

Sinnvolle laborchemische Diagnostik in der Mangelernährung

Michèle Leuenberger¹, Jean-Marc Nuoffer²,
Zeno Stanga^{1,3}

Zusammenfassung

Protein-Energie-Mangelernährung ist ein häufiges Problem, insbesondere im Alter. Obwohl diesem Thema zunehmend Aufmerksamkeit gewidmet wird, wird die Mangelernährung immer noch viel zu selten diagnostiziert. Gewisse Laborparameter können uns bei der Identifikation mangelernährter Patienten helfen, doch keiner dieser Marker reflektiert sehr spezifisch Ernährungsdefizite, und viele nicht ernährungsbedingte Faktoren können zu massgeblichen Veränderungen der Werte führen. Aus diesem Grund müssen die Laborwerte immer im Kontext zur Klinik interpretiert werden. Einige Serumproteine wie Albumin, Transferrin, Präalbumin/Transthyretin (TTR), Retinol-bindendes Protein (RBP) und Insulin-growth-factor-1 (IGF-1) können aber auch als PEM-Marker herangezogen werden. Zudem liefern uns Parameter wie Albumin, Präalbumin/TTR und absolute Lymphozytenzahl Hinweise auf die Prognose.

Einleitung

Mangelernährung resultiert aus einer negativen Nährstoffbilanz, d.h. die zugeführten Nahrungsbestandteile können den Bedarf nicht decken. Man unterscheidet quantitative Mangelzustände (Energie- und Proteinmangel) und qualitative Mangelzustände, mit einem Manko an Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen. Die

negativen Auswirkungen auf den menschlichen Körper (Masse, Form und Zusammensetzung) und auf die Körperfunktionen (physisch und psychisch) können häufig mit einer adäquaten Ernährung rückgängig gemacht werden.

Bereits 20–40% aller Patienten, die in eine Klinik eintreten, sind nach Angaben eines Berichtes des Europarates (2002) mangelernährt. Besonders gefährdet sind alte Menschen, Tumorpatienten, chronisch Kranke, Menschen mit schweren Magen-Darm-Erkrankungen und Säuglinge von Schwangeren mit Proteinmangelernährung. Als häufige Ursachen für Mangelernährung gelten Kau- und Schluckstörungen, Appetitlosigkeit, Nebenwirkungen von Medikamenten, eingeschränkte Mobilität, Grunderkrankung, Schmerzen und Depression. Die Folgen sind allgemeine körperliche und geistige Schwäche, Wundheilungsstörungen, Infektanfälligkeit, Verminderung der Lebensqualität und Erhöhung der Morbidität und Mortalität.

Zur Erfassung und für das Management der Protein-Energie-Mangelernährung (PEM) werden verschiedene Werkzeuge verwendet (Tab. 1). Eine Reihe von Laboruntersuchungen in der Klinikroutine können wertvolle Informationen zur Beurteilung des Ernährungszustandes geben. Keiner dieser Tests ist für den Ernährungsstatus spezifisch. Trotz intensiver Erforschung biochemischer Vorgänge, die an der PEM beteiligt sind, gibt es zur Zeit keine Laboruntersuchung, die für die PEM diagnostisch ist oder zur Therapiekontrolle der PEM, ohne Berücksichtigung des klinischen Kontextes, herangezogen werden kann. Unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren können jedoch verschiedene Laborparameter zur Gradierung der PEM verwendet werden (Tab. 2 und 3). Anthropometrische Messungen weisen diesbezüglich aber immer noch die beste Evidenz auf.

Laborparameter können im Assessment und Management der Mangelernährung in dreierlei Hinsicht hilfreich sein:

- um einen spezifischen Nährstoffmangel zu beweisen;
- um Aufschluss über die Ätiologie der Mangelernährung zu erlangen;
- gewisse Parameter dienen als Anhaltspunkte für eine PEM sowie als Verlaufparameter einer Ernährungstherapie.

Die Limiten der Labordiagnostik

Der ideale biochemische Marker der PEM sollte eine kurze Halbwertszeit haben, primär vor allem in einer einfach zugänglichen Körperflüssigkeit vorhanden sein, eine einfache limitierte homöostatische Regulation haben, präanalytisch stabil sein sowie unabhängig von assoziiertem Vitamin- und Spurenelementmangel und begleitenden Krankheiten sein. Da es diesen Parameter nicht gibt, werden in der Regel mehrere Marker gleichzeitig bestimmt. Auch dann muss die Interpretation immer im klinischen Kontext und zusammen mit den anderen Assessment-Tools erfolgen.

Ein weiteres Problem sind zudem sowohl die unterschiedlichen Bestimmungsmethoden, die nicht immer vergleichbare Resultate ergeben, als auch die inadäquaten Referenzwerte, welche z.T. alters- und geschlechtsabhängig sind. Dies bedeutet, dass Verlaufskontrollen aus unterschiedlichen Laboratorien nicht unbedingt miteinander vergleichbar sein müssen.

Im folgenden wird auf die gängigsten klinisch-chemischen Parameter genauer eingegangen. Dabei soll jeweils unterschieden werden, ob diese Parameter v. a. zur Erfassung der PEM oder als Verlaufkontrolle verwendet werden.

Stickstoffbilanz (N-Bilanz)

Es besteht eine enge Beziehung zwischen Protein- und Energiezufuhr. Falls die Energiezufuhr vermindert ist,

¹ Klinische Ernährung, Poliklinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Universitätsspital, Bern

² Institut für Klinische Chemie und Pädiatrische Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus, Universitätsspital, Bern

³ Klinik und Poliklinik für Allgemeine Innere Medizin, Universitätsspital, Bern

werden die Proteine als Energiequelle benutzt (Glukoneogenese). Mit der Stickstoffbilanz lässt sich der Eiweiss-Stoffwechsel beurteilen. Hierfür wird die Differenz des zugeführten N-Menge der Nahrung (Proteine) und der ausgeschiedenen N-Menge (Harnstoff) bestimmt. Schon aus dieser Aufstellung sind die Nachteile dieser Methode evident, potentielle Fehlerquellen gibt es viele: Die Proteineinnahme kann nur approximativ geschätzt werden; im Urin wird nur der Harnstoffstickstoff bestimmt, während die übrigen N-Verluste (wie Harn [80%], Stuhl [~2 g/d], Schweiß und Haut [<1 g/d]) nur grob geschätzt werden; die Analyse selbst kann fehlerbehaftet sein. Eine inadäquate Kostzufuhr führt zu einer negativen N-Bilanz. Die N-Bilanz gilt trotzdem nach wie vor als Goldstandard zur Bewertung der metabolischen Lage des Organismus, ist jedoch aus praktischen Gründen im klinischen Alltag zu aufwendig.

Serumproteine

Der Ernährungszustand und die Nahrungszufuhr haben wesentliche Einflüsse auf die Proteinsynthese. Daher können Serumproteinkonzentrationen zur Beurteilung der viszeralen Proteinreserven benützt werden. Proteine mit einer langen Halbwertszeit sind eher wertvoll für die Beurteilung langzeitiger Mangelzustände. Proteine mit kurzer Halbwertszeit sind dagegen sinnvoll in den akuten Krankheitsphasen oder zum Monitoring der Ernährungstherapie. Entzündliche Prozesse, welche die Proteinkonzentrationen beeinflussen können, müssen aber mit dem C-reaktiven Protein (CRP) erfasst werden, da die üblichen PEM-Marker zu den negativen bzw. positiven Akutphasen-Proteinen gehören.

Albumin

Dieses anteilmässig wichtigste Serumprotein gehört zu den wichtigsten Laborparametern für die PEM und weist als solches eine gute Korrelation zu anthropometrischen Daten auf (meist: $r \geq 0,5$). Darüber hinaus wird Albumin als bester Marker für das «biologische Alter» angesehen, weil sein Serumspiegel bei älteren Menschen um 0,5–8 g/L pro Altersdekade abnimmt. Der Albuminwert hat auch

Tabelle 1. Management der PEM.

Screening	Systematische Identifikation der PEM mit einem kurzen Fragebogen von Patienten mit potentieller oder manifester Mangelernährung. Dauer: nur wenige Minuten
Assessment	Anamnese (Essgewohnheiten, Gewichtsverlust usw.), Anthropometrie (Habitus, Körpergewicht, Körperlänge, Body Mass Index, Tricepshautfaldedicke, Oberarmumfang), Funktionstest: Faustschlusskraft, Labor
Ernährungstherapie	Orale Ernährung (inklusive orale Trinknahrungen), enterale und parenterale Ernährung
Follow-up	Anthropometrie, Funktionstest, Labor

Tabelle 2. Quantifizierung der PEM anhand gewisser Laborparameter.

	Norm	Schweregrad der Mangelernährung		
		mild	mässig	schwer
Albumin (g/L)	35–45	32–35	28–32	<28
Transferrin (g/L)	2,5–3,0	1,8–2,5	1,5–1,8	$<1,5$
Präalbumin / TTR (mg/L)	150–300	120–150	20–100	<100
RBP (mg/L)	26–76	<20	–	–
Lymphozyten (/mm ³)	2000–3500	1200–1500	800–1200	<800

einen prädiktiven Charakter bezüglich der Mortalität sowohl im stationären wie auch im ambulanten Bereich. Eine Hypoalbuminämie kann Ausdruck einer PEM sein, da die Albuminsyntheserate bei einer niedrigen Zufuhr von Aminosäuren abnimmt. Leider können aber viele andere Faktoren die Serumalbuminkonzentration beeinflussen, so dass diese als Indikator für langfristige Veränderungen des Ernährungszustandes nur mit Vorsicht interpretiert werden sollte (Tab. 3). Die Albumin-Synthese erfolgt in der Leber mit einer durchschnittlichen Syntheserate von 0,2 g/kg KG/Tag, was weniger als 5% des gesamten Körperpools darstellt. Albumin liegt zu 35–40% intravaskulär und zu 60–65% extravaskulär vor. Das extravaskuläre Albumin kann in Stresssituationen wie chirurgischen Eingriffen oder Infekten intravaskulär mobilisiert werden. Eine Fastenperiode von 3–5 Tagen führt zu einer leichten Erhöhung des Albuminspiegels, wahrscheinlich bedingt durch die Hämokonzentration. In gesunden und normalgewichtigen Probanden führte eine Restriktion der Protein-Energie-Zufuhr über mehrere Monate zu einem Gewichtsverlust von 25%, es wurde aber nur eine 10prozentige Senkung des Serumalbuminspiegels beobachtet.

Transferrin

Transferrin wird überwiegend in der Leber und auch in den retikuloendothelialen Zellen gebildet, bindet und transportiert Eisen im Serum. Ein Drittel des Transferrins liegt in gesättigter Form vor. Die Serumkonzentration wird vor allem durch die Syntheserate bestimmt, die vom Körperstatus abhängig und bei mangelernährten Patienten reduziert ist. Transferrin ist ein guter Parameter für die Beurteilung des Proteinstatus des Körpers, da die Halbwertszeit intermediär zwischen der vom Albumin und der vom TTR liegt und da deren extrazellulärer Pool deutlich kleiner ist als der vom Albumin. Transferrin wird wegen der einfachen Laboranalyse im Alltag sehr oft bestimmt, die Werte sollten aber mit Vorsicht interpretiert werden (Tab. 3). Werte unter 2 g/L werden als Hinweis auf einen Proteinmangel gewertet.

Präalbumin/Transthyretin (TTR)

Einer der Hauptaufgaben von TTR ist der Transport von Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) im Serum. Es dient auch als Carrier für das retinolbindende Protein und bildet mit ihm einen Komplex (TTR-RBP). Unter normalen Verhältnissen liegen 50–70% des TTR in dieser Komplexform vor.

Das TTR wird in der Leber synthetisiert und durch die Niere verstoffwechselt. Die TTR-Konzentration ist bei geriatrischen Patienten (>75 Jahre) 10% tiefer als bei Patienten im Alter zwischen 60 und 75 Jahren. Sein Serumspiegel sinkt deutlich während einer Energie-Restriktion und weniger markant bei der Protein-Einschränkung. Das TTR ist das empfindlichste Plasmaprotein, um Änderungen in der Energiezufuhr festzustellen, und es ist ein sensibler Parameter, um eine frühe Antwort auf eine enterale oder parenterale Therapie aufzuzeigen. Im Vergleich zu anderen Proteinen besteht es aus einem höheren Anteil an essentiellen Aminosäuren und wird daher auch zur Erfassung eines qualitativen Eiweissmangels verwendet.

Retinol-bindendes Protein (RBP)

Das RBP dient dem Transport von Vitamin A (Retinol), wobei es eine Bindung mit TTR eingeht. Die physiologische Funktion von RBP ist der Transport von Retinol von der Leber zu den Zielgeweben. Die Konzentration des Plasma-RBP wird durch das verfügbare Retinol in der Leber gesteuert. Aufgrund seines kleinen Serumpools und seiner kurzen Halbwertszeit reagiert das RBP wie das TTR auf kurzzeitige Veränderungen (kurze Fastenperioden) der Energiezufuhr und weniger der Proteinzufuhr. Diese Eigenschaft gilt als Indikator für die aktuelle Nahrungsaufnahme und weniger für die Körperzusammensetzung. Das RBP ist nicht alters-, aber geschlechtsabhängig (höher Spiegel bei Männern). Insgesamt kann gesagt werden, dass das TTR und das RBP ähnlich auf eine veränderte Energiezufuhr reagieren, das TTR ist aber vorzuziehen, da es leichter zu bestimmen ist und nicht von einem Vitamin-A-Mangel beeinflusst werden kann.

Insulin-Grow-Factor-1 (IGF-1)

Insulin-like growth factors (IGFs) sind Zytokine, die Wachstum, Zellteilung, Zellproliferation und Differenzierung regulieren. Sie sind mitogene Stoffe, deren Aktivität durch die Verfügbarkeit von freiem IGF bestimmt wird. IGFs stimulieren den Glukose- und Aminosäuretransport, die DNA-, RNA-, Glykogen- und Proteinsynthese sowie

die Proliferation. Sie hemmen die Apoptose, fördern die Differenzierung und Zellmigration. IGF-1 ist ein Polypeptid, welches praktisch von jeder Zelle gebildet werden kann. Die grösste Konzentration findet man im Blutkreislauf und in der Leber. 90% des IGF-1 liegt in gebundener Form vor. Der grösste Teil ist an «IGF-binding protein-3» (IGFBP-3) gebunden, nur 10% ist in freier Form vorhanden. Serumkonzentrationen von IGF-1 korrelieren negativ mit dem Body Mass Index und dem Alter. Hormonell wird das IGF-1 vom Wachstumshormon (GH) reguliert. Neben dem GH können Ernährungsfaktoren wie Energie- und Proteinzufuhr IGF-1 und IGFBP-3 beeinflussen.

Immunfunktion und PEM

Die PEM beeinträchtigt die Funktion des Immunsystems auf verschiedenen Ebenen. Es findet sich vor allem eine Abschwächung der T-Zell-vermittelten Immunität, aber auch eine Abschwächung des Komplementsystems, der Phagozytosenaktivität, der mukosalen Antikörpersekretion und der Antikörperaktivität. Die Bestimmung der absoluten Lymphozytenzahl ist ein unspezifischer und wenig sensibler Marker der PEM. Eine tiefe Lymphozytenzahl kann nur dann als Indikator für eine PEM benutzt werden, wenn kein Infekt und keine immunsuppressive oder hämatologische Krankheit vorliegt. Viele andere Faktoren wie Stress, Neoplasien, Kortikosteroide und andere Grunderkrankungen haben aber auch einen Einfluss.

Bei mangelernährten Patienten ist die Reifung der Lymphozyten reduziert, so dass die Konzentration der zirkulierenden Lymphozyten unter $1500/\text{mm}^3$ fallen kann (Norm: $2000\text{--}3500/\text{mm}^3$). Werte $<800/\text{mm}^3$ entsprechen einer schweren Mangelernährung.

Ebenfalls evaluiert ist die T-Zell-Reaktion auf intrakutane Applikation von Standardantigenen (z.B. Merieux-Hauttest). Nach einem definierten Zeitraum (meist 48 h) wird die Reaktion abgelesen, wobei ein Durchmesser der Reaktion $<5\text{ mm}$ als pathologisch gilt.

Kreatinin-Grösse-Index (KGI)

Die Kreatininausscheidung im 24-h-Urin kann zur Schätzung der Skelett-

muskelmasse herangezogen werden, weil die Menge der Kreatininausscheidung direkt proportional zur Gesamtkörpermuskelmasse ist. Der KGI entspricht der 24-h-Urin-Kreatininausscheidung eines Patienten bezogen auf den Erwartungswert eines normalen Erwachsenen gleicher Körpergrösse. Mit diesem Index kann die Muskelmasse und damit auch das Ausmass des Muskelverlustes gemessen werden. Verschiedene Einflussfaktoren müssen berücksichtigt werden: Niereninsuffizienz, fleischfreie oder -reiche Kost, usw. (Tab. 3). Urinsammelfehler stellen wie bei der N-Bilanz die grösste Fehlerquelle dar. Idealerweise wird der Mittelwert einer 72-h-Sammelperiode bei fleischfreier Kost verwendet.

Ungefähre Sollwerte: Männer $0,2\text{ mmol/kg KG/d}$ (23 mg/kg KG/d); Frauen $0,16\text{ mmol/kg KG/d}$ (18 mg/kg KG/d); Kinder $0,18\text{ mmol/kg KG/d}$ (20 mg/kg KG/d).

Interpretation: Ein KGI von 80–100% des mittleren Erwartungswertes entspricht einer adäquaten Muskelmasse, 60–80% entspricht einem mässigen und $<60\%$ einem schweren Defizit an Muskelmasse.

Den idealen Parameter zur Erfassung der PEM gibt es nicht. N-Bilanz, Albumin, Transferrin, TTR, RBP, IGF-1, KGI und Lymphozyten-Zahl sind aber Parameter, welche im klinischen Kontext interpretiert zu etablierten Assessment-Tools der PEM gehören. Bei nachgewiesener Proteinmangelernährung sollte selektiv nach assoziierten Vitaminmängeln (Vit. B₁₂, Folsäure, fettlösliche Vitamine usw.) und Mängeln an Spurenelementen (Zink, Selen, usw.) gesucht werden.

Literaturangaben können bei den Autoren nachgefragt werden.

Korrespondenz:
Dr. med. Jean-Marc Nuoffer
Institut für Klinische Chemie
Pädiatrische Endokrinologie,
Diabetologie und Metabolismus
Universitätsspital
3010 Bern
jean-marc.nuoffer@insel.ch

Tabelle 3. Interpretation der Resultate einiger Laborparameter.

Laborwert	Nicht ernährungsbedingte Einflussfaktoren	HWZ	Relation zur Prognose	Geeignet als Erfassung der PEM	Geeignet als Verlaufskontrolle der ET
Albumin	<p>↑ Dehydratation</p> <p>↓ Entzündungen, Infektionen, Stress, Trauma, Herzinsuffizienz, Überwässerung, schwere Lebererkrankungen, Neoplasien, Schwangerschaft, nephrotisches Syndrom, andere Verluste wie z.B. bei entzündlichen Darmerkrankungen, Verbrennungen usw.</p>	18 d	Für jede Senkung des Albuminspiegels um 2,5 g/L steigt das Mortalitätsrisiko um 24–56%	+ – ++ Nicht geeignet bei Anorexie, gut geeignet bei nicht akut kranken Patienten	Nicht geeignet wegen der leichten Beeinflussbarkeit und der langen HWZ
Transferrin	<p>↑ Eisenmangel, Schwangerschaft, Einnahme von Östrogenen oder oralen Kontrazeptiva, Therapie mit alkylierten 17-α-Steroiden, akute Hepatitis, Hypoxie</p> <p>↓ Malabsorption, Entzündung, Hämatochomatose, schwere Lebererkrankungen, nephrotisches Syndrom, chronische Infekte, entzündliche Darmerkrankungen, Verbrennungen</p>	8-10 d	Kontroverse Angaben	+ Tiefe Sensitivität und Spezivität, daher eher ungeeignet. Beim totalen Fasten registriert man eine Änderung erst nach 3-5 Tagen	+ Eher ungeeignet, da die seine Konzentration eher von der Protein- und nicht von der Energiezufuhr abhängt
Präalbumin / TTR	<p>↑ Urämie, dialysepflichtige Niereninsuffizienz, Dehydratation, Alkoholismus (selten), Androgene</p> <p>↓ Malabsorption, Entzündungen, Hyperthyreose, schwere Lebererkrankung, Überwässerung, Schwangerschaft (Östrogene)</p>	2 d	Erhöhte Spitalaufenthaltsdauer bei Pflegeheimpatienten falls <0,08 g/L; erhöhte Mortalität bei Krebskranken	++ Fasten führt zu subnormalen Serumwerten innerhalb einer Woche. Nicht geeignet zum Erfassen einer Anorexie	++ – +++ Eines der Proteine, welches am besten Protein- und Energieveränderungen widerspiegelt
RBP	<p>↑ Niereninsuffizienz, Alkoholismus</p> <p>↓ Malabsorption, Hyperthyreose, chronische Leberkrankheiten, Vitamin-A-Mangel, Zink-Mangel</p>	12 h	Ähnlich wie Präalbumin /TTR	Ähnlich wie Präalbumin /TTR	Ähnlich wie Präalbumin /TTR
IGF-1	<p>↑ Niereninsuffizienz</p> <p>↓ Lebererkrankungen, schwere katabole Zustände wie Verbrennungen, Alter (sinkt um 35–60% zwischen der 4. und 9. Dekade)</p>	2–4 h	Inverse Korrelation bei schweren Komplikationen bei hospit. Patienten	++ Schnelles Sinken des Serumspiegels während Fastenperioden	+++ Es ist zudem spezifischer als RBP und Präalbumin / TTR
Urin-Kreatinin-Gehalt	<p>↑ Sammelzeit >24 h, Fieberzustand, Infektionen, Trauma, starke körperliche Aktivität</p> <p>↓ Inkomplette Urin-Sammelzeit, akute Niereninsuffizienz, grosse Proteinverluste (Reduktion der Muskelmasse)</p>		Muskelatrophie ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert	Tiefer Wert widerspiegelt Muskelatrophie	Ungeeignet, reagiert sehr träge
Lymphozyten	<p>↑ Heilungsphase nach Infekt, hämatologische Krankheiten</p> <p>↓ Infektionen (Sepsis), hämatol. Krankheiten, Immunsuppressiva, Steroide, Neoplasien, Stress</p>		Vierfach erhöhte Mortalität bei einem Wert <1500 / ml	+ Sehr unspezifisch und wenig sensitiv	Ungeeignet, reagiert sehr träge

↑: erhöhter Wert; ↓: erniedrigter Wert; d = Tage; h = Stunden; ET = Ernährungstherapie; + – +++: gut bis sehr gut