

Zink und der Proteinstoffwechsel bei chronischen Leberkrankheiten

Bei chronischen Leberkrankheiten wird häufiger ein Zinkmangel beobachtet, der den Proteinstoffwechsel beeinträchtigt. Kombinierte Ergänzungen von verzweigtkettigen Aminosäuren (BCAA) und Zink könnten helfen, den Proteinstoffwechsel zu verbessern.

Die Leber ist das Hauptorgan für die Verstoffwechslung von Nährstoffen. Die Fähigkeit, Proteine zu metabolisieren, ist bei Patienten mit chronischen Leberkrankheiten eng mit der hepatischen funktionellen Reserve verbunden. In fortgeschrittenen Stadien entwickeln sich Hypoalbuminämie und -ammonämie. Bei den Patienten wird häufiger ein Zinkmangel beobachtet, der den Proteinstoffwechsel signifikant beeinflusst. Die Ornithin-Transcarbamylase ist ein Zinkenzym, das am Harnstoffzyklus beteiligt ist. Seine Aktivität verringert sich durch Zinkdefizite, dadurch sinkt die Fähigkeit der Leber, Ammoniak zu metabolisieren. Da das System der Glutamin-Synthese in der Skelettmuskulatur den verringerten Ammoniakstoffwechsel kompensiert, entwickelt sich die Hyperammonämie noch nicht im Frühstadium einer chronischen Lebererkrankung. Allerdings werden die verzweigtkettigen Aminosäuren (BCAA, Leucin, Isoleucin und Valin) mit der Zunahme des Glutamin-Synthesystems verbraucht. Damit sinkt die Fähigkeit zur Proteinsynthese, einschließlich von Albumin. Bei weiterem Fortschreiten der Krankheit nimmt die Skelett-Muskulatur aufgrund von Ernährungsdefiziten ab. Weiter sinkt in der Leber die Fähigkeit, Ammoniak zu verstoffwechseln, was zur Hyperammonämie führt.

Die Leberzirrhose ist ein spätes Stadium der chronischen Lebererkrankung und führt zu verschiedenen Komplikationen, einschließlich eines gestörten Stoffwechsels von Nährstoffen. Unter den drei Kategorien der Makronährstoffe, Proteine, Fette und Kohlenhydrate, spielt der Proteinstoffwechsel eine bedeutende Rolle bei der Synthese von Albumin und Prothrombin sowie bei der Ammoniakentgiftung. Diese Prozesse stehen in Zusammenhang mit der hepatischen Funktionsreserve und der Entwicklung der hepatischen Enzephalopathie und werden in der Ernährungstherapie bei Leberzirrhose gezielt eingesetzt. Dabei wurde vor allem die Bedeutung des Spurenelements Zink bei chronischen Lebererkrankungen erkannt. Zink spielt eine wichtige Rolle bei der Aktivierung und strukturellen Erhaltung von bis zu 300 Proteinen und Enzymen im Körper und trägt zu verschiedenen Prozessen wie Wachstum, antioxidativer Wirkung, Immunreaktionen, Apoptose, Alterung und Karzinogenese bei. Darüber hinaus kann ein Zinkmangel an vielen Symptomen der Leberzirrhose beteiligt sein.

Zinkdefizite können bei Leberkrankheiten auf verschiedene Weise entstehen. Ungefähr 20 bis 80% des Nahrungszinks werden im Zwölffingerdarm und im oberen Dünndarm absorbiert. Nicht resorbiertes Zink sowie das in den Magen-Darm-Trakt ausgeschiedene Zink

wird mit dem Stuhl abtransportiert. Ungefähr 2 % der Zinkaufnahmen werden mit dem Urin ausgeschieden. Zum Zinkmangel können u.a. auch Nährstoffmangel und die Hypoalbuminämie beitragen. Eine verminderte Aufnahme zinkhaltiger Nahrungsmittel aufgrund von Geschmacksabneigung, eine Störung der Dünndarmschleimhaut und eine verminderte Sekretion von Picolinsäure aus der Bauchspeicheldrüse sind ebenfalls mit einer verminderten Zinkabsorption im Magen-Darm-Trakt verbunden. Der größte Teil des Zinks im Blut bindet an Albumin, und ein Teil davon bindet an Alpha-2-Makroglobulin oder Aminosäuren. Bei einer Hypoalbuminämie im Zusammenhang mit einer Lebererkrankung bindet sich Zink im Blut stattdessen verstärkt an Aminosäuren, so dass es wahrscheinlich mit dem Urin ausgeschieden wird. Dies sind plausible Mechanismen des Zinkmangels in Krankheitsstadien, in denen sich bereits eine Leberzirrhose entwickelt hat. Der Zinkmangel tritt jedoch auch in früheren Stadien der Leberzirrhose auf, was mit weiteren Mechanismen des Zinkmangels verbunden ist. Hormone wie Insulin, Glukagon und Glukocorticoide, bakterielle Endotoxine und proinflammatorische Zytokine beeinflussen die Kinetik von Zink. Es ist bekannt, dass Zinktransporter auf verschiedene Weise reguliert werden, z.B. ist die Expression von Zip14 im Magen-Darm-Trakt bei proinflammatorischen Zuständen erhöht. Da sie bei Leberzirrhose häufig sind, trägt auch dies zum Zinkmangel bei.

Der bei Leberzirrhose häufige Zinkmangel gilt als Ursache für Störungen im Ammoniakstoffwechsel und in der hepatischen Enzephalopathie. Die Wirksamkeit von Zinkergänzungen bei diesen Störungen wurde in einigen Studien gezeigt. Gaben von Zinksulfat führten z.B. bei Patienten mit Leberzirrhose zu verbesserten Indikatoren der Enzephalopathie, u.a. mit besseren Ergebnissen bei der Beurteilung neurologischer Funktionen und signifikant geringeren Ammoniakkonzentrationen im Blut. Eine neuere kontrollierte Studie, in der Zinkergänzungen im Vergleich zu einem Placebo untersucht wurden, zeigte, dass Zink die Hyperammonämie signifikant reduzierte. Langfristige Zinkergänzungen bei Patienten mit Leberzirrhose verbesserten nicht nur die Leberfunktionen, sondern senkten auch das Risiko der Hepatokarzinogenese, für letztere ist jedoch die Beziehung bisher nicht völlig geklärt. Zink spielt eine entscheidende Rolle in zahlreichen biochemischen und physiologischen Prozessen, u.a. bei der DNA-Bindung und -Reparatur, bei der antioxidativen Abwehr und der Regulierung des Immunsystems. Zinkergänzungen könnten die Krebsinduktion z.B. durch geringeren oxidativen Stress und ein verbessertes Immunsystem hemmen.

Die Leberzirrhose verringert u.a. die Fähigkeit, Ammoniak in der Leber zu entgiften, d.h. verminderte Funktionen im Harnstoffzyklus tragen signifikant zu Störungen im Stickstoffstoffwechsel bei. Die Ergänzung von BCAA ist bei Leberzirrhose nützlich, um die Aminosäuren-Balance und die Fähigkeit zur Albumin-Synthese zu verbessern, während Komplikationen und die Hepatokarzinogenese gehemmt werden. Um die BCAA-Wirkung zu verstärken, wird die Kombination mit einer Strategie zur Wiederherstellung der Funktion des Harnstoffzyklus als nützlich angesehen. In Japan gilt als Indikator für den Beginn einer BCAA-Behandlung bei Leberzirrhose die Blutalbumin-Konzentration $\leq 3,5$ g/dL. Eine Studie mit einer großen Anzahl von Leberzirrhose-Patienten zeigte, dass Vorkommen des Zinkmangels (≤ 70 $\mu\text{g/dL}$) bei ihnen ebenso häufig sind. Daher erscheint es sinnvoll, Zink in Kombination mit BCAA bei Patienten mit Leberzirrhose einzusetzen. Dazu wurden zwei Studien durchgeführt. In der ersten Studie wurden 40 Patienten

in zwei Gruppen aufgeteilt, eine wurde nur mit BCAA, die andere mit einer Kombination von BCAA und Zink behandelt. Nach sechs Monaten war die Ammoniak-Konzentration im Blut mit BCAA angestiegen, dagegen hatte sie mit der Kombination von BCAA und Zink signifikant abgenommen. Die zweite Studie wurde mit einem ähnlichen Profil drei Jahre lang bei 37 Leberzirrhose-Patienten durchgeführt. Mit BCAA und Zink verbesserte sich nicht nur der Stickstoff-Metabolismus, auch die Karzinogenese wurde gehemmt.

Bei chronischen Leberkrankheiten trägt die verminderte Fähigkeit, Ammoniak aufgrund von Zinkmangel zu metabolisieren, signifikant zu Störungen des Proteinstoffwechsels bei. Die Therapie mit Zinkergänzungen, auch in der Kombination mit BCAA, liegt nahe. Doch hier sind künftig weitere Forschungen nötig, um die Zusammenhänge und Bedingungen für diese Kombination genauer zu klären.

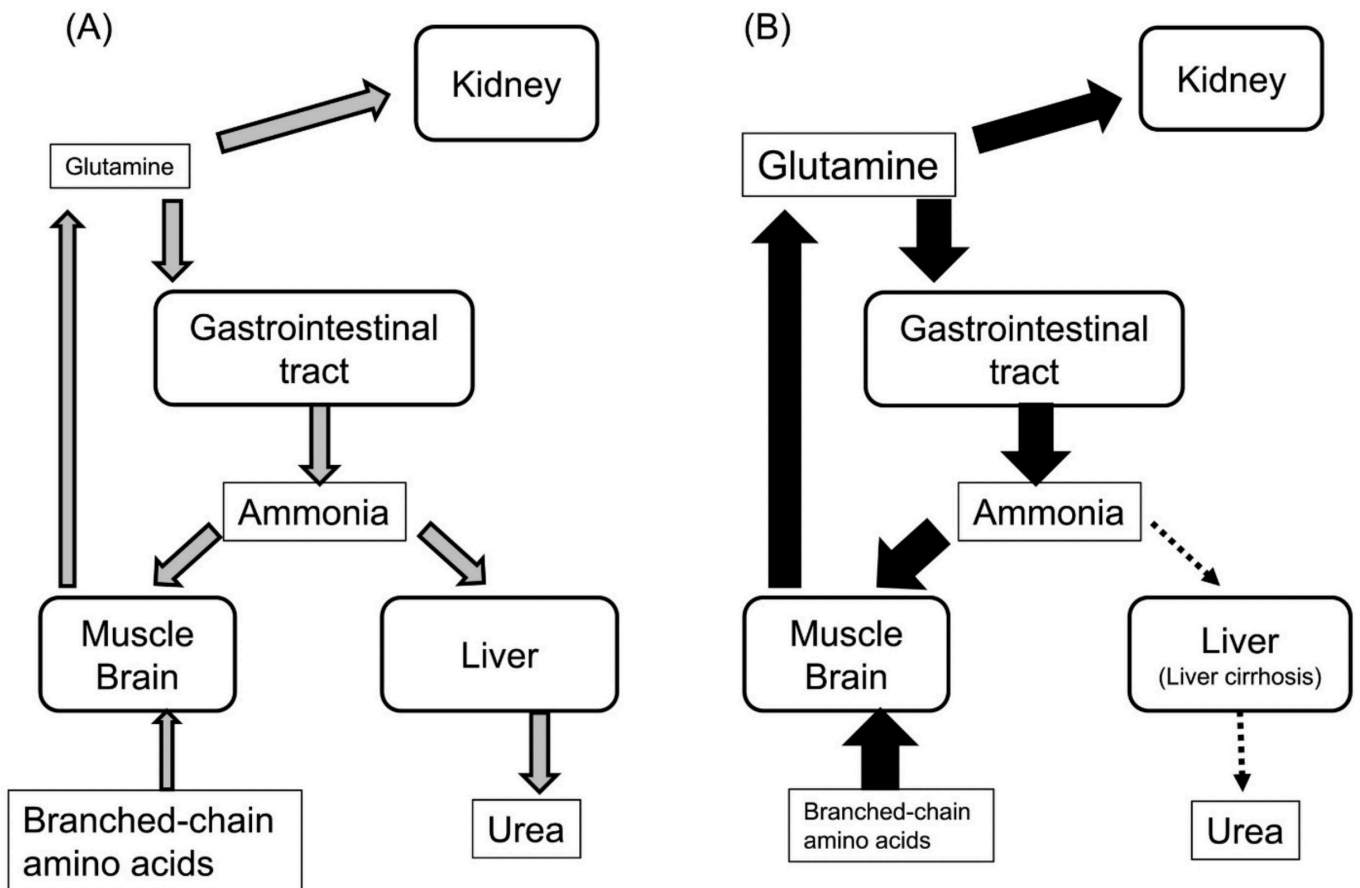


Fig. 1. Schematic illustrating pathways of ammonia metabolism. Panel A. In normal individuals, ammonia produced in the gastrointestinal tract is detoxicated by the liver and skeletal muscles on a 1:1 ratio. Panel B. In patients with liver cirrhosis, because the ability of ammonia detoxication by the liver is impaired, the amount of ammonia detoxication by skeletal muscles is increased, as compensation.

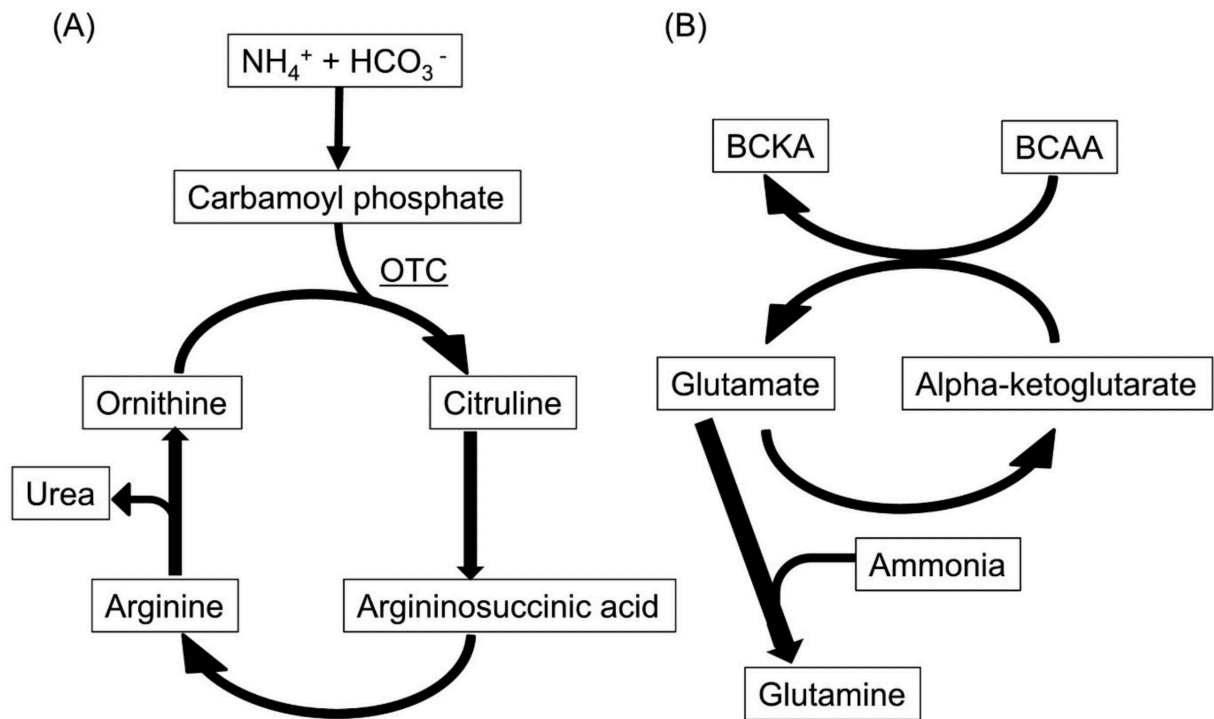


Fig. 2. Mechanisms of ammonia detoxification. Panel A. Urea cycle. OTC promote the reaction of carbamoyl phosphate and ornithine to citruline. Panel B. Ammonia detoxification to glutamine by glutamine synthetase. This process is associated with branched-chain amino acid consumption. OTC, ornithine transcarbamylase.

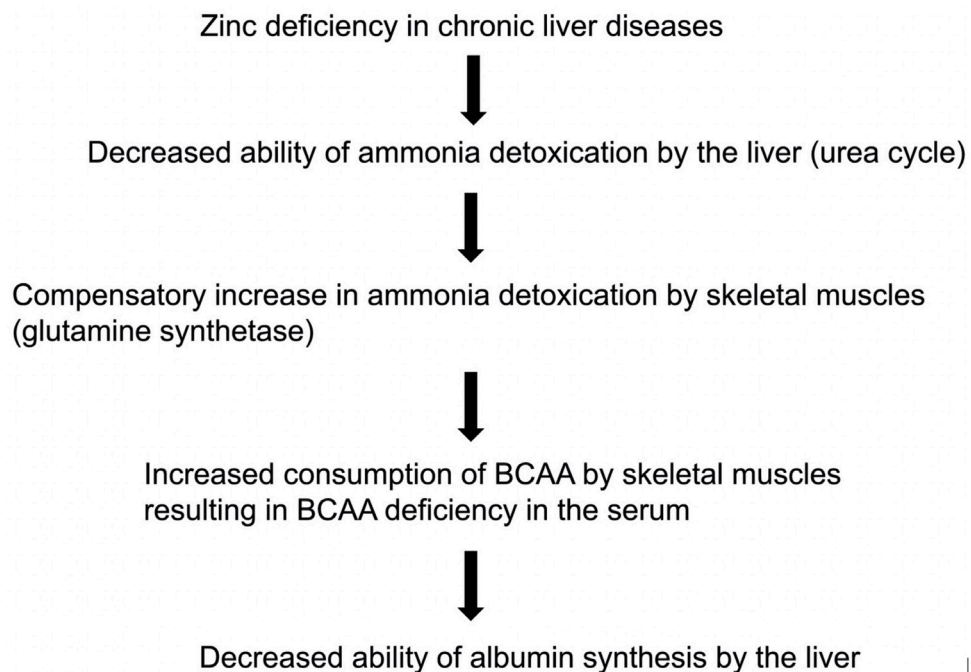


Fig. 3. Pathogenesis of decreased ability of albumin synthesis in patients with liver cirrhosis.

Quelle

Kazuhiro Katayama, Zinc and protein metabolism in chronic liver diseases.

In: Nutrition Research, Online-Veröffentlichung vom 26.11.2019, doi: 10.1016/j.nutres.2019.11.009.

Zink im Immunsystem und bei der Verteidigung gegen Krebs

Viele Patienten mit Krebs, insbesondere an Lunge, Brust, Kopf und Hals, haben verringerte Zinkspiegel im Blut. Aufgrund der vielen Funktionen von Zink kann man davon ausgehen, dass es eine führende Rolle bei der Abwehr der Initiierung und Förderung von Tumoren spielt. Zwei polnische Forscherinnen stellen in einem Review die Beziehungen zwischen Zink, dem Immunsystem und der Krebsabwehr vor.

Krebszellen teilen sich unkontrolliert, daher bedrohen sie paradoxerweise, indem sie nach Unsterblichkeit streben, das Leben des Menschen. Die Suche nach neuen, natürlichen oder synthetischen, Verbindungen mit krebshemmender Wirkung ist im Gange. Es ist wichtig, dass ihre Wirkung auf Mechanismen beruht, die in tumorerzeugenden Zellen beobachtet wurden, und dass sie das biologische Gleichgewicht der Patienten nicht stören. In erster Linie sollte das eigene Immunsystem maximal angeregt werden, um eine Immunantwort gegen krebserzeugende Veränderungen zu erzeugen. Von Zink sind seit langem immunstärkende Wirkungen bekannt, es übernimmt im Körper katalytische, strukturelle und regulatorische Funktionen und ist für gesunde Körperfunktionen unverzichtbar. Zink muss regelmäßig aufgenommen werden. Der menschliche Körper kann Zinkreserven nicht speichern, so dass ein Zinkmangel relativ schnell auftreten kann, z.B. durch eine schlechte Ernährung. Ein schwerer Zinkmangel kommt selten vor, doch leichtere Mangelzustände sind auf der ganzen Welt verbreitet. Man schätzt, dass über zwei Milliarden Menschen davon betroffen sind, bei mehr als 10 % der Bevölkerung beträgt die Zinkaufnahme mit der Nahrung weniger als die Hälfte der täglich empfohlenen Dosis. Ein chronischer Zinkmangel erhöht das Krebsrisiko signifikant, obwohl der Mechanismus nicht vollständig geklärt ist.

Viele epidemiologische Studien haben die Beziehung zwischen dem Zinkgehalt in der Nahrung und dem Krebsrisiko aufgezeigt. Die krebshemmende Wirkung von Zink wird am häufigsten mit seinen antioxidativen Eigenschaften in Verbindung gebracht. Dies ist jedoch nur eine von vielen Möglichkeiten der Einflussnahme. Einbezogen sind in diesem Review: die Kenntnisse über Zink und das Immunsystem bei antikanzerösen Aktivitäten in der zellulären und humoralen Immunantwort; Zink und antioxidative Prozesse samt den Verbindungen zu zahlreichen Enzymen (z.B. Superoxiddismutase und Phosphodiesterase), mitochondriale Enzyme (z.B. Cytochromoxidase und Pyruvatcarboxylase), nukleare Enzyme (z.B. DNA- und RNA-Polymerase) und Enzyme des Golgi-Apparates (z.B. Peptidase und Mannosidase). Zinkionen sind Bestandteile von strukturellen und regulatorischen

Proteinen, einschließlich der Transkriptionsfaktoren und „Zinkfinger“ (Sequenzen, die die Bindung von Transkriptionsfaktoren an die DNA ermöglichen). Zinkionen sind in diesen biologischen Systemen dauerhaft gebunden und bilden einen stabilen Pool, der nur an den spezifischen Funktionen der Proteine, in denen sie vorkommen, beteiligt ist. Weitere Funktionen betreffen Zink als Eisen- und Kupfer-Antagonist sowie Zink und Metallothionein, Zelldifferenzierung und -proliferation, DNA- und RNA-Synthese und -Reparatur, Stabilisierung der Zellstruktur und der Membranen, Einfluss auf Gene und Histon-Deacetylasen, Zink in Bezug auf die Apoptose und Autophagie sowie die Rolle des intestinalen Mikrobioms in Bezug auf das Immunsystem und die Wirkungen von Zink auf das zentrale Nervensystem und die Psyche.

Die Forscherinnen ziehen das Fazit: Viele Studien weisen darauf hin, dass Zink ein essentielles Spurenelement für die Aktivierung oder strukturelle Stabilisierung einer großen Anzahl von Enzymen und Transkriptionsfaktoren sowie für die Immun- und Antioxidationsreaktion, Apoptose und psychische Gesundheit ist. Zinkergänzungen und eine optimale Zinkaufnahme stellen die normale Immunantwort wieder her und reduzieren das Infektionsrisiko. Die optimale immunstimulierende Dosis von Zink wurde jedoch bisher nicht ermittelt. Es wurde inzwischen auch gezeigt, dass ein Überschuss an Zink aufgrund seiner immunsuppressiven Wirkung auch negative Folgen haben kann. Weitere Kenntnisse über die doppelten Wirkungen von Zink sind daher erforderlich, um seine positiven und möglicherweise auch negativen Wirkungen durch zu hohe Dosierungen bei der Vorbeugung und Behandlung von Krebs näher zu untersuchen und zu bewerten.

Quelle

Dorota Skrajnowska, Barbara Bobrowska-Korczak, *Role of Zinc in Immune System and Anti-Cancer Defense Mechanisms*. In: *Nutrients*, Online-Veröffentlichung vom 22.9.2019, doi: 10.3390/nu11102273.

Zink und Selen und immunologische und metabolische Parameter bei HIV-Patienten

Bei HIV-Patienten könnte Zink eine Rolle bei der Erhaltung der Muskelmasse spielen, während Selen die Knochengesundheit und die Modulation von mit HIV verbundenen chronischen Entzündungen fördern könnte. HIV-infizierte Männer waren in einer Studie vor allem suboptimal mit Zink aus der Nahrung versorgt, im Serum zeigten sich zu geringe Zink- und Selenkonzentrationen.

Defizite an Mikronährstoffen kommen bei HIV-Infizierten häufig vor, doch die klinischen und immunologischen Folgen solcher Defizite sind bisher nur unzureichend untersucht. Eine Gruppe mexikanischer Forscher prüfte in einer Studie bei 124 Männern, die mit HIV infiziert waren und antiretroviral behandelt wurden, die Vorkommen von Zink- und Selendefiziten aus der Nahrung und in den Serumkonzentrationen.

Aus Aufzeichnungen ihres Lebensmittelverzehrs wurden für alle Teilnehmer die Zink- und Selenaufnahmen aus der Nahrung eingeschätzt. Bei einer Untergruppe von 45 Männern wurden zusätzlich die Zink- und Selenkonzentrationen im Serum und die proinflammatorischen Zytokine bestimmt. Weiter wurden ihre Körperzusammensetzung, Knochenmineraldichte, Anzahl der CD4+-T-Zellen,

das Lipidprofil sowie die Glukose und der Blutdruck untersucht. Diese Werte wurden dann mit der Zink- und Selenaufnahme aus der Nahrung und mit den Serumkonzentrationen in Verbindung gebracht.

Eine suboptimale Zinkaufnahme fanden die Forscher bei 58 % der Teilnehmer. Mit Selen waren die Männer besser versorgt, nur bei 8 % zeigte sich eine suboptimale Selenaufnahme. Im Serum zeigte sich ein etwas anderes Verhältnis. Die Defizite lagen bei Zink und Selen bei 23,9 % bzw. bei 65,9 %. Die Zink- und Selenzufuhren waren mit einer erhöhten Muskelmasse korreliert. Die Selenaufnahme war mit einer erhöhten Knochenmineraldichte im Lendenbereich verbunden. Es zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen der Selen-Konzentration im Serum und mehreren proinflammatorischen Zytokinen (Interleukin-1 β , Interleukin-6 und Tumor-Nekrose-Faktor-alpha).

Die Forscher ziehen das Fazit: Eine suboptimale Aufnahme von Zink und Selen sowie Defizite in den Serum-Konzentrationen kommen bei behandelten HIV-Positiven häufiger vor. Sie sind mit der Körperzusammensetzung, der Knochenmineraldichte und Entzündungen verbunden. Klinische Studien sollten die Wirkung von Zink- und Selenergänzungen auf metabolische, entzündliche und immunologische Parameter bei der HIV-positiven Bevölkerung näher untersuchen.

Quelle

Ivan Armando Osuna-Padilla et al., Zinc and selenium indicators and their relation to immunologic and metabolic parameters in male patients with human immunodeficiency virus. In: Nutrition, Online-Veröffentlichung vom 13.9.2019, doi: 10.1016/j.nut.2019.110585.

... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene Verkapselungen von Zink, z.B. als sehr gut bioverfügbares Zinkpicolinat (von Thorne Research).