



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

jährlich finden irgendwo auf der Erde Aminosäuren-Workshops statt. Die entsprechenden Fachtexte werden dann im „Journal of Nutrition“ veröffentlicht. Interessant ist sicherlich das Thema Aminosäuren und Wundheilung sowie die Bedeutung des Prolin als Stresssubstrat. Aber auch zu Glutamin und Methionin gibt es neue Fakten. Wichtig ist auch zu wissen, dass Methionin nicht annähernd so toxisch ist, wie man bisher behauptet hat.

In besonderem Maße profitieren auch Diabetiker von einer Supplementierung der Aminosäuren. Am Beispiel der Aminosäuren Cystein, Glycin und Taurin wird dies sehr deutlich, wie Sie in dieser Ausgabe der DCMS-News nachlesen können.

Herzlichst Ihr



Prolin und Kollagen

Biochemisch betrachtet besteht das Kollagenmolekül zu einem Drittel aus Glycin, d.h. jede dritte Aminosäure ist ein Glycinmolekül. Prolin und Hydroxy-Prolin machen etwa 23 Prozent des Aminosäuregehalts der Kollagene aus. Während der ersten 10 Stunden der Wundheilung sind die Prolinkonzentrationen in der Wunde 30 bis 50 Prozent höher als im Plasma. Die hohe Nachfrage nach Prolin während der Wundheilung verursacht einen lokalen Prolinmangel. Deshalb könnte man meinen, dass eine Prolinsupplementierung bei der Wundheilung von Vorteil ist. Es konnte aber nicht nachgewiesen werden, dass eine Prolinsupplementierung einen Einfluss auf den Wundheilungsprozess hat.

Prolin kann endogen aus Glutamat gebildet werden. Glutaminsäure wird in größeren Mengen schlecht toleriert, so dass als Vorläufermolekül für Prolin prinzipiell auch Glutamin in Frage kommt. Nach Verletzungen kommt es zu einem rapiden Abfall der Glutaminkonzentrationen im Plasma und in Muskulatur, wobei diese Reduktion größer ist als bei jeder anderen Aminosäure. Eine Glutaminsupplementierung hat nachweislich einen günstigen Effekt bei verschiedenen klinischen Bedingungen; es kommt zu einer Verbesserung der Darmpermeabilität, der Proteinsynthese und zu einer Verminderung der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus. Auch hier konnte bezüglich der Wundheilung keine Verbesserung nachgewiesen werden. Eine weitere Vorläufersubstanz für die Proteinsynthese sind Arginin und Ornithin. In zwei Studien an gesunden Versuchspersonen konnte durch eine hochdosierte Argininsupplementierung (17 – 24,8 Gramm pro Tag) eine Verbesserung des Kollagenaufbaus bewirkt werden. Die Epithelialisierung der verletzten Haut wird aber nicht gefördert.

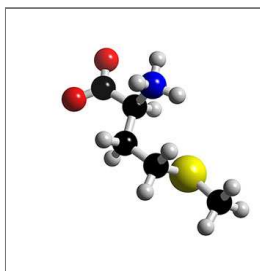
Für den positiven Effekt von Arginin auf die Wundheilung könnten verschiedene Aspekte zum Tragen kommen: Arginin selber macht nur einen kleinen Teil des Kollagenmoleküls aus (< 5 Prozent). Möglicherweise dient Arginin als Substrat für die endogene Prolinsynthese. Auch Ornithin zeigt ähnliche Eigenschaften bezüglich der Wundheilung wie Arginin. Arginin ist die Ausgangssubstanz für die Bildung von Stickoxid, das für die Wundheilung benötigt wird. Die Stickoxidbildung kann diesen Effekt aber nur teilweise erklären, weil z.B. auch Ornithin bei einer Blockade der Stickoxidbildung die Wundheilung verbessert. Interessanterweise konnte durch eine Kombination aus Arginin und Prolin keine weitere Verbesserung der Kollagensynthese in der Wunde erreicht werden, so dass man davon ausgehen kann, dass offensichtlich Arginin allein als Ausgangssubstanz für die Prolinsynthese ausreicht. Arginin und Ornithin stimulieren auch die Freisetzung des Wachstumshormons und sind bekannte Stimulatoren der T-Zell-Funktionen. T-Lymphozyten sind essentiell für den Wundheilungsprozess.

Prolin als Stresssubstrat

Prolin enthält einen Pyrrolidin-Ring und kann von den üblichen Enzymen, die am Aminosäurenstoffwechsel beteiligt sind, den Decarboxylasen, Amino-transferasen und Racemasen, nicht metabolisiert werden. Da sich der Prolinstoffwechsel von dem anderer Aminosäuren unterscheidet, kann Prolin im Stoffwechsel auch besondere Funktionen einnehmen. Über diese Besonderheiten hat man in den letzten Jahren intensiv geforscht. Es wurde für Prolin ein Prolin-Zyklus gefunden, der folgende Bedeutung hat: Das zentrale Enzym in diesem Zyklus ist die Prolin-Oxidase. Dieses Enzym ist fest an die innere Membran der Mitochondrien gebunden. Die katalytische Aktivität des Enzyms besteht darin, Elektronen von Prolin in die Mitochondrien einzuschleusen. Auf diese Art und Weise kann Prolin als direktes Substrat für die ATP-Bildung herangezogen werden. Der Prolin-zyklus kann also einen Beitrag zur Energieversorgung der Zelle liefern, wobei dies in einem gesunden Stoffwechsel kaum eine Rolle spielt. Es gibt aber verschiedene Erkrankungen, bei denen der Citratzyklus und die oxidative Phospholierung gestört sind, z.B. bei Tumorerkrankungen. In diesem Fall kann Prolin als Substrat sehr wohl eine größere Bedeutung erlangen.

Es gibt überzeugende Beweise dafür, dass Prolin ein besonderes Stresssubstrat im Zellstoffwechsel darstellt, und das aus folgenden Gründen: Das Enzym Prolinoxidase wird durch genotoxische inflammatorische Stressfaktoren sowie durch Versorgungsstress der Zellen aktiviert. Es besteht ein großes Prolinsresevoir in Form der Kollagene - und die Metalloproteinasen, die das Bindegewebe abbauen, werden ebenfalls durch oben genannte Stressfaktoren aktiviert. Der Abbau von Prolin kann entweder den programmierten Zelltod unterstützen, oder es verbessert den energetischen Status der Zelle, die dadurch überleben kann. Durch eine hohe Aktivität der Prolinoxidase wird auch der Pentosephosphatweg stark aktiviert und kann nicht unerheblich zur Energieversorgung der Zelle beitragen.

Methionin



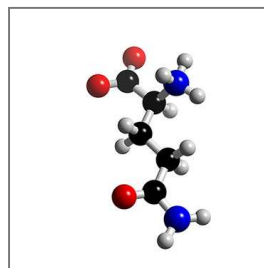
Häufig findet man in der Literatur die Aussage, dass Methionin unter den Aminosäuren die höchste Toxizität aufweist. Trotz der Bedeutung von

Methionin als Vorstufe von Homocystein gibt es keine Evidenz, dass die Aufnahme von Methionin mit der Nahrung innerhalb von vernünftigen Grenzen zu kardiovaskulären Schäden führt. Eine einzelne Dosis von 100 mg / kg Körpergewicht hat sich als sicher erwiesen, obwohl diese Dosis siebenmal höher ist als der tägliche Bedarf an schwefelhaltigen Aminosäuren. Allerdings führte die wiederholte Einnahme dieser Menge über einen Zeitraum von einer Woche zu erhöhten Homocysteinkonzentrationen. Die tägliche Einnahme von 250 mg Methionin hat sich als völlig unbedenklich erwiesen. Es gibt keine Angaben in der Fachliteratur, dass die übliche Dosis (100 mg/ kg Körpergewicht) bei einem Methionin-Belastungstest zu irgendwelchen ernsthaften Komplikationen geführt hätte. Eine Methioninsupplementierung sollte aber bei schizophrenen Patienten mit Vorsicht erfolgen. Es gibt Erfahrungen, dass hohe Dosen von Methionin (5 – 40 g pro Tag) über einen längeren Zeitraum zu einem Ausbruch psychotischer Symptome geführt haben.

Referenz:

Peter J. Garlick: *Toxicity of Methionine in Humans*; JN *The Journal of Nutrition*; October 24 – 25, 2005

Glutamin



Glutamin ist eine nicht essentielle Aminosäure, die zur Bildung von Proteinen benötigt wird und auch als zentraler Metabolit im Stoffwechsel fungiert. Die zentralen Enzyme des Glutaminstoffwechsels weisen eine unterschiedliche Organverteilung auf. Die Glutaminase ist hauptsächlich in der Leber präsent und die Glutamin-Synthetase hauptsächlich in der Skelettmuskulatur. Glutamin hat zahlreiche Funktionen, die über den rein ernährungsphysiologischen Aspekt hinausgehen. Ein Glutaminmangel verändert ziemlich viele Stoffwechselfunktionen. Es ist nachgewiesen, dass die Proliferation der Lymphozyten von einer ausreichenden Gutaminverfügbarkeit abhängt. Außerdem können verschiedene Aktivierungsmarker der Lymphozyten nur bei einem ausreichenden Glutaminangebot gebildet werden. Ein Glutaminmangel reduziert die Lymphokinaktivierte Killerzellaktivität und stört die zelluläre Immunantwort. Auch die Funktionsfähigkeit der Monozyten wird durch einen Glutaminmangel erheblich beeinträchtigt. Wenn z.B. die Glutaminkonzentration von 600 $\mu\text{mol/l}$ auf 200 $\mu\text{mol/l}$ abfällt, wird die HLA-DR-

Expression stark vermindert. Auch andere Oberflächenmarker werden signifikant herunterreguliert; die phagozytische Kapazität der Monozyten nimmt deutlich ab.

Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Regulierung des Zellvolumens, dem Glutaminspiegel und dem Proteinkatabolismus. Die Verabreichung von Glutamin an Leberzellen stimuliert anabole Prozesse. Glutamin hat für die Zelle wichtige osmoregulatorische Funktionen.

Glutamin fördert die Expression von Hsp70, das die Zelle gegen zytotoxische Mediatoren schützt. Die Hitzeschockproteine sind wichtige Schutzmoleküle der Zelle gegen alle möglichen Stressfaktoren. Glutamin ist auch eine wichtige Ausgangssubstanz für die Bildung von Glutathion. Durch eine Glutaminsupplementierung ist häufig ein Anstieg der Glutathionkonzentration erreichbar.

Es wurde auch ein glukosesenkender Effekt von Glutamin nachgewiesen, der dadurch zustande kommt, dass Glutamin die Fettsäureoxidation und Lipolyse vermindert, die wiederum an der Entstehung der Insulinresistenz beteiligt sind. Glutamin könnte also durchaus eine Substanz sein, die für Diabetiker und Prädiabetiker von Nutzen ist. Glutamin scheint die Insulinsensitivität des Fettgewebes zu verbessern. In den letzten Jahren ist nachgewiesen worden, dass Glutamin bei der DNA-Synthese als Signalmolekül fungieren kann.

Referenz:

Erich Roth: *Nonnutritive Effects of Glutamine; The Journal of Nutrition; 7th Amino Acid Assessment Workshop 2007 in Tokyo*

Glutathionsynthese bei Diabetikern vermindert



Eine anhaltende Hyperglykämie ist mit einem niedrigen Glutathionspiegel assoziiert, was wiederum zu Gewebsschäden durch oxidativen Stress führt. In einer Studie wurden bei 12 Diabetespatienten und bei 12 Kontrollpersonen verschiedene Parameter untersucht, die mit oxidativem Stress zusammenhängen, z.B. intrazelluläre GSH-Konzentrationen, Lipidperoxide, ROS. Den Diabetespatienten wurden zwei Wochen lang Cystein und Glycin verabreicht und anschließend die Laboruntersuchungen wiederholt. Erwartungsgemäß zeigten Diabetiker bei der ersten Untersuchung signifikant höhere Glukosekonzentrationen, niedrigere Glycinkonzentrationen,



Ihr Spezialist für orthomolekulare Labordiagnostik

DCMS- Aminosäuren- Analysen

Die exakte Blutanalyse zur genauen Ermittlung Ihres Aminosäurenbedarfes.

Nur so wissen Sie, welche Aminosäuren Ihr Stoffwechsel braucht.

Diagnostisches Centrum für Mineralanalytik und Spektroskopie DCMS GmbH
Löwensteinstr. 9, D-97328 Marktheidenfeld
www.diagnostisches-centrum.de

MINERALE SIND LEBEN
DCMS

niedrigere Erythrozyten-Glycin-Konzentrationen, niedrigere Cystein- und niedrigere GSH-Konzentrationen als die Kontrollpersonen. Auch die Parameter des oxidativen Stresses waren im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich erhöht. Durch die Cystein- und Glycinsupplementierung bei den Diabetikern stieg die GSH-Synthese deutlich an, und die Parameter des oxidativen Stresses verbesserten sich signifikant. Die Autoren der Studie kommen zu dem Schluss, dass eine Nahrungsergänzung mit GSH-Vorläuferamino-säuren die GSH-Synthese wiederherstellen und den oxidativen Stress sowie oxidative Schäden vermindern kann.

Referenz:

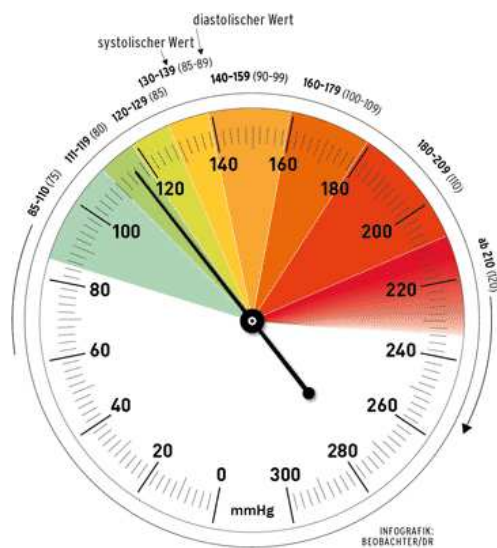
Sekhar RV et al.: *Glutathione synthesis is diminished in patients with uncontrolled diabetes and restored by dietary supplementation with cysteine and glycine; Diabetes Care. 2010 Oct 7*

Taurin verbessert Endothelfunktion bei Typ-1-Diabetikern

Typ-1-Diabetiker haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Auch wenn keine klinischen Zeichen bestehen, sind doch Abnormalitäten der Endothelfunktion nachweisbar. Irische Wissenschaftler untersuchten den Effekt einer Taurinsupplementierung auf Frühanzeichen einer endothelialen Dysfunktion bei jungen Typ-1-Diabetikern. Die Untersuchung wurde als Doppelblindstudie durchgeführt. Die Diabetespatienten hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikante Abnormalitäten der Endothelfunktion. Durch die Taurinsupplementierung konnten diese Funktionsstörungen vollständig behoben werden.

Referenz:

Moloney MA et al.: *Two weeks taurine supplementation reverses endothelial dysfunction in young male type 1 diabetics; Diab Vasc Dis Res. 2010 Jul 28*



Italienische Wissenschaftler untersuchten bei 80 Schwangeren mit leichter chronischer Hypertonie die Wirksamkeit von Arginin oder einem Placebo-Präparat. Dabei sollte die Frage geklärt werden, ob Blutdruckänderungen eintreten. Außerdem wurden die Blutdruckmedikation sowie mütterliche und fetale Komplikationen untersucht. Nach einer Arginintherapie von 10 bis 12 Wochen zeigte sich kein Unterschied in der Höhe des Blutdrucks. In der Arginin-Gruppe nahmen aber wesentlich weniger Frauen Antihypertonika ein als in der Placebogruppe. Darüber hinaus traten in der Arginin-Gruppe deutlich weniger Schwangerschaftskomplikationen auf als in der Placebogruppe. Diese Untersuchung gibt zumindest einen ersten Hinweis, dass Arginin bei schwangeren Frauen mit arterieller Hypertonie einen günstigen Effekt zeigt.

Referenz:

Neri I et al.: L-Arginine supplementation in women with chronic hypertension: impact on blood pressure and maternal and neonatal complications; *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Oct 20

Serum-Arginase I ist guter Marker für oxidativen Stress

Japanische Forscher untersuchten die Assoziation zwischen dem Serum-Spiegel der Arginase I mit Parametern des oxidativen Stresses. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Arginase I signifikant mit dem HbA1c, dem HsCRP, der Leukozytenzahl und verschiedenen anderen Parametern korrelierte. Die Arginase I könnte also ein neuer Biomarker für radikal-assoziierte Erkrankungen werden.

Kommentar:

Die Aminosäure Arginin wird durch die Arginase abgebaut, so dass eine Erhöhung der Arginase-Konzentration auch bedeutet, dass vermehrt Arginin abgebaut wird. Durch die Supplementierung von Citrullin kann dieser Abbau umgangen werden.

Referenz:

Ogino K et al.: Association of serum arginase I with oxidative stress in a healthy population; *Free Radic Res.* 2010 Oct 13

Aminosäuren als Biomarker der Kniearthrose

Schon längere Zeit wird nach verlässlichen Biomarkern für die Osteoarthrose gesucht. Britische Wissenschaftler untersuchten in zwei Studien in wie weit sich Aminosäure-Konzentrationen als Biomarker für die Kniegelenksarthrose eignen könnten. Nach zwei Studien erwies sich das Verhältnis von Valin zu Histidin und von Leucin zu Histidin als signifikanter Biomarker für die Kniegelenksarthrose.

Referenz:

Guangju Zhai et al.: Serum branched-chain amino acid to histidine ratio: a novel metabolomic biomarker of knee osteoarthritis; *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1227-1231



Lernschwierigkeiten?

Oft fehlen wichtige Aminosäuren. www.diagnostisches-centrum.de



Diagnostisches Centrum für Mineralanalytik und Spektroskopie GmbH

Der Spezialist für Mikronährstoffanalysen und Schwermetallanalysen

Impressum:

Diagnostisches Centrum für Mineralanalytik und Spektroskopie DCMS GmbH
 Löwensteinstraße 9
 D-97828 Marktheidenfeld
 Tel.: 0049/ (0) 9394/ 9703-0
 E-Mail: diagnostisches-centrum@t-online.de