

Zink

Das unterschätzte Element

Hans-Georg Classen, Stuttgart-Hohenheim, Uwe Gröber, Essen, und Klaus Kisters, Herne

Obwohl Zink für eine Vielzahl von Prozessen in unserem Körper notwendig ist, gibt es bis heute keinen Laborparameter, mit dem man den Zinkstatus zuverlässig bestimmen kann. Die folgende Übersicht soll dabei helfen, einen Zinkmangel trotzdem zu erkennen und zu behandeln.

Für Pflanzen und Säugetiere ist Zink (Zn^{2+}) essenziell. Es gehört zu den Spurenelementen, also jenen Mineralstoffen, deren Masseanteil weniger als 50 mg pro Kilogramm Körpergewicht ausmachen [10, 27]. Mengenmäßig ist Zink nach Eisen das bedeutsamste Spurenelement [4, 5, 22]. Der Körper eines gesunden Erwachsenen enthält 2 bis 4 Gramm Zink [4, 5, 22]. Etwa 0,1 % davon wird täglich umgesetzt [42].

Zink ist an nahezu allen Lebensvorgängen beteiligt. So ist es zum Beispiel für Wachstum, Entwicklung und Reparaturprozesse unentbehrlich, da es auf zellulärer Ebene eine entscheidende Rolle für Proliferation, Differenzierung und Apoptose spielt. Körperfunktionen, für die Zink gebraucht wird, sind unter anderem [21, 42, 58]:

- DNA-Reparatur und Genregulation
- Immunabwehr
- Metabolismus
- Sinnes- und Nervenfunktion
- Hormonsynthese und -speicherung

In über 3000 Enzymen und Proteinen dient Zink als katalytisches Zentrum oder strukturgebendes Ion [5]. In Enzymen vermag es effektiv Hydroxylierungsprozesse zu beschleunigen und Konformationsänderungen zu unterstützen. In Zinkfingerproteinen dient es der Strukturgebung, um eine sequenzspezifische Bindung an die DNA zu ermöglichen. In Zink-abhängigen Metalloproteasen polarisiert es Wassermoleküle, um den Angriff auf das Carbonylatom der Peptidbindung des Substrats zu ermöglichen [5]. Zink findet sich unter anderem in folgenden Enzymen [5, 21, 58]:

- Glukose-6-Phosphatdehydrogenase,
- Lactatdehydrogenase,
- alkalische Phosphatase,
- RNA- und DNA-Polymerasen,
- Alkoholdehydrogenase,
- Superoxiddismutase,
- Dipeptidase,
- Carboanhydrase.

Vorkommen von Zink in Nahrungsmitteln

Zink kommt vor allem in Nahrungsmitteln tierischer Herkunft vor. Insbesondere Muskelfleisch, Innereien und Hartkäse enthalten im Durchschnitt mehr als 3 mg pro 100 Gramm. Hohe Konzentrationen finden sich aber beispielsweise auch in Weizenkeimen, Weizenkleie oder Sonnenblumenkernen. Nüsse haben einen mittleren Gehalt von 1 bis 3 mg pro 100 Gramm. Gemüse, Obst und Weizenmehl enthalten weniger als 1 mg pro 100 Gramm (Tab. 1) [21]. Wie viel Zink aus der Nahrung aufgenommen wird, hängt aber nicht nur von deren absolutem Gehalt ab. Auch absorptionshemmende Faktoren können die Zink-Resorption beeinflussen. Dazu gehören [21, 52]:

- Komplexbildner (z. B. Phytinsäure oder Phosphat)
- Casein
- Einige Ballaststoffe (z. B. Lignin, Cellulose oder Hemicellulosen)

Tab. 1. Lebensmittel nach ihrem Zink-Gehalt (mod. nach [61])

Zink-Gehalt [mg/kg Frischgewicht]	Beispiele
Wenig (< 5)	Obst, grünes Gemüse, Hülsenfrüchte, Weißbrot
Mittel (5–20)	Kartoffeln, Vollkornbrot, Karotten, Eier, Käse, Milch
Hoch (20–50)	Muskelfleisch, Innereien
Sehr hoch (> 50)	Austern, Weizenkeime

Prof. Dr. med. Hans-Georg Classen, Stuttgart-Hohenheim,

E-Mail: classen@uni-hohenheim.de

Uwe Gröber, Akademie & Zentrum für Mikronährstoffmedizin,

Zweigertstraße 55, 45130 Essen,

E-Mail: uwegroeber@gmx.net

Prof. Dr. med. Klaus Kisters, Klinik für Innere Medizin, St. Anna

Hospital, Hospitalstraße 19, 4469 Herne,

E-Mail: medklinik1@anahospital.de

- Bestimmte Spurenelemente (z.B. hohe Mengen von Eisen, Kupfer oder Calcium)
 - Alkohol
 - Kaffee
- Es gibt aber auch absorptionsfördernde Faktoren. Zu diesen gehören [21]:
- Tierische Proteine
 - Komplexbildende Aminosäuren (z. B. Cystein und Histidin)
 - Organische Säuren (z. B. Zitronen- oder Weinsäure)
 - Inulin

Während eine ovo-lacto-vegetarische Diät die Bioverfügbarkeit von Zink vermindert, kann Fleischkonsum sie steigern und auch die Verfügbarkeit von Zink aus pflanzlichen Quellen verbessern [21, 39, 52].

Auch Arzneimittel können die Zink-Resorption beeinflussen. So interagieren zum Beispiel Chinolon-Antibiotika oder Tetracycline im Gastrointestinaltrakt mit Zink. Die Folge ist eine verminderte Resorption beider Substanzen [32]. Diuretika verstärken die Zink-Ausscheidung und können die Plasma-Zink-Konzentration senken [32]. Chelatbildner wie D-Penicillamin, Dimercaptopropansulfonsäure (DMPS) und Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) können die Zink-Resorption reduzieren oder die Ausscheidung steigern.

Bei gleichzeitiger Gabe von Zink und Phosphaten, Kupfer-, Eisen-, und Calciumsalzen kann die Zink-Resorption vermindert sein.

Umgekehrt kann Zink die Verfügbarkeit von Kupfer und Eisen beeinträchtigen [67].

Da Nahrungsbestandteile die Absorption von Zink beeinflussen und sich der Organismus an die Versorgungslage anpasst, lässt sich die Absorptionsrate nur schlecht allgemeingültig beziffern. Im Allgemeinen wird aber bei Gesunden mit einem ausgeglichenen Zink-Status von einer mittleren Absorption von 20 bis 30 % ausgegangen. Ein erhöhter Bedarf führt zu einer verstärkten Aufnahme [21].

Pharmakokinetik von Zink

Die Zink-Resorption erfolgt vorwiegend im Jejunum, aber auch in allen anderen Abschnitten des Dünndarms [21, 38]. Die Aufnahme geschieht sowohl durch aktiven als auch durch passiven Transport. Am aktiven Transport sind mehrere spezifische und unspezifische Transporter beteiligt [27]. Insbesondere bei hohen Zink-Konzentrationen im Darmlumen kann der parazelluläre passive Transport in nennenswertem Umfang zur Zink-Resorption beitragen [21, 27].

Nach oraler Verabreichung einer Lösung von 20 mg Zink in Wasser ist ein rascher Anstieg der Zink-Konzentration im Plasma zu beobachten. Die maximale Konzentration tritt nach etwa zwei Stunden auf [53]. In einer Studie, in

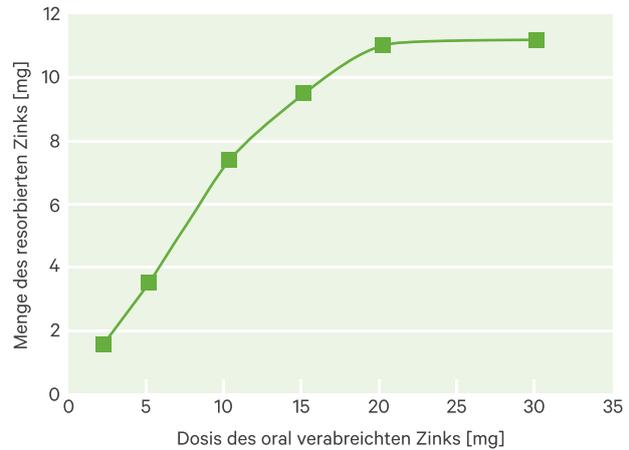


Abb. 1. Ausmaß der Zink-Resorption bei unterschiedlichen oralen Dosen (Mittelwerte) (mod. nach [64])

der Zink-Isotope verwendet wurden, konnte eine sättigbare Kinetik der Zink-Resorption nachgewiesen werden. An der Studie nahmen insgesamt acht gesunde Probanden teil. Sie erhielten im Abstand von jeweils drei Wochen in randomisierter Reihenfolge eine wässrige Lösung von Zinksulfat in sechs unterschiedlichen Dosen von 2 bis 30 mg auf nüchternen Magen. Es zeigte sich, dass die resorbierte Zink-Menge anfangs dosisproportional ansteigt. Ab einer Dosis von etwa 20 mg nimmt der Anteil des resorbierten Zinks langsam ab (Abb. 1) [64].

Verteilung im Körper

Etwa 95 % des Gesamtkörperbestands an Zink befinden sich intrazellulär [21]. Gewebe mit hohem Zink-Gehalt sind Leber, Pankreas, Muskeln, Hoden, Prostata sowie Iris und Retina des Auges. Höhere Konzentrationen finden sich auch in Haut, Haaren, Nägeln und Knochen [4, 21]

Im Plasma sind nur etwa 0,1 % des Gesamtkörpergehalts enthalten. Die Plasmakonzentration wird in engen Grenzen gehalten (0,01–0,02 mmol/l = 70–110 µg/dl). Der Rest des Gesamtblutgehalts (ca. 70–80 %) findet sich in den Blutzellen (Erythrozyten, Leukozyten) oder gebunden an andere Proteine.

Bei Bedarf können kleinere Mengen von Zink aus Speichern mobilisiert werden. Diese Zink-Speicher sind jedoch verglichen mit den Eisen-Speichern relativ klein, sodass eine kontinuierliche Zufuhr von Zink erforderlich ist [21]. Die Zink-Homöostase wird durch Anpassung der Aufnahme und Ausscheidung aufrecht erhalten [33]. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend (90 %) über das Pankreassekret und die Fäzes. Die restlichen 10 % werden über die Nieren eliminiert. Geringe Verluste sind über Sperma, Menstruation oder Schweiß möglich [21]. Die biologische Halbwertszeit von Zink beträgt etwa 280 Tage [42].

Tab. 2. Empfohlene Zink-Zufuhr [mg/Tag] (mod. nach DGE, [9])

Geschlecht	Männlich			Weiblich		
	Niedrig (≈ 330 mg/Tag)	Mittel (≈ 660 mg/Tag)	Hoch (≈ 990 mg/Tag)	Niedrig (≈ 330 mg/Tag)	Mittel (≈ 660 mg/Tag)	Hoch (≈ 990 mg/Tag)
Säuglinge						
< 4 Monate	1,5 (Schätzwert)					
4 bis 12 Monate	2,5					
Kinder und Jugendliche						
1 bis < 4 Jahre	3					
4 bis < 7 Jahre	4					
7 bis < 10 Jahre	6					
10 bis < 13 Jahre				8		
13 bis < 15 Jahre				10		
15 bis < 19 Jahre				11		
Erwachsene						
≥ 19 Jahre	11	14	16	7	8	10
Schwangere						
1. Trimester				7	9	11
2. bis 3. Trimester				9	11	13
Stillende						
				11	13	14

DGE: Deutsche Gesellschaft für Ernährung

Zink-Bedarf

Ein gesunder Mensch verliert täglich etwa 2 bis 3 mg Zink [42]. Die empfohlenen Zufuhrmengen schwanken von Staat zu Staat [42].

Die D-A-CH-Referenzwerte für die Zink-Zufuhr wurden im Juli 2019 aktualisiert und die empfohlene tägliche Zink-Zufuhr von Erwachsenen in Relation zum Phytinsäuregehalt der aufgenommenen Nahrung gesetzt. In der Natur kommt Phytinsäure vor allem als Phytat (Anion der Phytinsäure) vor und ist insbesondere in Vollkornprodukten und Hülsenfrüchten reichlich enthalten. Eine hohe Phytatzufuhr kann die Bioverfügbarkeit von Zink um bis zu 45 % reduzieren, weshalb die Zink-Zufuhr entsprechend angepasst werden muss (Tab. 2) [9]. Der individuelle Bedarf kann gegenüber diesen Durchschnittswerten, beispielsweise aufgrund von Krankheiten, deutlich höher liegen [58].

Zink in Schwangerschaft und Stillzeit

Der Zink-Bedarf von Schwangeren ist erhöht, weil die werdende Mutter, beispielsweise für die schwangerschaftsbedingten Wachstumsprozesse, zusätzliches Zink benötigt. Der erhöhte Bedarf wird nur teilweise über eine verstärkte Zink-Absorption im Darm kompensiert [34]. Stillende Mütter verlieren Zink über die Milch. Auch hier kann der erhöhte Bedarf nur teilweise durch eine erhöhte Zink-Absorptionsrate im Darm gedeckt werden [28].

Mögliche Ursachen für einen Zink-Mangel

Es wird geschätzt, dass weltweit etwa 17 % der Menschen eine unzureichende Zink-Zufuhr aufweisen [32]. Die WHO schätzt, dass ein Zink-Mangel allein in der Altersgruppe unter fünf Jahren die Ursache für den Tod von jährlich 789 000 Kindern weltweit darstellt [6]. Während in den Entwicklungsländern die Zink-Versorgung durchgehend schlecht ist, gehören in den entwickelten Ländern vor allem Kinder und Jugendliche, Schwangere und Stillende, Senioren, Leistungssportler, Alkoholiker, Vegetarier und Veganer sowie Menschen mit gastrointestinalen Erkrankungen oder HIV-Infektionen zu den Risikogruppen [3, 21]. Das größte Ausmaß an Zink-Mangel besteht in Teilen Afrikas sowie Süd- und Südostasiens, wo die Ernährung überwiegend pflanzenbasiert und damit reich an Phytinsäure ist [32]. Im Prinzip kann ein Zink-Mangel vier Ursachen haben:

- Unzureichende Zufuhr,
- verminderte Resorption,
- erhöhte Verluste und
- erhöhter Bedarf (Tab. 3).

Eine unzureichende Zufuhr von Zink ist eine der Hauptursachen für einen Mangel [24, 25]. Dabei gilt es zu beachten, dass neben der absoluten Zink-Zufuhr auch die gleichzeitige Zufuhr von absorptionshemmenden Stoffen eine Rolle spielt.

Tab. 3. Mögliche Ursachen eines Zink-Mangels (mod. nach [32])

Unzureichende Zufuhr	Überwiegend pflanzliche Ernährung Parenterale Ernährung
Verminderte Resorption	Überwiegend pflanzliche (Phytinsäurehaltige) Nahrung Altersbedingte Veränderungen des Darms Entzündliche Darmerkrankungen Zustand nach Darmresektion Leber-/Pankreaserkrankungen Genetisch bedingte Resorptionsstörungen
Erhöhte Verluste	Durchfall Erhöhte renale Ausscheidung Erhöhte Ausscheidung über Schweiß
Vermehrter Bedarf	Schwangerschaft und Stillzeit Wachstumsphasen Ausdauersport Krankheits- und Heilungsprozesse

Verminderte Resorption

Altersbedingte Absorptionsstörungen

Insbesondere ältere Menschen haben oft ein erhöhtes Risiko für einen Zink-Mangel. Neben einer unzureichenden Zufuhr könnte in diesem Zusammenhang auch eine verminderte Absorption eine Rolle spielen [49].

Absorptionsstörungen infolge von Darmerkrankungen

Sowohl chronische als auch akute Darmerkrankungen können einen Zink-Mangel begünstigen. Durchfälle führen nicht nur zu einer verminderten Resorption, sondern auch zur verstärkten Ausscheidung von Zink. Umgekehrt begünstigt Zink-Mangel wiederum Durchfall-Erkrankungen [56]. Auch chronische Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn gehen mit einem erhöhten Risiko für Zink-Mangel einher [23, 32]. Beim Morbus Crohn wird geschätzt, dass etwa 15 % der Patienten einen Zink-Mangel aufweisen. Ein Zink-Mangel kann dabei den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflussen [16].

Zustand nach Darmresektion

Das sogenannte Kurzdarmsyndrom geht mit Durchfällen einher. In diesen Fällen gehen erhebliche Mengen Zink verloren, die weit über dem normalen Zink-Bedarf liegen und selbst mit normalen Spurenelement-Präparaten nicht gedeckt werden können. Da die Aufnahmekapazität des Restdarms schlecht zu beurteilen ist, sollte bei Kurzdarmsyndrom oder chronischem Darmversagen, die Substitution von Vitaminen und Spurenelementen vollständig parenteral erfolgen [36].

Absorptionsstörungen bei Leber- und Pankreaserkrankungen

Bei Patienten mit Lebererkrankungen liegt häufig ein Zink-Mangel vor. Ursachen hierfür sind zum Beispiel:

- Inadäquate Zink-Zufuhr
- Veränderungen im Protein- und Aminosäuren-Haushalt
- Nachlassende hepatische Extraktionsleistung
- Portokavale Shunts (Gefäßverbindung zwischen dem Pfortadersystem und der unteren Hohlvene)
- Alkoholinduzierte Absorptionsstörungen
- Zytokine (vor allem Interleukin 6)
- Endotoxine [19]

Außerdem kann es durch eine Leberinsuffizienz-bedingte Hypoalbuminämie zu vermehrter Zink-Ausscheidung über die Nieren kommen [26]. Auch bei Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse, wie etwa Pankreatitis oder zystischer Pankreasfibrose, wurden komplexe Störungen des Zink-Haushalts beschrieben [46].

Angeborene Resorptionsstörungen

Die Acrodermatitis enteropathica ist eine seltene autosomal-rezessiv vererbte Zink-Mangel-Erkrankung, deren Inzidenz auf 1 pro 500 000 Kindern geschätzt wird [43]. Erste Symptome treten bei Frauen typischerweise kurz nach dem Abstillen auf [56]. Sie bestehen in schweren Hautsymptomen wie ekzematösen Plaques sowie vesikulären, bullösen, pustulären oder desquamativen Hautveränderungen, die vor allem um die Körperöffnungen herum auftreten und in späteren Stadien häufig superfiziert sind. Die Hautsymptome sind meist kombiniert mit einer generalisierten Alopezie und Durchfällen. In fortgeschrittenen Stadien kommt es außerdem zu einer Anämie, Anorexie, Wachstumsverzögerung, mentaler Verlangsamung, schlechter Wundheilung, Photophobie, Hypogeusie (vermindertes Geschmackempfinden) und beim männlichen Geschlecht zu Hypogonadismus und Pubertas tarda (verspätet einsetzende Pubertät) [43]. Unbehandelt ist die Acrodermatitis enteropathica tödlich. Die Behandlung erfolgt oral mit hohen Zink-Dosen, die eine passive parazelluläre Zink-Aufnahme ermöglichen [43].

Erhöhte Verluste

Bei alimentärem (ernährungsbedingtem) Zink-Mangel sind die Verluste über Stuhl und Urin meist erhöht. Zu erhöhten Zink-Verlusten kommt es bei folgenden Zuständen:

- Verkürzte Darmpassagezeit (z. B. bei Durchfall),
- Vermehrte Urinausscheidung (z. B. bei Diabetes mellitus oder Diuretika-Einnahme, Alkoholmissbrauch oder Leistungssport)
- Vermehrtes Schwitzen (z. B. Hitzeperioden oder körperliche Anstrengung wie Leistungssport)
- Portokavale Shunts (z. B. bei Leberschäden)
- Niereninsuffizienz [3, 12, 13, 56]

Schwangerschaft und Stillzeit

Ein schwerer Zink-Mangel in der Schwangerschaft hat verheerende Folgen für das Ungeborene. Die Untersuchung von sieben Schwangerschaften bei unzureichend behandelten Patientinnen mit Acrodermatitis enteropathica ergab in fünf Fällen Anomalien bei den Neugeborenen (Mangelgeburt, Zwergwuchs, Anencephalie). Bei ausreichend behandelten Frauen mit Acrodermatitis enteropathica ist der Schwangerschaftsverlauf hingegen normal [34].

Gründe für einen Zink-Mangel in der Schwangerschaft können eine vegetarische Ernährung mit hohem Phytinsäuregehalt, die Einnahme von Eisenpräparaten, Rauchen und Alkoholmissbrauch sowie Infektionen oder Traumata sein [34].

In der Stillzeit sezernieren Frauen mit der Muttermilch etwa 2 mg Zink pro Tag. Um diese Verluste zu ersetzen, verstärkt ihr Organismus die Zink-Aufnahme aus der Nahrung und vermindert die Zink-Ausscheidung. Trotzdem ist ihr Bedarf erhöht [35].

Zink-Mangel

Ein Zink-Mangel wurde erstmals 1961 bei einem Menschen entdeckt und beschrieben [56]. Im Jahre 2008 erreichten in Deutschland 32 % der Männer und 21 % der Frauen nicht die empfohlene tägliche Zink-Zufuhr. Am höchsten war der Anteil der Unterversorgten bei Männern in der Altersgruppe von 65 bis 80 Jahren (44 %) und bei Frauen in den Altersgruppen von 14 bis 18 (28 %) und 65 bis 80 Jahren (27 %) [44].

Risikogruppen für einen Zink-Mangel

In industrialisierten Staaten weisen folgende Personengruppen ein erhöhtes Risiko für einen Zink-Mangel auf [32]:

- Kinder und Jugendliche
- Schwangere und Stillende
- Senioren
- Vegetarier und Veganer
- Alkoholiker
- Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen
- Personen mit HIV-Erkrankungen
- Leistungssportler

Diagnose des Zink-Mangels

Bis heute wurden keine verlässlichen Biomarker zur routinemäßigen Beurteilung eines Zink-Mangels etabliert [21]. Die Diagnose eines Zink-Mangels stützt sich vor allem auf die *Symptomatik* und die Anamnese möglicher Ursachen eines Zink-Mangels. Biomarker spielen nur eine untergeordnete Rolle [18]. Weder die Serumkonzentration noch der Zink-Gehalt in Haaren oder Urin oder die Messung der Aktivität Zink-haltiger Enzyme zeigten in Studien überzeugende Er-

gebnisse. Andere Methoden wie der Zink-Gehalt der Erythrozyten oder bestimmter Leukozyten-Populationen sind wenig praxistauglich, da sie zeitaufwändig und störanfällig sind [21]. Der vermutlich einfachste und zuverlässigste Weg, einem leichten Zink-Mangel auf die Spur zu kommen, ist eine probatorische Zink-Supplementierung. Bessern sich die Symptome, kann man davon ausgehen, dass ein Zink-Mangel vorlag [18].

Bestimmung von Zink im Plasma oder Serum

Die Bestimmung von Zink im Plasma ist die am häufigsten angewendete Labormethode zur Diagnose eines Zink-Mangels. Bei der Beurteilung der Werte gilt es eine Vielzahl von Faktoren zu berücksichtigen. Insbesondere sollte beachtet werden, dass die Konzentration im Plasma über einen weiten Zufuhrbereich konstant gehalten wird. Normale Werte bedeuten daher nicht unbedingt, dass kein Mangel vorliegt. Die Referenzbereiche im Serum liegen für Erwachsene bei 9 bis 18 $\mu\text{mol/l}$ (0,6–1,2 mg/dl). Die Referenzbereiche für Zink im Plasma liegen für Frauen bei 9 bis 22 $\mu\text{mol/l}$ (0,6–1,45 mg/dl) und für Männer bei 12 bis 26 $\mu\text{mol/l}$ (0,8–1,7 mg/dl) [21].

Umgekehrt müssen niedrige Zink-Konzentrationen im Plasma nicht unbedingt einen Mangel bedeuten. Auch Infektionen oder Entzündungen können die Werte absenken. Weitere Faktoren, die die Plasmaspiegel senken, sind:

- Infarkte
- Stress
- Hypalbuminämie (z. B. bei Lebererkrankungen)
- Hämodilution (z. B. bei Schwangerschaft)

Erhöhte Zink-Konzentrationen werden bei Erkrankungen beobachtet, die mit einer Hämolyse einhergehen [57].

Die Serum-Zink-Konzentration kann für das Risiko eines Zink-Mangels einer Population oder das Ansprechen auf eine Supplementierung durchaus als nützlich erachtet werden [25]. Zur Beurteilung des individuellen Zink-Status eines Patienten ist sie allerdings kein zuverlässiger Indikator [15]. Sie verändert sich während des Tagesverlaufs um etwa 20 %. Die höchste Konzentration wird morgens im Nüchtern-Zustand erreicht. Nach jeder Mahlzeit nimmt die Konzentration einige Stunden lang ab und steigt vor der nächsten Mahlzeit wieder. Ob diese Schwankungen einzig durch die Mahlzeiten bedingt werden oder auch tageszeitabhängig sind, ist derzeit noch nicht geklärt [32].

Symptome eines Zinkmangels

Da Zink vielfältige Funktionen im menschlichen Körper hat, gibt es kein singuläres Leitsymptom, das einen Zink-Mangel anzeigt. Je nach Schwere des Mangels treten außerdem unterschiedliche Symptome auf:

Leichter Zink-Mangel [54]:

- Verminderte Testosteron-Spiegel (Oligospermie)
- Verminderte Aktivität der T-Helferzellen
- Hypogeusie
- Verminderte Nachtsicht

Mittelschwerer Zink-Mangel [54]:

- Wachstumsverzögerung
- Hypogonadismus bei männlichen Jugendlichen
- Raue Haut
- Appetitstörungen
- Mentale Lethargie
- Verzögerte Wundheilung
- Zell-vermittelte Störungen des Immunsystems
- Neurosensorische Störungen

Schwerer Zink-Mangel [54]:

- Bullöse pustuläre Dermatitis
- Alopezie
- Durchfall
- Emotionale Störungen
- Gewichtsverlust
- Häufige Infektionen durch zellvermittelte Störungen des Immunsystems
- Hypogonadismus bei Männern
- Schlecht heilende Ulzera

Im schlimmsten Falle kann ein Zink-Mangel zum Tod führen [54].

Zink und Immunsystem

Unter den essenziellen Mikronährstoffen, die für eine normale Funktion des Immunsystems nötig sind, spielt Zink eine zentrale Rolle. Es unterstützt Teile der angeborenen und erworbenen Immunabwehr, zu denen die drei Haupt-Verteidigungslinien epitheliale Barrieren, zelluläre Abwehr und Antikörper gehören [41].

Ein Zink-Mangel führt zu einer Überproduktion von proinflammatorischen Mediatoren. Darüber hinaus kommt es zu

- einer Thymus-Atrophie,
- einer Verminderung von naiven B-Zellen,
- einer Dysbalance zwischen Typ-1- und Typ-2-T-Helferzellen sowie
- einer Zunahme von Typ-17-T-Helferzellen.

Die Zahl der regulatorischen T-Zellen nimmt hingegen ab. Ein Zink-Überschuss führt zu einer Suppression von T- und B-Zellen, einer Induktion von regulatorischen T-Zellen und einer direkten Aktivierung von Makrophagen [65]. Zwischen den altersbedingten und den bei Zink-Mangel beobachteten Veränderungen des Immunsystems gibt es bemerkenswerte Parallelen. Gleichzeitig bestätigen viele Studien, dass die durchschnittlichen Zink-Spiegel im Alter

sinken. Möglicherweise könnte es daher ursächliche Zusammenhänge zwischen einem altersbedingten leichten Zink-Mangel und dem Nachlassen der Immunfunktion im Alter geben [20].

In einer Beobachtungsstudie mit insgesamt 578 Altersheim-Bewohnern im Alter von mindestens 65 Jahren konnte gezeigt werden, dass niedrige Zink-Spiegel mit einer höheren Inzidenz an Pneumonien assoziiert sind als normale. Die Teilnehmer hatten im Rahmen einer Studie ein Jahr lang eine Supplementierung mit unterschiedlichen Mikronährstoffen erhalten, die in Dosen verabreicht wurden, die 50 % der empfohlenen Tagesdosis (RDA) entsprachen und zu denen auch Zink gehörte. Trotz dieser Supplementierung wiesen etwa 30 % der Teilnehmer am Ende der einjährigen Supplementierung niedrige Serum-Zink-Spiegel von unter 70 µg/dl auf [47].

In einer einjährigen, doppelblind-randomisierten Studie mit 50 Probanden im Alter über 54 Jahren konnte gezeigt werden, dass unter einer Substitution mit 45 mg Zink pro Tag signifikant weniger Infektionen auftreten [55].

Neben Senioren weisen auch Kinder eine hohe Infektanfälligkeit auf. Ein niedriger Zink-Status erhöht bei dieser Patientengruppe die Anfälligkeit für Durchfall-Erreger. Gleichzeitig führt ein Durchfall zu Zink-Verlusten [54]. Eine Cochrane-Metaanalyse von 33 Studien mit über 10000 Kindern hat ergeben, dass in Regionen mit einer hohen Zinkmangel-Prävalenz eine Supplementierung mit Zink die Erkrankungsdauer bei Kindern im Alter über 6 Monaten deutlich reduzieren kann [37]. Die WHO empfiehlt bei Durchfällen von Kindern über 6 Monaten eine 10 bis 14 Tage dauernde Supplementierung mit 20 mg Zink pro Tag und für Kinder unter 6 Monaten mit 10 mg pro Tag [66].

Zu den weniger schweren, aber dafür sehr häufigen Erkrankungen, gehören grippale Infekte. Hier konnte in einer Metaanalyse gezeigt werden, dass die Gabe von hohen Zink-Dosen (≥ 75 mg/Tag) innerhalb von 24 Stunden nach dem Auftreten der ersten Symptome die Erkrankungsdauer, nicht aber die Ausprägung der Symptome signifikant reduzieren kann [60]. Eine weitere Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass die Verminderung der Krankheitsdauer bei Erwachsenen im Schnitt 1,65 Tage beträgt und dass der Effekt insbesondere in Studien mit hohen Zink-Dosen und organischen Zink-Verbindungen auftrat. In einer Subanalyse zur Zink-Dosierung war die Erkältungsdauer bei hohen Zink-Dosen (≥ 75 mg) im Vergleich zu niedrigeren Zink-Dosen sogar um 2,75 Tage reduziert. Bei Kindern wurde kein signifikanter Effekt beobachtet [59].

Auch eine Kombination von Zink mit anderen Mikronährstoffen könnte sinnvoll sein. In der gepoolten Analyse zweier kleinerer doppelblind randomisierter Studien (n=94) unter 5-tägiger Behandlung mit einer Kombination aus

10 mg Zink und 1000 mg Vitamin C bei Erkältungen konnte eine signifikante Verminderung der Rhinorrhö-Dauer sowie ein rascherer Symptomrückgang beobachtet werden [40].

Zink und Haut

Während die Verwendung von topischen Zink-Präparaten bei einer Vielzahl von Hauterkrankungen üblich ist, ist eine orale Zink-Supplementierung in der Dermatologie eher die Ausnahme als die Regel. Trotzdem wurden in einigen Studien erstaunlich positive Resultate einer oralen Zink-Gabe bei Hauterkrankungen beobachtet [2].

Insbesondere bei schwerer entzündlicher Akne wurden in Studien signifikant niedrigere Zink-Spiegel beobachtet als normal. Eine orale Zink-Substitution zeigte in mehreren Studien positive Effekte bei Akne vulgaris, während die Effekte einer topischen Anwendung deutlich schwächer ausfielen [2]. In einer doppelblind-randomisierten Studie mit 332 Teilnehmern und einer dreimonatigen Dauer konnte gezeigt werden, dass sowohl eine Supplementierung mit 30 mg Zink als auch die tägliche Gabe von 100 mg des Antibiotikums Minocyclin eine effektive Behandlung einer Akne vulgaris darstellt. Zwar wirkte Zink nicht ganz so stark wie das Antibiotikum, dafür war es aber deutlich verträglicher [11].

Dass Zink-Mangel auch bei atopischer Dermatitis eine Rolle spielen könnte, wurde in einer an Mäusen durchgeführten Studie für atopische Dermatitis gezeigt. Wurde den Tieren eine Zink-reduzierte Diät verabreicht, kam es zu verstärkten Hauterscheinungen [63]. In einer Studie bei Patienten mit atopischer Dermatitis (n=67) konnten in den Erythrozyten, nicht aber im Serum signifikant niedrigere Zink-Spiegel gemessen werden als in der gesunden Vergleichsgruppe (n=49). Zusätzlich wurde beobachtet, dass die Patienten mit den schwersten Symptomen auch die niedrigsten Zink-Spiegel aufwiesen [30].

Eine zweistufige Studie verglich zunächst die Zink-Spiegel im Haar von Patienten mit atopischer Dermatitis (n=58) und gesunden Kontrollen (n=43) und kam zu dem Ergebnis, dass die Patienten signifikant geringere Zink-Werte aufwiesen als die Kontrollen. In einer zweiten Stufe wurden dann jene Patienten mit niedrigen Zink-Spiegeln in zwei Gruppen randomisiert. Beide Gruppen erhielten acht Wochen lang eine Basistherapie mit oralen Antihistaminika und Feuchtigkeitscreme. Gruppe A (n=22) erhielt zusätzlich ein Zink-Supplement mit 12 mg Zink, Gruppe B (n=19) erhielt keine zusätzliche Behandlung. Die verblindete Auswertung nach acht Wochen zeigte, dass in Gruppe A die Zink-Spiegel signifikant höher lagen als in Gruppe B. Gleichzeitig zeigten sich unter der Supplementierung signifikant niedrigere Symptom-Scores [31].

Positive Effekte konnten auch in einer Studie mit 60 Patienten mit diabetischen Fußulzera gezeigt werden [50].

Zink und Augenerkrankungen

Bei Zink-Mangelzuständen treten häufig auch Augenprobleme, wie verminderte Nachtsicht oder Photophobie, auf [54]. Zusammenhänge zwischen einer verminderten Zink-Konzentration im Auge und der häufigen altersbedingten Makuladegeneration (AMD) wurden bereits in den 90er-Jahren publiziert. Ob eine Zink-Supplementierung den Verlauf einer trockenen AMD günstig zu beeinflussen vermag, wurde in der Age-Related-Eye-Disease-Studie (AREDS) mit insgesamt 3640 AMD-Patienten im Alter von 55 bis 80 Jahren untersucht. Die Teilnehmer erhielten randomisiert entweder Antioxidanzien oder Zink oder Zink plus Antioxidanzien oder Placebo. Das durchschnittliche Follow-up betrug 6,3 Jahre. Bei Patienten mit höherem Risiko kam es sowohl in der Zink-Gruppe als auch in der Zink-plus-Antioxidanzien-Gruppe zu signifikanten Risikoreduktionen hinsichtlich der Entwicklung einer fortgeschrittenen AMD (-29% respektive -34%) [1]. Bis heute empfehlen viele Augenärzte bei Patienten über 55 Jahren mit trockener AMD und extensiven intermediären Drusen (Ablagerungen von extrazellulärem Material unterhalb der Netzhaut), mindestens einer großen Druse, nichtzentraler geographischer Atrophie in einem oder beiden Augen oder fortgeschrittener AMD oder Visusverlust aufgrund von AMD in einem Auge eine Supplementierung mit Zink und Vitaminen (sog. AREDS-Kombination: 500 mg Vitamin C, 400 I. E. Vitamin E, 15 mg Beta-Carotin, 80 mg Zink und 2 mg Kupfer) [1, 54].

Zink und Diabetes

Zink ist für die Produktion und Speicherung von Insulin und damit für die Regulation der Blutglucose unentbehrlich. Dass eine Zink-Supplementierung vermutlich positive Effekte auf die Blutzuckereinstellung und Lipidparameter von Diabetikern hat, konnte in einer Auswertung der Nurses' Health Study gezeigt werden. Es ergab sich eine inverse Assoziation zwischen der Höhe der Zink-Zufuhr und dem Risiko für einen Typ-2-Diabetes [62]. Eine Metaanalyse von insgesamt 25 Studien kam zu dem Ergebnis, dass es bei Typ-2-Diabetes unter einer Supplementierung mit Zink zu einer signifikanten Senkung des Nüchternblutzuckers und des HbA_{1c} kommt [29].

Behandlung des Zink-Mangels

Im Jahre 2008 war Zink das in Deutschland am häufigsten verwendete Mineralstoffsupplement bei den 35- bis 50-Jährigen [44].

Zink-Präparate werden am besten resorbiert, wenn sie zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden, die

frei von absorptionshemmenden Faktoren und reich an absorptionsfördernden Faktoren ist [21, 52]. Da dies für Laien nicht immer gut abschätzbar ist, wird eine Einnahme auf nüchternen Magen mit Flüssigkeit empfohlen. Da auch Getränke wie Kaffee die Resorption vermindern können, empfiehlt sich die Verwendung von Wasser [7].

Nur freie Zink-Ionen können aus dem Darmlumen resorbiert werden [56]. Bei einer Substitution ist daher eine rasche Freisetzung und gute Löslichkeit der verwendeten Zink-Verbindung von großer Bedeutung. Hilfsstoffe oder magensaftresistente Formulierungen scheinen die Absorption eher zu verschlechtern [51].

Die Art der zur Supplementierung verwendeten Zink-Salze spielt ebenfalls eine Rolle für die Absorption und Verwertung. Zinkoxid ist schlechter bioverfügbar als Zinksulfat, und organische Zink-Verbindungen werden besser aufgenommen als anorganische [21]. Zu beachten ist auch, ob auf der Packung von Supplementen die Menge an elementarem Zink oder die Menge des Salzes angegeben ist. Zum Beispiel besteht Zinksulfat nur zu 23 % aus elementarem Zink. Eine Tablette mit 220 mg Zinksulfat enthält daher 50 mg verwertbares Zink [3].

Für Zink wird das NOAEL (No observed adverse effect level) von der EFSA (European Food Safety Authority) für Erwachsene mit 50 mg pro Tag angegeben. Die Behörde leitet daraus eine höchste sichere Tageszufuhr (Tolerable upper intake level = UL) von 25 mg pro Tag ab. Das bedeutet, dass auch bei lebenslanger Aufnahme dieser täglichen Dosis keine negativen gesundheitlichen Effekte zu erwarten sind. Die von der EFSA extrapolierten Werte für Kinder sind in **Tabelle 4** dargestellt. Ebenfalls in der Tabelle dargestellt sind die vom US-amerikanischen Institute of Medicine (IOM) empfohlenen Obergrenzen, die wesentlich höher liegen [14, 15]. Die Dosis für eine Therapie richtet sich nach der symptomatischen Ausprägung des Zink-Mangels [8]. Sie kann je nach Alter des Patienten und der Ausprägung des Mangels angepasst werden [3]. Eine Besserung der Symptomatik zeigt sich meistens nach einer Einnahmedauer von ein bis zwei Wochen [45]. Liegen die Ausgangs-Serum-Zinkwerte unter dem Referenzwert, so ist unter der Therapie eine Zunahme zu erwarten [17]. Bei einer Acrodermatitis enteropathica muss die Supplementierung mit Dosen von bis zu 600 mg pro Tag erfolgen [3]. Bei der Kupferspeicherkrankheit Morbus Wilson kann die Kupferresorption durch hohe Zink-Dosen von 3-mal täglich 50 mg gehemmt werden. Mit der Zink-Medikation lässt sich gleichzeitig verhindern, dass es aufgrund der bei dieser Erkrankung oft notwendigen Therapie mit Chelatbildnern zu einem Zink-Mangel kommt [54].

Tab. 4. Obergrenzen für eine langfristige Zink-Aufnahme [14, 15]

EU Food Safety Agency		US Institute of Medicine	
Alter [Jahre]	UL [mg/Tag]	Alter [Jahre]	UL [mg/Tag]
		≥19	40
> 18	25	14–18	34
15–17	22		
11–14	18	9–13	23
7–10	13		
4–6	10	4–8	12
1–3	7	1–3	7

UL: tolerable upper intake level

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen einer Supplementierung mit Zink-Präparaten können abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö oder Magenreizsymptome sein. Diese Nebenwirkungen treten vor allem zu Beginn der Behandlung auf und können im Verlauf der Behandlung abklingen. Sie können unter Umständen häufiger und stärker ausgeprägt sein, wenn Zink-Präparate auf nüchternen Magen eingenommen werden [67].

Überdosierung

Akute Zink-Intoxikationen sind beim Menschen sehr selten. Sie wurden vor allem beim Verzehr von Lebensmitteln aus verzinkten Dosen beobachtet. Die Symptome sind Übelkeit, Erbrechen, epigastrische Schmerzen, abdominelle Krämpfe und Durchfall [14].

Die langfristige Überdosierung von Zink kann negative Folgen für die Versorgung mit anderen Metallen wie Kupfer, Eisen oder Calcium haben. Mehrwöchige Supplementierungsstudien mit 50 mg Zink pro Tag zeigen jedoch keine negativen Auswirkungen auf den Kupfer-Status [27]. In einer Studie konnte sogar gezeigt werden, dass eine zu geringe Zink-Aufnahme (3 mg/Tag) den Kupfer-Status von postmenopausalen Frauen negativ beeinflusst, während eine 90-tägige Supplementierung mit 53 mg Zink das nicht tat [48].

Zinc: The underestimated element

Although zinc is required for a large number of physiologic processes in our body, there exists no reliable laboratory parameter for the determination of its actual status. The following overview may nevertheless be helpful to recognize and treat zinc deficiency.

Quintessenz

- Zink ist an nahezu allen Lebensvorgängen beteiligt.
- Zink kommt vor allem in Nahrungsmitteln tierischer Herkunft (Muskelfleisch, Innereien und Hartkäse) und in Weizenkeimen, Weizenkleie oder Sonnenblumenkernen vor.
- Die empfohlene Zink-Zufuhr hängt von Geschlecht, Alter und der Phytin-Zufuhr (z.B. aus Vollkornprodukten) ab. Eine hohe Phytatzufuhr kann die Bioverfügbarkeit von Zink um bis zu 45 % reduzieren.
- Eine unzureichende Zufuhr von Zink ist eine der Hauptursachen für einen Mangel. Neben der absoluten Zink-Zufuhr spielt auch die gleichzeitige Zufuhr von absorptionshemmenden Stoffen eine Rolle.
- Es gibt keinen verlässlichen Biomarker zur routinemäßigen Beurteilung eines Zink-Mangels. Die Diagnose eines Zink-Mangels stützt sich vor allem auf die Symptomatik von Mangelercheinungen.
- Zink spielt eine entscheidende Rolle im Immunsystem, eine intakte Haut sowie für die Augengesundheit.
- Eine Einnahme von Zinkpräparaten sollte auf nüchternen Magen mit Wasser erfolgen.
- Akute Zinkintoxikationen sind sehr selten. Symptome sind Übelkeit, Erbrechen, epigastrische Schmerzen, abdominelle Krämpfe und Durchfall.
- Nebenwirkungen einer Supplementierung mit Zink-Präparaten können abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö oder Magenreizsymptome sein und kommen möglicherweise häufiger vor, wenn die Präparate auf nüchternen Magen eingenommen werden.

Literatur

Das Literaturverzeichnis finden Sie im Internet unter <http://www.mmp-online.de/> als PDF-Datei sowie bei der HTML-Version dieses Beitrags.