Die Rolle der Spurenelemente im Healthy Aging

Uwe Gröber, Klaus Kisters*

Uwe Gröber

Klaus Kisters

Altern ist ein progressiver, biologischer und zeitabhängiger Prozess, der sich im Spannungsfeld der Erbanlagen, multipler Umwelteinflüsse und Lebensstilfaktoren (z.B. Ernährung) entwickelt. In der Vorbeugung und Therapie ernährungsbedingter Krankheiten besitzen Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente ein beachtliches präventivmedizinisches und therapeutisches Potenzial. Eine Beeinträchtigung des Mikronährstoffstatus kann zu schweren metabolischen Störungen führen, da im Organismus kaum ein physiologischer Prozess ohne die Beteiligung eines dieser Biokatalysatoren abläuft (1). In der folgenden Arbeit soll ein Fokus auf die Mineralstoffe Magnesium, Selen, Zink, Kupfer und Mangan sowie ihre Bedeutung in der Anti-Aging-Medizin gelegt werden. Die Arbeit erhebt aber keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Magnesium: der Schrittmacher unseres Stoffwechsels

In beinahe allen Fachgebieten der Medizin ist das Interesse an Magnesium in den letzten Jahren gestiegen. Magnesium ist essenzieller Kofaktor von über 300 enzymatischen Reaktionen des Intermediärstoffwechsels und an allen ATP-(Adenosin-Triphosphat-)abhängigen Prozessen beteiligt. Es ist Bestandteil energiereicher Phosphatverbindungen und fungiert in den Körperflüssigkeiten als Elektrolyt. Das Erdalkalimetall ist damit für nahezu alle Stoffwechselbereiche von grosser Bedeutung *(Tabelle 1)*.

Über die Interaktion mit Phospholipiden wirkt es membranstabilisierend und reguliert als Kofaktor der Na^+/K^+-ATPase die Erregungsleitung in Nerven- und Muskelzellen. Ein Magnesiummangel erhöht die Durchlässigkeit von Kalium durch K^+-Kanäle, was wiederum Auswirkungen auf das Herzmuskelaktionspotenzial hat. Seine antagonistische Wirkung gegenüber Kalzium (→ NMDA-Rezeptor-Antagonist) schützt die Myokardzelle bei ischämischen Perfusionsstörungen vor einer Kalziumüberladung. Aufgrund dieser Eigenschaften ökonomisiert Magnesium die kardiale Bioenergetik, wirkt antiarrhythmisch und Blutdruck regulierend.

Aufgrund seiner vielfältigen Stoffwechselfunktionen ist es nicht verwunderlich, dass eine unzureichende Magnesiumversorgung zu einer Vielzahl von biochemischen Störungen und klinischen Mangelsymptomen führt (*Tabelle 1* und *2*, siehe Empfehlung *Kasten*). Jede Modifikation des endogenen Magnesiumstatus hat Veränderungen der Endothelfunktion sowie des kardiovaskulären, neuromuskulären und endokrinologischen Systems zur Folge.

Magnesium und Alterungsprozesse

Eine Verkürzung der Telomere, mitochondriale Dysfunktion, oxidativer Stress sowie Entzündungsprozesse und Insulinresistenz spielen bei der Seneszenz und einer Vielzahl von altersbedingten Erkrankungen, wie Diabetes mellitus Typ 2 und Morbus Alzheimer, eine zentrale Rolle (4–6). Telomere bilden die Enden unserer Chromosomen. Sie sind essenziell für die Stabilität der Chromosomen und damit wesentliche Strukturelemente unseres Erbgutes (DNA). Mit jeder Zellteilung werden die Telomere verkürzt. Unterschreitet die Telomerlänge ein kritisches Minimum, kann sich die Zelle nicht mehr weiter teilen. Oft tritt dann der programmierte Zelltod oder ein permanenter Wachstumsstopp ein. Je grösser also die Zahl der durchlebten Zellteilungen ist, desto kürzer sind die Telomere, respektive je kürzer die Telomere, desto älter ist die Zelle. Telomere fungieren also im Zellinneren sozusagen als eingebaute «Lebenszeituhr», die jede Zellerneuerung mitzählt.

Die Telomerase ist Magnesium-abhängig. Magnesium stabilisiert die DNA, fördert die DNA-Replikation und reduziert die Lipidperoxidation (8, 9). Eine Magnesiuminsuffizienz (Serum: ≤ 0,8 mmol/l) tritt in den modernen Industrienationen häufig

*Prof. Dr. med. Klaus Kisters, Akademie für Mikronährstoffmedizin, Essen

auf und kann trotz normaler Ernährung nicht immer komplett ausgeglichen werden (2, 4). Als primären Effekt eines Magnesiummangels beobachtet man eine Reduktion von Enzymaktivitäten mit Schrittmacheraufgaben in den Stoffwechselwegen der mitochondrialen Energieproduktion *(Abbildung 1)*. Die beeinträchtigte Energieproduktion wirkt sich auf die Membranfunktion, die intrazelluläre Kalziumrelokation, Elektrolytgradienten, die Bildung von sekundären Botenstoffen und auf Syntheseaufgaben der Zelle aus. In Untersuchungen an Hepatozyten der Ratte konnte bei einem Magnesiummangel eine partielle Entkopplung der mitochondrialen Atmungskette und oxidativer Phosphorylierung nachgewiesen werden (2). Daraus resultieren Konsequenzen für die Funktion aller Organe und das Ausmass der Reaktion des menschlichen Körpers auf äusseren und inneren Stress. Als Folge einer reduzierten Replikation und Stabilität der DNA sowie einer mitochondrialen Dysfunktion scheint eine unzureichende Versorgung mit Magnesium den Prozess der zellulären Seneszenz zu beschleunigen (7, 8). Ein guter Magnesiumstatus (Serum: 0,8–1,2 mmol/l) geht nach aktuellen Studien mit einem deutlich reduzierten Risiko für die Entwicklung altersassoziierter Erkrankungen einher (2, 10, 11).

Selen: Der Zellschutzfaktor

Das Spurenelement Selen wurde 1817 vom schwedischen Chemiker Berzelius entdeckt und führte lange Zeit ein Schattendasein als giftiges Element. Erst in den 1950er Jahren erkannte man, dass Selen auch für den Menschen lebensnotwendig ist. In der chinesischen Provinz Keshan, einem Gebiet mit extremem Selenmangel, traten schwere Herzmuskelerkrankungen auf, denen jährlich Tausende zum Opfer fielen. Erst durch die Anreicherung der Nahrungsmittel mit Selen konnte man diese als Keshan-Erkrankung bezeichnete Selenmangelkrankheit eindämmen. Heute steht Selen wie kein anderes Spurenelement im Fokus der Wissenschaft, insbesondere in der Anti-Aging-Medizin und Krebsforschung (23, 27, 28).

Selen ist ein lebenswichtiges Spurenelement mit einer Vielzahl von Aufgaben im Immunsystem, im Hormonsystem und in der Zellregulation. Es kommt dementsprechend in allen Körperzellen und -flüssigkeiten vor. Die höchsten Konzentrationen finden sich in der Schilddrüse, den Nieren, der Leber, der Milz, dem Herz und der Prostata. Selen ist in Form des Selenocysteins als 21. proteinogene Aminosäure über das Stopp-Codon UGA direkt in unserem genetischen Code verankert. Alle anderen Mineralstoffe sind nur über die Raumstruktur der Proteine determiniert.

Selen ist funktionsbestimmender Bestandteil vieler Enzyme. In unserem Körper wird die Anzahl der Selen-abhängigen Enzyme, auch Selenoproteine genannt, derzeit auf 30 bis 50 geschätzt (20, 21).

Zu den Selenoproteinen zählen die:

- L-Thyroxin-Dejodasen (D1-D3): Homöostase der Schilddrüsenhormone;
- Glutathionperoxidasen (GSH-Px): Entgiftung von Lipidperoxiden und H_2O_2, Hemmung von oxidativem Stress und Entzündungsprozessen (→ NfkappaB);
- Thioredoxin-Reduktasen (Trx-R): Regulation des Redoxstatus via Transkriptionsfaktoren (z.B. NfkappaB), Zellwachstum/-differenzierung, DNA-Synthese, Hemmung von oxidativem Stress und Entzündungsprozessen, Regeneration von L-Glutathion, Coenzym Q10 und Vitamin C.

Die *Dejodasen* sind vor allem für eine reibungslose Stoffwechselarbeit der Schilddrüse erforderlich. Nur mithilfe der Selen-abhängigen Dejodasen kann die Schilddrüse das aktive Schilddrüsenhormon Trijodthyronin (T3) aus dem inaktiven L-Thyroxin (T4) bilden. Der Zerstörung des Schilddrüsengewebes durch Entzündungsprozesse wirkt Selen entgegen.

Die *Glutathion-Peroxidasen* machen mithilfe von Selen giftige Peroxide unschädlich und verhindern, dass unsere Zellen (z.B. Blut-, Immunzellen), die Erbsubstanz

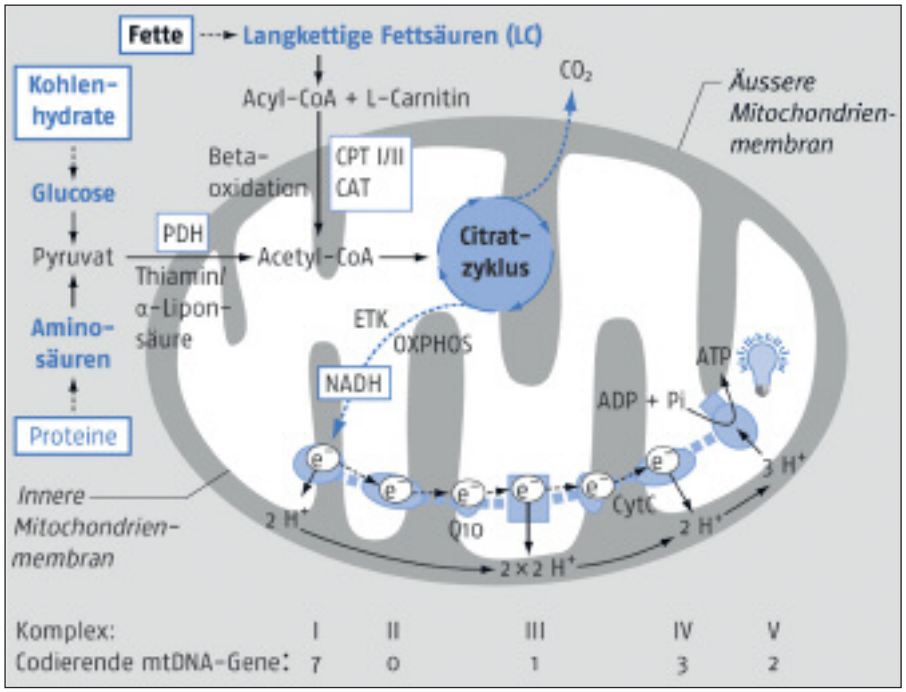

Abbildung 1: Mitochondriale Umwandlung von Nahrungsenergie in Zellenenergie. Die ATP-Synthase (Komplex V) ist abhängig von Magnesium (aus: Gröber U. MedPharm Scientific Publishers, Stuttgart, 2009 [1]).

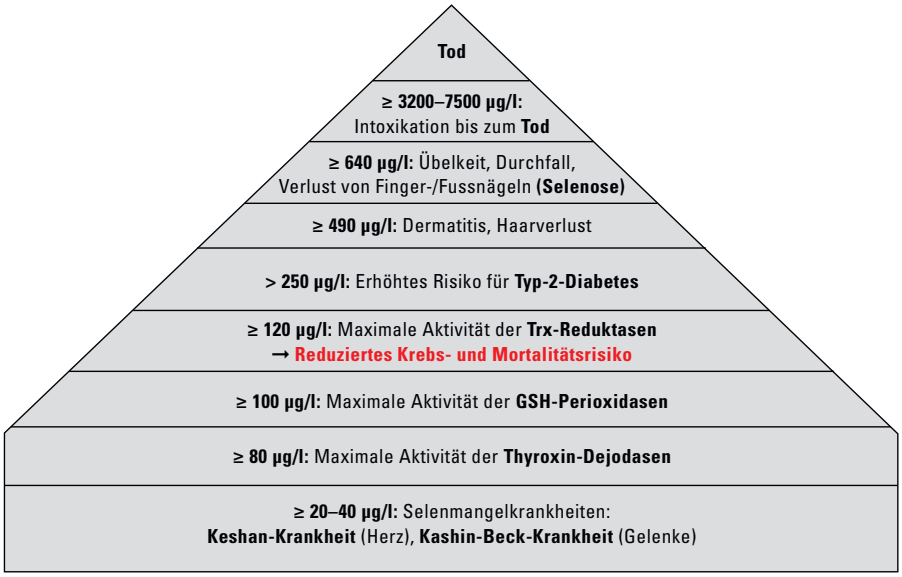

Abbildung 2: Enzymaktivität in Abhängigkeit des Selenserumspiegels (Quelle: Uwe Gröber)

Tabelle 1: Magnesium: Wichtige Aufgaben und Funktionen im Überblick (2, 3)

- **Mitochondrialer Energiestoffwechsel (Komplex V: ADP → ATP):** Stabilisierung der inneren Mitochondrienmembran, oxidative Phosphorylierung, Abbau und energetische Verwertung von energieliefernden Makronährstoffen (Kohlenhydrate, Lipide, Proteine) im Intermediärstoffwechsel (z.B. Glykolyse, Atmungskettenphosphorylierung, Protein- und Nukleinsäuresynthese).
- **Herz-Kreislauf-System:** Ökonomisierung der kardialen Pumpfunktion, Stressabschirmung, Vasodilatation koronarer und peripherer Gefässe (→ Endothelfunktion), Verringerung der Thrombozytenaggregation.
- **Physiologischer Kalziumantagonist:** Kontrolle des Kalziumeinstroms an der Zellmembran (Ablauf von Kontraktionen, Regulation des Gefässmuskeltonus).
- **Neuromuskuläre Erregungsleitung:** Hemmung der kalziumabhängigen ACh-Freisetzung an der motorischen Endplatte), Aufrechterhaltung und Stabilisierung der Membranphysiologie, Muskelkontraktion.
- **Hormon- und Neurotransmitterhaushalt:** Regulation der zellulären Signalübertragung (Second Messenger) von Hormonen und Neurotransmittern über die Adenylatcyclase (G-Protein benötigt Magnesium und GTP), Freisetzung von Hormonen (z.B. Insulin: Interaktion mit dem Tyrosinkinase-Rezeptor, Signalweiterleitung auf Postrezeptorebene) und Neurotransmittern (z.B. Dopamin, Glutamat)
- **NMDA-Rezeptor-Antagonist:** Exzitatorische Aminosäuren (z.B. Glutamat) wirken über NMDA-Rezeptor (Magnesium blockiert den NMDA-Rezeptor-Kanal im ungeöffneten Zustand).
- **Knochenstoffwechsel:** Beteiligung an der Knochenmineralisation und am Aufbau der Knochenmatrix (etwa 55% des Gesamtkörperbestandes an Magnesium befindet sich im Knochen), Aktivierung von Vitamin D_3 in der Niere (1α-Hydroxylase).
- **Mineral- und Vitaminstoffwechsel:** Regulation der zellulären Kalzium- und Kaliumverwertung (z.B. Herzmuskelzellen), Aktivierung von Thiamin zum stoffwechselaktiven Thiamin-Diphosphat (TDP), Hydroxylierung von 25-OH-Vitamin D_3 zu 1,25(OH)2Vitamin D_3.

(DNA) oder die Gefässe durch aggressive freie Radikale geschädigt werden. Über die Entgiftung von freien Radikalen wirkt Selen auch der Entstehung und Ausbreitung von Entzündungsprozessen entgegen.

Als funktionsbestimmender Bestandteil der *Thioredoxin-Reduktasen* fungiert Selen sozusagen als Gesundheitspolizei, die das Zellwachstum reguliert. Damit hat das Spurenelement grossen Einfluss auf das Krebsrisiko und Alterungsprozesse. Wenn eine Zelle beginnt, die Kontrolle über ihr eigenes Wachstum zu verlieren, und den Weg hin zu einer malignen Krebszelle beschreitet, kann Selen über die Thioredoxin-Reduktasen rettend eingreifen. Hierbei kann Selen Gene anschalten, die das Zellwachstum unter Kontrolle brin-

Tabelle 2: Wichtige magnesium-abhängige Enzyme und Proteine (Auswahl)

- Mitochondriale ATP-Synthase (Kplx V: ADP → ATP)
- Telomerase
- Na^+/K^+-ATPase, $Ca2^+$-ATPase, H^+-ATPase
- K^+-Kanäle
- Adenylatcyclase
- $Mg2^+$-abhängige Nukleinsäurepolymerase
- Pyruvat-Dehydrogenase (PDH)
- Propionyl-CoA-Carboxylase
- Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase
- Hexokinase und andere glykolytische Enzyme
- Ornithin-Carbamoyltransferase
- Membranproteine

Kasten: Empfehlung zum Bedarf an Magnesium

Generell sollte dem Magnesium in der medizinischen und pharmazeutischen Praxis eine grössere Bedeutung geschenkt werden. Der tägliche Bedarf eines Erwachsenen liegt bei 350 bis 400 mg Magnesium. Für eine adäquate Versorgung sollte man auf Magnesium-reiche Mineralwässer (z.B. 100 mg Magnesium pro Liter) achten. Auch die regelmässige Supplementierung von Magnesium (z.B. 4–6 mg Magnesium pro kg Körpergewicht) in gut bioverfügbarer Form kann empfohlen werden (12). Vergleicht man die Ergebnisse von Studien zur Bioverfügbarkeit der verschiedenen Magnesiumverbindungen, zeigt sich, dass anorganische Magnesiumsalze (z.B. Mg-Oxid, -Carbonat, -Sulfat; Ausnahme: Magnesiumchlorid) eine deutlich geringere intestinale Bioverfügbarkeit aufweisen als organische Magnesiumsalze (z.B. Mg-Aspartat, -Citrat, -Gluconat, -Orotat) (13–19).

gen, oder es kann die sogenannte Apoptose in Tumorzellen spezifisch einleiten. Selen stärkt das Immunsystem auf breiter Ebene und fördert dabei die Bildung von Antikörpern, natürlichen Killerzellen und Abwehrlymphozyten. Neben der Entgiftung von freien Radikalen spielt Selen auch bei der Entgiftung von Schadstoffen (z.B. Quecksilber) eine bedeutende Rolle (22–25).

Selenmangel ist häufig

In verschiedenen Untersuchungen an Europäern lag der mittlere Selenserumspiegel bei 40 bis 80 µg/l (~ Vollblut: 60–100 µg/l). In Deutschland werden Durchschnittswerte von 63 bis 86 µg/l im Serum (~ Vollblut: 83–106 µg/l) gemessen (26). Setzt man den Selenspiegel im Serum in Korrelation mit der Aktivität der Selen-abhängigen Enzyme, ist ein Grossteil der europäischen Bevölkerung mit Selen unterversorgt *(Abbildung 2)*. Zur Vorbeugung von altersassoziierten Erkrankungen (z.B. Krebs) sollte der Selenspiegel im Vollblut bei 130 bis 155 µg/l liegen. Dazu ist eine tägliche Supplementierung von 1,5 bis 2,0 µg Selen pro kg Körpergewicht (als nicht akkumulierendes, anorganisches Natriumselenit) notwendig (24).

Mangan, Kupfer und Zink

Zink übernimmt als Kofaktor von über 300 enzymatischen Reaktionen des Kohlenhydrat-, Eiweiss-, Fett- und Nukleinsäurestoffwechsels eine zentrale Funktion in unserem Organismus. Zink stabilisiert die Insulinstruktur und schützt vor seiner oxidativen Schädigung. Zinkmangel führt zur verminderten Insulinrezeptorsynthese, zur Verminderung von Glukosetoleranz und Insulinsensitivität. Als Kofaktor der zytosolischen Superoxid-Dismutase (cSOD) spielt Zink zusammen mit Kupfer eine grosse Rolle bei der Aufrechterhaltung der zellulären Radikalhomöostase. Die in den Mitochondrien vorliegende Mangan-abhängige Superoxid-Dismutase (mSOD) bildet einen wichtigen Schutz der zellulären Energiekraftwerke vor oxidativen Schäden. Ein diätetischer Mangel an Kupfer und Mangan ist relativ selten. Eine Supplementierung sollte nur nach labordiagnostisch nachgewiesenem Mangel erfolgen (11). Das Gleiche betrifft das Spurenelement Zink.

Ein diätetischer Zinkmangel ist mit dem erhöhten Risiko für altersbedingte Erkrankungen (z.B. Typ-2-Diabetes) assoziiert. In einer Untersuchung von 3575 Personen im Alter von 25 bis 64 Jahren fand sich eine signifikant erhöhte Diabetes- und Glukose-Intoleranz-Prävalenz bei geringer Aufnahme von Zink und einem im Vergleich zu Nichtdiabetikern verringerten Serum-Zink-Spiegel. Personen mit einer Aufnahme von > 15 mg Zink/Tag hatten im Vergleich zu Personen mit einer Aufnahme von < 7 mg oder 7 bis 15 mg Zink/Tag signifikant weniger häufig einen manifesten Diabetes beziehungsweise eine Glukoseintoleranz (29). Zusätzlich gibt es Hinweise auf eine Begünstigung der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus und subnormalen Serum-Zink-Konzentrationen. Eine Metaanalyse von 14 Studien mit 3978 Patienten ergab eine statistisch gesicherte Verminderung der Nüchternglukosewerte und leichte Senkung der HbA_{1c}-Werte (-0,64 ± 9,36%) (30).

Korrespondenzadresse:
Apotheker Uwe Gröber
Akademie & Zentrum
für Mikronährstoffmedizin
Zweigertstrasse 55
D-45130 Essen
E-Mail: uwegroeber@gmx.net
Internet: www.mikronaehrstoff.de

Interessenskonflikte: Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

Literatur:

1. Gröber U.: Micronutrients. Metabolic Tuning – Prevention – Therapy. MedPharm Scientific Publishers, Stuttgart, 2009.
2. Kisters K, Gröber U.: Magnesium in Health and Disease. Plant & Soil, 2013; 368 (1-2): 155–165.
3. Kisters K, Tepel M, Spieker C, et al.: Decreased cellular Mg++ concentrations in a subgroup of hypertensives. Membrane model for the pathogenesis of primary hypertension. Am J Hypertens, 1998; 11: 1390–1393.
4. Nielsen FH.: Magnesium, inflammation and obesity in chronic disease. Nutr Rev, 2010; 68(6): 333–340.
5. Epel ES, Lin J, Wilhelm FH, et al.: Cell aging in relation to stress arousal and cardiovascular disease risk factors. Psychoneuroendocrinology, 2006; 31(3):277–287.
6. Sahin E, Colla S, Liesa M, et al.: Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise. Nature, 2011; 470(7334): 359–365.
7. Killilea DW, Maier JA.: A connection between magnesium deficiency and aging: new insights from cellular studies. Magnes Res, 2008; 21(2): 77–82.
8. Lue NF.: Sequence-specific and conformation-dependent binding of yeast telomerase RNA to single-stranded telomeric DNA. Nucleic Acids Res. 1999; 27(12): 2560–2567.
9. Hartwig A.: Role of magnesium in genomic stability. Mutat Res, 2001; 475(1-2): 113–121.
10. Barbagallo M, Belvedere M, Di Bella G, et al.: Altered ionized magnesium levels in mild-to-moderate Alzheimer's disease. Magnes Res, 2011; 24: S115–S121.
11. Gröber U, Kisters K, Schmidt J.: Micronutrients in diabetology: complementary medicine update 2014. Med Monatschr Pharm, 2014; 37(8): 284–292.
12. Gröber U, Kisters K.: Magnesium: Das Mineral

des Lebens. 2. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2015.
13. Benech H, Grognet JM.: Recent data on the evaluation of magnesium bioavailability in humans. Magnes Res, 1995; 8: 277–284.
14. Firoz M, Graber M.: Bioavailability of US commercial magnesium preparations. Magnes Res, 2001; 14(4): 257–262.
15. Kuhn I, Jost V, Wieckhorst G, Theiss U, Lücker PW.: Renal elimination of magnesium as a parameter of bioavailability of oral magnesium therapy. Meth Find Exp Clin Pharmacol, 1992; 14: 269–272.
16. Morris ME, LeRoy S, Sutton SC.: Absorption of magnesium from orally administered magnesium sulfate in man. J Toxicol Clin Toxicol, 1987; 25: 371–382.
17. Mühlbauer B, Schwenk, M, Coram WM, et al.: Magnesium-L-aspartate-HCl and magnesium-oxide: bioavailability in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol, 1991; 40(4): 437–438.
18. Walker, AF, et al.: Mg Citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomized, double-blind study. Magnes Res, 2003; 16(3): 183-191.
19. Lindberg J, Zobitz, MM, Pointdexter JR, Pak Cy: Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. J Am Coll Nutr, 1990; 9(1): 48–55.
20. Loscalzo, J.: Keshan disease, selenium deficiency, and the selenoproteome. N Engl J Med, 2014; 370, 1756–1760. doi:10.1056/NEJMcibr1402199
21. Wallenberg M, Sougat M, Björnstedt M.: Selenium cytotoxicity in cancer. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2013; Doi: 10.1111/bcpt.12207
22. Gröber U, Mücke R, Holzhauer P, Kisters K.: Micronutrients in oncology. Current data about vitamin D, selenium, L-carnitine and vitamin C. Med Monatsschr Pharm, 2013; 36(4): 133–43
23. Gröber U, Mücke R, Adamietz A. et al.: Komplementärer Einsatz von Antioxidanzien und Mikronährstoffen in der Onkologie - Update 2013. Der Onkologe, 2013; 19(2): 136–143.
24. Gröber U, Kisters K.: Besser durch die Krebstherapie. Mehr Lebensqualität mit den richtigen Vitaminen und Mineralstoffen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2015.
25. Gröber U.: Antioxidants and Other Micronutrients in Complementary Oncology. Breast Care, 2009; 4(1):13–20.
26. Van Cauwenbergh R, Robberecht H, Van Vlaslaer V, et al.: Comparison of the serum selenium content of healthy adults living in the Antwerp region (Belgium) with recent literature data. J Trace Elem Med Biol, 2004;18: 99–112.
27. Vural H, Demirin H, Kara Y, et al.: Alterations of plasma magnesium, copper, zinc, iron and selenium concentrations and some related erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with Alzheimer's disease. J Trace Elem Med Biol 2010; 24:169-173.
28. Cardoso BR, Ong TP, Jacob-Filho W, et al.: Nutritional status of selenium in Alzheimer's disease patients. Br J Nutr 2010; 103: 803–806.
29. Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS et al.: Current zinc intake and risk of diabetes and coronary artery disease and factors associated with insulin resistance in rural and urban populations of North India. J Am Coll Nutr, 1998; 17: 564–570.
30. Capdor J, Foster M, Petocz P, et al.: Zinc and glycemic control: a meta-analysis of randomised placebo controlled supplementation trials in humans. J Trace Elem Med Biol. 2013; 27(2):137–42