

Bedeutung von Chrom, Kupfer, Selen und Zink bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 mit Folgeerkrankungen

Importance of chromium, copper, selenium and zinc in diabetes mellitus type 1 and type 2 with late disease

Margarete Rückgauer^{1,*}, York Schmitt² und Andrej Zeyfang³

¹ Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Klinikum Stuttgart (Katharinenhospital), Stuttgart, Deutschland

² Institut für Labormedizin, Klinikum Darmstadt, Darmstadt, Deutschland

³ Innere Abteilung/Geriatrie, Bethesda Krankenhaus Stuttgart gGmbH, Stuttgart, Deutschland

Zusammenfassung

Chrom aktiviert die Wirkung von Insulin. Bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern reflektierten verminderte Chromgehalte in Leukozyten eine verminderte Chromversorgung. Je schlechter die Diabeteseinstellung, umso niedriger war der Chromstatus bei Typ-2-Diabetikern. Daher sollte bei diesen Patienten – besonders bei Typ-2-Diabetikern mit schlechter Einstellbarkeit – eine Chromsupplementation erwogen werden, wenn eine sichere Bestimmung der Chromversorgung nicht gewährleistet ist. **Kupfer**ionen besitzen anti- und auch prooxidative Eigenschaften. Hohe Kupferplasmawerte korrelieren mit der Entstehung einer Arteriosklerose. Die Kupferkonzentrationen im Plasma waren bei beiden Diabetikergruppen erhöht, weiter erhöhte Werte zeigten Typ-2-Diabetiker mit Hyperlipidämie oder diabetischen Folgeerkrankungen. Um das Risiko für Mikro- und Makroangiopathie oder Nephropathie zu vermindern, sollten Diabetiker eine hohe Kupferzufuhr vermeiden. **Selen** wirkt antioxidativ, immunstimulierend und antiatherogen. Der Selengehalt im Plasma reflektiert die Selenzufuhr. Die Selenplasmawerte waren bei beiden Diabetesgruppen geringfügig vermindert und auffällig vermindert bei Patienten mit Folgeerkrankungen. Eine selenreiche Ernährung oder Selengaben zur Prävention von Spätfolgen könnten bei Diabetikern daher sinnvoll sein. Patienten mit Nephro-

pathie und eingeschränkter Zufuhr an tierischem, selen- und zinkreichem Protein profitieren möglicherweise von einer Selensupplementation. **Zink** ist an der Wundheilung, der Immunfunktion und der Aktivierung und Speicherung von Insulin beteiligt. Der Elementgehalt war bei Typ-1-Diabetikern in Leukozyten, dem bestem Indikator der Zinkversorgung, vermindert. Bei Patienten mit Nephropathie, Mikroangiopathie oder Neuropathie war das Zinkdefizit noch deutlicher ausgeprägt. Eine hochwertige, proteinreiche Ernährung könnte die Versorgungslage verbessern, auch eine Zinksupplementation wäre möglicherweise von Nutzen.

Schlüsselwörter: Arteriosklerose; Chrom; Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2; Folgeerkrankungen; Kupfer; Mangel; Mikroangiopathie; Nephropathie; Neuropathie; Selen; Spurenelemente; Supplementation; Versorgung; Zink.

Abstract

Chromium activates the effect of insulin. A decreased chromium content in leucocytes reflected a reduced chromium supply in diabetics type 1 and type 2. The poorer the metabolic control of diabetics type 2, the lower was the chromium status. Thus these patients – especially type 2 diabetics with metabolic disorders – should consider a chromium supplementation, especially if an accurate determination of the chromium status is not guaranteed. **Copper** ions have anti- and prooxidative properties. High copper values in plasma correlate with the development of arteriosclerosis. The copper concentrations in plasma were increased in both diabetic groups, further pronounced increases were found in type 2 diabetics with hyperlipidemia or late disease. In order to lower the risk of developing vascular disease or nephropathy, diabetics should avoid a high copper intake. **Selenium** has antioxidative, immune stimulating and antiatherogenic properties. The selenium content in plasma reflects the intake of the element. The selenium concentrations in plasma were slightly decreased in both diabetic groups and markedly decreased in patients with late disease. A selenium-rich diet or a selenium supplementation could be useful in the prevention of late disease in diabetics. Patients with nephropathy and a

*Korrespondenz: Dr. rer. nat. Margarete Rückgauer, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Klinikum Stuttgart (Katharinenhospital), Kriegsbergstr. 60, 70174 Stuttgart, Deutschland
Tel.: +49 711 640 4221
E-mail: M.Ruekgauer@t-online.de

restricted intake of selenium- and zinc-rich animal protein possibly profit from selenium supplementation. **Zinc** is involved in wound healing, immune function and activation and storage of insulin. The content of the element in leucocytes is the best indicator of the zinc supply. It was decreased in type 1 diabetics. In patients with nephropathy, microangiopathy or neuropathy, the deficiency of zinc was still more pronounced. A high-quality, protein-rich diet could improve the supply with zinc; possibly, a supplementation of the element may also be useful.

Keywords: arteriosclerosis; chromium; copper; deficiency; diabetes mellitus type 1 and type 2; late disease; microangiopathy; nephropathy; neuropathy; selenium; supplementation; supply; trace elements; zinc.

Einleitung

Bei Patienten mit Diabetes mellitus wurde in den letzten Jahren in zahlreichen Untersuchungen ein veränderter Spurenelementgehalt im Plasma festgestellt. Aus diesen erhöhten oder erniedrigten Werten wurde auf einen veränderten Spurenelementstatus geschlossen. Die Konzentrationen im Plasma oder Serum spiegeln die Versorgungslage bezüglich der Spurenelemente jedoch nicht unbedingt wider. Ein besserer Indikator für die Spurenelementversorgung im Gewebe ist der Spurenelementgehalt in Leukozyten, weil diese Blutzellen ebenfalls einen Zellkern besitzen [1]. In einer eigenen großen Untersuchung bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern wurden die Spurenelemente Chrom, Kupfer Selen und Zink daher außer im Blutplasma auch in den Leukozyten bestimmt. Die Messwerte wurden mit den klinischen Daten der Diabetikergruppen und dem Auftreten von diabetischen Folgeerkrankungen korreliert [2].

Bedeutung der Spurenelemente Chrom, Kupfer, Selen und Zink

Die für den Menschen essentiellen Spurenelemente Chrom, Kupfer, Selen und Zink sind an lebenswichtigen biologischen Prozessen beteiligt, beispielsweise an Schaltstellen des Zellstoffwechsels, der DNA- und RNA-Synthese, der Erhaltung der Membranfunktionen und -strukturen und der Entgiftung von hochreaktiven Sauerstoffverbindungen. Die Wirkungsmechanismen der Spurenelemente bei diesen Vorgängen sind unterschiedlich und sie können am Beispiel von Zink in drei Bereiche eingeteilt werden [3]:

- katalytische Funktionen als Bestandteil von Enzymen, Metalloenzymen und Metalloproteinen,
- regulatorische Einflüsse auf Hormone, die Transkription von Genen, die zelluläre und humorale Abwehr sowie auf antioxidative Schutzsysteme,

- stabilisierende Funktionen zur Aufrechterhaltung der Struktur von Enzymen und Membranen.

Die wichtigste Aufgabe von Chrom ist z.B. die Aktivierung von Insulin als integralem Bestandteil des Glukosetoleranzfaktors [4]. Kupfer ist in Oxidoreduktasen vor allem am Aufbau von Bindegewebe, bei der Energiegewinnung, beim Eisenstoffwechsel sowie bei Wachstum und Reproduktion beteiligt [5]. Selen wird neben der Funktion als Radikalfänger von Peroxiden unter anderem auch eine antikarzinogene, protektive und immunstimulierende Wirkung zugesprochen [6]. Zink spielt eine bedeutende Rolle bei über 200 biochemischen Reaktionen des Stoffwechsels, des Wachstums und der reproduktiven Entwicklung [7]. Außerdem wirkt es antioxidativ, membranstabilisierend, immunstimulierend und möglicherweise antiatherogen. Ein leichter bis mittlerer Mangel an Spurenelementen, wie er unter Umständen in den Industrienationen auftreten kann, führt vielfach zu allgemeinen Symptomen wie beispielsweise Wachstumsstörungen, Unwohlsein, Appetitverlust, Anämie, Infektionen und Hautveränderungen. Defizite im Spurenelementhaushalt können einmal primär durch eine Mangelernährung, eine Malabsorption, einen besonders hohen Bedarf oder durch renale Verluste entstehen, aber auch sekundär durch Krankheiten, beispielsweise durch Pankreas- und Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus. Die allgemeine physiologische Bedeutung sowie die Ursachen und Symptome einer Mangelversorgung sind in Tabelle 1 zusammengestellt [8].

Diabetes mellitus und oxidativer Stress

Bei Diabetes mellitus können vermehrt reaktive Sauerstoffverbindungen durch den pathologischen Glukosestoffwechsel, durch Veränderungen im Energiemetabolismus und Inflammation sowie durch lokale Gewebeerstörung bei Hypoxie entstehen [9]. Aus der vermehrten Bildung von freien Radikalen und einem höheren Verbrauch an antioxidativen Potentialen wie auch einer verminderten Effizienz von Radikalfängersystemen resultiert ein vermehrter oxidativer Stress [10]. Dadurch kommt es zu einer oxidativen Zerstörung von ungesättigten Membranlipiden, die bis hin zum Zelluntergang und somit z.B. zu einer Schädigung des Gefäßendothels führen kann. Darüber hinaus spielt die Peroxidation von Lipiden in Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Partikeln eine wichtige Rolle in der verstärkten Atherogenese bei Diabetes mellitus [11]. Weitere radikalinduzierte Reaktionen führen zu DNA-Strangbrüchen und zur chemischen Modifizierung von Proteinen. Schäden durch Sauerstoffradikale betreffen besonders stoffwechselaktive Zellen wie Nerven-, Muskel-, Gefäß- und Abwehrzellen [12]. Der hohe oxidative Stress bei Diabetes mellitus ist daher möglicherweise als Ursache für die frühe Entstehung der Arteriosklerose sowie für diabetische Folgeerkrankungen der Niere, des vegetativen und

Tabelle 1 Physiologische Bedeutung von Chrom, Kupfer, Selen und Zink, Ursachen und Symptome einer Mangelversorgung [8].

	Chrom	Kupfer	Selen	Zink
Beteiligung und Funktionen	Baustein des (hypothetischen) Glukosetoleranzfaktors	Cytochrom-C-Oxidase Superoxiddismutase Tyrosinase Lysyloxidase Uricase Monoaminoxidase Phenolase Ceruloplasmin	Gluthationperoxidasen Typ-I-Iodthyronin-Deiodase Thioredoxinreduktase Selenoprotein	Oxidoreduktasen (LDH, Malat-, Alkohol-, Glutamat-DH, SOD) Transferasen (DNA-, RNA- Polymerase, Glukokinase, Thymidinkinase) Hydrolasen (AP, Carboxypeptidase) Lyasen (Enolase), Isomerasen Ligasen (Pyruvatcarboxylase) Einfluss auf Hormone (Thymulin, Insulin, Sexual-, Steroid-, Wachstumshormon), Integrität von Membranen und Strukturen Humorale und zelluläre Immunität Metallothionein
Ursachen des Mangels	Mangeldiät Malabsorption Totale parenterale Ernährung	Mangeldiät Malabsorption Totale parenterale Ernährung Steroidtherapie Hypoproteinämie M. Wilson Kwashiorkor Menkes-Syndrom Nephrotisches Syndrom Chronische Zinksupplementation	Mangeldiät Malabsorption Totale parenterale Ernährung Verbrennungen Störungen im Aminosäurestoffwechsel (Phenylketonurie, Ahornsirupkrankheit)	Mangeldiät (Junk-Food) Malabsorption Totale parenterale Ernährung Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Zöliakie, M. Crohn) Alkoholismus Pankreasinsuffizienz Nierenerkrankungen Diabetes mellitus Gewebeverletzung, Infektionen Acrodermatitis enteropathica Medikamente (Chelatbildner) Kupferbelastung
Symptome bei Mangel	Gestörte Glukosetoleranz Insulinresistenz Hypertriglyzeridämie	Hypochrome Anämie Verminderte Pigmentierung Osteoporose Dermatitiden Hyperalbuminämie Anorexie Wachstumsstörungen Neurologische und psychische Veränderungen	Kardiomyopathie (Keshan Disease) Skelettmuskelyokardie Muskeldystrophie Pseudoalbinismus Wachstumsverzögerung Erythrozytäre Makrozytose Kashin-Beck-Krankheit Krebsrisiko? Infarktrisiko? Arterioskleroserisiko?	Wachstumsverzögerung Hypogonadismus Verzögerte Wundheilung Infektionen Durchfälle, Haarausfall Ekzematische Dermatitiden Anorexie, Kachexie Geschmacks-, Geruchsstörung Lethargie, Depressionen
Symptome bei Intoxikationen	Chrom (VI): Durchfälle, Nierenversagen Schleimhautveränderungen Ulzerationen, Kanzerogen?	Übelkeit Krämpfe Nierenversagen	Knoblauchgeruch der Atemluft Erbrechen, Durchfall Leberschaden Rhythmusstörungen	Fieber, Erbrechen Magenkrämpfe, Diarrhöe Kopfschmerzen, Lungenödem Nekrotische Pneumonie

peripheren Nervensystems und der Makula anzusehen [13].

Der Organismus schützt sich gegen diese Schädigung durch ein so genanntes "antioxidatives Schutzsystem". Zur Aufrechterhaltung seiner Funktion müssen Antioxidantien (bestimmte Spurenelemente, Vitamine und sekundäre Pflanzenstoffe) mit der Nahrung zugeführt werden. Die Spurenelemente Zink, Kupfer und Selen

werden zur zellulären und zytosolischen Abwehr von freien Radikalen in Enzyme eingebaut (z.B. in die zink-/kupferabhängige Superoxiddismutase und die selenabhängige Gluthationperoxidase). Die Elemente haben aber auch als Ionen und niedermolekulare Stoffe antioxidative Eigenschaften, indem sie Signalschritte stimulieren, Proteine stabilisieren und direkt an Redoxreaktionen teilnehmen [14, 15].

Bedeutung von Chrom bei Diabetes mellitus

Chromhaltige Enzyme sind nicht bekannt (Tabelle 1). Die Essentialität des Elements liegt in seiner Beteiligung am Glukosemetabolismus als Baustein des (hypothetischen) Glukosetoleranzfaktors [4], dessen genaue Struktur noch immer nicht aufgeklärt ist. Allerdings wurde kürzlich ein möglicher Mechanismus für die Verstärkung der Insulinwirkung beschrieben: Danach stimuliert Insulin die Beladung eines Oligopeptids mit vier Chromionen, Letzteres verstärkt dann umgekehrt den Insulineffekt. So war in Anwesenheit von Chrom die Tyrosin-Kinase-Aktivität des Insulinrezeptors in der Membran von Rattenadipozyten um das Achtfache erhöht [16].

Die tägliche Chromaufnahme mit der Nahrung ist nach Anderson in den USA und in den meisten Industrienationen suboptimal [17]. Bei Diabetikern war die enterale Resorption von Chrom zwar erhöht, die Fähigkeit zur Nutzung des Elements sowie die Gewebekonzentration jedoch waren vermindert und die renale Ausscheidung war erhöht. Bei Patienten mit totaler parenteraler Ernährung ohne Chromsubstitution wurden diabetesähnliche Symptome beobachtet, die durch Chromgaben reversibel waren [18]. Nach einer Chrommangeldiät zeigten Patienten mit Hyperglykämie eine starke – durch Chromzufuhr reversible – Zunahme der Glukose- und Insulinkonzentration im Plasma, während bei Kontrollpersonen keine Effekte auftraten.

Der Sicherheitsbereich für die Gabe von dreiwertigen Chromsalzen ist hoch, denn Symptome einer Intoxikation bei einer Zufuhr bis 1 mg pro Tag (Tagesdosis zur Erhaltung der Körperspeicher: 33 µg, nach WHO) wurden bislang nicht dokumentiert [17]. Seit vor mehr als 40 Jahren in Tierexperimenten gezeigt wurde, dass Chrom einer Insulinresistenz entgegenwirkt [4], fanden wegen der geringen Toxizität von Chrom zahlreiche Untersuchungen zum Nutzen einer Chromsupplementation statt. Viele Autoren berichteten von positiven Effekten auf den Glukose-, Insulin- und Lipidstoffwechsel bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern nach Chromgaben [19], andere Untersucher ermittelten bei Typ-2-Diabetikern in einer doppelblind, placebokontrollierten Studie [20] keine Unterschiede in den Glukose- und Cholesterinkonzentrationen. Negative Wirkungen durch eine orale Supplementation wurden nicht beschrieben.

Bewertung der Chromversorgung bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2

In einer eigenen großen Untersuchung an 336 gesunden Erwachsenen, 126 Typ-1- und 139 Typ-2-Diabetikern fanden sich deutlich erhöhte Chromgehalte in Vollblut und Plasma, aber erniedrigte Werte in beiden Leukozytentypen (Abbildung 1), bei Typ-1-Diabetikern war die Verteilung ähnlich [2]. Ein Rückschluss auf die Chromversorgung im Gewebe ist am besten aus dem Chrom-

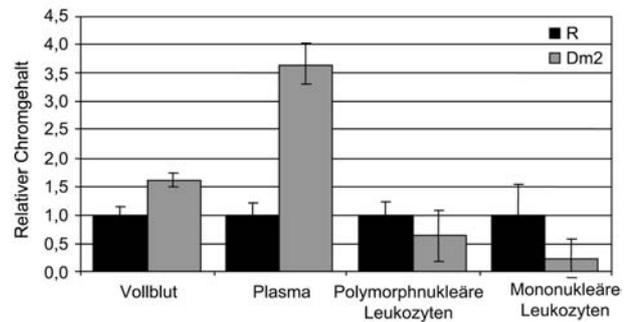


Abbildung 1 Relativer Chromgehalt in den Blutfractionen von Typ-2-Diabetikern (Dm2) im Vergleich zu einer gesunden Referenzgruppe (R=1) (P jeweils <0,05).

gehalt der Leukozyten möglich, die Chromwerte im Plasma und in Leukozyten korrelieren nicht miteinander.

Je schlechter die Stoffwechseleinstellung – bestimmt als HbA1c – war, desto höher waren die Chromkonzentrationen im Plasma (Zunahme: 11% pro % HbA1c) und desto niedriger waren die Chromwerte in mononukleären Leukozyten (Abnahme: 18% pro % HbA1c, Abbildung 2). Das bedeutet: Der bei Typ-2-Diabetikern deutlich erhöhte Chromgehalt im Plasma nimmt bei zunehmender Hyperglykämie weiter zu, während der bereits verminderte Gehalt in Leukozyten weiter abnimmt. Damit zeigt sich in Abhängigkeit von der diabetischen Stoffwechsellage eine zunehmende Umverteilung des Elements aus den Gewebezellen in den Extrazellulärraum. In der Folge kommt es – wie andere Untersuchungen bestätigen – zu einem Chrommangel im Gewebe und zu einer vermehrten renalen Chromausscheidung durch Hyperglykämie [21].

Der biochemische Mechanismus dafür könnte in der erhöhten Chrombindung an ein membranständiges Protein liegen, das durch Konformationsänderung des Insulinrezeptors die Hormonwirkung verstärkt. Danach wandert das Element zurück ins Plasma und wird renal eliminiert.

Die niedrigen Chromwerte in Leukozyten reflektieren offensichtlich ein Chromdefizit im Gewebe. Da dem Diabetes Typ 2 vielfach ein relativer Insulinmangel oder Insu-

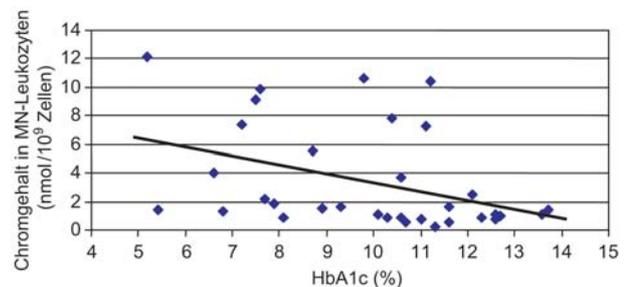


Abbildung 2 Beziehung zwischen der Stoffwechselkontrolle und dem Chromgehalt in mononukleären Leukozyten (nmol/10⁹ Zellen) bei Typ-2-Diabetikern (n=33, r=-0,45, P=0,008, y=-0,6x+9,5).

Tabelle 2 Mechanismus für die Wirkung von Chrom bei der Aktivierung von Insulin.

1.	Insulin stimuliert Einstrom von Chrom ins Gewebe, Beladung eines Peptids mit Chromionen
2.	Chromreiches Peptid verursacht Konformationsänderungen am Rezeptor, Erhöhung der Tyrosin-Kinase-Aktivität
3.	Insulinwirkung nimmt zu [Vincent, 1999]

linrezeptordefekte zugrunde liegen und inaktive Insulinrezeptoren nicht zum Einstrom von Chrom ins insulinabhängige Gewebe führen [22], scheint nach den vorliegenden Ergebnissen der Chromgehalt umverteilt zu sein: Die Werte im Plasma sind daher hoch und in Leukozyten erniedrigt, jeweils in Abhängigkeit von der Kapazität der Zellen, Glukose zu verstoffwechseln (d.h. von der Diabeteseinstellung). Nur bei ausreichender Insulinmenge und intakten Rezeptoren, aber einer ungenügenden Chromversorgung zur optimalen Hormonwirkung, wird eine Chromsupplementation den Glukosestoffwechsel positiv beeinflussen. Eine Mangelversorgung bei Diabetikern kann – neben einer verminderten Chromzufuhr – auch durch einen diabetesbedingt erhöhten Bedarf und eine erhöhte renale Ausscheidung an Chrom verursacht sein.

Bedeutung von Kupfer bei Diabetes mellitus

Kupfer ist Bestandteil zahlreicher Oxidoreduktasen (Tabelle 1). Eine besondere Bedeutung im diabetischen Stoffwechsel hat die antioxidativ wirksame, zytosolische zink-/kupferhaltige Superoxiddismutase, die den Abbau der vermehrt anfallenden Superoxidanionradikale katalysiert. Bei einem In-vitro-Versuch wurde die Aktivität der Superoxiddismutase durch ihre Glykosilierung (Bindung von Glukose an Proteine) um bis zu 40% gehemmt [23]. Coeruloplasmin fungiert als Haupttransportprotein für Kupfer im Plasma, als Akute-Phase-Protein sowie als extrazellulärer Radikalfänger von Superoxidanionen.

Mechanismen der Resorption und Exkretion regulieren den Kupfergehalt im Körper streng, woraus ein relativ kleiner und konstanter Körperpool resultiert [24]. Die Konzentrationen von Kupfer im Plasma/Serum sind von zahlreichen biologischen und pathologischen Faktoren abhängig, sie sind beispielsweise am Morgen höher als am Abend, sind beim weiblichen Geschlecht höher als beim männlichen und nehmen mit dem Alter und bei Östrogeneinnahme zu [5].

1934 Keit und Nelson beobachteten erstmals bei einem nutritiv erzeugten Kupfermangel eine gestörte Glukosetoleranz: Zwei Männer zeigten nach einer Kupfermangelernährung eine durch Kupfersupplementation reversible Glukoseintoleranz. Ein Kupferdefizit äußert sich ferner in einer verminderten Aktivität der Superoxiddismutase, der Glutathionperoxidase sowie der Katalase und führt damit zu einem erhöhten oxidativen Stress [25].

Ein hoher Kupferspiegel wird gefunden bei Stress, Schwangerschaft, Infektionen, inflammatorischen Prozessen, M. Parkinson oder Diabetes mellitus [5]. Wie Eisen, so kann auch Kupfer die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies katalysieren. Außerdem wird durch Kupferionen die Oxidation von isolierten LDL-Partikeln durch eine Radikalkettenreaktion unter Bildung von freien Sauerstoffradikalen aufrechterhalten [9]. Damit übereinstimmend zeigten schon 1982 große epidemiologische Studien einen Zusammenhang zwischen erhöhten Kupferkonzentrationen im Serum und einer beschleunigten Progression der Arteriosklerose [26]. Die Bewertung hoher Kupferspiegel als prooxidatives oder antioxidatives Potential wird aufgrund der beschriebenen Ergebnisse in der Literatur kontrovers diskutiert.

Bewertung der Kupferversorgung bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2

In einer eigenen großen Untersuchung wurden bei Typ-1-Diabetikern erhöhte Kupfergehalte in Vollblut, Plasma und mononukleären Leukozyten festgestellt, die Werte von Typ-2-Diabetikern unterschieden sich nicht von der Referenzgruppe.

In Abhängigkeit von klinischen Daten zeigten jedoch in der Gruppe der Typ-2-Diabetiker

- Patienten mit Fettstoffwechselstörungen um 25% höhere Kupfergehalte im Vollblut (Abbildung 3) und
- Patienten mit mehr als drei Manifestationsfaktoren für ein metabolisches Syndrom um 30% höhere Kupferwerte im Plasma und
- Patienten mit zunehmendem LDL-Cholesterin auch deutlich zunehmende Kupferwerte im Plasma ($r = +0,63$, $n = 20$, $P = 0,003$).

Der Kupfergehalt in Leukozyten ist nicht unabhängig, er korreliert mit den Kupferwerten im Plasma. Hohe Plasmakonzentrationen sind als Risikofaktor für die Entstehung einer Arteriosklerose bekannt [26]. Die vorliegenden

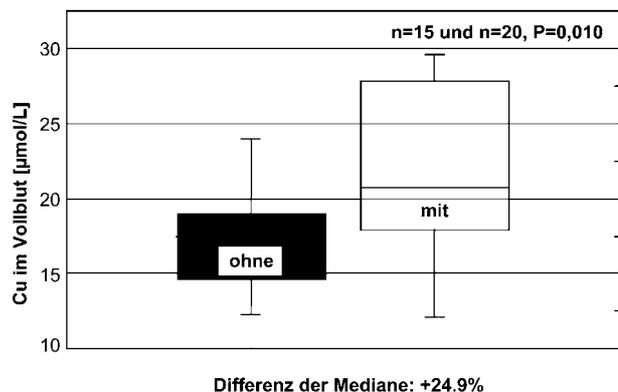


Abbildung 3 Kupfergehalt im Vollblut ($\mu\text{mol/L}$) bei Typ-2-Diabetikern, Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Hyperlipoproteinämie.

Ergebnisse lassen auf einen Zusammenhang zwischen einer Hyperlipidämie, einem metabolischen Syndrom und hohen Kupferwerten schließen. Da Patienten mit Hyperlipidämie und metabolischem Syndrom zur frühzeitigen Genese einer Makroangiopathie neigen und Studien eine Beziehung zwischen hohen Kupferplasmawerten und der Atherogenese zeigen, sind hohe Kupferkonzentrationen offensichtlich ein eigener pathogener Risikofaktor. Es ist aber nicht geklärt, ob hohe Kupferspiegel Ursache oder Folge dieser Stoffwechselstörungen sind oder ob der beim metabolischen Syndrom feststellbare subklinische Entzündungsprozess dabei eine wesentliche Rolle spielt. Außerdem reflektiert der Kupfergehalt im Plasma nicht die Kupferversorgung des Körpers, denn er unterliegt zahlreichen Einflussfaktoren (siehe oben): Es gibt für dieses Element keinen idealen Biomarker.

Bedeutung von Selen bei Diabetes mellitus

Selen nimmt als Bestandteil verschiedener Glutathionperoxydase [6] direkt an der Reduktion von Peroxyden teil und dient damit dem Schutz vor Peroxidradikalbildung und der Erhaltung der Integrität von Membranen und Strukturen. Je höher die Zufuhr an Selen, desto höher sind der Selengehalt im Plasma/Serum und – bis zum Erreichen eines Sättigungsplateaus – die Aktivität der Glutathionperoxydase in verschiedenen Geweben. Selenoprotein P, ein selenhaltiges Plasmaprotein, ist extrazellulär an Redoxreaktionen beteiligt. Auch als Ion und in niedermolekularen Verbindungen besitzt Selen ein antioxidatives Potential [14, 15]. Des Weiteren spielt das Element bei der Synthese des Schilddrüsenhormons Thyroxin, im Häm-Metabolismus und bei der Spermato-genese eine Rolle (Tabelle 1).

Die Aufnahme von Selen hängt stark von der geologischen Beschaffenheit der Böden ab. Trotz des relativ niedrigen Selengehalts der deutschen Böden kann angenommen werden, dass die tägliche Selenzufuhr durch die übliche Kost ausreichend ist [6], da in der EU das Tierfutter mit Selen angereichert wird. Vom Risiko einer Unterversorgung betroffen sind daher Vegetarier (mehr noch: Veganer) und Patienten mit einem erhöhten metabolischen Selenbedarf [27]. Das Risiko eines Mangels aufgrund renaler Verluste besteht bei Patienten mit glomerulärem Nierenschaden und Proteinurie sowie bei Patienten mit Diuretikatherapie und mit Diabetes mellitus [28].

In Finnland wurde bereits 1982 in einer großen epidemiologischen Untersuchung ein Zusammenhang zwischen niedrigen Selenspiegeln und einem hohen Todesrisiko durch koronare Herzkrankheit, kardiovaskuläre Erkrankungen und Infarkt beobachtet [26]. Patienten, die zum Schutz vor Herzinfarkt Statine einnehmen, profitieren von einer Selensupplementation, da das Medikament den Selenstoffwechsel und dadurch wichtige Enzymsysteme beeinflussen kann, die Muskelzellen regenerieren. Selen schützt somit vor den lebensgefähr-

lichen Nebenwirkungen (Rhabdomyelose) einer Statintherapie [29]. Typ-1- und Typ-2-Diabetiker mit Folgeerkrankungen zeigten nach einer Selensupplementation eine verminderte Fettsäureoxidation, eine verminderte Albuminurie und verbesserte Symptome der Neuropathie [30]. Bei hohen Selengaben wurde eine vermehrte Expression des Interleukin-2-Rezeptors und eine erhöhte Proliferation an T-Lymphozyten beobachtet und dadurch eine erhöhte T-Lymphozyten-vermittelte Immunantwort [31]. Diese Ergebnisse bestätigen die immunstimulierende Wirkung des Elements.

Bewertung der Selenversorgung bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2

Eine große eigene Untersuchung zeigte nur geringfügige Unterschiede in den Selenkonzentrationen in Vollblut, Plasma/Serum und Erythrozyten zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetikern und gesunden Kontrollpersonen – der Elementgehalt in Leukozyten lag unterhalb der Nachweisgrenze. Ein Rückschluss auf die Selenversorgung im Gewebe ist jedoch bei diesem Element auch aus den Plasmakonzentrationen möglich, weil diese die Zufuhr an Selen widerspiegeln [6].

Bei Typ-2-Diabetikern mit Gefäßerkrankungen (Mikro- und Makroangiopathie) oder Bluthochdruck wurden drastisch verminderte Selenwerte in Plasma/Serum und Vollblut ermittelt. Da Beziehungen zwischen niedrigen Plasmaselenspiegeln und einem hohen Todesrisiko durch Infarkt sowie einer hohen Peroxidation von Lipiden beschrieben wurden, ist der protektive Schutz gegen freie Radikale bei Diabetikern mit Makroangiopathie möglicherweise vermindert, zumal der oxidative Stress im diabetischen Stoffwechsel erhöht ist. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die Gefäßschäden bei Typ-2-Diabetes durch einen verminderten Selenstatus verstärkt werden und in der Folge das Risiko für einen Herzinfarkt oder Schlaganfall ansteigt.

Des Weiteren wurden deutlich verminderte Selengehalte im Vollblut von Typ-1-Diabetikern (–11%, Abbildung 4) und Typ-2-Diabetikern (–10%) mit Nierenerkrankungen (Nephropathie) beobachtet. Je weiter fortgeschritten die Erkrankung war, desto geringer waren die Selenwerte. Die Gefahr, einen Selenmangel zu entwickeln, besteht daher bei beiden Diabetikergruppen. Als Ursachen dafür sind ein renaler Verlust an Selen, eine verminderte Zufuhr und ein erhöhter Bedarf denkbar (Tabelle 3).

Wie die vorliegenden Ergebnisse dokumentieren, sollten Diabetiker in besonderem Maße auf eine ausreichende Selenversorgung achten. Das Element schützt unter anderem vor einem Ungleichgewicht im antioxidativen Schutzsystem. Da im Stoffwechsel von Diabetikern vermehrt freie Sauerstoffradikale anfallen, könnte eine Selensupplementation speziell bei Patienten mit Diabetes mellitus zur Prävention vieler diabetesbedingter Folgeerkrankungen beitragen.

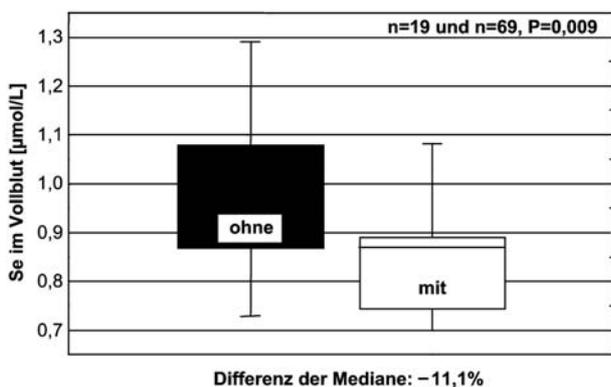


Abbildung 4 Selengehalt im Vollblut ($\mu\text{mol/L}$) bei Typ-2-Diabetikern, Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Nephropathie.

Bedeutung von Zink bei Diabetes mellitus

In mehr als 200 Enzymen ist Zink am Kohlenhydrat-, Protein-, Lipid- und Nukleinsäurestoffwechsel beteiligt (Tabelle 1). Zink wirkt mit bei der Wundheilung, zum einen durch die Aktivierung des Thymushormons Thymulin und der damit verbundenen Lymphozytenproliferation, zum anderen durch seine Funktionen bei der DNA-, Protein- und Kollagensynthese, die für das Zellwachstum unerlässlich sind [32]. Eine Schlüsselrolle spielt Zink bei der Synthese, der Lagerung und der Speicherung von Insulin in den Inselzellen (als Zink-Insulin-Oligomer) sowie bei der Aktivierung und Inaktivierung von Insulin [33]. Bei Diabetes mellitus ist die Hyperglykämie eine häufige Ursache für eine Hyperzinkurie, die im Verlauf der Erkrankung zu einem verminderten Zinkbestand des Körpers führen kann.

Der Zinkgehalt der Nahrung ist in Deutschland im Mittel bedarfsdeckend [34]. Ein Defizit an Zink kann entstehen durch eine verminderte Zufuhr, eine reduzierte Verfügbarkeit, durch Zinkverluste, z.B. über den Urin, und durch einen erhöhten Bedarf infolge von Grunderkrankungen, die die Zinkhomöostase stören [7]. Einfluss auf die Konzentrationen im Plasma haben Alter, Tagesrhythmik, Ernährung, Proteinstatus, Hormone, Stress, Akute-Phase-Reaktionen bei Infektionen sowie die Regelmechanismen der Absorption und Exkretion.

Tabelle 3 Ursachen für einen Selenmangel bei Diabetes mellitus.

1.	Renaler Verlust an albumingebundenem Selen bei Patienten mit Nephropathie
2.	Verminderte Aufnahme an Selen durch diätetisch eingeschränkte Proteinaufnahme
3.	Allgemein reduzierter Selenstatus mit zunehmendem Alter
4.	Erhöhter Selenbedarf durch erhöhten oxidativen Stress und erhöhte Glukoseverwertung

Bereits 1966 wurde an Ratten gezeigt, dass die Fähigkeit der Bauchspeicheldrüse, nach Glukosegaben Insulin zu sezernieren, durch einen ernährungsbedingten Zinkmangel vermindert ist [35]. In einer Untersuchung an 3575 Probanden zeigten Personen mit geringer Zinkzufuhr eine höhere Prävalenz für koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypertonie und Hypertriglyzeridämie [36].

Bei Kaninchen mit Arteriosklerose führte eine hohe Zinkzufuhr zu verminderten Konzentrationen an Cholesterin, LDL- und VLDL-Cholesterin und Triglyzeriden im Serum sowie zu Verbesserungen von atherosklerotischen Veränderungen in histologischen Untersuchungen [37]. In zahlreichen klinischen Studien wurden Zinksupplementationen bei Diabetikern durchgeführt, beispielsweise bei Patienten mit Wundheilungsstörungen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind widersprüchlich [29].

Bewertung der Zinkversorgung bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2

In einer großen eigenen Untersuchung fanden sich bei Typ-1-Diabetikern erhöhte Zinkkonzentrationen im Plasma und verminderte Werte in polymorph- und mononukleären Leukozyten (+12% und -38% bzw. -31%) (Abbildung 5) – bei Typ-2-Diabetikern dagegen wurden in allen Fraktionen erhöhte Zinkgehalte beobachtet. Die Zinkwerte in mononukleären Leukozyten waren bei Typ-1-Diabetikern mit Nephropathie sowie bei Patienten mit Neuropathie oder Mikroangiopathie sogar noch weiter vermindert (-30%, $P=0,046$ bzw. -30%, $P=0,019$).

Der Zinkbestand des kernhaltigen Leukozyten reflektiert die Zinkversorgung in Gewebe und Organen besser als die Plasmakonzentration, die Werte in beiden Blutfraktionen korrelieren nicht miteinander. Nach den vorliegenden Daten deutet sich auf dieser Basis bei Typ-1-Diabetikern – nicht aber bei Typ-2-Diabetikern – ein Zinkmangel an, der bei Patienten mit Nephropathie, möglicherweise durch einen renalen Zinkverlust, noch

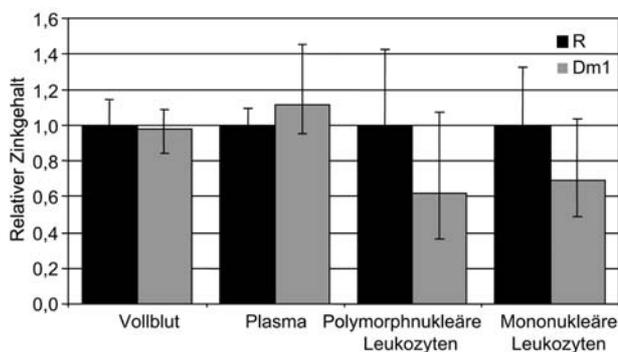


Abbildung 5 Relativer Zinkgehalt in den Blutfraktionen von Typ-1-Diabetikern (Dm1) im Vergleich zu einer gesunden Referenzgruppe (R = 1) (P jeweils $<0,05$).

weiter ausgeprägt ist. Eine unterschiedliche Zinkaufnahme in Zellen durch unterschiedliche Insulinkonzentrationen könnte eine Ursache für die Differenz zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetikern sein. Eine altersbedingte Abnahme der Zinkwerte in Leukozyten bei der Referenzgruppe bestätigt den vielfach postulierten Zinkmangel bei älteren Menschen, der sich in einer verminderten katalytischen, antioxidativen und membranstabilisierenden Kapazität ausdrücken kann. Ein weiterer Aspekt ist der verminderte Zinkgehalt in den Zellen des Immunsystems, der möglicherweise mit einer Beeinträchtigung der Immunfunktion verbunden ist. So ist es auch erklärbar, dass sich die oftmals verminderte Immunabwehr im höheren Alter durch eine Supplementation mit Zink günstig beeinflussen lässt.

Literatur

- Schmitt Y. Copper and zinc determination in plasma and corpuscular components of peripheral blood of patients with preterminal and terminal renal failure. *J Trace Elements Med Biol* 1997;11:210–4.
- Rückgauer M. Methode zur Bestimmung der Spurenelementversorgung. Untersuchung bei Patienten mit Diabetes mellitus. Stuttgart: Ibidem-Verlag 2000:1–198.
- Kruse-Jarres JD. Pathobiochemistry of zinc metabolism and diagnostic principles in zinc deficiency. *J Lab Med* 1999;23:141–55.
- Mertz W, Schwarz K. Relationship of glucose tolerance factor to impaired glucose tolerance in rat diets. *Am J Physiol* 1959;196:614–8.
- Schumann K, Classen HG, Dieter HH, König J, Multhaup G, Rückgauer M, et al. Hohenheim consensus workshop: copper. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:469–83.
- Biesalski HK, Berger MM, Brätter P, Brigelius-Flohe R, Fürst P, Köhrle J, et al. Kenntnisstand Selen – Ergebnisse des Hohenheimer Konsensusmeetings am 2./3.12.1995. *Akt Ernähr Med* 1997;22:4–31.
- Schmidt K, Bayer W. Zink in der Medizin – aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand. *VitaMinSpur* 1996;4: 159–85.
- Rückgauer M. Spurenelemente. In: Thomas L, ed. *Labor und Diagnose*. 6. Auflage. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft 2005:480–504.
- Leonhardt W, Hanefeld M, Lattke P, Iaröß W. Vitamin E-Mangel und Oxidierbarkeit der Low-Density-Lipoproteine bei Typ-I- und Typ-II-Diabetes: Einfluss der Qualität der Stoffwechselkontrolle. *Diabetes und Stoffwechsel* 1997;6: 24–8.
- Wolff SP. Diabetes mellitus and free radicals. *Br Med Bul* 1990;49:642–52.
- Rösen P. Oxidativer Stress im Diabetes mellitus: Ursachen und Folgen für die Vasomotion und die zelluläre Hämostase. *Diabetes und Stoffwechsel* 1997;6:31.
- Gossiau A, Rensing L. Oxidative stress, age-dependent cell damage and antioxidative mechanisms. *Z Gerontol Geriatr* 2002;35:139–50.
- Memisogullari R, Bakan E. Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2004;18:193–7.
- Jacob C, Maret W, Vallee BL. Selenium redox biochemistry of zinc-sulfur coordination sites in proteins and enzymes. *Biochemistry* 1999;96:1910–4.
- Klotz LO, Kröncke KD, Buchczyk DP, Sies H. Role of copper, zinc, selenium and tellurium in the cellular defense against oxidative and nitrosative stress. *J Nutr* 2003;133: 1448–51.
- Vincent JB. Mechanisms of chromium action: low-molecular-weight chromium-binding substance. *J Am Coll Nutr* 1999;18:6–12.
- Anderson RA. Nutritional factors influencing the glucose/insulin system: Chromium. *J Am Coll Nutr* 1997;16: 404–10.
- Jeejeeboy KN, Chu RC, Marliss EB, Greenberg GR, Bruce-Robertson A. Chromium deficiency, glucose intolerance, and neuropathy reversed by chromium supplementation in a patient receiving long-term total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1997;30:531–8.
- Abraham AS, Brooks BA, Elath U. The effects of chromium supplementation on serum glucose and lipids in patients with and without non-insulin-dependent diabetes. *Metabolism* 1992;41:768–71.
- Lee NA, Reasner CA. Beneficial effect of chromium supplementation on serum triglyceride levels in NIDDM. *Diabetes Care* 1994;17:1449–52.
- Feng WW, Ding QQ, Chai Z. Use of the enriched stable isotope Cr-50 as a tracer to study the metabolism of chromium (III) in normal and diabetic rats. *Biol Trace Elem Res* 1998;63:129–38.
- Davis MC, Vincent JB. Chromium oligopeptide activates insulin receptor tyrosine kinase activity. *Biochemistry* 1997;36:4382–5.
- Oda A, Bannai C, Yamaoka T, Katori T, Matsushima T, Yamashita K. Inactivation of Cu, Zn-superoxide dismutase by *in vitro* glycosylation and in erythrocytes of diabetic patients. *Horm Metab Res* 1994;26:1–4.
- Turnlund JR, Keen CL, Smith RG. Copper status and urinary and salivary copper in young men at three levels of dietary copper. *Am J Clin Nutr* 1990;51:658–64.
- Klevay LM. Lack of a recommended dietary allowance for copper may be hazardous to your health. *J Am Coll Nutr* 1998;17:322–6.
- Salonen JT, Alfthan G, Huttunen JK, Pikkariainen J, Puska P. Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study. *Lancet* 1982;2:175–9.
- Gramm HJ, Kopf A, Brätter P. The necessity of selenium substitution in total parenteral nutrition and artificial alimentation. *J Trace Elements Med Biol* 1995;9:1–12.
- Oster O. Selen – ein essentielles Spurenelement. *Medwelt* 1996;47:12–22.
- Moosmann B, Behl C. Selenoprotein synthesis and side-effects of statins. *Lancet* 2004;363:892–4.
- Kähler W, Kuklinski B, Rühlmann C, Plötz C. Diabetes mellitus – eine mit freien Radikalen assoziierte Erkrankung. *Innere Medizin* 1993;48:223–32.
- Roy M, Kiremidjian-Schumacher L, Wishe HI, Cohen MW, Stotzky G. Supplementation with selenium and human immune cell functions. 1. Effect on lymphocyte proliferation and interleukin. 2. Receptor expression. *Biol Trace Elem Res* 1994;41:103–14.
- Kruse-Jarres JD. Bedeutung des Zink für die Wundheilung. *Landarztpraxis* 1997;1:256–60.
- Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr* 1998;17:109–15.

34. Anke M, Gleis M, Müller M, Seifert M, Anke S, Röhrig B, et al. Die nutritive Bedeutung des Zinks. *VitaMinSpur* 1996;3:125–35.
35. Quarterman J, Mills C, Humphries W. The reduced secretion and sensitivity of insulin in Zn deficient rat. *BBRC* 1966;25:354–8.
36. Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS, Bajaj S, Gaoli Z, Shoumin Z. Current zinc intake and risk of diabetes and coronary heart disease and factors associated with insulin resistance in rural and urban populations of North India. *J Am Coll Nutr* 1998;17:564–70.
37. Vijaya J, Subramanyam G, Peramma D. Role of zinc as an antiatherogenic in experimental rabbits. *Trace Elem Electrolytes* 1996;13:102–6.