismus der intestinalen Absorption von Zink“), gelangt das Spurenelement an Albumin gebunden zu den Zielzellen. Insbesondere die Leber, das Muskelgewebe, die Retina und die Iris des Auges sowie die männlichen Reproduktionsorgane weisen hohe Konzentrationen an Zink auf.

Als Cofaktor und integraler Bestandteil von mehr als 300 Enzymen – insbesondere aus der Gruppe der Oxidoreduktasen und Hydrolasen – ist Zink an nahezu allen Lebensvorgängen beteiligt. Tabelle 2 zeigt eine Auswahl Zink-abhängiger Enzyme. In Metalloenzymen bildet Zink koordinative Bindungen aus und ist vielfach im aktiven Zentrum der Enzymproteine lokalisiert. Hier interagiert das Spurenelement direkt mit dem Substrat und polarisiert dieses oder tritt über ein gebundenes Molekül Wasser mit diesem in Kontakt und erleichtert dessen Umwandlung. Aufgrund seiner Eigenschaft, verschiedene Oxidationsstufen ausbilden zu können, ermöglicht Zink die Übertragung von Elektronen. Dies erklärt sich die Tatsache, dass viele Oxidoreduktasen zinkhaltig sind. Neben seiner intrinsischen katalytischen Aktivität kann Zink als Struktur gebendes Element von Enzymen fungieren und zur Stabilisierung des Holoenzym-Komplex beitragen. So ist das Spurenelement z.B. in der Lage, tetraedische Bindungen mit Histidyl- und Cysteinylresten auszubilden und dadurch den Zusammenhalt der verschiedenen Untereinheiten von Enzymen zu gewährleisten [54]. Neben seiner Funktion als Enzymaktivator ist Zink integraler Bestandteil DNA-bindender Proteine. Solche Transkriptionsfaktoren enthalten in ihrer DNA-Bindungsdomäne typische schleifenartige Erscheinungen, weshalb auch von „Zinkfingern“ gesprochen wird. Sie entstehen durch Komplexierung eines Zink-Atoms und bilden eine Alpha-Helix- oder Beta-Faltblattstruktur aus, wodurch die Bindung an die entsprechenden DNA-Abschnitte ermöglicht wird. Abhängig von der Ausrichtung der Zinkatome im Protein können auch andersartige räumliche Strukturen entstehen, die als „Zinkcluster“ und „Zinktwist“ (Zinkdrehungsproteine) bezeichnet werden [72]. Bekannte Beispiele für letztere sind die Steroidrezeptoren wie etwa der Glucocorticoid- [20] und Östrogenrezeptor [59]. Unabhänig von diesen Funktionen scheint Zink auch indirekt an der Genexpression beteiligt zu sein, indem es über den Histongehalt des Chromatins die Transkription beeinflusst [54]. Weiterhin ist Zink am Insulinstoffwechsel beteiligt, wo es mit dem Peptidhormon koordinative Komplexe ausbildet, die in Form von Hexameren die Speicherform des Hormons darstellen [15]. Besondere Beachtung verdienen die immunmodulatorischen Effekte von Zink. So ist die Bildung von Thymulin, ein für die

Bioverfügbarkeit von verschiedenen Zinkverbindungen

In Zinksupplementen werden unterschiedliche Zinksalze, vor allem -sulfat, -oxid und -gluconat sowie Zinkhefe und Zinkhistidin eingesetzt. Die Bioverfügbarkeit unterscheidet sich deutlich in Abhängigkeit von der eingesetzten Verbindung. So ist das häufig eingesetzte Zinkoxid schlechter verfügbar als Zinksulfat, wie eine Studie an gesunden Männern zeigte. Insbesondere bei gestörter Magensäuresekretion zeigt sich eine geringe Absorption aus Zinkoxid [30]. Grundsätzlich besser verfügbar sind offenbar organische Zinkverbindungen. So wurde nach Verabreichung von Zinkgluconat sowohl eine höhere maximale Serumkonzentration als auch eine grössere Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) im Vergleich zu Zinksulfat beobachtet [47]. Die höchste Bioverfügbarkeit gängiger Zinkverbindungen wurde für Zink-Histidin-Komplexe festgestellt. Dabei war die AUC nach Gabe von 20 mg Zink als Histidinkomplex um 46 % grösser als nach der gleichen Menge in Form von Zinksulfat [64]. Allgemein ist die Verfügbarkeit von Zink aus Präparaten mit unterschiedlichen Verbindungen am höchsten, wenn die Einnahme auf nüchternen Magen mit zeitlichem Abstand von Mahlzeiten erfolgt. Daher muss die Frage gestellt werden, inwieweit diesen Unterschieden, insbesondere in der Bioverfügbarkeit verschiedener organischer Zinkverbindungen, für den Gesunden überhaupt eine praktische Relevanz unter Alltagsbedingungen zukommt.

T-Lymphocyten-Reifung essenzielles Peptid, ein zinkabhängiger Prozess [50]. Zudem verfügt Zink über antioxidativ wirksame Effekte, da es an verschiedene Moleküle binden kann („site-specific-antioxidans“), und diese so vor einer oxidativen Modifikation bewahrt [4, 49].

Zinkversorgung der Bevölkerung

Die früher in Deutschland geltenden Empfehlungen für die Zinkzufuhr von 15 mg/d für Männer und 12 mg/d für Frauen wurden im Jahr 2000 auf 10 mg/d bzw. 7 mg/d gesenkt. Die Zahlen basieren auf einer angenommenen Absorptionsrate von 30% [14], aus kompletten Mahlzeiten wurden jedoch wiederholt deutlich niedrigere Absorptionsraten im Bereich von 20 bis 25% ermittelt [32, 74, 8, 41]. Aufgrund dieser Ergebnisse ist möglicherweise davon auszugehen, dass die geltenden Zufuhrempfehlungen für Teile der Bevölkerung zu niedrig sind. Diese Annahme wird durch ältere Bilanzstudien gestützt, die bei Männern und Frauen wiederholt negative Zinkbilanzen trotz einer Zufuhr in Höhe der aktuellen Empfehlungen zeigten [25, 33, 31] und in denen Mangelsymptome wie schuppige Haut bei einzelnen Probanden trotz positiver Zinkbilanz auftraten [35]. Aufgrund der niedrigen Bioverfügbarkeit aus Getreideprodukten und den höheren obligatorischen Verlusten bei ausschließlich pflanzlicher Kost von bis zu 4 mg/d [37] benötigen Vegetarier möglicherweise sogar eine bis zu 50% höhere Zufuhr an Zink [34].

Im Durchschnitt nehmen Männer 10 bis 14 mg/d und Frauen 9 bis 12 mg/d auf, die Versorgung wurde deshalb als gesichert bezeichnet [13]. Diese Schlussfolgerung muss vor dem Hintergrund der

Bestimmung der Zinkversorgung vielfach ohne Aussagekraft

Die am häufigsten angewandte Methode zur Ermittlung des Zinkstatus ist die Messung der Konzentration in Serum oder Plasma. Bei der Beurteilung der Werte wird jedoch üblicherweise nicht berücksichtigt, dass nur ein äußerst geringer Teil des Körperbestandes im Blut zirkuliert und dass die Konzentration über einen weiten Zufuhrbereich vom Körper reguliert wird. Deshalb kommt es erst bei einer extrem hohen oder niedrigen Zufuhr über einen längeren Zeitraum zu Werten außerhalb des empirisch ermittelten Normalbereiches. Das Ergebnis der Messung spiegelt somit nicht die tatsächliche Versorgung des Körpers wider [26, 34]. Dennoch wird die Bestimmung der Serumkonzentration an Zink in der Praxis immer noch häufig als Statusparameter verwendet [2, 19].

In zahlreichen Studien wurde deshalb nach Parametern gesucht, die einen besseren Rückschluss auf den Zinkstatus erlauben. Als mögliche Indikatoren des Zinkstatus dienten dabei vor allem korpuskuläre Bestandteile des Blutes. Die Ergebnisse waren jedoch sowohl für Erythrozyten [11, 45], Leukozyten [45, 58] als auch Thrombozyten [58] ernüchternd. Zur Konzentration im Vollblut liegen nur wenige Daten vor, sodass die Validität dieser Marker noch nicht abschließend beurteilt werden kann. Auch Konzentrationsbestimmungen an Haaren und Nägeln spiegeln die Zinkversorgung nicht adäquat wider [56].

Als funktionelle Marker für den Zinkstatus könnten die Aktivitäten verschiedener zinkhaltiger Proteine dienen. Vor allem die Alkalische Phosphatase, die jeweils 4 Zinkionen enthält, wurde auf ihre diesbezügliche Eignung untersucht. Humanstudien mit hoher und niedriger Zufuhr an Zink zeigten jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Enzymaktivität und dem Zinkstatus [45, 61]; ebenso enttäuschend verliefen Studien zur möglichen Eignung der zinkabhängigen Enzyme Superoxiddismutase und 5’-Nucleotidase [11]. Die Konzentration des schwermetallbindenden Proteins Metallothionein erwies sich dagegen bei unterschiedlich hoher Zinkaufnahme als vielversprechender Marker für die Versorgung [69, 22]. Aufgrund der aufwändigen Analytik und der noch unbekannten Grenzwerte für einen ausreichenden Zinkstatus ist dieser Parameter im klinischen Alltag bis jetzt nicht verwendbar. Positive Ergebnisse wurden auch mit Zink-Toleranz- und Eliminationstests erzielt, in denen die erhöhte Absorption bzw. schnellere Aufnahme aus dem Blut in die Gewebe bei unzureichender Versorgung untersucht wird. Die Analytik ist bei diesen funktionellen Tests einfacher, da nur Plasma- oder Serumkonzentrationen gemessen werden; da die Belastung für den Patienten jedoch durch die wiederholten Blutabnahmen über mehrere Stunden hoch ist, werden diese Methoden auch in Zukunft sicher nur bei Verdachtsfällen eingesetzt werden.

genannten Ergebnisse jedoch in Frage gestellt werden. Risikogruppen für eine unzureichende Zufuhr sind Vegetarier, Leistungssportler, Kinder und Jugendliche sowie insbesondere ältere Menschen [56]. Da bis heute jedoch kein zuverlässiger Indikator für den Zinkstatus etabliert wurde (siehe Kasten „Bestimmung der Zinkversorgung vielfach ohne Aussagekraft“), ist eine routinemäßige Überprüfung potenziell gefährdeter Personen nicht möglich.

Zink und Infektionskrankheiten

Eine Aktivierung des Immunsystems führt zu einem erhöhten Bedarf an Zink [19]. Umgekehrt ist bereits ein leichter Zinkmangel mit einer eingeschränkten Immunantwort und somit einer erhöhten Infektanfälligkeit bei Mensch und Tier verbunden [9]. Die Supplementation von Zink bei Erkältungskrankheiten unabhängig vom jeweiligen Versorgungszustand zeigte jedoch widersprüchliche Ergebnisse. So zeigten verschiedene Studien, in denen Zink beim Auftreten der ersten Anzeichen für eine Infektion alle zwei bis drei Stunden verabreicht wurde (jeweils ca. 13 mg) eine signifikant verkürzte Krankheitsdauer in den Verumgruppen im Vergleich zum jeweiligen Placebo. Die Auswirkungen auf die Schwere der Erkältung waren allerdings uneinheitlich [51, 46]. In einer weiteren Studie fand sich selbst bei Gabe von 23 mg Zink alle zwei Stunden zwar eine geringfügig vermindernde Wirkung auf die Ausprägung der Erkältungssymptome, jedoch hatte die Behandlung keinen Einfluss auf die Dauer im Vergleich zur Placebogruppe [67]. Niedrige Dosierungen zeigten übereinstimmend keine Auswirkung auf die Krankheitsdauer. Die Gabe von ca. 5 mg Zink, ebenfalls in Abständen von 1 – 3 Stunden, hatte weder auf die Dauer noch auf die Schwere der Erkältung einen Einfluss [75, 70].
Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse und der durchweg extrem hohen Dosierungen von ca. 60 bis 140 mg/d Zink in Studien, die vereinzelt einen positiven Effekt zeigten, kann der Einsatz einer Zinksupplementation bei Erkältungskrankheiten nicht generell empfohlen werden. Da diese Dosierungen langfristig betrachtet bereits im toxikologisch relevanten Bereich liegen, bietet sich die Zinkgabe in dieser Hinsicht ohnehin nur als kurzfristige Maßnahme an. Ob physiologische Dosierungen von Zink in vivo über den Ausgleich einer unzureichenden Versorgung hinaus immunstimulatorische Effekte ausüben, ist nicht geklärt.

Negative Auswirkungen einer hohen Zufuhr

Bisher wenig Beachtung findet die Tatsache, dass höhere Dosierungen an Zink gesundheitlich nicht immer unbedenklich sind. Erste negative Wirkungen einer hohen Zinkzufuhr betreffen den Kupferstoffwechsel. Bereits bei Zinkdosierungen ab 18 mg/d kann die Kupferabsorption reduziert sein. Allerdings wurde in Studien über mehrere Wochen kein negativer Effekt auf den Kupferstatus bis zu

Merck dura.
Stabile Knochen sind keine Frage des Alters.

Foto: Getty Images | Uwe Sauerland

Wir stärken Apotheken den Rücken!

Mit Calcium-dura Vit D_3 bieten wir Ihnen nicht nur ein **starkes Sortiment** in patientengerechten Dosisstärken und Darreichungsformen, sondern auch einen umfassenden Service für Ihre Apotheke und Ihre Kunden.
Nutzen Sie unsere **umfangreichen Apotheken-Services** zum Thema Osteoporose: Patienten-Vorträge, Leihservice für Knochendichtemessgeräte und **Offizin-Verkaufsförderung** machen Ihre Apotheke attraktiv.

Nutzen Sie unseren Info-Service unter **www.merck-dura.de.**

Calcium-dura® Vit D3 Brause 600 mg/400 I.E. | Calcium-dura® Vit D3 Brause 1200 mg/800 I.E. | Apothekenpflichtig. Zusammensetzung: 1 Brausetbl. enth.: 1500 mg/3000 mg Calciumcarbonat (entspr. 600 mg/1200 mg oder 15 mmol/30 mmol Calcium-Ionen) und 10 µg/20 µg Colecalciferol (Vitamin D3) (entspr. 400 I.E./800 I.E. Vitamin D3). Sonst. Bestandteile: all-rac-alpha-Tocopherol; partiell hydriertes Sojabohnenöl; Maisstärke; Sucrose; Gelatine; Natriumhydrogencarbonat; Natriumcarbonat; Citronensäure; (RS)-Hydroxybernsteinsäure; Natriumcyclamat; Maltodextrin; Saccharin-Natrium; Zitronen-Aroma. 1 Brausetabl. Calcium-dura Vit D3 Brause 600 mg/400 I.E. entspricht 0,01 BE. **Anwendungsgebiete:** Bei nachgewiesenem Calcium- und Vitamin D3-Mangel sowie zur unterstützenden Behandlung von Osteoporose. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile, Hypercalcämie, Hypercalcurie, Nierenkalksteine, Nephrocalcinose, Niereninsuffizienz, primärer Hyperparathyreoidismus, Vitamin-D-Überdosierung, Myelom, Knochenmetastasen, Immobilisationsosteoporose, Sarkoidose. **Schwangerschaft und Stillzeit:** Kontraindiziert. Nebenwirkungen: Obstipation, Blähungen, Übelkeit, Magenschmerzen, Diarrhoe, Hypercalcurie, Hypercalcämie. **Hinweis:** Bei Langzeittherapie, zusätzlicher Einnahme von Calcium und Vitamin D und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sollten die Serum- und Urincalciumspiegel sowie die Nierenfunktion regelmäßig kontrolliert werden. Nähere Angaben siehe Fach- und Gebrauchsinformation. **Darreichungsform und Packungsgrößen:** 20 Brausetabl. (N1), 40 Brausetabl. (N2), 100 Brausetabl. (N3). Stand: Januar 2002

Merck dura GmbH • Postfach 10 06 35 • 64206 Darmstadt • www.merck-dura.de

MERCK dura

einer Zinkzufuhr von 50 mg/d gefunden. Dieser Wert gilt als NOAEL (no observed adverse effect level) des Spurenelementes, also als Dosis, bei der noch keine Nebenwirkungen beobachtet werden. Demgegenüber kann die tägliche Gabe von 75 mg Zink zu einer Störung der Kupferverwertung führen, was therapeutisch bei Morbus Wilson – einem genetischen Defekt des Kupferstoffwechsels mit exzessiver Kupferspeicherung in der Leber – genutzt wird. Als oberer Wert einer langfristig (lebenslang) sicheren Zufuhr (tolerable upper intake level UL) gilt eine Aufnahme von 25 mg/d Zink [63]. Dieser Wert sollte von gesunden Personen ohne besonderes Erfordernis nicht überschritten werden und muss die Gesamtaufnahme aus Nahrung und Supplementen berücksichtigen.

In bestimmten Fällen kann jedoch gerade auch die Zufuhr höherer Zinkdosierungen therapeutisch von Nutzen sein. Sie sollte jedoch immer nur unter ärztlicher Kontrolle erfolgen. Ein Beispiel hierfür ist die diätetische Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration (AMD). Hier konnte in einer gut kontrollierten Studie gezeigt werden, dass die Gabe von 80 mg/d Zink (als Zinkoxid) das Voranschreiten der – sonst praktisch nicht therapierbaren – Erkrankung hemmt [1]. Um die potenzielle Toxizität des Zinks zu kompensieren, wurden allerdings gleichzeitig 2 mg/d Kupfer verabreicht. Die Studienteilnehmer zeigten unter diesen Bedingungen keine Anzeichen einer Zinkintoxikation. ←

Literaturtipp

Von den Autoren dieser Serie, Ernährungswissenschaftler aus Hochschule, Lehre und Praxis, steht seit kurzem das Buch „Ernährung - Physiologische Grundlagen und ernährungsassoziierte Erkrankungen“ zur Verfügung. Es baut das Thema „Ernährung“ Schritt für Schritt auf:

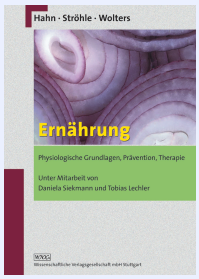
– Das Fundament: Nahrungsbestandteile und ihre physiologische Funktion

– Das Ziel: Richtige Ernährung für alle. Worauf ist bei Senioren, Schwangeren, Stillenden und Sportlern zu achten? Welche Nährstoffe helfen bei der langfristigen Gesunderhaltung? Wie sind alternative Ernährungsformen zu bewerten?

– Die Realität: ernährungsbedingte Erkrankungen - von Adipositas bis Fettstoffwechselstörungen, von Diabetes mellitus bis Rheuma.

Auch neue Produkte und aktuelle Erkenntnisse wie Functional Food, Nahrungsergänzungsmittel, bilanzierte Diäten und Pharmaka-Nährstoff-Interaktionen sind berücksichtigt.

Ein Lehrbuch und Nachschlagewerk, das alle Aspekte der Ernährung des Menschen behandelt - umfassend, fundiert und praxisnah.



Hahn, Andreas, Ströhle, Alexander, Wolters, Maike

„Ernährung – Physiologische Grundlagen und ernährungsassoziierte Erkrankungen“, 496 S., 154 s/w Abb., 139 s/w Tab.; Erschienen in der Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH 2005, 56 Euro, Subskriptionspreis bis zum 30.06.2005: 44,– Euro

Bezugshinweis:
Tel. (07 11) 25 82-3 25
Fax (07 11) 25 82)-2 90
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Internet: www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Korrespondenzautor:

Prof. Dr. Andreas Hahn
Universität Hannover, Institut für Lebensmittelwissenschaft
Abteilung für Ernährungsphysiologie und Humanernährung
Wunstorfer Str. 14, 30453 Hannover
Tel. (05 11) 7 62-50 93,
Fax (05 11) 7 62-57 29
E-Mail: andreas.hahn@lw.uni-hannover.de

Literatur

[3] Blot WJ, Li JY, Talor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, Yang CS, Zheng SF, Gail M, Li GY, Yu Y, Liu BQ, Tangrea J, Sun YH, Liu F, Fraumeni JF Jr., Zhang YH, Li B (1993): Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. J Natl Cancer Inst 85: 1483 – 1492

[5] Clark LC, Combs GF Jr., Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, Davis LS, Glover RA, Graham GF, Gross EG, Krongrad A, Lesher JL, Park HK, Sanders BB Jr., Smith CL, Taylor JR (1996): Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. JAMA 276: 1957 – 1963

[6] Combs GF Jr., Clark LC, Turnbull BW (2001): An analysis of cancer prevention by selenium. Biofactors 14: 153 – 159

[18] Duffield-Lillico AJ, Reid ME, Turnbull BW, Combs GF Jr., Slate EH, Fischbach LA, Marshall JR, Clark LC (2002): Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 11: 630 – 639

[19] Fraker PJ, King LE, Laakko T, Vollmer TL (2000): The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. J Nutr 130: 1399S – 1406S

[24] .Hahn A, Ströhle A, Wolters M (2005): Ernährung – Physiologische Grundlagen, Prävention, Therapie. Wiss. Verlagsgesellschaft: Stuttgart

[30] Henderson LM, Brewer GJ, Dressman JB, Swidan SZ, DuRoss DJ, Adair CH et al. (1995): Effect of intragastric pH on the absorption of oral zinc actetate and zinc oxide in young healthy volunteers. JPEN 19: 393 – 397

[40] Lönnerdal B (2000): Dietary factors influencing zinc absorption. J Nutr 130: 1378S – 1383S

[43] McMahon RJ, Cousins RJ (1998): Mammalian zinc transporters. J Nutr 128: 667 – 670

[49] Powell SR (2000). The antioxidant properties of zinc. J Nutr 130:1447S – 1454S

[54] Rimbach G, Markant A, Pallauf J, Kramer K (1996): Zink - Update eines essentiellen Spurenelemnts. Z Ernahrungswiss 35:123 – 142

[58] Ruz M, Cavan KR, Bettger WJ, Gibson RS (1992): Erythrocytes, erythrocyte membranes, neutrophils and platelets as biopsy materials for the assessment of zinc status in humans. Br J Nutr 68: 515 – 527

[65] Schrauzer GN: Selen. Neue Entwicklungen aus Biologie, Biochemie und Medizin. Johann Ambrosius Barth, Heidelberg 1998

[69] Thomas EA, Bailey LB, Kauwell GA, Lee DY, Cousins RJ (1992) : Erythrocyte metallothionein response to dietary zinc in humans. J Nutr 122: 2408 – 2414

[77l Yu SY, Zhu YJ, Li WG (1997): Protective role of selenium against hepatitis B virus and primary liver cancer in Qidong. Biol Trace Elem Res 56: 117 – 124

Das vollständige Literaturverzeichnis finden Sie in der Online-Ausgabe der DAZ unter www.deutsche-apotheker-zeitung.de
Benutzername: apotheke
Passwort: daz