

## Zink bei Lungenkrankheiten

Lungenkrankheiten wie Asthma, chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD) und Mukoviszidose gehören weltweit zu den Hauptursachen für Mortalität und Morbidität. Bisher gibt es wenige Möglichkeiten der Therapie, um die Entwicklung und den Verlauf der Krankheiten zu verlangsamen. Immer mehr klinische und experimentelle Nachweise deuten darauf hin, dass ein veränderter Zinkspiegel und Gehalt an Regulationsproteinen im Körper und in der Lunge mit diesen Krankheiten verbunden sind.

Zink ist ein wichtiges Spurenelement in der Ernährung, das für das Wachstum und die Entwicklung fast aller Organismen erforderlich ist. Es spielt eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung zellulärer, molekularer und systemischer Prozesse, z. B. Zellproliferation, Differenzierung, Apoptose, DNA- und RNA-Synthese, Erythrozytenproduktion, Gewebeerhaltung, Immundefunktion, Glukose- und Lipidstoffwechsel sowie Zellsignalwege. Zink ist für die Funktion und Struktur von etwa 2.500 Proteinen erforderlich, die etwa 10 % aller Proteine im Körper ausmachen, u.a. wichtige Enzyme, Zytokine, und Transkriptionsfaktoren. Zink wirkt außerdem als strukturelles, katalytisches und regulierendes Signalmolekül. Ein gesunder Erwachsener enthält etwa 1,4-2,3 g Zink, davon 85 % in Muskelgewebe und Knochen, 11 % in der Haut und 4 % in anderen Geweben. Im Plasma oder Serum liegt Zink gebunden an Albumin (60 %), Alpha-Makroglobulin (30 %) und Transferrin (10 %) vor. Unter normalen physiologischen Bedingungen wird der Zinkspiegel in den Absorptions-, Transport- und Sekretionsprozessen streng reguliert. Zink wird hauptsächlich im Dünndarm aus der Nahrung aufgenommen. Die Effizienz der Absorption wird von mehreren Faktoren beeinflusst, darunter der Zinkstatus im Körper und der Zinkgehalt in der Nahrung. Die Zinktransporter (Influx durch ZIP 1-14, Efflux durch ZnT 1-10) und zahlreiche Bindungsproteine halten die Zinkhomöostase aufrecht.

Zink wird seit langem als ein „zweischneidiges Schwert“ im Körper betrachtet, da sowohl zu hohe als auch zu niedrige Zinkspiegel mit negativen Folgen in Zellen und Geweben in Verbindung gebracht werden. Es gibt Hinweise, dass ein niedriger Zinkspiegel bei Krankheiten wie Asthma, Lungenkrebs, Diabetes, Bluthochdruck sowie Autoimmun- und anderen Entzündungskrankheiten eine Rolle spielt. Niedrige Zinkspiegel fördern die Apoptose im systemischen Endothel und im Epithel der Atemwege, während hohe Zinkspiegel auch die Apoptose in kultivierten zerebralen und pulmonalen Endothelien auslösen können. Andererseits wurde nachgewiesen, dass niedrige Zinkspiegel die durch Cadmium, Linolsäure und TNF alpha ausgelöste Apoptose in systemischen Endothelzellen verhindern. Hohe Zinkspiegel können die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies erhöhen, was zu oxidativem Stress in der Lunge führt. Viele Nachweise lassen vermuten, dass abweichende Zinkspiegel und zinkregulatorische Proteine mit der Entwicklung und/oder dem Fortschreiten verschiedener Lungenkrankheiten in Verbindung stehen. Das betrifft Asthma, COPD, Mukoviszidose, idiopathische Lungenfibrose (IPF), akutes Atemnotsyndrom

(ARDS), pulmonale Hypertonie (PH) etc. Eine Gruppe von Forschern aus China, den USA und Australien stellte die aktuellen Kenntnisse über die Beziehungen von Zink und zinkregulierenden Proteinen bei diesen Krankheiten vor. Wir fassen hier kurz die Ergebnisse zu Asthma und COPD zusammen.

Das respiratorische Epithel ist heute als die erste Verteidigungslinie der Lungen gegen ein breites Spektrum exogener und endogener Einwirkungen anerkannt. Dort spielt Zink eine wichtige Rolle bei der Verhinderung von Apoptose und Barriereversagen. Zink kann als Entzündungshemmer, Antioxidans, anti-apoptotisches Molekül, Organellenstabilisator, kritische Wundheilungskomponente und Kofaktor für die DNA-Synthese im Atmungsepithel fungieren. Eine Studie zeigte, dass ein Zinkmangel die Apoptose erhöht, den Abbau von Verbindungsproteinen, den Kontaktverlust von Zelle-zu-Zelle und erhöhte Epithelpermeabilität verursacht. Neben den Epithelzellen der Atemwege ist bekannt, dass Zink auch immunmodulatorische und antimikrobielle Wirkungen auf Monozyten, einschließlich Alveolarmakrophagen (in Lungenbläschen), ausübt.

Asthma als entzündliche Erkrankung der Atemwege und der Lunge kann in jedem Alter auftreten und betrifft in den Industrieländern etwa 10 % der Bevölkerung. Abnorme Reaktionen auf sonst harmlose Umweltreize verursachen eine chronische Entzündung, Kontraktion der glatten Muskulatur und Schleimhypersekretion in den Atemwegen. Die folgende Verengung der Atemwege führt zum behinderten Luftstrom und Atembeschwerden. Zahlreiche Studien zeigten einen signifikanten Rückgang des Serum-Zinkspiegels von Asthmapatienten, andere konnten diese Beziehung nicht feststellen. Auch im Sputum, im Speichel und in Nägeln, nicht aber in den Erythrozyten, von Asthmapatienten waren Zinkwerte niedrig. Angemessene Zinkspiegel sind entscheidend für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts zwischen antioxidativen und prooxidativen sowie anti- und proinflammatorischen Reaktionen, die bei Asthma gestört sind. Da niedrige Zinkspiegel in präklinischen Studien mit Asthma verbunden wurden, wären Zinkergänzungen oder Förderung der Zinkhomöostase neue Therapieoptionen für Asthmapatienten. In einer Studie zeigte sich, dass Zinkgaben die Asthmasymptome verbesserten. Darüber hinaus wurde ein angemessener Zinkkonsum in der Schwangerschaft mit einem geringeren Risiko für das Keuchen bei Neugeborenen in Verbindung gebracht.

COPD ist eine komplexe chronische Erkrankung der Atemwege und Lungen. Sie ist gekennzeichnet durch eine Zerstörung der Alveolen, einem Umbau der Atemwege und irreversiblen Einschränkung des Luftstroms. COPD ist unheilbar, einige Therapien können die Symptome lindern und das Fortschreiten verlangsamen. Viele Studien zeigten, dass eine Dysregulation von Zink und den zinkassoziierten Proteinen mit der Krankheit verbunden ist. Die häufigste Ursache ist das Rauchen, aber auch Nichtraucher können betroffen sein. Speziell bei Rauchern und allgemein ist die unzureichende Zinkzufuhr über die Nahrung bei COPD-Patienten häufig. Einige klinische Studien mit diätetischen und oralen Nahrungsergänzungen verbesserten bei COPD mehrere klinisch relevante funktionelle Ergebnisse, z. B. Gesamtaufnahme, inspiratorische und expiratorische Muskelkraft sowie die körperliche Leistungsfähigkeit. Dies und einige experimentelle Studien legen nahe, dass Therapien mit Mikronährstoffen bei COPD wirksam sein können. Einige Studienexperimente zeigten, dass Therapien, die den Zinkspiegel erhöhen, auch auf einen wichtigen Zinktransporter, Zip8, einwirken, der für das Gleichgewicht in der Mikroumgebung der Lunge wichtig ist. Eine kleine Studie zeigte, dass die Zinkkonzentration in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit bei Rauchern und COPD-Patienten signifikant verringert ist. Sie war auch positiv mit einem Prozess verbunden (Efferozytose), bei dem phagozytische Zellen die apoptotischen Zellen entfernen.

Die Forscher ziehen das Fazit: Neue Erkenntnisse zeigten, dass Zink für die Homöostase zahlreicher Organe und Systeme auf zellulärer, molekularer und systemischer Ebene von entscheidender Bedeutung ist. Eine Zink-Dyshomöostase wurde mit mehreren Lungenkrankheiten wie Asthma, COPD und Mukoviszidose in Verbindung gebracht. Derzeit ist weitgehend unklar, wie veränderte Zink- und -Regulationsmoleküle zur Entstehung und zum Verlauf von Lungenkrankheiten beitragen. Es gibt weiter offene Fragen zur Zink-Dyshomöostase und zu Lungenkrankheiten. Ist ein niedriger Zinkspiegel ein wichtiger Faktor bei der Entstehung und dem Verlauf von Lungenkrankheiten sowie die Ursache oder das Ergebnis dieser Krankheiten? Könnten Zinkergänzungen als Therapie für diese Krankheiten wirksam sein, wenn ein Zinkmangel die Ursache ist? Oder wären alternative Maßnahmen, wie die Kontrolle der Expression von Zink-Transportern und die Entwicklung gezielterer Therapien, erforderlich, um die Zink-Homöostase wiederherzustellen und die Krankheitsresultate zu verbessern? Zur Klärung solcher Fragen sind weitere Forschungen nötig. Sie könnten den Weg für neue Therapeutika ebnen, die auf die Zink-Homöostase bei entzündlichen Lungenerkrankungen abzielen.

Quelle

Xiaoying Liu et al., *The Role of Zinc in the Pathogenesis of Lung Disease*. In: *Nutrients*, online 19.5.2022, doi: 10.3390/nu14102115.

## Ernährung und Mikronährstoffe bei COPD

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist durch anhaltende Einschränkung des Luftstroms gekennzeichnet. Immer mehr Nachweise deuten darauf hin, dass die Qualität der Ernährung das COPD-Risiko in der Allgemeinbevölkerung und die Verschlechterung der Lungenfunktion bei COPD-Patienten beeinflusst.

Bei der COPD-Therapie sind Ernährung und Stoffwechsel seit Jahrzehnten Gegenstand der wissenschaftlichen Forschung, die sich in erster Linie auf den fortgeschrittenen Krankheitsverlauf, den Kalorien- und Proteinbedarf und das Fortschreiten der Erkrankung außerhalb der Lungen konzentriert. Entzündungen der Atemwege und des Systems scheinen mit dem Fortschreiten der Krankheit verbunden zu sein. Damit wird der oxidative Stress im Lungengewebe verstärkt, während die antioxidative Kapazität aufgrund der Überproduktion reaktiver Sauerstoffspezies infolge des Rauchens, der Luftverschmutzung und akuter Exazerbationen erheblich reduziert ist. Eine gesunde Ernährung und die Aufnahme spezifischer Nährstoffe können pulmonale und damit verbundene systemische Entzündungen sowie den mit COPD verbundenen oxidativen Stress abschwächen. Sie können das Risiko für den Ausbruch von COPD verringern und schlechtere Lungenfunktionen bei den Patienten verlangsamen. In einem systematischen Review von 89 Studien prüfte eine Gruppe niederländischer Forscher den Zusammenhang zwischen der Ernährung, dem Nährstoffstatus im Plasma oder Serum und dem COPD-Risiko. Sie prüften die Beziehung von COPD und verschlechterten Lungenfunktionen im Lauf der Krankheit (FEV1, forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde, FVC, forcierte Vitalkapazität sowie das Verhältnis von FEV1 zu FVC).

Allgemein werden in der Ernährungs-Epidemiologie zwei Ernährungsmuster unterschieden: zum einen die ungesunde westliche Ernährung mit einem hohen Verzehr von rotem und/oder verarbeitetem Fleisch und raffinierten Getreidesorten, zum anderen die gesunde, vor allem mediterrane Ernährung mit einem hohen Verzehr von Obst, Gemüse, Fisch und Vollkornprodukten. Für die allgemeine Bevölkerung zeichnet sich ab, dass eine gesunde Ernährung das COPD-Risiko verringern kann. Eine Metaanalyse ergab, dass das COPD-Risiko in der höchsten Kategorie der ungesunden Ernährung höher war, während das COPD-Risiko bei gesunder Ernährung in der höchsten Kategorie niedriger war. Doch bisher deuten nur wenige Daten darauf hin, dass eine gesunde Ernährung auch das Fortschreiten verschlechterter Lungenfunktionen bei COPD-Patienten positiv beeinflusst. In einer Längsschnittanalyse fanden Forscher, dass der Verzehr gesunder Lebensmittel (Obst, Fisch, Tee, Milchprodukte) bei Patienten zu signifikant höheren FEV1- und FVC-Werten und einer geringeren Verschlechterung über drei Jahre führte. In einer Querschnittsstudie zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen der mediterranen Ernährung und FEV1 und FVC bei COPD-Patienten, was darauf hindeutet, dass sich eine gesündere Ernährung in höheren Werten der Lungenfunktion niederschlägt. Das Potenzial der Ernährung zur Beeinflussung der verschlechterten Lungenfunktion ist bei COPD-Patienten bisher wenig

untersucht. Zu einigen Lebensmittelgruppen wurden Beziehungen zu COPD hergestellt. Es gibt starke Hinweise, dass ein erhöhter Verzehr von verarbeitetem Fleisch in der Allgemeinbevölkerung negativ mit der Lungenfunktion und dem erhöhten COPD-Risiko verbunden ist. Doch es fehlen Studien in Bezug auf Wirkungen von verarbeitetem Fleisch auf die beeinträchtigte Lungenfunktion bei COPD-Patienten. Ähnlich sieht es beim Alkoholkonsum aus, der mit dem Abbau der Lungenfunktion verbunden ist, zu COPD-Patienten gibt es keine Studien. Ein reichlicher Verzehr von Obst ist mit einem geringeren COPD-Risiko in der allgemeinen Bevölkerung verbunden, aber Studien bei COPD-Patienten sind begrenzt. Ähnlich sieht es bei der Aufnahme der in Obst und Gemüse enthaltenen Polyphenole aus. Es gibt starke Nachweise für positive Effekte auf das COPD-Risiko, jedoch nur begrenzt bei COPD-Patienten. Bei guten Aufnahmen von Ballaststoffen wurde in einem systematischen Review für die allgemeine Bevölkerung ein verringertes COPD-Risiko festgestellt. Die geringe Zufuhr an Ballaststoffen wurde in zwei Studien mit verringerten FEV1-Werten und dem erhöhten COPD-Risiko verbunden, das galt besonders für Raucher und ehemalige Raucher. In einer prospektiven Kohortenstudie wurde festgestellt, dass die Aufnahme von Ballaststoffen mit einem langfristig um 30 % verringerten COPD-Risiko verbunden ist, das galt besonders für Obst und Getreide. Auch hier fehlt es noch an Studien über die Wirkungen von Ballaststoffen auf die beeinträchtigte Lungenfunktion von COPD-Patienten.

Die Wirkung von Vitamin D auf das COPD-Risiko und die Verschlechterung der Lungenfunktion wurde eingehend untersucht. Es gibt teils widersprüchliche Nachweise zur Beziehung zwischen der Vitamin-D-Aufnahme, den Serum-Konzentrationen und dem COPD-Risiko in der Allgemeinbevölkerung. Nachweise für die Wirkung von Vitamin D auf COPD-Patienten sind zwar eindeutig, jedoch nicht immer konsistent. Eine große Metaanalyse lieferte deutliche Hinweise, dass sich Vitamin-D-Ergänzungen positiv auf die verschlechterte Lungenfunktion bei COPD-Patienten auswirkt, davon profitierten Patienten mit geringem Vitamin D stärker. Die systematische Überprüfung von 14 Studien ergab einen Zusammenhang zwischen der Vitaminaufnahme und der Entwicklung von COPD. Vor allem Aufnahmen der Vitamine A, C, D, E und  $\beta$ -Carotin wurden mit einer besseren Lungenfunktion in der Allgemeinbevölkerung in Verbindung gebracht. Es wurde jedoch kein eindeutiger Hinweis gefunden, dass sich die Ergänzungen bei COPD-Patienten positiv auf den FEV1 auswirken. Einzeln betrachtet waren tägliche Ergänzungen der Vitamine A, C und E in einer Querschnittsanalyse bei älteren Erwachsenen mit einem höheren FEV1 verbunden. Bei COPD-Patienten war die Aufnahme der Vitamine A, Folsäure, C und E über die Nahrung niedriger als empfohlen, die Plasma-Konzentrationen dieser Vitamine waren niedriger als bei Gesunden. Darüber hinaus war Serum-Vitamin-A bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD in einer Querschnittsanalyse nied-

riger als bei gesunden Rauchern, FEV1 und FVC waren nach 30 Tagen mit Vitamin A höher. Bei COPD-Patienten wurde im Vergleich zu Rauchern und Nichtrauchern ein niedrigerer Vitamin-K-Status beobachtet, der jedoch nicht mit FEV1 verbunden wurde. In zwei (randomisiert kontrollierten) Studien wurde nach 12 Wochen bzw. 5 Jahren keine Wirkung von Vitamin-E-Ergänzungen auf die jährliche FEV1-Abnahme bei männlichen Rauchern und COPD-Patienten festgestellt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sehr starke Hinweise auf eine positive Wirkung der Vitamine C, E und  $\beta$ -Carotin auf das COPD-Risiko in der Allgemeinbevölkerung gibt. Obwohl die Vitaminszufuhr und die Blutspiegel bei COPD-Patienten niedriger sind als bei Kontrollpersonen, wurden die Wirkungen auf die verschlechterte Lungenfunktion bisher nicht genauer untersucht. Mineralien wurden in diesem Review nicht berücksichtigt, da sich dazu in der Recherche keine relevanten Studien fanden. Es gibt einige Berichte, dass COPD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen weniger Kalzium, Phosphor und Eisen mit der Nahrung aufnehmen. Weiter wird berichtet, dass COPD-Patienten mit Eisenmangel geringere körperliche Leistungsfähigkeit, häufigere Exazerbationen und einen höheren COPD-Schweregrad aufweisen als Patienten ohne Eisenmangel. Ob ein niedriger Mineralstoffstatus die Lungenfunktion und das COPD-Risiko beeinflusst, muss noch geklärt werden.

Die Forscher ziehen das Fazit: Die ungesunde westliche Ernährung wird mit einem erhöhten COPD-Risiko und einer beschleunigten Verschlechterung der Lungenfunktionen verbunden. Der Verzehr von Obst, Gemüse, Ballaststoffen, Vitamin C und E, Polyphenolen und  $\beta$ -Carotin wurde mit einem geringeren COPD-Risiko in Verbindung gebracht, während der Verzehr von verarbeitetem Fleisch mit einem höheren COPD-Risiko verbunden war. Daten über Wirkungen der Ernährungsqualität auf die Lungenfunktion bei COPD-Patienten sind jedoch begrenzt und zum Teil widersprüchlich. Starke Belege für positive Wirkungen auf die Lungenfunktionen wurden nur für die Ergänzung von Vitamin-D gefunden. In Anbetracht der zunehmenden COPD-Belastung sollte der Qualität der Ernährung als modifizierbarer Faktor bei der Entstehung und dem Verlauf der Krankheit bei COPD-Patienten mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden. Die Umstellung z. B. auf die gesunde mediterrane Ernährung im Rahmen einer Lebensstil-Beratung bei COPD-Patienten könnte zu einem schwächeren Rückgang der Lungenfunktionen, einem geringeren Risiko für begleitende Krankheiten und einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität beitragen.

#### Quelle

Lieke E. J. van Iersel et al., *Nutrition as a modifiable factor in the onset and progression of pulmonary function impairment in COPD: a systematic review*. In: *Nutrition Reviews* Vol. 80, Nr. 6, 2022, S. 1434–1444, doi: 10.1093/nutrit/nuab077.

#### ... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene gut verträgliche umfassende Kombinationsprodukte zur Ergänzung des Mikronährstoffstatus, sowie Monoprodukte zur gezielten Gabe an (z.B. Basic Nutrients V European Formula - Multi-Vitamin-Mineralstoffe, Buffered C Powder - Vitamin C gepuffert, Ultimate E - natürliches Vitamin E, Vitamin D Liquid - flüssiges Vitamin D, Zinc Picolinate - Zink organisch gebunden u.a. von Thorne Research).