



BIOMARKER – WICHTIGE PARAMETER ZUR BEWERTUNG DES NÄHRSTOFFSTATUS | TEIL 2

Dipl. Troph. Inga Richter
Prof. Dr. habil. Marc Birringer
Fachbereich Oecotrophologie
an der Hochschule Fulda



Mineralstoffe

Diese Ausgabe von FOKUS Wissenschaft knüpft an die Ausgabe 03 vom September 2023 an, in der es um die Biomarker von verschiedenen Vitaminen und essentiellen Fettsäuren ging. Der 2. Teil konzentriert sich auf die Biomarker ausgewählter Mengen- und Spurenelemente. Als Datengrundlage für die mittlere Zufuhr an Mineralstoffen ziehen wir die Nationale Verzehrsstudie II (NVS II) sowie die D-A-CH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr heran und orientieren uns bei der Analyse der Biomarker an Leitlinien und diagnostischen Grenzwerten der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM) sowie der European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN).

In der Ernährungsmedizin und den Ernährungswissenschaften werden Biomarker aus unterschiedlichen Gründen untersucht. Biomarker für die Beurteilung der Versorgung mit kritischen Nährstoffen sind objektiv messbare Parameter, die prognostische oder diagnostische Aussagekraft haben und daher als Indikatoren für eine adäquate Nährstoffversorgung herangezogen werden können. Biomarker können aber auch Hinweise über Ernährungsgewohnheiten (*dietary pattern*) geben. So lässt sich z. B. aus den Serumwerten von Carotinoiden und Vitamin C auf den

Verzehr von Obst und Gemüse schließen oder aus dem Wert an O-Acetylcarnitin im Urin auf den Konsum von rotem Fleisch. Daneben geben genetische Biomarker (Polymorphismen) Hinweise auf die individuelle Verstoffwechslung von Nährstoffen. So zeigen z. B. Personen mit 679T/T-Allelen der selenabhängigen Glutathionperoxidase-1 (GPX1) niedrigere Plasma-Selenwerte auf als Personen mit C/C-Allelen, da diese Variante auch für Unterschiede in der Urinausscheidung von Selen verantwortlich ist.

→ [Mehr auf Seite 2](#)

Inhalt

Einleitung	1
Calcium (Ca)	2
Eisen (Fe)	3
Jod (J)	5
Magnesium (Mg)	6
Selen (Se)	8
Zink (Zn)	9
Übersicht der Biomarker und ihrer Analytik	11
Glossar	14
Literaturempfehlungen	15

Die klinische Diagnostik von Biomarkern hat in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte gemacht. Dabei unterliegt ihre Analytik festen Regeln. Die Biomarker müssen evaluiert, d. h. ihre Aussagekraft muss durch unabhängige Studien belegt sein. Außerdem sollen die Nachweisverfahren in einem guten Nutzen-/Kosten-Verhältnis stehen, um das Gesundheitssystem oder den privaten Geldbeutel zu schonen.

Es können grundsätzlich zwei Arten von Biomarkern definiert werden. Die direk-

ten Biomarker, die nur das Vitamin oder ein Spurenelement bestimmen (z. B. Vitamin B12 oder Selen), und die indirekten Biomarker, bestehend aus Binde- oder Transportproteinen (z. B. holo-Transcobalamin [holo-TC]), Enzymaktivitäten (z. B. Glutathionperoxidasen) oder histologischen Befunden (z. B. makrozytäre Anämie).

Wie für die Untersuchung der im 1. Teil des Beitrags beschriebenen Biomarker für Vitamine und essenzielle Fettsäuren werden auch für die Bestimmung

der Biomarker für Mineralstoffe unterschiedliche Matrices herangezogen (u. a. Blutserum und Urin). Die Tabelle auf Seite 11 ff. gibt einen Überblick über die für diesen Beitrag ausgewählten Mineralstoffe, deren mittlere Zufuhr, die jeweiligen D-A-CH-Referenzwerte und die tolerierbaren Höchstmengen. Sie informiert außerdem über die vorgestellten Biomarker, deren Normalbereiche und Abweichungen, die verwendete Matrix und Analytik sowie zu beobachtende Besonderheiten.

Calcium (Ca)



FUNKTION UND QUELLEN

Calcium ist ein essentielles Mengenelement und maßgeblich für die Knochen- und Zahngesundheit verantwortlich. Etwa 99 % des Calciums im Körper befinden sich in den Knochen und Zähnen in Form von Hydroxyapatit und anderen Calciumphosphaten. Die Knochen stellen den wichtigsten Calciumspeicher dar und halten die Calciumkonzentration im Plasma konstant. Neben dem hohen Gehalt in den Knochen spielt intrazelluläres Calcium als *second messenger* in der Signaltransduktion eine wichtige Rolle. Außerdem beeinflusst es die Muskelkontraktion, die Genexpression und das Ausschleusen von Substanzen aus der Zelle in den Extrazellulärraum (Exocytose). Extrazelluläres Calcium ermöglicht die Blutgerinnung und ist als Elektrolyt

für den Erhalt des Membranpotentials von Zellen (vor allem Muskelzellen) mit verantwortlich.

Eine gute Quelle für Calcium sind Milch und Milchprodukte wie Joghurt und Käse. Auch einige Gemüsesorten wie Brokkoli oder Grünkohl können zur Calciumversorgung beitragen. Die Calciummengen in Wasser variieren und können bei calciumreichen Mineral- und Leitungswässern zum Teil mehr als 150 mg/l betragen.

METABOLISMUS UND VERSORGUNG

Der Calciumstoffwechsel steht in engem Zusammenhang mit dem des Phosphors und des Magnesiums (s. u.). Die Aufnahme von Calcium über die

intestinale Mukosa kann über einen aktiven Transport oder aber über passive Diffusion geschehen. Der aktive Transport im Duodenum wird über Calcitriol und den Vitamin D-Rezeptor (VDR) reguliert. Die Absorptionsrate von Calcium ist abhängig vom Bedarf und liegt zwischen 25 und 35 % der alimentären Calciumaufnahme. Calcium bildet mit Phosphat schwerlösliche Salze, die für den Aufbau des Knochengerüsts essentiell sind. Damit dies nicht in Geweben und Blutgefäßen geschieht, wird die Calciumkonzentration des Plasmas streng reguliert. Neben freiem Calcium, dessen Plasmakonzentration ca. 1,2 mmol/l beträgt, ist das meiste extrazelluläre Calcium an Proteine, Phosphat und andere Anionen gebunden. Die Konzentration von freiem Calcium ist ein sensibler Wert und wird über die Nebenschilddrüse mit Hilfe des von ihr sezernierten Parathormons (PTH) reguliert. Das PTH ist ein Polypeptid, welches bei niedrigen Calciumkonzentrationen im Serum die Mobilisierung von Calcium aus dem Knochen auslöst, die renale Calciumresorption anregt und gleichzeitig die renale Phosphatresorption hemmt. Damit es zu keiner langfristigen Schwächung der Knochensubstanz kommt, wirkt PTH auch auf die Expression der 1 α -Hydroxylase in der Niere. Darüber nimmt es Einfluss auf die Produktion von Calcitriol, welches wiederum die enterale Calciumabsorption steigert und letztendlich den Aufbau der Knochenmatrix fördert (s. Teil 1, Vitamin D). Als Gegenspieler des PTH wird das Calcitonin angesehen, welches von den

C-Zellen der Schilddrüse bei einer Hypercalcämie ausgeschüttet wird. Das Hormon senkt den Calciumwert im Plasma, indem es den Calciumphosphat einbau in die Knochen fördert. Der Knochen selbst kann bei höheren Phosphatkonzentrationen über die Ausschüttung des Proteins *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF23) die Bildung von Calcitriol hemmen. Das Zusammenspiel von Calcitriol und der oben genannten Proteine reguliert damit die Calciumhomöostase des Knochens und des freien Calciums im Serum.

Laut NVS II liegt der Median der Calciumzufuhr bei 1052 mg/d bei Männern und 964 mg/d bei Frauen und erreicht damit ungefähr die D-A-CH-Referenzwerte von 1000 mg/d für Erwachsene. Junge und ältere Frauen sowie ältere Männer erreichen den Referenzwert häufig nicht. Hinzu kommt die wachsende Zahl von Menschen mit veganer Lebensweise. Für diese Personengruppe spricht die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) von Calcium als einem kritischen Nährstoff. Wird in der Jugend des Menschen nicht genug Calcium in den Knochen eingelagert, kann dies im Alter zu Osteomalazie bzw. Osteoporose führen. Zusätzlich spielt die Versorgung mit Vitamin D für die Knochengesundheit eine entscheidende Rolle. Eine Störung der Calciumhomöostase kann auch durch Medikamente oder Grunderkrankungen bedingt sein. Hierzu gehören u. a. die Einnahme von Thiaziddiuretika, aber auch bestimmte Tumorerkrankungen, Niereninsuffizienz, Hyperparathyreoidismus und Erkrankungen mit Calciummalabsorptionen.

BIOMARKER UND IHRE ANALYTIK

Der Knochen dient als großer Calciumspeicher, der durch die hormonelle Regulation den Bedarf an Plasmacalcium jederzeit decken kann. So kann bei gesunden Menschen anhand der Calciumkonzentration im Plasma nicht auf den Calciumstatus bzw. -bedarf rückgeschlossen werden. Die Menge an Gesamtcalcium im Plasma oder im Urin wird in der Regel über photometrische Methoden oder über die *Atomabsorptionsspektroskopie* (siehe Glossar) bestimmt. Die Menge an

Gesamtcalcium ist abhängig vom Albumingehalt, da dieses Protein den größten Teil des Plasmacalciums bindet. Der Referenzbereich für Erwachsene sollte zwischen 2,1 und 2,6 mmol/l Gesamtcalcium für Plasma/Serum liegen. Die Messung des freien (ionisierten) Calciums ist von Vorteil, da es direkt über die Menge an PTH und Calcitriol reguliert wird und einen sensitiveren Messwert zur Bewertung des Calciumstatus bietet. Die Messung ist aufwendiger und erfolgt über eine Calcium-sensitive Elektrode. Die Referenzwerte liegen hier zwischen 1,12 und 1,32 mmol/l. Zur Abklärung einer Hypo- bzw. Hypercalcämie

muss in jedem Fall die Menge an PTH bestimmt werden. Die durch einen immunologischen Nachweis ermittelten Werte sollten bei Erwachsenen zwischen 15 und 65 ng PTH/l liegen.

Die Bewertung der beschriebenen Biomarker erfolgt nach einem komplexen Schema in Abhängigkeit von der Grunderkrankung. So sind bei einem primären Hyperparathyreoidismus sowohl PTH als auch das Serumcalcium erhöht, bei einer Niereninsuffizienz ist das PTH stark erhöht und das Serumcalcium liegt im unteren Normbereich.

Eisen (Fe)



FUNKTION UND QUELLEN

Das Spurenelement Eisen dient als Co-Faktor für Enzyme, vor allem aber als Zentralatom für das Häm-Molekül und ist damit essentiell für den Sauerstofftransport des Hämoglobins im Körper. Hämoglobin (Hb) ist in den Erythrozyten und in Muskelzellen als Teil des Myoglobins enthalten. Der Energiestoffwechsel in der Atmungskette ist nur mit Hilfe von eisenhaltigen Enzymen (Cytochrome) möglich. Daneben katalysieren Eisenzymen Redox-Reaktionen mit Sauerstoff (Katalasen, Peroxidasen u. a.) und greifen damit in viele Stoffwechselfvorgänge im Organismus ein. Sogenannte Eisen-Schwefel-Cluster sitzen zentral in einigen Proteinen wie der Nicotinamid Adenin Dinucleotid

(NADH-)Oxidase, der Succinat-Dehydrogenase oder dem Enzym Aconitase, welches sich bei Eisenmangel zum Eisen-regulatorischen Protein (IRP-1) umwandelt.

Eine wichtige Quelle für das Spurenelement sind Lebensmittel tierischen Ursprungs, d. h. das Häm-gebundene Eisen in Hämoglobin und im Myoglobin der Muskeln. Die Resorptionsquote des Nahrungseisens liegt zwischen 6 und 12 % und kann bei Eisenmangel bis zu 20 % betragen. Das so genannte Nicht-Häm-Eisen findet sich in pflanzlichen Lebensmitteln wie Nüssen, Leguminosen und vielen Gemüsesorten. Laut der NVS II trägt besonders der Verzehr von Brot mit bis zu 20 % zur Eisenvorsorgung für beide Geschlechter bei.

METABOLISMUS UND VERSORGUNG

Im Gegensatz zu 2-wertigen Eisenionen aus Lebensmitteln tierischen Ursprungs wie z. B. Fleisch und Fisch, kann Eisen aus pflanzlichen Lebensmitteln nur schwer aufgenommen werden, weil es meist als proteingebundenes Eisen in der Oxidationsstufe +3 vorliegt und schwerlösliche Salze bildet. Zudem bilden mehrere Verbindungen, die besonders reichlich bei einer pflanzlichen Ernährung vorkommen, wie z. B. Phosphate, Polyphenole (u. a. Tannine), Oxalsäure oder Phytinsäure, mit dem Eisen schwerlösliche Komplexe und reduzieren damit die Aufnahme in die Enterozyten des Darmepithels. Zur besseren Absorption über den divalenten Metallionen-Transporter (DMT-1) im Zwölffinger- und oberen Dünndarm müssen 3-wertige Eisenionen aus pflanzlichen Lebensmitteln in die 2-wertige Form umgewandelt werden. Neben der Umwandlung durch Ferrireduktasen bietet sich Vitamin C als natürliches Reduktionsmittel an. Aus den Enterozyten wird über das Exportprotein Ferroportin und die Ferroxidase Hephaestin 3-wertiges Eisen an Transferrin (Tf) übergeben. Die Aktivität des Ferroportins wird durch das Hormon Hepcidin reguliert, indem es die Endozytose von Ferroportin induziert und den Eisen-Efflux aus den Enterozyten verhindert. Tf transportiert zwei Eisenatome über die Blutbahn zu den peripheren Geweben, wo sie über den Tf-Rezeptor aufgenommen werden und das Eisen an den intrazellulären Eisen-Pool abgegeben wird. Der Tf-Rezeptor wird recycelt, gelangt an die Zelloberfläche und anschließend teilweise ins Plasma, wo er als löslicher (soluble) Tf-Rezeptor (sTfR) vorliegt. In der Zelle wird Eisen der Produktion von Erythrozyten (Erythropoese) und der Verstoffwechslung in Enzymen zugeführt. Ein Überschuss an Eisenionen wird in Ferritin gespeichert, welches im Bedarfsfall von dort wieder freigesetzt werden kann. Ein weiteres Speicherprotein ist das Hemosiderin im Knochenmark. Ein intrazellulärer Eisenmangel wird über das *Iron-Regulatory Protein-1* (IRP-1) erkannt, welches wiederum RNA-bindende Eigenschaften hat

und die Proteinsynthese der Tf-Rezeptoren steigert und die des Ferritins und der Enzyme der Hämsynthese hemmt.

Ähnlich wie beim Calcium muss man eine ernährungsbedingte Unterversorgung mit Eisen oder gar einen Mangel von einem durch eine Grunderkrankung bedingten Mangel unterscheiden. Die Konzentrationen der Biomarker des Eisenstoffwechsels unterliegen bei entzündlichen Prozessen besonders starken Schwankungen. Weltweit gesehen gehört ein ernährungsbedingter Eisenmangel bzw. eine Eisenmangelanämie zu den Ernährungsstörungen mit der höchsten Prävalenz. Besonders betroffen sind weltweit Frauen im gebärfähigen Alter, Kleinkinder in Schwellenländern sowie ältere Menschen. Frauen verlieren pro Menstruationszyklus ca. 16 mg Eisen und haben daher einen erhöhten Bedarf an diesem Spurenelement. Die Versorgungslage bei Eisen zeigt laut NVS II ein differenziertes Bild für Männer und Frauen in Deutschland. Während Männer im Median ca. 14,4 mg/d Eisen aufnehmen und damit den D-A-CH-Referenzwert von 10 mg/d deutlich überschreiten, erreichen dennoch 14 % die Zufuhrempfehlungen nicht. Bei Frauen sieht die Versorgungssituation schlechter aus: Der Wert liegt bereits im Median bei 11,8 mg/d und damit weit unter dem Referenzwert von 15 mg/d. Vegetarische und vegane Ernährungsformen können die Versorgungslage bei jungen Frauen noch verschärfen. Die Prävalenz eines nutritiven Eisenmangels liegt in Industrienationen für Frauen und Kinder bei ca. 10 %, bei älteren Menschen und Schwangeren sogar bei 30 %.

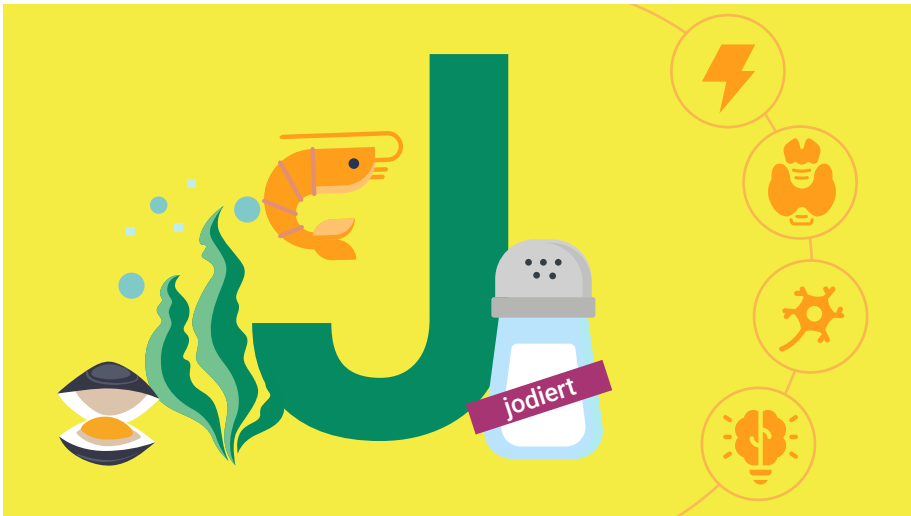
BIOMARKER UND IHRE ANALYTIK

Ein Eisenmangel beginnt mit der Entleerung der Eisenspeicher (Ferritin) und geht einher mit einer reduzierten Erythropoese. Im folgenden Stadium spricht man von einer Eisenmangelanämie mit entleerten Eisenspeichern, reduzierten Mengen an Hämatokrit und Hb sowie kleinen (mikrozytären) und blassen (hypochromen) roten Blutkörperchen.

Als direkter Biomarker ist der Gehalt an Serumeisen ungeeignet, da erst in einem späten Stadium der Anämie die Serumwerte fallen und zuvor die Speicher und das sogenannte Funktions-eisen (z. B. Tf-Eisen) geleert werden. Außerdem schwankt das Serumeisen im Tagesverlauf sehr stark. Sinken die Eisenwerte jedoch unter 7 $\mu\text{mol/l}$ kann man von einer Eisenmangelanämie ausgehen. Auf einen latenten Eisenmangel deuten Ferritinwerte $\leq 30 \mu\text{g/l}$ sowie eine Tf-Sättigung von $\leq 16 \%$ hin. Die Tf-Sättigung (in %) ist der Quotient aus dem Eisen im Serum und der Menge an Tf im Serum multipliziert mit einem Faktor. Zusätzliche Biomarker, die vor allem im kleinen Blutbild gemessen werden, sind der Hb-Wert (Referenzwerte: Frauen 12,-15,5 g/dl; Männer 13,5-17,5 g/dl) sowie das mittlere Volumen der Reticulozyten (MCV), das zwischen 80 und 100 fl liegen sollte (fl = Femtoliter). Die derzeit besten biochemischen Marker des Eisenstoffwechsels sind neben dem oben erwähnten Ferritin, der Tf-Sättigung und dem sTfR, das Zinkprotoporphyrin (ZPP) und der Ferritinindex (sTfR/log₁₀ Ferritin). Daneben kann der Hepcidin-Wert als sensitiver Biomarker gemessen werden (Referenzwerte s. Tabelle Seite 11 ff.). Die meisten Proteine werden über *Enzyme-Linked Immunosorbent Assays* (ELISA-Verfahren) und/oder spezielle, herstellereigene Testsysteme gemessen.



Jod (J)



FUNKTION UND QUELLEN

Jod spielt als Baustein der Schilddrüsenhormone T4 (Thyroxin) und T3 (Trijodidthyroxin) sowie als Regulator eine zentrale Rolle in der Physiologie der Schilddrüse. Das aus dem Prohormon T4 durch Dejodierung entstehende T3 ist die biologisch aktive Form. Die Ausschüttung von T4 wird durch das von der Adenohypophyse ausgeschüttete Glykoproteinshormon Thyrotropin (TSH) reguliert. Die Schilddrüsenhormone wiederum hemmen die Ausschüttung des TSH im Rahmen des thyreotropen Regelkreises.

Der Einfluss der Schilddrüsenhormone ist durch ihre Steuerung von Entwicklung, Wachstum, Zelldifferenzierung, anabolen und katabolen Stoffwechselwegen sowie vielen Reaktionen des Struktur- und Funktionsstoffwechsels vielschichtig und weitreichend. Da auch ein Eisenmangel den Stoffwechsel der Schilddrüse beeinträchtigt und Selen für die Dejodierung von T4 zum aktiven T3 notwendig ist, sollte immer auch die Zufuhr und der Status dieser beiden Mineralstoffe im Blick behalten werden (siehe Eisen und Selen).

Größere Mengen des essentiellen Spurenelements sind als Jodid (J⁻) in Lebensmitteln marinen Ursprungs (Seafood) zu finden, also in Fischen und Meeresfrüchten, aber auch in Algen.

Dabei gilt es zu beachten, dass der Jodgehalt von Algen sehr stark schwanken und mitunter sehr hoch sein kann. Seefische wie der Seelachs oder die Scholle können bis zu 140 µg Jod/100 g enthalten. Der Gehalt terrestrischer Lebensmittel ist vom Jodgehalt des Bodens abhängig und kann stark schwanken. Weltweit weist ein Großteil der Böden und weisen somit auch die darauf angebauten Nutzpflanzen einen geringen Gehalt an Jod auf. Auch in Deutschland ist der Jodgehalt der Böden sehr gering.

METABOLISMUS UND VERSORGUNG

Das täglich in Form von Jodid aufgenommene Jod wird fast vollständig resorbiert und über das Blut zur Schilddrüse transportiert. In den Thyreozyten der Schilddrüse befindet sich mehr als die Hälfte des Gesamtkörperbestands von 10-20 mg Jod. Dort wird es durch die eisenhaltige Thyreoperoxidase (TPO) oxidiert und trägt zur Synthese der Schilddrüsenhormone T3 und T4 bei. Überschüssiges Jod wird vorwiegend renal, aber auch über Schweiß und Faeces ausgeschieden.

Aufgrund der endemischen Ausbildung eines Strumas (umgangssprachlich: Kropf) wurde in Deutschland in den 1980er Jahren eine Jodierung des Speisesalzes eingeführt, welches seither eine sehr wichtige Quelle für die Versorgung der Bevölkerung mit Jod darstellt.

Der Median der Jodzufuhr liegt gemäß der NVS II unter Berücksichtigung von jodiertem Speisesalz bei Männern zwischen 8 und 29 % über der empfohlenen Zufuhr. Bei Frauen liegt die Aufnahme zwischen 81 und 108 %. Hierbei ist zu beachten, dass von einer Anreicherung sämtlicher Rezepturen und Mischungen mit jodiertem Salz ausgegangen wurde, was vermutlich zu einer Überschätzung der Zufuhr führt. Ohne die Zufuhr von jodiertem Speisesalz erreichen 96 % der Männer und 97 % der Frauen die Empfehlungen nicht. Auch das vom Robert Koch-Institut (RKI) durchgeführte Jod-Monitoring zeigt, dass 32 % der Erwachsenen sowie 44 % der Kinder und Jugendlichen ein erhöhtes Risiko für eine Unterversorgung mit Jod aufweisen. Vor dem Hintergrund dieser Daten und der Erkenntnis, dass die Jodversorgung in Deutschland wieder rückläufig ist, empfiehlt das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) die konsequente Verwendung von jodiertem Speisesalz im Privathaushalt, der Gastronomie sowie der Lebensmittelproduktion sowie den Zusatz von Jod zum Futter von Nutztieren.

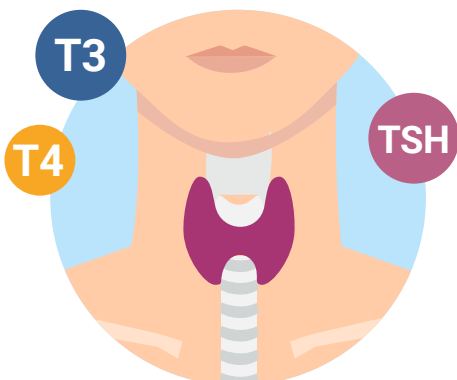
Aufgrund ihres erhöhten Bedarfs gehören neben Jugendlichen und jungen Erwachsenen auch Schwangere zu den Risikogruppen. Um die körperliche und neuronale Entwicklung sowie die kognitive Leistungsfähigkeit des ungeborenen Kindes nicht zu gefährden, wird eine Supplementierung von 100-150 µg/d nach ärztlicher Absprache bis in die Stillzeit empfohlen. Personen mit Morbus Basedow oder Hashimoto Thyreoditis sollten Jod nur unter ärztlicher Kontrolle substituieren. Ein Jodmangel äußert sich neben einer Reihe unspezifischer und sich schleichend entwickelnder Symptome wie z. B. Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Kälteempfindlichkeit, Enge- und Druckgefühl im Hals auch in der Ausbildung eines Strumas als kompensatorische Hypertrophie. Ein Jodmangel in der Schwangerschaft kann in schweren Schädigungen des Fötus resultieren (Kretinismus, Entwicklungsstörungen).

BIOMARKER UND IHRE ANALYTIK

Das renal über den Urin ausgeschiedene Jodid wird als Indikator für die Jodaufnahme herangezogen, da zwischen Aufnahme und Ausscheidung eine enge Korrelation besteht und somit Rückschlüsse auf die Versorgung gezogen werden können. Viele Methoden zur Messung der Jodausscheidung im Urin basieren auf der Sandell-Kolthoff-Reaktion, bei der Jodid in Gegenwart von arseniger Säure die Reduktion des gelben Ammoniumcer(IV)-sulfats zur farblosen Cer(III)-Form katalysiert. Auch das Serum eignet sich als Matrix.

Zu bedenken ist bei Messungen im Urin, dass der Hydrationszustand einen erheblichen Einfluss auf die Messwerte haben kann. Auch die tägliche Aufnahme von Jod schwankt sehr stark, sodass entsprechend auch die renale Ausscheidung diesen Schwankungen unterliegt. Abhilfe schafft hier die Sammlung von 24-h-Urin. Ein mögliches Bezugssystem zur Korrektur ist die Kreatininausscheidung, da diese vor allem von Faktoren wie Alter, Geschlecht, Körpergröße sowie -gewicht abhängig ist.

Zur Beurteilung des Speicherverhaltens der Schilddrüse empfehlen sich bildgebende Verfahren (z. B. die Szintigraphie), da die renale Ausscheidung nur bedingt Rückschlüsse auf den Jodgehalt der Schilddrüse zulässt. Bei Verdacht auf einen Jodmangel sollte auch Selen bestimmt werden, da die beteiligten Dejodasen und Glutathionperoxidasen selenabhängige Enzyme sind. Somit kann ein Selenmangel einen Jodmangel akzentuieren.



Magnesium (Mg)



FUNKTION UND QUELLEN

Magnesium ist im menschlichen Körper das vierthäufigste Element und nach Kalium das zweithäufigste intrazelluläre Kation. In seiner Funktion als Cofaktor von über 600 Enzymen (z. B. Kinasen, Phosphatasen, Adenylatzyklasen, Phosphodiesterasen) und Effektor vieler Pumpen wie verschiedener Adenosin-Tri-Phosphatasen (ATPasen) greift es in unzählige anabole und katabole Prozesse und zelluläre Funktionen ein. Hervorzuheben ist hier der Phosphattransfer von Adenosin-Tri-Phosphat (ATP) auf einen Akzeptor oder von phosphorylierten Verbindungen auf Adenosin-Di-Phosphat (ADP), bei dem Magnesium die katalysierenden Enzyme aktiviert und somit eine zentrale Rolle im Intermediärstoffwechsel einnimmt. Beispielhaft für die Funktionen des Magnesiums im Stoffwechsel sind neuromuskuläre Erregbarkeit, Muskelkontraktion, Knochenmineralisierung sowie die Regulation des Calcium- und Kaliumstoffwechsels zu nennen.

Wichtige Quellen für Magnesium sind hierzulande Brot, Milcherzeugnisse und Käse. Der Magnesiumgehalt des Trinkwassers schwankt je nach Quelle und Härtegrad. Bei sehr hartem Wasser kann auch dieses als Magnesiumquelle dienen. Nüsse (Mandeln, Cashewkerne,

Erdnüsse) sowie Samen (Sesam, Leinsamen, Sonnenblumen- und Kürbiskerne) enthalten zwar viel Magnesium, sind allerdings quantitativ in der Ernährung eher unbedeutend. Getreideprodukte liefern ebenfalls Magnesium. Vollkornprodukte sowie Weizenkeime und -kleie sind grundsätzlich bessere Quellen als Weißmehlprodukte.

METABOLISMUS UND VERSORGUNG

Der Gesamtkörperbestand des Magnesiums befindet sich zu 99 % intrazellulär in den Knochen sowie in der Muskulatur und anderen Weichteilgeweben und Organen. Lediglich 1 % befindet sich im Extrazellulärraum. 99 % des Magnesiums ist an Ribosomen, Nukleotide oder ATP gebunden, nur ein sehr kleiner Teil liegt frei vor. Aufgenommenes Magnesium kann über den gesamten Dünndarm (v. a. im Ileum) sowohl über erleichterte als auch passive Diffusion aufgenommen werden. Die intestinale Absorption wird zwar durch Calcitriol, das Parathormon und Somatotropin stimuliert sowie durch Aldosteron und Calcitonin gehemmt, aber nicht anderweitig reguliert. Aufgrund dieser fehlenden Regulation spielt die Niere eine wichtige Rolle für die Homöostase des Kations. Durch die sehr effektive Resorption kann die renale Ausscheidung in einer Mangelsituation gegen Null reduziert werden. Auch

das im Knochen gespeicherte Magnesium trägt zur Homöostase bei, indem es an das Blut abgegeben oder aus diesem aufgenommen wird.

Auch wenn ein ausgeprägter Magnesiummangel mit klassischen Symptomen, die von neuromuskulären Störungen über EKG-Veränderungen bis hin zur Tetanie reichen, aufgrund unserer westlichen Ernährung hierzulande kaum zu erwarten ist, ist Magnesium der am häufigsten supplementierte Mineralstoff. Ziel dieser Supplementation sind oftmals (prophylaktische) Ansätze zur Kardioprotektion oder der Vermeidung von nächtlichen Wadenkrämpfen bzw. der Hemmung von Wehen. Die Ursachen für eine Unterversorgung mit Magnesium sind i. d. R. eine einseitige Ernährung, hoher Alkoholkonsum oder starker Durchfall/Erbrechen. Auch bei Sportlern oder Menschen, die bei hohen Außentemperaturen arbeiten, kann die Versorgung mit Magnesium aufgrund erhöhter Ausscheidung über den Schweiß steigen. Darüber hinaus können chronische Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, chronische entzündliche Darmerkrankungen sowie Schilddrüsenerkrankungen den Magnesiumhaushalt negativ beeinflussen.

Da bei einem Magnesiummangel die Hemmung von K⁺-Kanälen entfällt, wird dieser oftmals von einer Hypokaliämie begleitet. Auch fällt die stimulierende Wirkung des Magnesiums auf die Ausschüttung des PTH weg, sodass es zu einem Hypoparathyreoidismus und in Folge, durch die reduzierte Mobilisierung aus dem Knochen, zu einer Hypocalcämie kommen kann. Andersherum sollte bei einem ungeklärten Mangel an Kalium und Calcium, trotz adäquater Serumkonzentration, an einen Magnesiummangel gedacht werden, zumal diese Elektrolytstörungen schwer zu korrigieren sind, solange die Magnesiumspeicher nicht gefüllt sind.

Der Median der Magnesiumzufuhr liegt, gemäß der NVS II, bei Männern bei 432 mg/d und bei Frauen bei 361 mg/d

und somit über der von den D-A-CH-Referenzwerten empfohlenen Zufuhr. 26 % der Männer sowie 29 % der Frauen erreichen die empfohlene Zufuhr jedoch nicht. Eine Sonderstellung nimmt die Gruppe der jungen Frauen zwischen 14 und 18 Jahren ein, in der 56 % die empfohlene Zufuhr nicht erreichen.

BIOMARKER UND IHRE ANALYTIK

Da sich Magnesium typischerweise intrazellulär und nur zu ca. 1 % in der Extrazellulärflüssigkeit befindet, eignet sich der Plasmaspiegel (0,75-0,96 mmol/l) kaum für verlässliche Aussagen über den allgemeinen Status. Selbst nach mehreren Wochen einer unzureichenden Versorgung bleibt dieser stabil. Auch der Magnesiumgehalt im Urin wird durch die komplexe Homöostase lange stabil gehalten und zusätzlich von anderen Faktoren wie Hormonen, Medikamenten, Alter und Geschlecht beeinflusst. Die Bestimmung im Urin kann jedoch zur Ursachenfindung einer Hypomagnesiämie herangezogen werden: Eine Ausscheidung < 0,5 mmol/l spricht für extrarenale Ursachen, eine Ausscheidung > 1,5 mmol/l für eine renal bedingte Hypomagnesiämie.

Derzeit gibt es keinen uneingeschränkt geeigneten, funktionellen Biomarker, um verlässliche Aussagen über den Magnesiumstatus treffen zu können. Weiterhin besteht Uneinigkeit darüber, ob das ionisierte, freie Magnesium (Mg²⁺) oder die Gesamtheit aus gebundenem und freiem Magnesium den Status

besser widerspiegelt. Viele der angewandten Methoden sind jedoch nicht in der Lage, zwischen diesen beiden zu unterscheiden. Dazu gehört auch die *Atomabsorptionsspektroskopie* (AAS), die lange als Goldstandard galt. Die Analyse, die Kalibrierung des Gerätes sowie die Probenvorbereitung sind bei der AAS sehr zeitaufwendig und teuer. Kolorimetrische (z. B. Xylydil-blau) und auch fluorimetrische Analysen zeigen eine sehr gute Korrelation zur AAS und sind deutlich weniger aufwendig, jedoch nur für die Analyse im Serum/Plasma geeignet. Weniger üblich dagegen ist die Analyse mittels *induktiv gekoppelter Plasma-Optischer Emissionsspektrometrie* (ICP-OES), da sie einen erhöhten apparativen und personellen Aufwand mit sich bringt. Dahingegen ermöglicht eine potentiometrische Messung mit einer ionenselektiven Elektrode die Messung von ionisiertem Mg²⁺. Auch neuere Methoden wie die auf magnesiumselektiven Mikroelektroden oder auf Magnetresonanz basierende Analysemethoden sind in der Lage, nur das freie intrazelluläre Magnesium zu analysieren. Dieses sollte insbesondere bei Veränderungen der gebundenen Magnesiumfraktion (z. B. Hypalbuminämie, Citratgabe) bestimmt werden.

In Anbetracht der diskutierten Schwierigkeiten sollte ein Magnesiummangel über das Erkennen von Mangelsymptomen und das Vorliegen von Risikofaktoren (Anamnese) in Kombination mit dem Serummagnesium diagnostiziert werden.



Selen (Se)



FUNKTION UND QUELLEN

Selen ist ein essentielles Spurenelement und wird als Selenocystein (21. Aminosäure) in mindestens 25 Selenoproteine eingebaut. Diese haben unterschiedliche Funktionen in der antioxidativen Abwehr des Körpers sowie als Redox-Regulator in Zellen. Neben den Dejodasen, die im Schilddrüsenstoffwechsel essenziell sind (s. Jod), ist die Funktion einer Reihe weiterer Selenoproteine weitgehend unerforscht. Als antioxidativ wirksame Selenoproteine eliminieren Glutathionperoxidasen (GPX) toxische Hydroperoxide im extra- sowie intrazellulären Milieu. Thioredoxin Reduktasen (TRXR) halten den Redox-Status im Zellinnern aufrecht. Das Selenoprotein P dient mit 10 Selenocysteinen als interzellulärer Transporter für Selenocysteine und wird von der Leber ins Plasma sezerniert. Selen kann in unterschiedlichen Formen, entweder als anorganisches Selenit bzw. Selenat oder als organisches Selen wie z. B. als Selenomethionin oder Selenocystein (beide meist proteingebunden), aufgenommen werden.

Der Selengehalt von Pflanzen ist wesentlich vom Selengehalt der Ackerböden abhängig. Abgesehen von sogenannten Selen-Akkumulator-Pflanzen (wie Paranüsse), die sehr hohe Gehalte an Selen aufweisen können, sind Kohlgemüse, Allium-Arten (wie Knoblauch und Zwie-

bel) sowie eine Reihe von Leguminosen Selenquellen, die in Abhängigkeit des Selengehaltes des Ackerbodens Selen anreichern können. Daneben enthalten tierische Proteine Selen, da das Tierfutter oft damit angereichert ist. Selen wird gut absorbiert (60-80 %) und kann bei der Aufnahme von hohen Mengen relativ leicht zu Vergiftungen führen.

METABOLISMUS UND VERSORGUNG

Anorganisches Selen wird gut vom Körper aufgenommen und über komplexe biochemische Wege in Selenocystein umgewandelt, welches dann über einen besonderen Weg in Selenoproteine eingebaut wird. Als 21. Aminosäure wird der Einbau von Selenocystein in Proteine über ein Stopp-Codon (UGA) codiert. Dieser Prozess wird durch mehrere Helferproteine und bestimmte Strukturen in der mRNA unterstützt. Die oben genannten Funktionen verdanken Selenoproteine der Tatsache, dass das Selenocystein im Gegensatz zum verwandten Cystein (mit Schwefel) unter physiologischen Bedingungen als Anion vorliegt und damit wesentlich reaktiver in enzymatischen Reaktionen agiert.

Aus endemischen Mangelgebieten in China sind Selenmangelkrankungen wie z. B. die Keshan-Erkrankung beschrieben. Diese können bei einer chronischen Aufnahme von weniger als

20 µg Selen/d auftreten. Die maximale Aktivität der Glutathionperoxidase im Plasma wird bei einer täglichen Aufnahme von 90 µg beobachtet. Die upper limits für Selen werden von der European Food Safety Authority (EFSA) sowie vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) mit 300 µg/d bzw. 255 µg/d angegeben. In der NVS II wurden keine Zufuhrdaten für Selen erhoben. Nach gegenwärtigen Schätzungen liegt die Zufuhrmenge von Selen bei Erwachsenen in Deutschland bei 30-50 µg/d und damit unterhalb der D-A-CH-Schätzwerte für die Zufuhrempfehlungen von 60-70 µg/d. Die Referenzwerte für Selen werden für erwachsene Männer mit 70 µg und für Frauen mit 60 µg pro Tag sowie mit 75 µg für stillende Frauen festgelegt. Besondere Aufmerksamkeit muss Personen mit einer parenteralen Ernährung gewidmet werden. Eine regelmäßige Messung der Biomarker wird hier empfohlen. Ein erhöhter Bedarf an Selen wird auch bei intensiv-medizinisch betreuten Patientinnen und Patienten beschrieben. Auch Veganer:innen und Vegetarier:innen sollten auf eine ausreichende Selenzufuhr achten, da wegen ihres Verzichts auf bestimmte oder alle tierischen Lebensmittel wichtige Selenquellen wegfallen.

BIOMARKER UND IHRE ANALYTIK

Selen wird üblicherweise als Gesamtselen im Plasma bestimmt. Durch den chemischen Aufschluss des Plasmas werden alle organischen Selenverbindungen (also auch Selenoproteine) in anorganisches Selen umgewandelt und entweder fluorometrisch, über die AAS oder mit aktuellen Verfahren der *induktiv gekoppelten Plasma-Massenspektrometrie* (ICP-MS) bestimmt. Die ICP-MS ist derzeit das selektivste und sensitivste Verfahren zur Bestimmung des Selenstatus (als Gesamtselen). Ein Plasmaselengehalt von 0,75 µmol/l bzw. 60 µg/l wird als adäquat angesehen. Als Langzeitmarker für die Selenaufnahme können auch Haare oder Fingernägel über ICP-MS untersucht werden. Neben

dem direkten Marker Selen kann auch die Menge an Selenoprotein P oder die enzymatische Aktivität der Plasma-Glutathionperoxidase herangezogen werden. Das Selenoprotein P kann über Antikörper-basierte Assays nachgewiesen werden; die Qualität des Assays sowie potentielle Entzündungsherde im Organismus können die Werte jedoch verfälschen. Aufwendiger zu bestimmen

ist die Enzymaktivität der extrazellulären GPX-3 sowie die der erythrozytären GPX-1. GPX-3 korreliert recht gut mit dem Plasmaselen und wird zur Bewertung einer kurzfristigen Veränderung der Selenzufuhr verwendet. Die GPX-1-Enzymaktivität kann als Langzeitmarker dienen.

Brot und mageres Muskelfleisch (v. a. von Lamm, Schwein und Geflügel) sind wichtige Quellen für Zink. Aber auch Getreidekeime, Milch, Käse, Eier sowie Nüsse liefern Zink. Reich an Zink sind Austern (ca. 20 g decken den Tagesbedarf), die jedoch in der täglichen Ernährung i. d. R. keine Rolle spielen.

METABOLISMUS UND VERSORGUNG

Die in der Literatur angegebenen Werte zur Absorptionsrate von Zink schwanken zwischen 15 und 40 % und sind von verschiedenen endogenen und exogenen Faktoren abhängig. Die Bioverfügbarkeit von Zink aus pflanzlichen Lebensmitteln beispielsweise ist durch die enthaltenen Ballaststoffe und Komplexbildner wie Phytinsäure deutlich niedriger als aus tierischen Produkten.

Das im Körper gespeicherte Zink befindet sich vor allem intrazellulär in Knochen, Haut und Haaren, Leber, Niere und Muskel. Nur ca. 0,1 % des Gesamtkörperbestands befindet sich gebunden an Albumin im Plasma (0,7-1,2 mg/l). Die Homöostase wird vor allem durch einen aktiven Transport im Rahmen der Resorption, aber auch durch die enterale Exkretion aufrechterhalten. Zink wird größtenteils über das Pankreassekret und somit den Faeces ausgeschieden, lediglich 10 % werden renal eliminiert. Da die Zinkspeicher relativ klein sind, ist eine kontinuierliche Aufnahme dieses Spurenelements über die Nahrung notwendig.

Die D-A-CH-Referenzwerte für Zink tragen dem Umstand Rechnung, dass die Phytatzufuhr einen erheblichen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit hat und berücksichtigen diese in den Zufuhrempfehlungen. Während bei einer Ernährung mit geringem Anteil an Vollkornprodukten und Hülsenfrüchten sowie vorwiegend tierischen Proteinquellen von einer niedrigen Phytatzufuhr auszugehen ist, kann bei einer vegetarischen oder veganen Ernährungsweise mit einer hohen Zufuhr gerechnet werden.

Zink (Zn)



FUNKTION UND QUELLEN

Zink ist quantitativ nach Eisen das bedeutsamste Spurenelement. Seine Rolle im Organismus kann katalytischer, regulatorischer und struktureller Art sein. In seiner katalytischen Funktion ist es für eine Vielzahl enzymatischer Reaktionen (z. B. von verschiedenen Oxidoreduktasen, Transferasen, Hydrolasen, Ligasen, Isomerasen und Lyasen) notwendig und in dieser Funktion an fast allen Stoffwechselreaktionen beteiligt, sodass eine Unterversorgung weitreichende Konsequenzen nach sich zieht.

Des Weiteren ist Zink an der Regulation der Umwandlung von Thymocyten in T-Lymphocyten beteiligt und spielt

damit eine wichtige Rolle im Immunsystem. Auch fungiert Zink als Signalvermittler in endokrinen, parakrinen und autokrinen Systemen und reduziert z. B. die Insulinsekretion bzw. unterdrückt die Ausscheidung von Insulin über die Leber. Als struktureller Bestandteil der Histone wirkt es auf die Transkriptionsfähigkeit der DNA. In Zinkfingerproteinen, die als Transkriptionsfaktoren fungieren, ist es maßgeblich an der Transkription beteiligt. So ist zu erklären, dass es bei einem Mangelzustand zu Wachstums- und Wundheilungsstörungen kommen kann. Die antioxidative Wirkung von Zink rührt daher, dass es u. a. Bestandteil antioxidativ wirksamer Enzyme wie z. B. der Superoxiddismutase ist.

Eine hohe Phytatzufuhr geht mit einer geringeren Zinkaufnahme einher, sodass die Zufuhrempfehlungen bei einer phytatreichen Ernährung entsprechend höher liegen. Entsprechend variieren die Zufuhrempfehlungen für Erwachsene von 7 bis 16 mg/d. Gemäß den Daten der NVS II liegt der Median der Zinkzufuhr bei Frauen bei 9,1 mg/d und bei Männern bei 11,6 mg/d. In beiden Gruppen sinkt die Zufuhr nach dem 35. Lebensjahr. Damit liegt der Median zwar über dem Referenzwert, dennoch erreichen 32 % der Männer und 21 % der Frauen den Referenzwert nicht. Hier sind vor allem die Altersgruppe der über 65-Jährigen sowie junge Frauen unter 18 Jahren betroffen.

Ein Zinkmangel äußert sich in vielfältigen Symptomen. Dazu gehören z. B. Störungen des Zentralen Nervensystems (ZNS), Appetitlosigkeit, Störungen im Geruchs- und Geschmackssinn, Depressionen und eine verzögerte Wundheilung. Vor allem bei Kindern führt schon ein marginales Defizit zu einer gesteigerten Infektanfälligkeit. Ein schwerer Mangel kann sich in Körperhaarausfall, Wachstumsstörungen, Hypogonadismus und Akrodermatitis enteropathica, eine vererbte Form der Dermatitis, äußern. Neben einer unzureichenden Zufuhr kann ein Mangel durch Diarrhoe, Hämodialyse oder eine therapieresistente Dermatose hervorgerufen werden.

BIOMARKER UND IHRE ANALYTIK

Stand heute gibt es weder eine ideale Matrix noch einen uneingeschränkt geeigneten und validen Biomarker, der als Indikator des Zinkstatus herangezogen werden kann. Am häufigsten wird Zink im Plasma bzw. Serum bestimmt. Die beiden Matrices werden als gleichwertig anerkannt. Durch den sehr geringen Anteil des Körperbestands im Blut und die ausgeprägte Homöostase ist ein Zinkmangel im Plasma/Serum erst bei einem schweren Defizit messbar. Andererseits deutet eine erniedrigte Plasma-/Serumzinkkonzentration nicht grundsätzlich auf einen Zinkmangel hin, da der Plasmaspiegel z. T. starken, ernährungsbedingten Tagesschwankungen (bis zu 20 %) unterliegt. Teilweise ist durch absterbende Mukosazellen im Darm, bedingt durch einen Mangel, sogar ein Anstieg der Konzentration im Blut messbar, obwohl ein Defizit vorliegt. Zwar ist es schwierig, kausale Zusammenhänge herzustellen, in Kombination mit einer Erhebung der Ernährung kann die Analyse im Plasma jedoch die Diagnose unterstützen. Zu beachten sind bei der Interpretation der Daten auch z. B. hormonelle Einflüsse und Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus oder ein Nierenversagen, da diese zu einer Verschiebung von Spurenelementen zwischen dem Plasma und den Zellen des Blutes führen können. Auch sollte die vergleichsweise geringe Sensitivität

der Analysemethoden bedacht werden. Um das Maß einer eventuellen Entzündungsreaktion des Körpers abschätzen zu können, ist es ratsam, auch die Veränderungen im Serumalbumin sowie dem C-reaktiven Protein (evtl. auch anderer Akut-Phase-Proteine) bei der Interpretation des Zinkstatus heranzuziehen.

Eine Analyse von Zink in den Blutzellen ist zum einen technisch anspruchsvoller und zum anderen zeigen verschiedene Studien, dass die Abnahme des Zinkgehalts im Plasma nicht zwangsläufig mit dem Gehalt in den verschiedenen Blutzellen korreliert. Bei einer Bestimmung im Urin ist eine 24-h-Sammlung notwendig. Zu beachten ist, dass die Zinkkonzentrationen durch Muskelabbau und Fasten erhöht und durch vorliegende Infektionen erniedrigt sein können. Auch die Analyse des Haares oder der Gehalt verschiedener zinkhaltiger Enzyme erweist sich als ungeeignet, auch wenn z. T. die Aktivität des Zink-Metallo-Enzyms alkalische Phosphatase als Surrogatmarker herangezogen wird, die mit einem Mangel abfällt und sich nach Ausgleich des Mangels wieder erholt. Die Haaranalyse ist für die Bewertung der aktuellen Versorgungslage ungeeignet und zudem ein unzuverlässiger Biomarker, der z. B. durch Haarpflegemittel verfälscht werden kann. Im Rahmen der Präanalytik sollte stets das Kontaminationsrisiko durch die Konzentrationen in der Umwelt beachtet werden.



Tabelle 1: Übersicht der Biomarker und ihrer Analytik

Mineralstoff/Spurenelement	Mittlere Zufuhr (gemäß NVS II)	D-A-CH - Referenzwert Zufuhr	Tolerable Upper Intake Level (UL)	ANALYTIK DER BIOMARKER					
				Biomarker	Normalbereich	Abweichungen vom Normalbereich	Matrix	Methode Bewertung *	Bemerkungen
Calcium ^a	♂ 1052 mg/d ♀ 964 mg/d	Erwachsene > 19 Jahre: 1000 mg/d Schwangere > 19 Jahre: 1000 mg/d < 19 Jahre: 1200 mg/d Stillende > 19 Jahre: 1000 mg/d < 19 Jahre: 1200 mg/d	Erwachsene 2500 mg/d (EFSA)	Gesamtcalcium ^b	Oberer Grenzwert: 10,5 mg/dl (2,62 mmol/l)	Hypercalcämie: > 11,2 mg/dl (> 2,8 mmol/l)	Serum/Plasma	AAS (+) Flammenphotometrie (+ -) Photometrie (+ -)	• Wird vom Albumingehalt des Serums stark beeinflusst, Albumin-korrigiertes Calcium
					Unterer Grenzwert: 8,6-8,8 mg/dl (2,15-2,20 mmol/l)	Hypocalcämie: < 8 mg/dl (< 2,0 mmol/l)			
				Ionisiertes Calcium	4,5-5,3 mg/dl (1,12-1,32 mmol/l)	Hypocalcämie: < 4 mg/dl (< 1,0 mmol/l)		Calcium-sensitive Elektrode (+)	• Sensitiver Biomarker, wird durch Calcitriol und PTH reguliert
				Parathormon (PTH)	15-65 ng/l (1,5-6,5 pmol/l)			Immunoassay (+)	• Referenzwerte sind methodenabhängig
Eisen ^d	♂ 14,4 mg/d ♀ 11,8 mg/d	Erwachsene > 19 Jahre: ♂ 10 mg/d ♀ 15 mg/d ♀ > 51 Jahre: 10 mg/d Schwangere: 30 mg/d postpartum: 20 mg/d	k. A.	Serumeisen	♂ 40-155 µg/dl (6,6-29,5 µmol/l) ♀ 37-165 µg/dl (7,2-27,7 µmol/l)	Latenter Eisenmangel: 60 µg/dl (11 µmol/l) Eisenmangelanämie: < 7 µmol/l	Serum	Photometrische Methode mit Ferrozin (+)	• Schlechter Biomarker, zu starke Schwankungen, sinkt spät bei einer Anämie
				Hämoglobin (Hb)	♂ 13,5-17,5 g/dl ♀ 12,0-15,5 g/dl	Latenter Eisenmangel: ♂ < 13 g/dl ♀ < 12 g/dl	Serum	Photometrischer Test (+)	• Schnelltest
				Ferritin	♂ 18-360 µg/l ♀ 9-140 µg/l Abhängig vom Testsystem (Hersteller)	Latenter Eisenmangel: ♂ < 25 µg/l ♀ < 13 µg/l	Serum	ELISA (+)	• Differenzierung zwischen latentem und totalem Eisenmangel
				Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)	Abhängig vom Testsystem (Hersteller)		Serum	Enzymimmunoassay (+)	• Marker der Erythropoese (zusammen mit Erythropoetin [EPO] bestimmen) • Ist bei Eisenmangel erhöht
				Hepcidin	0,5-23 nmol/l		Serum	Isotope dilution µHPLC-MS/MS (+) Immunoassay (+)	• Sensitiver Biomarker
Jod ^e	Ohne jodiertes Salz: ♂ 99 µg/d ♀ 92 µg/d Mit jodiertem Salz: ♂ 233 µg/d ♀ 185 µg/d	Deutschland und Österreich: > 13-51 Jahre: 200 µg/d > 51 Jahre: 180 µg/d Schwangere: 230 µg/d Stillende: 260 µg/d WHO & Schweiz: > 13 Jahre: 150 µg/d Schwangere und Stillende: 200 µg/d	Erwachsene: 600 µg/d (EFSA) 500 µg/d (D-A-CH)	Jodid	100-199 µg/24h (0,79-1,57 µmol/24h)	Milder Mangel: < 100 µg/l Schwerer Mangel: < 20 µg/l	Urin ^f	(IC-)ICP-MS (+) HPLC (+)	• 24-h-Sammelurin ist aussagekräftiger als Spontanurin. Letzterer zeigt lediglich kurz zurückliegende Belastungsereignisse an.
					120 µg/g Kreatinin (0,94 µmol/g Kreatinin)			Photometrisch (Sandell-Kolthoff-Reaktion) (+) Ionenchromatographisch (+)	• Spontanurinwerte können extrapoliert werden ^f
					40-80 µg/l (0,31-0,61 µmol/l)		Serum	(IC-)ICP-MS (+) HPLC (+)	• Vor allem bei Verdacht auf Jodintoxikation empfohlen
				Thyreoidestimulierendes Hormon (TSH)			Serum		• Ungeeigneter Marker (Homöostase)

Mineralstoff/Spurenelement	Mittlere Zufuhr (gemäß NVS II)	D-A-CH - Referenzwert Zufuhr	Tolerable Upper Intake Level (UL)	ANALYTIK DER BIOMARKER					
				Biomarker	Normalbereich	Abweichungen vom Normalbereich	Matrix	Methode Bewertung * + gut geeignet + - eingeschränkt geeignet - ungeeignet	Bemerkungen
Magnesium^g	♂ 9432 mg/d ♀ 361 mg/d	Erwachsene > 19 Jahre ^c : ♂ 350 mg/d ♀ 300 mg/d Schwangere und Stillende: 300 mg/d	Erwachsene: 250 mg/d via Supplemente (EFSA)	Gesamt-magnesium	0,70-1,05 mmol/l (1,7-2,6 mg/dl)	Hypomagnesiämie: < 1,8 mg/dl (< 0,70 mmol/l) Schwere Hypomagnesiämie: < 1,25 mg/dl (< 0,50 mmol/l)	Serum/Plasma	AAS (+) ICP-OES (+) Kolorimetrische Methoden (z. B. Xylidyl-Blau) (+) Fluorometrische Methoden (+)	<ul style="list-style-type: none"> Aussagekraft im Serum ist begrenzt, da zu 99 % intrazellulär Hämolyse muss verhindert werden, da sonst falsch-hohe Magnesiumwerte (z. B. keine Stauung bei der Blutabnahme, Präanalytik)
				ionisiertes Magnesium	0,50-0,70 mmol/l (1,2-1,7 mg/dl)			Ionenselektive Elektrode (ISE) (+) 31P-Magnetresonanzspektroskopie (-) Citrat/Isocitrat-Quotient (Aconitase-Reaktion) (-)	
				Gesamt-magnesium	3-5 mmol/24 h (7,3-12,2 mg/24 h)	< 0,5 mmol/l (deutet auf extrarenal-bedingt Ursache) > 1,5 mmol/l (deutet auf renal bedingte Ursache)	24-h-Urin		
Selen^h	nicht erhoben	> 15 Jahre ^c : ♂ 70 µg/d ♀ 60 µg/d Schwangere: 60 µg/d	300 µg/d (EFSA), 255 µg/d (BfR, BVL, BfArM)	Selen	0,64-1,52 µmol/l (50-120 µg/l)	Mangel: < 50 µg/l	Serum/Plasma	AAS (+) ICP-MS (+)	<ul style="list-style-type: none"> Begrenzte Aussagekraft da keine Aussage über Selenoproteine
					♂ 1,00-1,65 µmol/l (79-130 µg/l) ♀ 0,76-1,52 µmol/l (60-120 µg/l)		Vollblut		
					0,18-0,95 µmol/l (15-75 µg/l) ⁱ		24-h-Urin		
				Glutathionperoxidase-3 (GPX-3)	♂ 127-195 U/l ♀ 123-167 U/l		Serum	Enzymaktivität (+)	<ul style="list-style-type: none"> Aktivität reagiert schnell auf den Selenstatus, guter Biomarker
Zink^k	♂ 11,6 mg/d ♀ 9,1 mg/d	Erwachsene > 19 Jahre ^l : ♂ 14 mg/d ♀ 8 mg/d Schwangere: 9 mg/d (1. Trimester) 11 mg/d (2. und 3. Trimester) Stillende: 13 mg/d	Erwachsene: 25 mg/d (EFSA)	Zink	Serum: 9-18 µmol/l (0,6-1,2 mg/l) Plasma: ♂ 12-26 µmol/l (0,8-1,7 mg/l) ♀ 9-22 µmol/l (0,6-1,45 mg/l) Vollblut: 61-115 µmol/l (4,0-7,5 mg/l)		Serum/Plasma/Vollblut	ICP-MS (+) AES (+)	<ul style="list-style-type: none"> Plasma ist die gebräuchlichste, wenn auch nicht ideale, Matrix Blutentnahme sollte morgens (zirkadiane Rhythmik) unter Verwendung von metallfreiem Abnahmebesteck erfolgen Serumalbumin und CRP-Werte beachten
					24-h-Urin: 7,7-15 µmol/l (0,15-0,80 mg/24h ^m)		24-h-Urin		
							Haare		<ul style="list-style-type: none"> Ungeeignet, um die aktuelle Versorgung zu bewerten

* Bewertung gemäß der verwendeten Literatur

LEGENDE

^a Calcium: 1 mg/dl = 0,2495 mmol/l; 1 mmol/l = 4,0 mg/dl

^b Die Payne Formel berücksichtigt, dass es pro 1,0 g Albumin/dl zu einer Verminderung des Gesamtcalciums um 0,8 mg/dl kommt (gilt < 4,0 g Albumin/dl):

$$\text{Korrigiertes Calcium} = \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right) = \frac{\text{Calcium} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right)}{0,6 + \frac{\text{Protein} \left(\frac{\text{g}}{\text{dl}} \right)}{19,4}}$$

^c Schätzwert

^d Eisen: 1 µg/dl = 0,1791 µmol/l; 1 µmol/l = 5,58 µg/dl

^e Jod: 1 µg/l = 0,0079 µmol/l; 1 µmol/l = 127 µg/l

^f Spontanurin kann extrapoliert werden: Jod im Urin (µg/l) x 0,0235 x Körpergewicht (kg) = tägliche Jodaufnahme (24-h-Urinvolumen muss abgeschätzt werden; angenommene Bioverfügbarkeit des Jods: 92 %)

^g Magnesium: 1 mg/dl = 0,4114 mmol/l; 1 mmol/l = 2,43 mg/dl

^h Selen: 1 µg/l = 0,01266 µmol/l; 1 µmol/l = 79 µg/l

ⁱ Bezogen auf 1,5 l Tagesausscheidung (µg/l x 0,0127 µmol/l Selen)

^k Zink: 1 µg/l = 0.0153 µmol/l; 1 µmol/l = 65,4 µg/l

^l Zink-Referenzwerte: bei mittlerer Phytatzufuhr von 660 mg/d (1,0 mmol/d). Eine mittlere Phytatzufuhr wird durch eine vollwertige Ernährungsweise (Verzehr von tierischen Proteinquellen [Fleisch und Fisch], Vollkornprodukten und Hülsenfrüchten) oder bei vegetarischer bzw. veganer Ernährung mit vorrangig hoch ausgemahlene, gekeimten oder fermentierten Getreideprodukten erreicht.

^m Bezogen auf 1,5 l Tagesausscheidung (mg/l x 15,3 = µmol/l Zink)

Abkürzungen

AAS	Atomabsorptionsspektroskopie
AES	Atomemissionsspektrometrie
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
CRP	C-reaktives Protein
EFSA	European Food Safety Authority (Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit)
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry
ICP-OES	Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectroscopy
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry

Glossar

AAS (*Atomabsorptionsspektroskopie*)

Die AAS ist eine analytische Technik, die zur Quantifizierung von Mineralstoffen bzw. Elementen in einer Probe verwendet wird. Sie basiert auf der Absorption von spezifischen Wellenlängen des Lichts durch einzelne Atome in einem gasförmigen Zustand. Die AAS findet Anwendung in verschiedenen Bereichen wie der Umwelt- und Lebensmittelanalytik sowie in der klinischen Diagnostik.

Vorteile	Nachteile
Anschaffungs- und Betriebskosten	kein Nachweis von Anionen möglich
schnelle Analyse von Einzelementen	Multielementanalyse ist zeitaufwendig
↑ Selektivität	Interferenzen
↑ Empfindlichkeit	

ICP-MS (*Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry*)

Die ICP-MS ist eine analytische Technik, die zur Messung von Spurenelementen in biologischen Proben verwendet wird. Sie nutzt eine Plasmaquelle (aus Argongas mit etwa 10.000 K), um die Probe zu atomisieren und in ein ionisiertes Gas zu verwandeln. Das Massenspektrometer quantifiziert die Elemente dann anhand der entstehenden Element-Ionen. Diese Methode ist äußerst empfindlich und wird neben der klinischen Diagnostik häufig in Bereichen wie der Geochemie, Umweltanalytik und der pharmazeutischen Industrie eingesetzt. Im Bereich der Spurenanalytik löst die ICP-MS zunehmend andere Methoden wie z. B. die ICP-OES und die AAS ab.

ICP-OES (*Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectroscopy*)

Die ICP-OES verwendet ebenfalls eine Plasmaquelle, um die Probe zu atomisieren und anzuregen, wodurch die Elemente Licht emittieren. Die Intensität und Wellenlängen des emittierten Lichts werden gemessen, um die Konzentrationen der Elemente in der Probe zu bestimmen. ICP-MS misst die Masse von Ionen, während ICP-OES die Emission von Lichtwellenlängen zur Bestimmung von Elementkonzentrationen verwendet.

Vorteile	Nachteile
Multielementanalyse	↑ Kosten (Anschaffung und Verbrauchsmaterial)
↑ Robustheit	↑ Kosten für Argongas (Plasmagas)
↑ Selektivität	z. T. aufwendige Probenvorbereitung
↑ Spezifität	
↑ Sensitivität	
sehr großer linearer Messbereich	
↓ Nachweisgrenze im ng/l-Bereich (ICP-MS)	
↓ Nachweisgrenze im µg/l-Bereich (ICP-OES)	
↑ Geschwindigkeit	

Direkte und indirekte Biomarker

Biomarker können anhand ihrer Struktur in Körperflüssigkeiten (Plasma etc.) gemessen werden und geben direkt Auskunft über den Bedarf bzw. Mangel an einem Mikronährstoff. Zu diesen direkten Biomarkern zählen mehrere Vitamine (Vitamin D, Vitamin E oder Thiamin) und Spurenelemente (Selen, Trijodidthyroxin). Indirekte Biomarker sind oft Enzyme oder Nährstoff-assoziierte Binde- oder Transportproteine sowie typische, durch einen Mangel verursachte Veränderungen der Zellmorphologie. Hierzu zählen z. B. die Selenoproteine, holo-TC (s. Teil 1) oder makrozytäre Erythrozyten (ebenfalls Teil 1).

Literaturempfehlungen

Thomas L (Hg.) (2023): Labor & Diagnose. URL: <https://www.labor-und-diagnose.de/index.html>
(letzter Zugriff am 25.11.2023)

Biesalski, H K (2019): Vitamine, Spurenelemente und Minerale. 2. aktualisierte und erweiterte Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Biesalski H K; Grimm P; Nowitzki-Grimm S (2015): Taschenatlas Ernährung. 6. überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York

Lang F; Brandes R; Schmidt R F (Hg.) (2019): Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie. 32. korrigierte Auflage. Springer Verlag (Springer-Lehrbuch), Berlin



AK NEM

Arbeitskreis Nahrungsergänzungsmittel
im Lebensmittelverband Deutschland e. V.

Herausgeber

Arbeitskreis Nahrungsergänzungsmittel
(AK NEM) im Lebensmittelverband
Deutschland e. V.
Postfach 06 02 50, 10052 Berlin
Claire-Waldoff-Straße 7, 10117 Berlin
Telefon: +49 30 206143-0
aknem@lebensmittelverband.de

Autoren/Kontakt:

Dipl. Troph. Inga Richter
Prof. Dr. habil. Marc Birringer
Fachbereich Oecotrophologie
an der Hochschule Fulda

Gestaltung: Ariane Skibbe, DFY Berlin

www.nahrungsergaenzungsmittel.org