

## Selenverbindungen in Nahrungsergänzungsmitteln

Stellungnahme Nr. 015/2005 des BfR vom 17.12.2004

Selen zählt zu den essentiellen Spurenelementen. In der Nahrung tritt es vorwiegend in Form selenhaltiger Aminosäuren wie Selenomethionin oder Selenocystein auf. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt eine tägliche Zufuhr von 30-70 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ ) Selen über die Nahrung – eine Menge, die bei einer ausgewogenen Ernährung im Allgemeinen erreicht wird. In Deutschland sind Fisch, Fleisch, Wurst und Eier die besten natürlichen Selenlieferanten. Seit einigen Jahren finden aber auch Nahrungsergänzungsmittel mit Selenzusätzen zunehmend Verbreitung. Das BfR empfiehlt in einer aktuellen Risikobewertung von Mineralstoffen in Lebensmitteln (5), über Nahrungsergänzungsmittel täglich nicht mehr als 30  $\mu\text{g}$  Selen zusätzlich zuzuführen.

Diverse Studien deuten darauf hin, dass organische Selenverbindungen im menschlichen Organismus anders verstoffwechselt werden als anorganische. Nach der geltenden europäischen Richtlinie dürfen in Nahrungsergänzungsmitteln die anorganischen Selenverbindungen Natriumselenit, Natriumhydrogenselenit und Natriumselenat verwendet werden, nicht jedoch organische Selenverbindungen wie Selenomethionin oder Selenhefe. Kritiker behaupten nun, dass Natriumselenit und Natriumhydrogenselenit in Nahrungsergänzungsmitteln im Gegensatz zu organischen Verbindungen zu einer erhöhten Quecksilber-Belastung des Menschen führen können.

Vor diesem Hintergrund wurde das BfR gebeten zu prüfen, ob dies der Fall ist und ob Nahrungsergänzungsmittel mit anorganischen Selenverbindungen deshalb einen entsprechenden Hinweis tragen sollten. Das Institut wurde außerdem gebeten, zu der Frage Stellung zu nehmen, ob die Verwendung von Selenomethionin und Selenhefe in Nahrungsergänzungsmitteln erlaubt werden sollte.

Das BfR kommt zu folgendem Schluss: Ausgehend von der aktuellen Datenlage gibt es keinen Anhaltspunkt dafür, dass die Einnahme von selenhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln zu einer erhöhten Quecksilberbelastung des Menschen führen könnte. Es besteht daher keine Notwendigkeit, auf selenhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln Warnhinweise anzubringen. Unabhängig davon empfiehlt das BfR, Selenomethionin und Selenhefe vorerst nicht zur Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln zuzulassen. Für Selenhefe kann bislang keine gleichbleibende Qualität gewährleistet werden. Darüber hinaus lassen die bisherigen Studienergebnisse nicht erkennen, dass es vorteilhaft wäre, in Nahrungsergänzungsmitteln Selenite durch Selenomethionin oder Selenhefe zu ersetzen.

### 1 Gegenstand der Bewertung

Die Europäische Richtlinie zur Verwendung von Vitaminen und Mineralstoffen in Nahrungsergänzungsmitteln (Richtlinie 2002/46/EG) (6) gestattet die Verwendung von Natriumselenit, Natriumhydrogenselenit und Natriumselenat in Nahrungsergänzungsmitteln, nicht jedoch die Verwendung von Selenomethionin und Selenhefe. Kritiker behaupten jedoch, dass die Verwendung von Natriumselenit und Natriumhydrogenselenit in Nahrungsergänzungsmitteln zu einer erhöhten Belastung des menschlichen Organismus mit Quecksilber führen könnte.

Vor diesem Hintergrund hat das BfR zu folgenden Aspekten Stellung genommen:

1. Sollte bei Verwendung von Seleniten in Nahrungsergänzungsmitteln ein Hinweis auf die Gefahr einer erhöhten Quecksilber-Belastung auf den Produkten angebracht werden?

2. Sollte Selenomethionin künftig in den Anhang II der Richtlinie 2002/46/EG aufgenommen und damit zur Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln freigegeben werden?
3. Sollte alternativ zu Selenomethionin - unter Auflagen - auch die Verwendung von Selenhefe in Nahrungsergänzungsmitteln akzeptiert werden?

## 2 Ergebnis

Ausgehend von der aktuellen Datenlage sieht das BfR keine Notwendigkeit, auf selenithaltigen Nahrungsergänzungsmitteln einen Warnhinweis hinsichtlich einer möglicherweise erhöhten Quecksilberbelastung anzubringen.

Die bisherigen Studienergebnisse lassen nicht erkennen, dass es vorteilhaft wäre, in Nahrungsergänzungsmitteln Selenite durch Selenomethionin oder Selenhefe zu ersetzen. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten über die Auswirkung der unterschiedlichen Verstoffwechslung von organischen im Vergleich zu anorganischen Selenverbindungen, insbesondere wenn Mengen zugeführt werden, die über den normalerweise mit der Nahrung aufgenommenen liegen.

Das BfR empfiehlt, dass Selenhefe aufgrund der bislang unzureichenden Qualitätskriterien und -kontrollen vorerst nicht zur Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln freigegeben wird.

## 3 Begründung

### 3.1 Warnhinweise auf selenithaltigen Nahrungsergänzungsmitteln

Für den Menschen sind insbesondere drei Quecksilberverbindungen von toxikologischer Relevanz:

- Methylquecksilber,
- elementares Quecksilber (Quecksilberdämpfe) und
- anorganische Quecksilbersalze.

Während das Risiko einer erhöhten Exposition mit Methylquecksilber, beispielsweise durch den Verzehr von kontaminiertem Fisch, für die gesamte Bevölkerung von Bedeutung ist, besteht das Risiko einer erhöhten Exposition mit elementarem Quecksilber und anorganischen Quecksilbersalzen nur für bestimmte Berufsgruppen.

Bereits seit Mitte der 70er Jahre wird diskutiert, ob Selen die toxischen Wirkungen von Quecksilber mildert. Die Annahme basiert unter anderem auf der Beobachtung, dass in Organen (einschließlich dem Gehirn) von Bergarbeitern, die in Quecksilberminen gearbeitet haben, sowohl erhöhte Konzentrationen von Quecksilber als auch von Selen gemessen werden konnten (15). Außerdem wurde festgestellt, dass Methylquecksilber in Thunfisch aufgrund des vergleichsweise hohen Selengehaltes dieser Fischart weniger toxisch ist als in anderen Fischarten. Diese Entdeckungen zogen zahlreiche Studien an Tieren und Zellkulturen nach sich, die den Zusammenhang zwischen Quecksilber und Selen erforschten. Die Ergebnisse fallen allerdings, abhängig von dem jeweils gewählten Tiermodell und Studiendesign sehr unterschiedlich aus.

Auch wenn der zugrunde liegende Mechanismus für den schützenden Effekt von Selen gegenüber Quecksilber noch nicht geklärt ist, gibt es Hinweise darauf, dass Selenid (das bei

Vorhandensein von Glutathion aus Selenit gebildet wird), mit anorganischen Quecksilbersalzen eine Metallkomplexverbindung (Hg-Se-S) eingeht (11, 23), die an das Selenoprotein P gebunden wird und wahrscheinlich untoxisch ist (20, 26, 27). Studien von Magos et al. (16) deuten darauf hin, dass diese Komplexbildung nur mit Seleniten, nicht jedoch mit Selenomethionin, erfolgt (23). Auch Methylquecksilber bildet wahrscheinlich mit Natriumselenit einen Bismethylquecksilberselenid-Komplex (BMS-Komplex), der im Gegensatz zu dem oben beschriebenen Hg-Se-S-Komplex instabil ist und schnell ausgeschieden wird (23). Es gibt aber auch die Theorie, dass Methylquecksilber durch Selenid demethyliert wird und das dadurch entstehende Quecksilber – wie oben beschrieben – durch Bildung eines Metallkomplexes untoxisch gemacht wird (13).

Berichte darüber, dass durch die Gabe von Seleniten im Zusammenhang mit einer Methylquecksilberexposition vermehrt anorganisches Quecksilber gebildet und in Geweben abgelagert wird, sind widersprüchlich: Zum Teil wurden bei Ratten, die mit Methylquecksilber und Selenit gefüttert worden waren, im Gehirn bzw. in der Leber höhere Mengen an anorganischem Quecksilber gemessen als bei Ratten, die nur Quecksilber verabreicht bekommen hatten (2, 18). Bei Affen, die gegenüber Methylquecksilber exponiert waren, wurden im Gehirn annähernd gleiche Konzentrationen von anorganischem Quecksilber und Selen gefunden (1). Auch Whanger (25) stellte fest, dass sich Selen zusammen mit Quecksilber im Gehirn anreichert, dabei aber eine vermutlich untoxische Komplexverbindung bildet. Andere Autoren konnten bei Tieren nach Verabreichung von Methylquecksilber und Natriumselenit keine erhöhten Konzentrationen von Quecksilber feststellen (12, 14, 17).

In einer Zellkultur-Studie wurde die zelluläre Aufnahme von Methylquecksilber und seine Toxizität in humanen K-562 Zellen (humanen Erythroleukämie-Zellen) sowohl durch Selenit als auch durch Selenomethionin reduziert (9), wobei der dosisabhängige Schutzeffekt bei Behandlung mit Selenit stärker sichtbar war als bei Behandlung mit Selenomethionin (10).

Insgesamt zeigen die bislang durchgeführten Studien, dass insbesondere die Zufuhr von Selenit die Toxizität von Quecksilber zu mindern scheint. Die bislang durchgeführten Studien lassen jedoch keine Rückschlüsse auf die Wirkung von Selen (egal welcher Form) bei erhöhter Methylquecksilberexposition des Menschen zu (2, 4).

### 3.2 Verwendung von Selenomethionin in Nahrungsergänzungsmitteln

Organische Selenverbindungen sind im Jahr 1994 vom Europäischen Lebensmittelausschuss neu bewertet und seitdem nicht mehr für die Verwendung in Lebensmitteln, die einem besonderen Ernährungszweck dienen sollen, akzeptiert worden. Im Jahr 1999 bekräftigte der SCF, dass gegenüber der Verwendung von Selenomethionin nach wie vor Bedenken bestehen, da seitens der Hersteller keine ausreichenden wissenschaftlichen Informationen vorgelegt wurden, anhand derer eine unbedenkliche Verwendung von Selenomethionin befürwortet werden konnte (21).

Selenomethionin verhält sich in Absorption, Stoffwechsel und Ausscheidung anders als anorganische Selensalze. Während letztere in spezifischen Synthesevorgängen, die einer strengen Regulierung auf molekularbiologischer Ebene unterliegen, in Selenoproteine mit spezifischen Funktionen eingebaut werden, kann Selenomethionin auch unspezifisch und unreguliert in Körperproteine (ohne selenabhängige Funktionen), wie z. B. Albumin, eingebaut werden. Selenoproteine mit Enzymfunktion können nicht durch übermäßige Selenzufuhr über ein bestimmtes Sättigungsniveau hinaus in ihrer Synthese und Aktivität stimuliert werden. Dagegen wird der Einbau von Selenomethionin in Körperproteine nicht homöostatisch reguliert, was bei anhaltend hoher Zufuhr von Selenomethionin – über die normalerweise mit

der Nahrung aufgenommenen Mengen hinaus – zu hohen Selengehalten im Blut führen kann (24). Bislang ist weitgehend unbekannt, welche Auswirkungen derart im Körpereiweiß gespeichertes Selen haben kann. Die Freisetzung von Selenomethionin aus den Proteinen erfolgt jedenfalls nicht entsprechend dem Bedarf an Selen, sondern in Abhängigkeit vom Methioninumsatz. Die Halbwertszeit von Selenomethionin ist höher als die von Selenit, was eine höhere Ausnutzung des Selens aus organischen Verbindungen ermöglicht, aber bei einer reichlichen Selenzufuhr unter Umständen zu unerwünschten gesundheitlichen Wirkungen führen kann. Zwar weist Selenomethionin eine geringere akute Toxizität auf als anorganische Selenverbindungen. Bei chronischer Zufuhr wird jedoch von einer ähnlich hohen oder sogar höheren Toxizität von Selenomethionin ausgegangen.

### 3.3 Verwendung von Selenhefe in Nahrungsergänzungsmitteln

Selenhefe wird durch aerobe Fermentation von Bäcker- oder Bierhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) in einem selenangereicherten Milieu erzeugt. Sowohl die Hefe *Saccharomyces cerevisiae* als auch die verwendeten Bakterienstämme sind von Hersteller zu Hersteller verschieden. Dies führt unter anderem dazu, dass die Qualität des Endproduktes, also die Qualität von Selenhefe, nicht standardisiert ist. Demnach wird Selenhefe den strengen Reinheitsanforderungen, die an Nährstoffzusätze in Lebensmitteln gestellt werden, nicht in jedem Fall gerecht. Rayman (19) stellt in einer aktuellen Veröffentlichung zu diesem Thema dar, welche Qualitätsnachweise Hersteller von Selenhefen routinemäßig erbringen sollten:

- Reinheit des Hefestammes,
- Angabe des prozentualen Anteils an Selenomethionin und anderen komplexen organischen Selenverbindungen,
- Partikelgröße und Feuchtigkeit,
- toxische Verunreinigungen (As, Cd, Pb, Hg) und
- mikrobiologische Verunreinigungen in Anlehnung an bestimmte Reinheitskriterien.

Da diese Anforderungen für Hersteller zurzeit nicht verbindlich sind, muss bei Selenhefen, die auf dem Markt angeboten werden, mit sehr unterschiedlichen Qualitäten gerechnet werden. Im Handel erhältliche Selenhefen zeigen, je nach Herstellungsverfahren, Anteile von organisch gebundenem Selen zwischen 0 und 97 %. Darüber hinaus wurden in Selenhefen Biosynthese- oder Stoffwechselprodukte von Selenomethionin nachgewiesen, wie z. B. Selenohomocystein, Seleniumcystathionin oder Seleniumadenosyl-Selenohomocystein (22), deren physiologische Wirkungen noch nicht vollständig aufgeklärt sind. Da die Ausgangsstoffe und Herstellungsbedingungen sehr unterschiedlich sind, muss außerdem mit sehr großen Variationen in der Bioverfügbarkeit von Selen aus Hefen gerechnet werden (55-90 %) (8).

Für die Herstellung und Verwendung von Selenhefe als Zusatzstoff in Lebensmitteln gibt es zurzeit keine Identitätsprüfung oder Reinheitsanforderungen. Die Selengehalte variieren in Selenhefen erheblich. Welche Selenverbindungen tatsächlich in Hefen vorliegen können, ist noch nicht vollständig bekannt. Daher sollte Selenhefe vorerst nicht in Nahrungsergänzungsmitteln verwendet werden.

#### 4 Referenzen

1. Bjorkman L, Mottet K, Nylander M, Vahter M, Lind B, Friberg L. Selenium concentrations in brain after exposure to methylmercury: relations between the inorganic mercury fraction and selenium. *Arch Toxicol.* 69(4): 228-34, 1995.
2. Brzeznicza EA, Chmielnicka J. Interaction of alkylmercuric compounds with sodium selenite. III. Biotransformation, levels of metallothioneinlike proteins and endogenous copper in some tissues of rats exposed to methyl or ethylmercuric chloride with and without sodium selenite. *Environ Health Perspect.* 60: 423-31, 1985.
3. Chapman L, Chan HM. The influence of nutrition on methyl mercury intoxication. *Environ Health Perspect.* 108 Suppl 1:29-56 2000.
4. Commission on Life Sciences (CLS). Toxicological Effects of Methylmercury. National Academy of Sciences, Washington D.C., 2000.
5. Domke A, Großklaus R, Niemann B, Przyrembel H, Richter K, Schmidt E, Weißenborn A, Wörner B, Ziegenhagen R. Verwendung von Mineralstoffen in Lebensmitteln. Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte, Teil 2. Berlin, 2004 (= BfR-Wissenschaft 04/2004).
6. Europäische Richtlinie zur Verwendung von Vitaminen und Mineralstoffen in Nahrungsergänzungsmitteln (Richtlinie 2002/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 10. Juni 2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Nahrungsergänzungsmittel).  
[http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga\\_doc?smartapi!celexdoc!prod!CELEXnumdoc&lg=DE&numdoc=32002L0046&model=lex](http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexdoc!prod!CELEXnumdoc&lg=DE&numdoc=32002L0046&model=lex)
7. Farina M, Brandao R, de Lara FS, Pagliosa LB, Soares FA, Souza DO, Rocha JB. Profile of nonprotein thiols, lipid peroxidation and delta-aminolevulinic acid dehydratase activity in mouse kidney and liver in response to acute exposure to mercuric chloride and sodium selenite. *Toxicology.* 184(2-3):179-87, 2003.
8. Fox TE, Van den Heuvel EG, Atherton CA, Dainty JR, Lewis DJ, Langford NJ, Crews HM, Luten JB, Lorentzen M, Sieling FW, van Aken-Schneyder P, Hoek M, Kotterman MJ, van Dael P, Fairweather-Tait SJ. Bioavailability of selenium from fish, yeast and selenate: a comparative study in humans using stable isotopes. *Eur J Clin Nutr.* 58(2): 343-9, 2004.
9. Frisk P, Yaqob A, Nilsson K, Lindh U. Selenite or selenomethionine interaction with methylmercury on uptake and toxicity showing a weak selenite protection: studies on cultured K-562 cells. *Biol Trace Elem Res.* 80(3): 251-68, 2001.
10. Frisk, P. Expressions of Mercury-Selenium Interaction in vitro. *Acta Universitatis Upsalensis. Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine* 988. 62 pp. Uppsala, 2001.
11. Gailer J, George GN, Pickering IJ, Madden S, Prince RC, Yu EY, Denton MB, Younis HS, Aposhian HV. Structural basis of the antagonism between inorganic mercury and selenium in mammals. *Chem Res Toxicol.* 13(11):1135-42, 2000.

12. Glynn AW, Ilback NG, Brabencova D, Carlsson L, Enqvist EC, Netzel E, Oskarsson A. Influence of sodium selenite on <sup>203</sup>Hg absorption, distribution, and elimination in male mice exposed to methyl<sup>203</sup>Hg. *Biol Trace Elem Res.* 39(1): 91-107, 1993.
13. Gregus Z, Gyurasics A, Csanaky I, Pinter Z. Effects of methylmercury and organic acid mercurials on the disposition of exogenous selenium in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 174(2): 177-87, 2001.
14. Komsta-Szumaska E, Reuhl KR, Miller DR. Effect of selenium on distribution, demethylation, and excretion of methylmercury by the guinea pig. *J Toxicol Environ Health.* 12(4-6): 775-85, 1983.
15. Kosta, L., Byrne, A.R., Zelenko, V. Correlation between selenium and mercury in man following exposure to inorganic mercury. *Nature* 254: 238-239, 1975.
16. Magos L, Clarkson TW, Sparrow S, Hudson AR. Comparison of the protection given by selenite, selenomethionine and biological selenium against the neurotoxicity of mercury. *Arch Toxicol.* 60(6): 422-6, 1987.
17. Nielsen JB, Andersen O. A comparison of the effects of sodium selenite and seleno-L-methionine on disposition of orally administered mercuric chloride. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 5(4): 245-50, 1991.
18. Ohi G, Nishigaki S, Seki H, Tamura Y, Maki T. Efficacy of selenium in tuna and selenite in modifying methylmercury intoxication. *Environ Res.* 12(1): 49-58, 1976.
19. Rayman MP. The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure up? *Br J Nutr.* 92(4): 557-73, 2004.
20. Sasakura C, Suzuki KT. Biological interaction between transition metals (Ag, Cd and Hg), selenide/sulfide and selenoprotein P. *J Inorg Biochem.* 71(3-4): 159-62, 1998.
21. SCF. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Selenium. SCF/CS/NUT/UPPLEV/25 Final, 2000.  
[http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80g\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80g_en.pdf)
22. Uden PC, Totoe Boakye H, Kahakachchi C, Hafezi R, Nolibos P, Block E, Johnson S and Tyson JF. Element selective characterization of stability and reactivity of selenium species in selenized yeast. *J. Anal. At. Spectrom.* 19 (1), 65 - 73, 2004.
23. Watanabe C. Modification of mercury toxicity by selenium: practical importance? *Tohoku J Exp Med.* 196(2): 71-7, 2002.
24. Whanger P, Vendeland S, Park YC, Xia Y. Metabolism of subtoxic levels of selenium in animals and humans. *Ann Clin Lab Sci.* 26(2): 99-113, 1996.
25. Whanger PD. Selenium and the brain: a review. *Nutr Neurosci.* 4(2): 81-97, 2001.
26. Yoneda S, Suzuki KT. Detoxification of mercury by selenium by binding of equimolar Hg-Se complex to a specific plasma protein. *Toxicol Appl Pharmacol.* 143(2): 274-80, 1997a.

27. Yoneda S, Suzuki KT. Equimolar Hg-Se complex binds to selenoprotein P. *Biochem Biophys Res Commun.* 231(1): 7-11, 1997b.