

Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin-
Klinik für Ernährungsmedizin
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. J. Hauner)

Toxizität von Eiweiß in der Ernährung –
eine kritische Analyse

Steffi Körner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. med. V. H. Schusdziarra
2. Univ- Prof. Dr. J. J. Hauner

Die Dissertation wurde am 23.02.2006 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 14.06.2006 angenommen.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	6
1.1 Aminosäuren	7
1.2 Struktur der Proteine	10
1.3 Einteilung der Proteine	11
1.4 Funktionen der Proteine	12
1.5 Biologischer Wert der Proteine	13
1.6 Auf- und Abbau der Proteine	13
1.7 Proteinumsatz	15
1.8 Ernährung und Proteine	15
2 Methodik	18
2.1 Einschlusskriterien und Selektion	18
2.2 Literatursuche	19
3 Ergebnis	21
3.1 Einzelne Aminosäuren (AS) und deren Wirkung auf das Tier bzw. den Menschen	21
3.1.1 Imbalance and toxicity of amino acids	21
3.1.2 Amino acid intoxication	25
3.1.3 Adverse effects of excessive consumption of amino acids	26
3.2 Aminosäuren (AS) und Proteingemische und deren Wirkung auf den kranken Organismus (Mensch / Tier)	32
3.2.1 Influence of nutrition on liver oxidative metabolism	32
3.2.2 The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non diabetic renal diseases: a meta-analysis	34
3.2.3 Low protein diets for chronic renal failure in non diabetic adults	35
3.3 Proteine und Aminosäuren und deren Wirkung auf den Körper des gesunden Menschen	36
3.3.1 The effects on human beings on a twelve months` exclusive meat diet	36
3.3.2 The influence of protein intake on the urea clearance in normal man	39
3.3.3 The effect of diet and meals on the maximum urea clearance	40

3.3.4 The influence of dietary protein intake on specific renal functions in normal man	42
3.3.5 Nutrient intake and health status of vegans. Chemical analysis of diets using the duplicate portion sampling technique.	43
3.3.6 Influence of protein intake on renal hemodynamics and plasma hormone concentrations in normal subjects	45
3.3.7 Dietary composition and renal function in healthy subjects	46
3.3.8 Assessment of the safety of glutamine and other amino acids	48
3.3.9 High-protein weight-loss diets: are they safe and do they work? A review of the experimental and epidemiologic data	51
3.3.10 Meat and cancer: meat as a component of a healthy diet	53
4 Diskussion	55
4.1 Diskussion zu den Artikeln 3.1.1 – 3.1.3: Einzelne AS und deren Wirkung auf das Tier bzw. den Menschen	55
4.2 Diskussion zu den Artikeln 3.2.1 – 3.2.3: AS und Proteingemische und deren Wirkung auf den kranken Organismus (Tier / Mensch)	58
4.3 Diskussion zu den Artikeln 3.3.1 – 3.3.10: Proteine und AS und deren Wirkung auf den gesunden Körper des Menschen	62
5 Zusammenfassung	72
6 Literaturverzeichnis	74

Danke schön !

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Volker Schusdziarra, der mir dieses Thema freundlicherweise überlassen und mich stets durch konstruktive Gespräche und Hilfestellungen aufmunternd unterstützt hat.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Johannes Erdmann für sein unermüdliches Engagement und seine Geduld.

Meinen Eltern und insbesondere meiner Mutter danke ich, dass sie mir die Voraussetzungen für meine Ausbildung sowie das eigentliche Studium in liebevoller Weise ermöglicht haben.

Außerdem bin ich all denen dankbar, die mir ein offenes Ohr geschenkt, mich ermuntert, angetrieben und mit hilfreicher Kritik zur Seite standen, um diese Arbeit fertig zu stellen.

Toxizität von Eiweiß in der Ernährung – eine kritische Analyse

1. Einleitung

Eiweißstoffe oder Proteine bilden mengenmäßig den größten Anteil aller organischen Verbindungen im menschlichen Organismus und nehmen so eine wichtige Stellung im Ablauf biologischer Stoffwechselfvorgänge ein.

Schon der Name Protein, der sich vom griechischen Wort „proteno“ ableitet und übersetzt werden kann mit „ich nehme den ersten Platz ein“, weist auf dessen besondere Bedeutung für alles Lebendige hin.

Im Zeitalter der schönen und schlanken Menschen, die uns mit ihrem Halbfettjoghurt in der Hand zufrieden von den Werbeplakaten anstrahlen, sind Crash-Diäten, Schlankmacherpillen, Atkins & Co. gefragter denn je und gerade hier scheint die „Wunderwaffe Eiweiß“ einen hohen Stellenwert einzunehmen. Doch was steckt wirklich hinter dem Dschungel aus Diäten und Ernährungstipps? Weg von den Kohlenhydraten und hin zu Eiweiß und Fetten?

Kann man mit entsprechend hohen Eiweißmengen zusätzliche Pfunde purzeln lassen? Und wenn ja, hat diese höhere Proteinzufuhr als gewöhnlich Konsequenzen für den Körper?

Gibt es darüber hinaus bereits Hinweise in der Literatur, die auf einen Schaden oder Nutzen einer eiweißreichen Kost näher eingehen?

Diese Arbeit beschäftigt sich vor allem mit der Fragestellung, ob eine eiweißreiche Diät für den gesunden Menschen schädlich sein kann. Wenn aus dieser Recherche auch keine neue Anleitung zur perfekten Wunschdiät hervorgeht, so versucht sie zumindest, ein eventuell bestehendes Risiko für den Menschen ausfindig zu machen.

Dabei ist von ernährungsmedizinischer Seite zudem interessant, ob sich durch eine höhere Proteinzufuhr eine Gewichtsabnahme erzielen lässt und ob dadurch eventuelle unerwünschte Begleiterscheinungen (z.B. im Gefäßsystem, in Leber oder Niere usw.) auftreten können.

Zu Beginn wird ein kurzer Überblick über Aufbau, Struktur, Funktion und Stoffwechsel der Proteine gegeben, um dann im Anschluss daran eingehender auf das eigentliche Thema eingehen zu können.

Proteine lassen sich in unterschiedlichen prozentualen Anteilen in jeder lebenden Zelle finden. Zudem enthalten sie zwei wichtige Elemente, nämlich Stickstoff(N) und Schwefel (S), welche weder in Fetten noch in Kohlenhydraten, also den beiden anderen Hauptnährstoffen der menschlichen Nahrung, vorkommen.

1.1 Aminosäuren (AS)

Aminosäuren (AS) sind die kleinsten Bausteine, aus denen jedes Protein zusammengesetzt ist. Sie enthalten sowohl eine saure (COOH-) als auch eine basische (NH₂-) Gruppe und sind über unverzweigte Peptidbindungen miteinander verknüpft.

Alle pflanzlichen und tierischen Proteine werden aus einem Pool von 20 proteinogenen AS synthetisiert und da deren Abfolge von Protein zu Protein unterschiedlich ist, besitzt jede Eiweißart dadurch ganz spezielle und charakteristische Eigenschaften. Um täglich zellspezifische Proteine herstellen und ein ausgeglichenes Stickstoffgleichgewicht aufrecht erhalten zu können, muss der menschliche Organismus einen Teil der AS selbst aufbauen und die restlichen mit der Nahrung zu sich nehmen.

Man teilt daher die AS in nichtessentielle – also vom Körper gebildete – und essentielle – mit der Nahrung aufgenommene – AS ein. Für den Erwachsenen gibt es 8 essentielle AS, nämlich Isoleucin (Ile), Leucin (Leu), Lysin (Lys), Methionin (Met), Phenylalanin (Phe), Threonin (Thr), Tryptophan (Trp) und Valin (Val). Allerdings müssen bei bestimmten Krankheitsbildern nichtessentielle AS als essentiell eingestuft und somit exogen verabreicht werden (z.B. Histidin bei chronischem Nierenversagen).

Das Vorhandensein der AS ist für den menschlichen Organismus lebensnotwendig und beeinflusst die Stoffwechselfvorgänge im Körper in vielfältigster Weise, was sich anhand dreier ausgesuchter Beispiele aufzeigen lässt:

1)Cystein (Cys)

Die AS Cystein enthält Schwefel (S) als wichtiges Element und kann durch Transsulfurierung aus der essentiellen AS Methionin gebildet werden, womit sie zu den klassischen, nichtessentiellen AS gezählt wird.

Bei Patienten mit Homocysteinurie findet sich allerdings ein Mangel an Cystathioninsynthase, welche für eine erfolgreiche Transsulfurierung notwendig ist und somit kann nur eine ungenügende Menge von Methionin zu Cystein umgewandelt werden. Die Folgen sind z.B. Linsluxation, Skelettveränderungen sowie schwere psychomotorische und geistige Retardierung.

Ebenso beobachtet man bei Feten, Frühgeborenen und reifen Neugeborenen oder auch bei Patienten mit Leberzirrhose eine stark eingeschränkte oder nicht vorhandene Transsulfurierungsreaktion in der Leber.

Folglich wird in den oben genannten Beispielen Cystein zur essentiellen AS und muss konsequent exogen verabreicht werden.

Zusätzlich beeinflusst Cystein bestimmte Abläufe des Immunsystems, denn es steigert z.B. die zytotoxische T-Zellaktivität, welche die zelluläre Immunreaktion positiv beeinflusst.

Gemeinsam mit Glutathion verhindert es die Expression des Transskriptionsfaktors in stimulierten T-Zell-Linien und könnte somit einer Expression der HIV-mRNA in T-Helferzellen entgegenwirken. In-vitro-Studien zeigen bereits, dass die stimulierende Wirkung von TNF (Tumornekrosefaktor) – induziert durch freie Radikale – auf die HIV-Replikation in Monozyten durch die schwefelhaltigen Antioxidantien gehemmt werden kann, welche für die Behandlung von Entzündungen und ggf. AIDS eingesetzt werden können. Biesalski et al (Biesalski1999) geben hierzu leider keine Literaturangabe oder ausführlichere Information an. Auf der einen Seite kann ein Mangel an Cystein zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen; auf der anderen Seite kann diese AS, wenn sie am richtigen Ort eingesetzt wird, dazu beitragen, dass körperliches Leiden vermindert wird (s.o.).

2)Glutamin (Gln)

Die nichtessentielle AS Glutamin kommt im Körper sehr häufig vor und bildet mengenmäßig den Hauptbestandteil des Pools an freien Aminosäuren im Blutplasma. Unter physiologischen Bedingungen sind praktisch alle Gewebe dazu fähig, Glutamin abzubauen und zu synthetisieren. Diese Vorgänge laufen in unterschiedlichen Kompartimenten der Zelle ab (Glutaminase-Reaktion im Mitochondrium, Glutaminsynthetase-Reaktion im Zytosol).

Glutamin stellt nicht nur einen Baustein für die Proteinbiosynthese (PBS) dar, sondern nimmt auch einen wichtigen Platz als Zwischenprodukt vieler Stoffwechselwege ein und liefert dadurch Stickstoff als Vorstufe für die Synthese von Purinen, Pyrimidinen, Nukleotiden und Aminoazuckern.

Ebenso dient Glutamin als Hauptsubstrat für die Ammoniakgenese, denn das zellschädliche Ammoniak wird in extrahepatischen Geweben in Form von Glutamin fixiert, über den Blutweg in die Leber transportiert und dort durch die Glutaminase zu Glutamat und Ammoniak gespalten. Eingeschleust in den Harnstoffzyklus kann Ammoniak in Form von Harnstoff gebunden werden und unschädlich über die Nieren den Körper verlassen.

Hinzu kommt eine weitere Rolle von Glutamin bei der Regulation der Muskelproteinbilanz, denn es besteht eine direkte Korrelation zwischen dem Glutamingehalt des Muskels und der Proteinsyntheserate. Glutamin kann als höchstkonzentrierte AS und osmotisch aktive Substanz die Wasserbindung in der Zelle beeinflussen. So wird ein Anschwellen

(Hydratation) der Zelle als anaboles, ein Schrumpfen der Zelle hingegen als kataboles Zeichen gewertet und dementsprechend die Proliferation oder Antiproliferation der Muskelzellen eingeleitet.

Generell beobachtet man eine ausgeprägte Glutaminverarmung bei hyperkatabolen als auch bei hypermetabolen Krankheitszuständen, wie z.B. nach elektiven Operationen, bei schweren Verbrennungen, Verletzungen und Infektionen, sodass die endogene Synthese und Freisetzung von Glutamin aus dem Skelettmuskel nicht ausreicht, und die AS exogen hinzugeführt werden muss.

3)Leucin (Leu)

Leucin gehört ebenso wie Valin und Isoleucin zu der Gruppe der verzweigtkettigen AS, kann aus diesem Grund nicht vom Körper selbst synthetisiert werden und zählt daher zu den essentiellen AS.

Normalerweise sorgt eine sogenannte „Verzweigtketten-Ketosäure-Dehydrogenase“ für den regelrechten Abbau der oben genannten AS im Körper. Besteht allerdings ein Mangel an dieser Dehydrogenase, bedingt durch eine autosomal-rezessiv erbliche Stoffwechselstörung, so kommt es zu einer Anhäufung von Leucin und den beiden anderen AS. Es handelt sich dabei um das klinische Bild der Leucinose oder auch besser bekannt unter dem Begriff Ahornsirup-Krankheit.

Die Krankheit äußert sich bereits im Neugeborenenalter durch Trinkschwäche, Erbrechen, Muskelhypotonie, Atemstörungen und Krampfanfällen. Die Therapie besteht aus einer lebenslangen Diät mit verminderter Zufuhr von verzweigtkettigen AS.

Diese Beispiele verdeutlichen, wie wichtig AS für den menschlichen Organismus sind, da sie sich in hohem Maße am regelrechten Funktionieren des Körperstoffwechsels beteiligen. Dabei zeichnen sich bereits minimale Verschiebungen in der Konzentration dieser Substanzen für schwerwiegende Erscheinungen verantwortlich. So kann sowohl ein Mangel als auch ein Überschuss an bestimmten AS sehr stark in die Stoffwechselprozesse des menschlichen Körpers eingreifen und auf Dauer zu irreversiblen Schäden führen.

1.2 Struktur der Proteine

Sind 100 bis mehrere 1000 Aminosäurereste zu einer Kette zusammengeschlossen, spricht man von Proteinen, unter 100 AS-Resten handelt es sich um Oligopeptide.

Proteine weisen jeweils spezifische dreidimensionale Strukturen auf und lassen sich mit folgenden vier Strukturbegriffen beschreiben:

1) Primärstruktur

Alle Proteine sind aus einfachen Aminosäureketten aufgebaut, und die 20 verschiedenen AS sind je nach Art des Proteins in einer ganz bestimmten Reihenfolge – nämlich der Aminosäuresequenz – angeordnet. Diese ist genetisch festgelegt und wird als Primärstruktur bezeichnet.

(Bsp.: Präproinsulin besteht in der Primärstruktur aus einer fortlaufenden AS-Kette, aus der später die A-, B- und C-Kette mit einer festgelegten Anzahl von AS entstehen)

2) Sekundärstruktur

Darunter versteht man die räumliche Anordnung (= Konformation) der Peptidketten, die aufgrund der Wasserstoff-Brückenbindungen zwischen den Peptidbindungen zustande kommt.

(Bsp.: alpha- Helix : die Peptidkette ist um eine imaginäre Achse gewunden

β-Faltblattstruktur: durch Zusammenlagerung zweier Peptidketten entsteht eine Auffaltung (Knickung um 90°) der Ketten)

3) Tertiärstruktur

Die Tertiärstruktur kennzeichnet den räumlichen Aufbau eines Proteins.

Zusätzlich zur Sekundärstruktur kommen stabilisierende Wechselwirkungen (WW) zwischen den einzelnen Aminosäureketten hinzu, wie z.B. hydrophobe WW, Ionenbindungen und Disulfidbindungen.

(Bsp.: durch das Ausbilden von Disulfidbrücken wird das Präproinsulin gefaltet und eine Oxidation wird leichter ermöglicht)

4) Quartärstruktur

Mehrere Proteine (sog. Untereinheiten) mit jeweils eigener Primär-, Sekundär- und Tertiärstruktur setzen sich zur Quartärstruktur eines Proteins zusammen.

(Bsp.: Hämoglobin besteht aus vier verschiedenen Untereinheiten)

1.3 Einteilung der Proteine

Proteine lassen sich anhand ihrer Zusammensetzung in zwei große Gruppen einteilen:

Nämlich in 1. Makromoleküle, bestehend aus AS

und 2. Makromoleküle, bestehend aus AS und Nicht-Proteinanteil (sog. Proteide).

Zur ersten Gruppe zählt man globuläre und fibrilläre Proteine,

wobei die globulären für die menschliche Ernährung eine größere Bedeutung haben, da sie gut verdaubar sind und essentielle AS enthalten.

Zu den globulären Proteinen (Sphäroproteine), die wasserlöslich und kugelförmig sind, gehören:

Albumine, Globuline, Prolamine, Gluteline und Histone.

Im menschlichen Organismus kommen diese Eiweißstoffe sowohl im Blut – als Trägersubstanzen – als auch in jeder einzelnen Zelle vor und sorgen hier für den Ablauf verschiedener biochemischer Funktionen.

Im Gegensatz dazu zählen zu den fibrillären Proteinen (Sklero-/Faserproteine):

Kollagene, Elastine, Keratine und Fibrinogene.

Sie bilden lange Molekülketten, sind weitgehend wasserunlöslich und resistent gegenüber Verdauungsenzymen.

Somit spielen sie eine untergeordnete Rolle für die menschliche Ernährung und besitzen eine geringe biologische Wertigkeit.

Zur zweiten Gruppe der Proteine, also den Proteiden, zählt man Phospho-, Lipo-, Glyko-, Metallo- und Nucleoproteine, die jeweils zusätzlich zum Proteinanteil Phosphat, Lipide, Kohlenhydrate, Metalle oder Nucleinsäuren enthalten und z.B. im Falle der Phospholipide Bestandteile der Membranen ausmachen oder dem Transport von Cholesterin, Triglyceriden und fettlöslichen Vitaminen dienen.

1.4 Funktionen der Proteine

Proteine sind im menschlichen Körper an den unterschiedlichsten Vorgängen beteiligt und erfüllen dabei jeweils spezifische Funktionen.

Als Enzyme nehmen sie die Rolle eines Biokatalysators ein und beschleunigen somit chemische Reaktionen, ohne dabei selbst verändert zu werden. Des Weiteren dienen sie als Transport- und Speichersubstanzen, wie man am Beispiel des Hämoglobins sehen kann. Der sog. rote Blutfarbstoff (= Proteid) besteht aus einem größeren Anteil Protein und einem kleineren Anteil Häm, einem Eisenkomplex mit Farbstoffcharakter, und ist für Transport und Speicherung des Sauerstoffes verantwortlich.

Bei jeder ausgeführten koordinierten Bewegung sind ebenfalls Proteine in Form von Actin und Myosin beteiligt.

In Haut und Knochen ist das fibrilläre Skleroprotein Kollagen für die Zugfestigkeit verantwortlich und übernimmt somit einen Teil der mechanischen Stützfunktion.

Eine große Rolle spielen Proteine bei der Immunabwehr. Die Glykoproteine / Antikörper werden nach Kontakt mit einem Antigen von B-Lymphozyten und Plasmazellen gebildet und gehen eine spezifische Bindung mit dem fremden Agens ein, was dieses abbaubar und somit funktionslos macht.

Einige Aminosäuren – wie z.B. Aspartat, Glutamat und Glycin - oder decarboxylierte Derivate (biogene Amine) – wie z.B. Histamin und Serotonin – sind als wichtige Neurotransmitter an der Übertragung von Nervenimpulsen im peripheren und zentralen Nervensystem beteiligt.

Davon stellen einige biogene Amine auch wichtige Hormone für den menschlichen Körper dar, wie z.B. Tyramin, Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin, welche sich alle von der AS Tyrosin ableiten lassen.

Letztendlich sind Proteine auch in Form von Wachstumsfaktoren oder wiederum Hormonen an der Kontrolle von Wachstum und Differenzierung beteiligt und beeinflussen grundlegend alle wichtigen Stoffwechselfvorgänge.

1.5 Biologischer Wert der Proteine

Für den Menschen gibt es zwei Quellen, um eine ausreichende Versorgung mit Proteinen sicherzustellen, nämlich die Aufnahme pflanzlicher und/oder tierischer Proteine.

Diese unterscheiden sich lediglich in ihrer Aminosäurezusammensetzung.

Daher variieren die mit der täglichen Nahrung aufgenommenen AS stark mit den vom Organismus wirklich benötigten Mengen und werden zum einen im Überschuss, zum anderen aber auch unzureichend zugeführt.

Die Wertigkeit eines Nahrungsproteins wird durch den absoluten Gehalt an essentiellen Aminosäuren und deren Verhältnis zueinander bestimmt. Ein Nahrungsprotein hat die Wertigkeit 100, wenn aus 100g (aufgenommenem Eiweiß) die gleiche Menge an körpereigenem Protein aufgebaut werden kann.

Tierisches Protein (v.a. Casein) gilt als qualitativ hochwertiger, weil es mehr essentielle AS als pflanzliches Eiweiß enthält. Es weist jedoch einen höheren Gehalt an Fetten, Cholesterinen und Purinen auf, welche im Verdacht stehen, in höherer Dosierung arteriosklerotische Veränderungen im Gefäßsystem und Harnsäureablagerungen an den Gelenken ungünstig zu beeinflussen.

Pflanzliches Protein hingegen ist qualitativ minderwertiger wegen seines geringeren Anteils an essentiellen AS. Allerdings nimmt man gleichzeitig eine größere Menge an Kohlenhydraten, Ballaststoffen und sekundären Pflanzenstoffen (= natürliche Inhaltsstoffe, die für Aroma, Duft und Farbe verantwortlich sind) zu sich, die dem Entstehen oben erwähnter Schäden entgegenwirken und eine protektive Wirkung auf maligne Prozesse im Verdauungssystem haben sollen.

Aufgabe der Ernährungsmedizin ist es nun, eine optimale Zusammenstellung dieser beiden Komponenten herauszufinden, um eventuellen Krankheiten vorzubeugen oder bereits bestehende Schäden günstig zu beeinflussen.

1.6 Auf- und Abbau der Proteine

1.6.1 Aufbau (Proteinbiosynthese)

Jedes Protein ist aus einer bestimmten Anzahl von AS aufgebaut, und die Information über die Art und Menge der AS ist in der DNA im Zellkern in Form eines genetischen Codes einer jeden Körperzelle gespeichert.

Der genetische Code besteht aus der unterschiedlichen Aneinanderreihung der vier zur Verfügung stehenden Basen der DNA (Adenin, Guanin, Cytosin, Thymin), wobei jeweils ein Basentriplett für eine AS codiert. Da für die 20 proteinogenen AS insgesamt 64 verschiedene Triplets (Codons) vorliegen, codieren zum Teil mehrere unterschiedliche von ihnen für nur eine AS.

Im ersten Schritt der Proteinbiosynthese (PBS) wird im Zellkern durch die Transkription die genetische Information von der DNA auf die bewegliche mRNA übertragen und ins Zytoplasma transportiert. Dort findet dann in einem zweiten Schritt die Übersetzung (Translation) der genetischen Struktur in die AS-Sequenz der Proteine mit Hilfe der Ribosomen und tRNA statt.

Im Anschluss an die PBS wird jedes Protein z.B. mit Hilfsenzymen in seine spezifische Raumstruktur (Konformation) überführt, die bereits in der Primärstruktur determiniert ist und erlangt durch diesen Vorgang seine volle biologische Aktivität.

1.6.2 Abbau (Proteolyse)

Parallel zur PBS laufen täglich zahlreiche proteolytische Vorgänge ab, in denen Proteine z.T. mit beträchtlicher Geschwindigkeit durch Enzyme abgebaut werden.

Dabei entstehen als Endprodukte der Proteolyse AS, die wiederum in den Zellstoffwechsel eingehen und folgende vier Funktionen erfüllen:

1. Sie wirken als Bausteine für die Biosynthese von Körperproteinen.
2. Zur Herstellung anderer stickstoffhaltiger Verbindungen (wie z.B. Purinen und Pyrimidinen) stehen ihre Stickstoff- bzw. Aminogruppen zur Verfügung. Dabei werden bei „normaler“ Proteinaufnahme 80-85% des gesamten Stickstoffs renal in Form von Harnstoff ausgeschieden.
3. Als glucogene AS (z.B. Alanin, Glycin, Serin) stellen sie Substrate für die Gluconeogenese dar, da sie zu Pyruvat umgewandelt werden können.
4. Und letztendlich steuern sie oder ihre entsprechenden Amine als Signalmoleküle verschiedene biochemische Prozesse (z.B. Adrenalin – abgeleitetes Hormon von der AS Tyrosin).

1.7 Proteinumsatz

Eine ausgeglichene Proteinbilanz des Erwachsenen lässt sich durch das Gleichgewicht an Proteinausfuhr und –zufuhr erreichen und liegt bei einer Mindestmenge von 32g pro Tag. Die übliche Proteinmenge, die in den westlichen Industriestaaten aufgenommen wird, liegt allerdings bei ca. 100g pro Tag.

Der tägliche Proteinumsatz (turnover) hingegen liegt bei 200 - 300g Protein und deutet auf die extensive Wiederverwertung der im Proteinstoffwechsel freigesetzten AS hin. Bei einem Gesamtaminosäureumsatz von ca. 320 g/d stammen z.B. 80g aus der Ernährung und 240g entstehen nach Mobilisierung der körpereigenen Eiweißspeicher. Im Stoffwechselgleichgewicht werden 240g Eiweiß täglich synthetisiert und etwa 80g AS pro Tag oxidiert. (115).

Für diesen hohen AS-Umsatz verantwortlich sind die tägliche Erneuerung der Darmmukosazellen, der Muskelstoffwechsel, Auf- und Abbau von Plasmaproteinen sowie die Bildung von Leukozyten und Hämoglobin.

1.8 Ernährung und Proteine

Der tägliche Eiweißbedarf des gesunden Menschen liegt bei ca. 1g Eiweiß pro 1 kg Körpergewicht (168). Somit errechnet sich für einen Erwachsenen mit 70 kg eine tägliche Eiweißmenge von 70g.

Wie aber kommt der Mensch nun zu seinem Eiweiß?

Die folgende Tabelle (**Tab 1.1**) zeigt eine kleine Auswahl über häufig verwendete Nahrungsproteine und deren Nährwert:

Nahrungsmittel (100g)	Eiweiß (g)	Kohlenhydrate (g)	Fett (g)
Sojabohnen	35.9	15.8	18.6
Gouda	24.5	0.0	22.3
Linsen	23.5	52.0	1.4
Schnitzel, Schwein	22.2	0.0	1.9
Rindfleisch	20.6	0.0	8.1
Forelle	19.5	0.0	2.7
Huhn	18.0	0.0	18.8
Fleischkäse	15.1	0.3	26.3
Weizen	11.7	61.0	2.0
Frischkäse	11.0	2.5	31.5
Quark, 20%	10.8	3.6	4.4
Mais	8.5	64.7	3.8
Pommes frites	4.3	31.1	13.2
Joghurt	3.9	5.4	3.8
Brokkoli	3.3	2.8	0.2
Champignons	2.7	0.7	0.3

Tab. 1.1 (Treutwein (168)/ Uni Hohenheim)

Tierische Nahrungsmittel liefern einen hohen Anteil an Eiweiß, enthalten dagegen aber relativ viel Fett und nur wenige bis gar keine Kohlenhydrate bzw. Ballaststoffe.

Umgekehrt verhält es sich bei pflanzlichen Nahrungsmitteln.

Um dem Problem des zunehmenden Übergewichtes in der westlichen Bevölkerung beizukommen und auf Dauer die Pfunde purzeln zu lassen, geraten Diäten mit einer höheren Eiweißzufuhr zur Zeit immer mehr in den Blickpunkt der Diskussionen. Da Kohlenhydrate und Fett vorwiegend für den Fettaufbau verantwortlich sein sollen, indem z.B. eine kohlenhydratreiche Nahrung die Oxidation von Körperfett reduziert (181), ziehen

verständlicherweise Meldungen über erfolgreiches Abnehmen dank des Verzehrs höherer Eiweißmengen die Aufmerksamkeit auf sich. Dabei ist nach wie vor noch nicht ausreichend geklärt, ob und wie lange eiweißreiche Diäten zu einem Gewichtsverlust führen können. Gleichzeitig wird häufiger die Behauptung laut, dass der erhöhte Genuss von Eiweiß einen schädlichen Einfluss auf den menschlichen Organismus haben soll.

Inwiefern sich Eiweiß tatsächlich schädigend auf den gesunden Körper auswirkt, versucht diese Arbeit anhand der folgenden ausgewählten Studien im Zeitraum von 1929 bis 2005 näher zu beleuchten.

2.Methodik

2.1 Einschlusskriterien und Selektion

Um passende Artikel zum Thema „Toxizität von Eiweiß in der Ernährung“ zu finden, sollten diese bestimmte Einschlusskriterien erfüllen. Damit möglichst hochwertige Studien in die Auswertung einbezogen werden konnten, mussten folgende Bedingungen erfüllt sein:

1. Design: randomisiert, kontrolliert
2. Studienteilnehmer: ursprünglich wurde nur nach Studien gesucht, die sich auf gesunde Menschen und deren Aufnahme von höheren Eiweißmengen bezogen.
Allerdings zeigte sich schnell, dass diese Gruppe nur einen geringen Anteil in der großen Auswahl an Studien darstellte. Daher wurden ebenso Arbeiten einbezogen, die sich mit dem Verzehr von Eiweiß bei kranken Personen auseinandersetzen. Das Spektrum der Teilnehmer wurde zudem auf Tiere (wie z.B. Ratten, Mäuse) erweitert, da sich in diesem Bereich deutlich mehr Studien finden ließen als beim Menschen.
3. Kontrollgruppe: entweder dienten hierzu Gruppen, denen eine übliche Menge an Eiweiß verabreicht wurde, oder man bezog sich auf empfohlene Normwerte (z.B. RDA). Einige Studien unterteilten ihre Probanden in eine Gruppe mit niedrigem (LP = low protein) und hohem (HP = high protein) Eiweißverzehr, wobei die Gruppe mit LP oft als Kontrolle diente.
4. Studiengruppe: Die Teilnehmer (Mensch/Tier) erhielten Eiweißmengen, die sich von der Kontrollgruppe deutlich abhoben.
5. Sprache: Die Publikationen mussten in deutscher oder englischer Sprache veröffentlicht worden sein. Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt in der Interpretation englischer Texte.

Arbeiten, die die oben genannten Punkte nicht erfüllen konnten, fanden keine Berücksichtigung. Einzige Ausnahme stellt die älteste Publikation dar, die zwei Arktisforscher über einen Zeitraum von 12 Monaten beobachtet hatte (96).

2.2 Literatursuche

Auf der Suche nach geeigneten Studien ergaben sich folgende Quellen:

- a) systematische Übersichtsarbeiten kontrollierter klinischer Studien
- b) Datenbank PubMed

Zu a):

Anhand verschiedener „reviews“ fanden sich zahlreiche Hinweise auf Veröffentlichungen, die sich mit dem Thema Eiweiß und dessen Einfluss auf den Stoffwechsel beschäftigt hatten.

Allerdings erwiesen sich oftmals neutral formulierte Artikel als Abhandlungen über die Eiweißzufuhr bei Patienten mit Leber- und Nierenerkrankungen (wie z.B. Leberzirrhose, chronische Niereninsuffizienz etc.), sowie über Tierexperimente.

Somit war ein Grossteil der Veröffentlichungen bereits im Vorfeld für weitere Analysen nicht geeignet.

Eine wichtige Ausgangsquelle für verwertbare Daten stellte der Artikel „The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non diabetic renal diseases: a meta-analysis“ von Pedrini, Levey, Lau, Chalmers und Wang dar, welcher in der Zeitschrift „Ann Intern Med.“ 1996 (131) erschienen war.

Aufgrund dieser Meta-Analyse fanden sich mehrere Artikel, die tatsächlich den Einfluss von Protein auf den gesunden Menschen untersucht hatten.

Zu b):

Mit Hilfe der Datenbank „PubMed“ konnten ebenfalls passende Artikel gefunden werden. Dabei wurden folgende Suchbegriffe verwendet:

high protein intake / protein intake and kidney function / (high) protein intake and toxicity / high protein diets and weight loss.

Die Suche wurde zudem eingeschränkt auf den Publikationstyp “randomized controlled trial” und auf den Publikationszeitraum seit 1960.

Literaturangaben aus verschiedenen Veröffentlichungen führten dann zu Publikationen, die bereits vor 1960 erschienen waren.

Insgesamt gestaltete sich die Suche nach geeigneten Studien schwieriger als erwartet, da sich vergleichbar wenige Arbeiten, mit dem Thema der hohen Eiweißzufuhr am gesunden Menschen auseinandersetzen.

Um die Thematik übersichtlicher werden zu lassen und eine eventuelle Übertragbarkeit vom Tier auf den Menschen feststellen zu können, fand folgende Einteilung statt:

Aus allen vorhandenen Artikeln fließen in den Ergebnisteil 3 Artikel über die Wirkung einzelner AS auf den Menschen und v.a. auf Tiere (wie z.B. Ratten und Mäuse), 3 Artikel über den Einfluss von Protein auf den erkrankten Menschen (z.B. Nierenerkrankungen wie (Glomerulo-)Nephritis, diabetische Nephropathie, chronische Niereninsuffizienz) sowie 10 Artikel über die Wirkung des Eiweißes auf den gesunden Menschen ein.

Für den Einleitungsteil der vorliegenden Arbeit dienten hauptsächlich Informationen aus dem Buch Biesalski HK, Ernährungsmedizin, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, 1999(15); sowie Recherchen aus diversen Internetseiten.

3. Ergebnis

Wie bereits oben erwähnt, ergab die Literaturrecherche eine Unterteilung der Ergebnisse in drei Gruppierungen.

Die erste Gruppe bilden Artikel über die Wirkung einzelner oder mehrerer Aminosäuren (AS) auf das Tier oder den Menschen. Dabei werden die Einflüsse der AS auf einen Organismus und zum Teil deren Toxizität näher beschrieben.

Die zweite Artikelgruppe beschäftigt sich mit den Auswirkungen einer eiweißreichen oder eiweißarmen Ernährung bei bereits erkrankten Menschen. Dabei stehen Krankheiten des Leber- und Nierensystems im Vordergrund.

Eine dritte Gruppe an Artikeln beschäftigt sich letztendlich mit der Wirkung von zum Teil hoher Eiweißzufuhr auf den gesunden Menschen.

Da sich diese Einteilung während der Nachforschungen ergeben hat, wird das Ergebnis jeder Gruppe einzeln und in der oben genannten Reihenfolge besprochen.

3.1. Einzelne Aminosäuren (AS) und deren Wirkung auf das Tier bzw. den Menschen

In den vergangenen Jahrzehnten wurden viele Studien darüber angelegt, wie sich die Aufnahme einzelner AS auf den (meist) tierischen oder menschlichen Organismus auswirken. Dabei konnte beobachtet werden, dass es einige AS gibt, die bei alleiniger Verabreichung stark, andere AS hingegen nur schwach toxisch wirken.

Die folgenden Artikel setzen sich mit der Toxizität verschiedener AS auseinander, beobachten deren Wirkung auf den tierischen Organismus und gehen auf eventuell protektive Substanzen ein, die diese Toxizität entweder abschwächen oder ganz beseitigen können.

3.1.1 Imbalance and toxicity of amino acids (NN; Nutrition Reviews 1968; 26(4):115-8) (126)

Gibt man Tieren unterschiedliche Mengen und Sorten von Aminosäuren, so lassen sich definitionsgemäß 3 verschiedene Phänomene beobachten (59):

1. AS-Imbalance (AS-Ungleichgewicht)

Ein Ungleichgewicht der AS liegt vor, wenn das Verhältnis der AS in der Diät derart ist, dass sowohl die Nahrungszufuhr als auch die Gewichtszunahme reduziert sind;

beides lässt sich jedoch durch die Gabe der nicht essentiellen AS in ihrer Mindestmenge vollständig korrigieren.

Gibt man z.B. Ratten eine Diät bestehend aus 9% Casein und 6% Gelatine/Threonin (Thr) anstelle von Niacin, so sinken Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme (123). Der Zusatz von entweder Niacin oder 0.1 % Tryptophan (Trp) schützt vor diesem AS-Ungleichgewicht oder stellt die Ausgangsverhältnisse wieder her.

Bemerkenswert ist hierbei die relativ geringe Menge einer AS, um die gesamte AS-Verwertung und somit das Ungleichgewicht und dessen Folgen vollständig aufzuheben.

2. AS-Antagonismus

Ein AS-Antagonismus liegt vor, wenn eine ähnliche Gewichtsabnahme wie bei AS-Ungleichgewicht durch den geringen Zusatz einer strukturell ähnlichen AS, welche ursprünglich in der Diät nicht limitierend wirkt, vollständig verhindert wird (59).

Um diesen AS-Antagonismus verständlich zu machen, gibt es zwei klassische Beispiele:

I. Ratten und Hühner erhalten:

- a) 9% Casein, 3% L-Leucin (Leu) → deutliche Gewichtsabnahme
- b) 9% Casein, 3% L-Leucin
+ 1.2% DL-Isoleucin (Ile)
+ 1.2% DL-Valin (Val) → der Gewichtsverlust wird aufgehoben

Gibt man den Tieren Casein und Ile plus Val, so lässt sich die dabei entstehende Gewichtsabnahme umgekehrt durch das Zufügen von Leucin beheben.

II. Ein ähnlicher Zusammenhang besteht auch zwischen Lysin (Lys) und Arginin (Arg). Dies konnte an Ratten und Hühnern beobachtet werden.

3. AS-Toxizität

Eine AS-Toxizität ist ein durch Überschreiten herbeigeführter nachteiliger Effekt einer bestimmten AS, welcher einzigartig und spezifisch ist (59).

Dies ist nicht immer ganz einfach von den anderen Formen des AS-Ungleichgewichtes abzugrenzen.

Ein Beispiel hierfür ist der toxische Effekt eines Überschusses von 1% Tyrosin (Tyr) bei Ratten in der Nahrung.

Es entsteht eine Vaskularisation, Erosion und Trübung des Cornealepithels, sowie eine Schwellung, Verkrustung, Hyperkeratose und ein Ödem der Zehen.

Gibt man nun zusätzlich L-Threonin (Thr), so verbessert sich die Gewichtszunahme und die oben genannten Läsionen gehen zurück.

Behält man allerdings diese Diät 2 Monate bei (Tyr + Thr), entwickeln sich Katarakte. Erst das weitere Zufügen von 0.2% Tryptophan lassen auch diesen Effekt wieder verschwinden.

Diese beiden Begleiterscheinungen (von Tyrosin und Threonin) sind beide ziemlich spezifisch, können aber auch als Folge eines AS-Ungleichgewichtes betrachtet werden.

Versuche an Ratten von Alam SO et al. (3) bestätigen die oben genannte Toxizität von Tyrosin (Tyr). In diesem Fall führte der Gehalt von 3% Tyr in einer 6%igen Casein-Diät zu Läsionen an Auge und Pfote. Ein Zusatz von entweder 0.8% oder 1.25% L-Thr konnte den Läsionen vorbeugen.

Aber auch hier entwickelten sich trotz zusätzlicher L-Thr- Gabe nach 2 Monaten bei 80% der Tiere Katarakte. 0.2% Tryptophan konnten auch hier den Schäden vorbeugen und das (verminderte) Wachstum verbessern.

Die Gabe von Tryptophan scheint nur speziell die Bildung von Katarakten günstig zu beeinflussen. Die anderen Zeichen der Tyrosin-Toxizität können durch alleinige Gabe von Trp nicht verhindert werden. In dieser besonderen Situation scheint der Zusatz von Thr den Bedarf an Trp zu erhöhen.

Eine Nahrung, die eine unausgeglichene oder von der Norm abweichende Menge an AS enthält, zeichnet sich durch einen (z.T. stark) veränderten Geschmack aus und wird von den Tieren schlechter akzeptiert. So erhält man z.B. erst morphologische Veränderungen, wenn man die Tiere mit einer Diät zwangsweise füttert. Bei einer freiwilligen Nahrungsaufnahme würde dieselbe Diät nur eine einfache Unausgewogenheit der AS anzeigen (125).

Die entstehende Gewichtsabnahme beim Aufnehmen dieser unausgewogenen Nahrung liegt zum einen daran, dass weniger an Gesamtmenge gegessen wird. Zum anderen scheint eine Unterdrückung des Appetites beteiligt zu sein (124).

Die Unterdrückung des Appetites erklärt man sich in den 60er Jahren folgendermaßen:

Ratten erhielten über 3 Wochen lang zum einen eine Kontrolldiät mit 6% Casein und zum anderen eine Diät mit 6% Casein + mangelndem Threonin (Thr) ODER mangelndem Histidin (His). Danach bekamen die Tiere entweder radioaktiv markiertes Threonin (14C-Thr) ODER Histidin (14C-His) verabreicht. Verglichen mit der Kontrollgruppe, zeigten Tiere mit einem Mangel an Thr oder His einen niedrigeren Wert des ausgeatmeten $^{14}\text{CO}_2$; zusätzlich konnte eine gesteigerte Aufnahme von ^{14}C in den Leberproteinen nachgewiesen werden. Die Gesamtretention der markierten AS (Thr, His) in den Tierkadavern mit unausgeglichenem AS-Gehalt der Nahrung war leicht erhöht.

Dies zeigt, dass eine AS, sobald diese in einer Diät limitierend wird (z.B. aufgrund mangelnder Zufuhr), im Gewebe (Leber) gespeichert wird und deren Menge im Blut drastisch sinkt (185).

Dieses Ungleichgewicht der limitierenden AS im Blut beeinflusst den Körper stärker als das eigentliche Ungleichgewicht der AS in der aufgenommenen Nahrung (124).

Versuche von Hartman DR und King KW unterstreichen die oben genannten Aussagen (61):

Ein etwas abgeänderter Versuchsaufbau von Yoshida, Leung, Rogers und Harper (185) bestätigte die oben erwähnten Ergebnisse und zeigte, dass die am wenigsten verfügbare AS einer unausgeglichenen Diät effizienter als andere AS in der PBS verwendet wird. Zudem fallen auch hier die Blutwerte der mangelnden (limitierenden) AS auf ein ungewöhnlich niedriges Niveau ab. Dies hat wahrscheinlich einen Einfluss auf das Appetitzentrum im Hypothalamus. Der Appetit wird unterdrückt, und die Tiere hören auf, diese Nahrung weiter zu essen (124).

Inzwischen scheint der reduzierte Appetit allerdings auf der Aversion gegenüber des schlechten Geschmacks von hochgereinigtem Eiweiß zu beruhen.

Godin C (50) verabreichte Ratten in unterschiedlicher Dosierung Tyrosin und/oder Threonin (Gr.1 Kontrollgruppe: normale Kost, Gr.2: + 3% L-Tyr, Gr.3: + 1.25% L-Thr, Gr.4: + 3% L-Tyr UND 1.25% L-Thr).

Tiere mit einer Tyr-Intoxikation (Gr.2) entwickelten (wie erwartet) regelmäßig Läsionen an Augen und Pfoten. Eine zusätzliche Gabe von Thr (Gr.4) konnte dies fast vollständig verhindern.

Interessant ist hierbei die Wirkungsweise von Thr. Eine Senkung sowohl der Tyrosinwerte im Blut als auch der Toxizität dieser AS durch Gabe von Thr beruht nicht auf einer erhöhten Oxidation oder Ausscheidung von Tyr. Vielmehr bewirkt Thr einen gesteigerten Verbrauch von Tyr in der Proteinbiosynthese (PBS) und mindert durch diesen Verbrauch an Tyr dessen Toxizität.

So kann allgemein die Gabe einer limitierenden AS (hier: Thr) die PBS beschleunigen, und durch den gesteigerten Verbrauch der toxisch wirkenden AS (hier:Tyr) deren Werte im Blut wieder normalisieren. Dies ist eine partielle Korrektur der Toxizität, welche durch die erhöhten AS-Werte selbst hervorgerufen wird. Partiiell deshalb, weil selbst bei Gabe von Thr immer noch Anzeichen einer Tyr-Toxizität auftraten. Man nimmt daher an, dass es eine sekundäre Wirkung gibt, die bei hohen Tyr-Werten im Plasma trotz gleichzeitiger Gabe von Thr und gesteigerter PBS eine toxische Manifestation hervorrufen.

3.1.2 Amino acid intoxication (Review; NN; Food Cosmet. Toxicol. 1971; 9(1):137-40) (127)

Die Einleitung des Artikels macht auf den Gebrauch von Glutamat und anderen AS als Nahrungszusätze aufmerksam und betont die Notwendigkeit, aufzuzeigen, dass jegliche Störung eines AS-Gleichgewichtes sich nicht gefährlich auf die Gesundheit auswirkt.

Die AS-Toxizität beim Menschen ist mit einem erblichen Defekt eines speziellen Enzymsystems verbunden, welcher zu einer toxischen Akkumulation der betreffenden AS führt. Bei Tieren kann diese Toxizität durch das Füttern hoher Mengen an AS herbeigeführt werden, worüber dieser Artikel berichtet.

Die üblichsten Anzeichen einer AS-Toxizität sind das Absinken des Wachstums und der Nahrungsaufnahme. Daniel & Waisman (33) verabreichten abgestillten Ratten 3 Wochen lang 1-10%ige Dosen an 17 verschiedenen AS, um eben diese 2 Parameter und die Überlebensrate zu untersuchen. Dabei stellten sie folgende Toxizitätsrangliste auf:

1. sehr toxische AS : Met, Cys, Phe, Trp
2. toxische AS : His, Tyr, Lys
3. leicht toxische AS: Gly, Pro, Val, Arg
4. nicht toxische AS : Ser, Asp, Glu, Ile, Leu Ala.

Die Toxizität korreliert dabei mit dem AS-Gehalt im Blut.

Erhalten legende Hühner und Küken 5% Phe, so beobachtet man eine Hemmwirkung auf das Wachstum. Von größerem Interesse ist dabei die Tatsache, dass sich Küken bzgl. des

Wachstums am besten an die Diät anpassen, die zuvor ihre Mütter bekommen haben; unabhängig davon, ob die mütterliche Diät Phe enthalten hat oder nicht (167). Zugleich beobachteten Tamimie et al. (167), dass sich bei Küken bei einer Gabe von 5% Phe der Serotoningehalt im Gehirn verringert; ob dies ebenso beim Menschen zutrifft und welche Konsequenzen sich daraus ergeben, wird leider nicht erwähnt.

Ebenfalls wird hier auf die Ergebnisse von Boctor/Harper (16) über die Wirkung einer 5%igen Tyr-Diät eingegangen, die im anschließenden Artikel näher beschrieben werden.

Ein interessanter Hinweis von Rudolph&Bethel (151) macht darauf aufmerksam, dass man in Versuchsreihen über die Wirkungen eines AS-Überschusses nicht nur den Effekt der Konzentration der in Frage kommenden AS betrachtet. Es gilt auch, die dabei möglicherweise entstehenden Konzentrationsänderungen anderer AS zu berücksichtigen.

AS sind jedoch nicht nur für nachteilige Effekte verantwortlich, sondern haben die positive Eigenschaft, den Mechanismus toxischer Substanzen zu unterdrücken und üben einen protektiven Einfluss auf die Toxizität von Sauerstoff aus (32). Gibt man Ratten eine oder mehrere AS (intraperitoneal) 50 min vor einer Exposition mit 100% Sauerstoff und wartet auf das Auftreten von Krämpfen, so haben sich einige AS/Substanzen finden lassen, die eine protektive Wirkung zeigen. Die stärkste Protektion erreicht man mit Glutathion (GSH). Danach folgen Cys, Glu, Succinat, GABA und Tris-Puffer.

3.1.3 Adverse effects of excessive consumption of amino acids (Benevenga NJ, Steele RD. Ann.rev.Nutr. 1984; 4:157-81) (12)

Die Autoren besprechen die Toxizität folgender AS an Tiermodellen: Phenylalanin (Phe), Tyrosin (Tyr), Tryptophan (Trp), Histidin (His) und Methionin (Met). Bei allen AS wurde ein toxischer Einfluss beobachtet, der durch jeweils unterschiedliche protektive Substanzen gemildert oder aufgehoben werden konnte (mit Ausnahme von Phe).

Zweck dieses Artikels ist es, alle veröffentlichten Arbeiten seit 1970 über die Toxizität von AS ausfindig zu machen und einzubeziehen. Somit versucht diese Arbeit, Veröffentlichungen in einem Zeitraum von 14 Jahren eingehend zu diskutieren. Wo es den Autoren möglich ist, werden verbesserte Tiermodelle in Bezug auf vererbte Erkrankungen hervorgehoben.

Wie bereits bei Harper et al (60) beschrieben, variieren die nachteiligen Wirkungen sehr hoher AS-Dosen von einer leichten Unterdrückung der Nahrungsaufnahme, gefolgt von einer

Anpassung und Rückkehr zur normalen Nahrungszufuhr, bis hin zu einer deutlichen Unterdrückung der Nahrungsaufnahme, einem massiven Gewebeschaden und letztendlich dem Tod. In vielen Fällen gelingt es, die AS-Dosis in der Nahrung so einzustellen, dass sowohl ein deutlicher Rückgang der Nahrungsaufnahme als auch histologische Gewebeveränderungen beobachtet werden können; erhält das Tier allerdings kontinuierlich diese Diät, so wird es sich daran anpassen, an Gewicht wieder zunehmen und die Gewebehistologie wird sich ebenfalls normalisieren.

Phenylalanin (Phe)

Das Interesse an der Toxizität von Phe entstammt dem Wunsch, die angeborene Störung der Phenylketonurie besser zu verstehen. Dieser häufigste Enzymdefekt beim Menschen entsteht durch eine Aktivitätsminderung oder den vollständigen Aktivitätsverlust der Phe-Hydroxylase. Somit kann Phe nicht mehr zu Tyrosin (Tyr) abgebaut werden und häuft sich sowohl im Blut als auch im Gewebe an (101). Klinisch zeigen sich beim Menschen ein fortschreitender geistiger Entwicklungsrückstand mit z.T. cerebralen Anfällen sowie ekzematöse Hautveränderungen und ein mäusekotähnlicher Uringeruch (nach Phenyllessigsäure) (88). Eine erfolgreiche Behandlung beinhaltet den lebenslangen Verzehr von Nahrungsmitteln mit einem niedrigen Gehalt an Phe und Tyr (182).

Injiziert man neugeborenen Ratten vom 8. bis 11. Lebenstag 4 mg/g Phe, so zeigt sich am 50. Lebenstag eine abnormale Hirnentwicklung. Das Körpergewicht erreicht 90% der Kontrollgruppe, das Hirngewicht 95%. Allerdings sinkt der Gehalt an zerebellärer DNA, RNA und Protein auf $\frac{3}{4}$ oder weniger der Kleinhirns substanz verglichen mit der Kontrollgruppe. Somit wirken sich hohe Dosen an Phe vermutlich speziell auf das Kleinhirn aus (141).

Um die Phenylketonurie (PKU) besser zu verstehen, gibt es verschiedene Modellversuche am Tier. Dazu werden (meist) neu geborenen Ratten Substanzen verabreicht, welche die Phe-Hydroxylase (p-Chloro-Phe (48, 91, 97), alpha-Methyl-Phe (37)) oder die Dihydrobiopterin-Reduktase (Amethopterin) (99) hemmen und somit zu einem gezielten Anstieg von Phe im Blut und Gewebe führen. Nach Zufuhr von p-Chloro-Phe und Phe beobachtet man ein sinkendes Hirngewicht (156, 98, 37), eine Veränderung der externen proliferativen Schichten im Kleinhirn (98) sowie ein Herabsinken des Myelingehtes im Gehirn um 25% (156).

Injiziert man neugeborenen Ratten α -Methyl-Phe (24 μ mol/10g KG), so kann man weder ein Sinken des Körpergewichtes noch des Hirngewichtes feststellen. Ebenso zeigt sich keine Veränderung des DNA- oder Eiweißgehaltes im Gehirn; vielmehr (37) stellen sich an Tag 21 normalisierende Phe-Werte im Blut trotz beibehaltener Versuchsanordnung ein. Fügt man allerdings noch Phe hinzu, so beobachtet man ein verlangsamtes Lernvermögen, was durch signifikante Beeinträchtigungen in Laufrad- und Irrgantentests gezeigt werden konnte (37).

Fügt man Gehirnzellen in vitro Phe in 100fach erhöhter Menge zu, so sinkt die Proteinbiosynthese (PBS) um 5-40%; je nach Zugabe verschiedener AS. Dies verdeutlicht, dass eine hohe Zufuhr an Phe die Aufnahme grosser, neutraler AS (wie z.B. Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Tyr) unterdrückt und damit die PBS beeinträchtigt (72).

Zusammenfassend stellt man fest, dass eine hohe Menge an Phe im Gehirn für einen Rückgang des Wachstums, des Myelinanteils, der PBS, des Gewichtes und der Lernfähigkeit verantwortlich ist.

Eine Protektion dieser Phe-Toxizität ist bisher noch nicht bekannt.

Tyrosin (Tyr)

Ähnlich wie bei Phe steht im Vordergrund des Interesses einer Toxizität von Tyrosin die erbliche Stoffwechselerkrankung des Menschen, nämlich die Tyrosinose Typ 2 (syn. Richner-Hanhart-Syndrom).

Diese Stoffwechselerkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt und zeichnet sich durch ein vollständiges Fehlen der Tyrosin-Aminotransferase aus (56).

Klinisch zeigen sich Photophobie, Hornhautdystrophie, Keratoma palmare et plantare und eine Tyrosinämie. Die Therapie besteht aus einer Phe- und Tyr- armen Diät.

Die übliche Labornahrung für Ratten enthält in den ersten 8-12 Lebenswochen (Aufzucht) 0.74 % Tyrosin. In der darauffolgenden Phase der Haltung werden 0.57 % Tyrosin verabreicht (www.altromin.de).

Füttert man Ratten über einen Zeitraum von 2 Wochen mit Diäten, die nun 3% oder 5% Tyrosin enthalten (also das ca. 6-10fache der normalen Dosierung), so stellt man folgendes fest:

Ratten, die eine Diät, bestehend aus 6% Casein und 3% Tyrosin erhalten, zeigen nach 5-8 Tagen ein um 20-30% geringeres Wachstum verglichen mit der Kontrollgruppe.

Ratten, die eine Diät, bestehend aus 10% Casein und 5% Tyrosin erhalten, zeigen hingegen nach 5-8 Tagen einen Gewichtsverlust (16, 17, 74, 116, 117, 118).

Das Auftreten von Kataraktbildung und Läsionen an der Unterseite der Pfoten entwickeln Ratten aus beiden Gruppen nach 5-8 Tagen hoher Tyrosinzufuhr (55).

Erhöht man den Casein-/Eiweißgehalt (HP) dieser Diät von 6% auf 15 oder 24% (74) oder von 10% auf 25 oder 50% (118), so wird das Wachstum weniger oder gar nicht unterdrückt, und die Entwicklung von Läsionen wird trotz der hohen Tyr-Werte verhindert (117, 118).

Eine Erhöhung der Eiweißmenge (HP = high protein) wirkt sich somit positiv auf die toxischen Einflüsse einer hohen Dosis an Tyrosin aus.

Eine Verbesserung des Wachstums auf beinahe Kontrollwerte erreicht man trotz einer niedrigen Eiweißzufuhr (LP) und hoher Tyrosinaufnahme mit dem Zusatz bestimmter AS:

Dazu gehören 0.5-1.25% L-Thr (4, 34, 51), 0.66% L-Met + 0.9% L-Thr (116, 183) oder 1.25% L-Thr + 0.2% L-Trp (4). In den meisten Fällen konnte die Inzidenz der Kataraktbildung dadurch ebenso beseitigt oder deutlich reduziert werden.

Ein Zusatz von 0.08% L-Cys schützte nur vor einem Gewichtsverlust (116).

Zusammenfassend nimmt man an, dass die erste oder die erste und zweite limitierende AS einer Tyrosintoxizität protektiv entgegenwirken.

Verabreicht man Ratten eine Diät mit 5% p-Hydroxyphenylpyruvat - einem Metaboliten von Tyrosin - so entwickeln diese weder Läsionen an den Augen noch an den Pfoten. Dies legt die Vermutung nahe, dass Tyrosin selbst für die toxische Wirkung verantwortlich ist und nicht irgendein Abbauprodukt des Tyrosinmetabolismus (16).

Bei überhöhter Zufuhr an Tyrosin entstehen also eine Reduktion des Gewichtes und Wachstums, sowie Läsionen an Auge und Pfoten und eine Tyrosinämie.

Protektiven Einfluss haben Thr, Met, Trp und Cys.

Tryptophan (Trp)

Die Ergebnisse von Lang- und Kurzzeitstudien indizieren, dass Tryptophan (Trp) eine der toxischeren AS ist, was an Messungen des Gewichtes und der Nahrungszufuhr bei Ratten mit niedriger Eiweißaufnahme und hoher AS-Zufuhr (gewöhnlich 5% oder mehr) festgestellt wurde (60, 117, 119, 134).

Füttert man Ratten 3 Wochen lang mit einer Diät aus 6% Casein und 5% L-Trp, so beobachtet man einen Rückgang der Gewichtszunahme um 78% verglichen mit der Kontrollgruppe. Erhöht man allerdings den Eiweißgehalt der Diät auf 25% Casein bei gleichbleibender Trp-Menge von 5%, dann resultiert daraus kein Rückgang der Gewichtszunahme (117, 119). Somit wirkt eine Erhöhung der AS-Zufuhr in ihrer natürlichen Zusammensetzung protektiv.

Ernährt man Ratten und Mäuse 1 Jahr lang mit einer herkömmlichen Laborkost und 2,5% oder 5% Trp, so findet sich bei den Ratten kein Unterschied des Gewichtes im Vergleich zur Kontrollgruppe. Mäuse hatten jedoch ein niedrigeres Gewicht. Der Grund für den Unterschied zwischen Ratten und Mäusen ist unbekannt. Bei beiden Arten fand sich aber kein Anzeichen für Karzinogenität (169).

Somit lässt sich folgern, dass bei einer angemessenen Eiweißzufuhr Trp keine toxische Wirkung zeigt.

Gibt man Rindern peroral Trp, so entwickeln diese innerhalb weniger Tage ein interstitielles Lungenemphysem und Ödeme (26), was vermutlich aufgrund des Metaboliten 3-Methylindol beruht, welcher durch die Fermentation bei Wiederkäuern entsteht (27). Die Gabe von Cystein (Cys) und Glutathion verbessern dieses Syndrom sowohl in vitro (108) als auch in vivo (109).

Bei Ziegen hingegen, die eine eiweißreiche Diät bekommen, steigt die 3-Methylindol-Toxizität ebenfalls (109). Somit lässt sich keine einheitliche Aussage darüber machen, ob eine eiweißreiche Diät nun die Toxizität einer Trp-reichen Nahrung verhindern kann oder nicht.

Eine hohe Zufuhr an Trp lässt das Wachstum und das Gewicht sinken.

Eine teilweise Protektion dieser nachteiligen Auswirkungen erreicht man durch eine angemessene Proteinzufuhr, sowie durch die Aufnahme von Cys und Glutathion.

Histidin (His)

In einer Vergleichsstudie über die Toxizität von AS bei Ratten fanden Peng et al (134) heraus, dass Ratten, die eine eiweißarme Diät (LP = low protein) mit 5% L-His bekommen, innerhalb 4 Tagen ungefähr 15% ihres Ausgangsgewichtes verlieren. Von den untersuchten AS (Glu, Thr, Phe, Leu, His, Trp, Met) findet sich ein stärkerer Gewichtsverlust nur bei Ratten, die 5% Trp oder 5% Met bekommen. Tiere aus der Kontrollgruppe, denen 6% Casein gefüttert wird, erhöhen ihr Körpergewicht innerhalb dieser 4 Tage um 12%.

Ratten, die 3 Wochen lang 10% Casein und 5% L-His bekommen, zeigen einen Wachstumsrückgang um 77%, verglichen mit Ratten, die eine 10%ige Casein-Kontrolldiät aufnehmen. Hingegen findet sich bei Ratten, die 3 Wochen lang 25% Casein und 5% L-His zugeführt bekommen, nur ein Wachstumsrückgang um 23% (117).

Diese Ergebnisse decken sich mit der Beobachtung, dass die Aktivität der His-abbauenden Enzyme bei mäßiger bis hoher Proteinaufnahme (HP) höher ist. Eine eiweißreiche Kost (HP) kann somit die schädigende Wirkung einer "hohen" His-Dosis begrenzen (154).

Muramatsu et al.(119) fanden zudem heraus, dass Ratten, die qualitativ hochwertigeres Eiweiß erhalten, hohe Mengen an Histidin besser zu tolerieren scheinen.

Zwangsernährte Ratten mit 6% Casein und 5% L-His zeigen 20fach erhöhte His-Spiegel im Plasma und 10fach erhöhte His-Spiegel im Gehirn (60, 134).Die Konzentration anderer großer, neutraler AS (Leu, Ile, Phe, Tyr) im Gehirn ist dabei um 50% reduziert; Ser, Val, Met und Thr zeigen eine um 10-20% niedrigere Konzentration an. Die AS-Unterdrückung als Antwort auf die zwangsweise Verabreichung hoher Mengen einer einzelnen neutralen AS (His), scheint die Folge einer deutlichen Konkurrenz von AS mit demselben Carrier an der BHS (Blut-Hirn-Schranke) zu sein (130).

Weitere Wirkungen von hoher His-Zufuhr bei Ratten sind Hepatomegalie, Hypercholesterinämie sowie eine signifikante Reduktion von Zink und Kupfer im Plasma und Kupfer in der Leber (66).

Protektive Faktoren stellen eine eiweißreiche Diät (HP) (117), die Gabe von Met und Retinol sowie Kupfer (66) dar.

Bei Patienten mit progressiver systemischer Sklerose unter oraler His-Therapie mindert die Einnahme von Zink die Anorexie, sowie die Dysfunktion des Tast- und Geruchssinnes und verbessert die mentale Verfassung (67).

Bei hoher His-Zufuhr beobachtet man also ein Zurückgehen des Wachstums und der Nahrungsaufnahme, eine Hepatomegalie sowie einen Anstieg des Cholesterins.

Eine protektive Wirkung zeigen Zink, Kupfer, Met, Retinol und eine eiweißreiche Diät.

Methionin (Met)

Von allen AS, die zur PBS benötigt werden, ist Met deutlich die toxischste AS (10). Gibt man Tieren eine eiweißarme Diät (10% Casein) mit der 3-4fach höheren Menge an Met als benötigt (Grundbedarf: 0.5-0.6% Met), sind die ersten Nebenwirkungen ein deutlicher Rückgang der freiwilligen Nahrungsaufnahme und ein beinahe gestopptes Wachstum. Behält man eine Met-Gabe von 4-6fach höherer Dosis bei, so bleiben auch Nahrungsaufnahme und Wachstum unterdrückt.

Ein Zusatz an Glycin (Gly) oder Serin (Ser) steigert nach wenigen Tagen (bei Ratten) das Wachstum, und man beobachtet einen deutlichen Anstieg der Oxidationsfähigkeit an Met (10, 60).

Die benötigte Menge an Gly oder Ser entspricht der 2fachen molaren Menge an Met, wenn Met im Rahmen einer eiweißarmen Diät (LP) in 3-5fach höherer Dosis über dem Bedarf verabreicht wird (11, 135).

Ratten reagieren auf eine überhöhte (exzessive) Menge an Met mit einer 2fachen Vergrößerung der Milz, die dunkler ist und die doppelte Menge an Eisen enthält. Zudem erhöht sich das Gewicht der Niere um 40% und das der Leber um 30% (135).

Interessant ist die Tatsache, dass eine Vorbehandlung mit 1000 IU Retinol/g 8 Tage vor Gabe von 2% Met das Körpergewicht wieder vollständig wiederherstellen kann. Enthält eine Diät 3% Met, so tritt keine Verbesserung der Gewichtszunahme auf (132, 133, 135). Fügt man noch niedrige Mengen an Gly oder Ser (0.5 oder 0.7%) zu, so verfünffacht sich die positive Wirkung der Vorbehandlung auf das Wachstum im Vergleich zu hohen Dosen an Gly oder Ser (1.5 oder 2.1%) (135).

Ratten ohne Nebenniere erfahren keinen Schutz durch eine Vorbehandlung mit Retinol (132). Bei hoher Met-Gabe sinken also Wachstum und Nahrungsaufnahme, das Gewicht von Niere und Leber erhöht sich, und die Milz verdoppelt ihre Größe. Protektiven Einfluss auf die Nebenwirkungen zeigen Gly, Ser und Retinol.

3.2 Aminosäuren und Proteingemische und deren Wirkung auf den kranken Organismus (Mensch, Tier)

Die nachfolgenden 3 Artikel besprechen den Einfluss von Eiweiß auf den Leber- und Nierenstoffwechsel. Dabei stehen Erkrankungen des Nierensystems im Vordergrund. Die Wirkung von Eiweiß auf die Leber wird sowohl am Beispiel des Tieres als auch am Menschen aufgezeigt.

3.2.1 Influence of nutrition on liver oxidative metabolism (Jorquera F, Culebras JM, Gonzalez-Gallego J; Nutrition 1996; 12:442-447) (189)

Die Leber ist als größte Drüse des menschlichen Organismus ein sehr stoffwechselaktives Organ und hat eine führende Rolle im Intermediärstoffwechsel. Was den Eiweißstoffwechsel betrifft, so ist sie für die Verwertung zugeführter AS, Speicherung von Proteinen, Bildung von Plasmaeiweißen, Glukoneogenese aus Proteinen und den Abbau der Eiweiße über den Harnstoffzyklus zuständig. Der Artikel beschäftigt sich nun damit, wie sich die zugeführte Nahrung auf diesen Leberstoffwechsel am Tier und am Menschen auswirkt.

Bei Tieren, die unter einem Eiweißmangel leiden, wird die mikrosomale Oxidation von Fremdstoffen unterdrückt. So wirken z.B. Pestizide bei Ratten, die eine Eiweißmangelernährung erhalten, toxischer als üblich (20, 89, 25).

Zusätzlich findet sich in deren Leber eine geringere Konzentration sowohl an DNA als auch an mikrosomalen Proteinen. Ebenso beobachtet man bei diesen Tieren eine Reduktion von Cyt P450, Cyt P450-Reduktase und anderen mikrosomalen Enzymen (110, 62, 23).

Beim Menschen finden sich vergleichbare Ergebnisse.

49 Erwachsene werden in drei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe erhält eine Diät mit einem Eiweiß-Kohlenhydrat(KH)-Mangel, die zweite mit einem KH-Mangel und die dritte wird als Kontrolle hinzugezogen. In der zweiten und dritten Gruppe finden sich keine Auffälligkeiten, aber in der ersten Gruppe findet sich ein reduzierter oxidativer Leberstoffwechsel (190). Dies legt die Vermutung nahe, dass für einen ausgeglichenen Leberstoffwechsel eine ausreichende Menge an Eiweiß vorhanden sein muss.

Kappas et al.(81) konnte belegen, dass bei einer eiweißreichen Diät (HP) beim Menschen die Oxidationsfähigkeit der Leber ansteigt. Probanden erhalten zuerst eine normale Menge an Eiweiß, danach wird auf eine eiweißreiche Diät (HP) umgestellt. Beim Wechseln der Proteinmenge sinkt die Halbwertszeit von „Antipyrine“, einem NSAID, welches fast vollständig in der Leber abgebaut wird. Somit wirkt sich hier die Aufnahme höherer Eiweißmengen beschleunigend auf den Stoffwechsel aus, indem das zugeführte Substrat schneller als üblicherweise abgebaut wird.

Die Versuche von Pantuck et al. (129) unterstreichen das oben Genannte. 6 gesunde Probanden erhalten zuerst eine Kontrolldiät (parenteral), danach 4 Tage lang 5% Dextrose (440 kcal/d) und im Anschluss daran 1 Tag lang 3,5% AS (120g Eiweiß). Nach Verabreichen der AS sinkt auch hier signifikant die Halbwertszeit von Antipyrine, und die Antipyrine-Clearance steigt bei gleichbleibender Einnahme von Antipyrine.

Im Rahmen des EUROPAN-Projektes wurde die Ernährung und deren Auswirkung auf den Verlauf bei postoperativen Patienten untersucht.

Patienten aus Gruppe 1 erhielten 5 Tage lang parenteral 133g Glucose und 66g Eiweiß (786 kcal/d). Patienten aus der Kontrollgruppe erhielten 5 Tage lang 3000ml Glucose und NaCl. Während sich in der Kontrollgruppe keine Auffälligkeiten zeigten, konnte man in Gruppe 1 einen Anstieg der Antipyrine-Clearance um 61% verglichen mit der präoperativen Phase beobachten. Diese Form der Ernährung kann also einen großen Einfluss auf die Wirksamkeit oder Toxizität verschiedener Medikamente nehmen, was postoperativ beachtet werden sollte (31, 78).

3.2.2 The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis (Pedrini, Levey, Lau, Chalmers, Wang; Ann.Intern.Med. 1996; 124:627-632) (131)

Die Meta-Analyse beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob eine Eiweißrestriktion bei diabetischen und nicht-diabetischen Nierenerkrankungen einen günstigen Einfluss hat. Dazu werden Studien aus der englischsprachigen Literatur in der Zeit zwischen Januar 1966 und Dezember 1994 auf ihre Verwertbarkeit überprüft.

In die Studienausswahl fallen 5 Studien mit 1413 Patienten, die an einer nicht-diabetischen Nierenerkrankung leiden (73, 149, 100, 179, 87). Es handelt sich um dieselben Studien, die 7 Jahre später auch in die Veröffentlichung von Fouque, Wang, Laville...2003, Cochrane einbezogen werden (45) (s.u.).

Weitere 5 Studien umfassen 108 Patienten mit diabetischer Nephropathie (28, 9, 171, 187, 39). Alle Studien teilen die Probanden in jeweils zwei Gruppen ein; eine Gruppe erhält eine Diät mit Eiweißrestriktion, die andere Gruppe dient als Kontrolle und erhält eine Kost mit normalem Eiweißgehalt.

Die Beurteilungskriterien bilden in der Gruppe der Nicht-Diabetiker das Risiko des Nierenversagens oder Todes und in der Gruppe der Diabetiker ein Ansteigen der Albuminwerte im Urin oder ein Absinken der GFR bzw. der Kreatinin-Clearance.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Rahmenbedingungen der beobachteten Studiengruppen:

	Nicht-diabetische Nierenerkrankung	Diabetische Nephropathie (IDDM)
Anzahl der Studien	5	5
Anzahl der Patienten	1413	108
Durchschnittliche Beobachtungsdauer	18 – über 36 Mo	9 – 33 Mo
Ausfall – Quote	1.8 – 38.3 %	0 – 41 %
Proteinaufnahme (LP)	0.4 g/kg – 0.6 g/kg pro Tag	0.50 g/kg – 0.85 g/kg pro Tag
Durchschnittliche Basis-Nierenfunktion	Mäßige Niereninsuffizienz	Albuminurie

Tab. 3.1

Bei Nicht-Diabetikern zeigt sich, dass eine diätetische Eiweißrestriktion das Risiko für Nierenversagen oder Tod im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant senkt ($p=0.007$). Zur Kontrollgruppe zeigt sich kein großer Blutdruck-Unterschied (-2.9 mmHg).

Bei Diabetikern zeigt sich, dass eine diätetische Eiweißrestriktion das Risiko für das Absinken der GFR bzw. der Kreatinin-Clearance oder für das Ansteigen der Albuminausscheidung im Urin signifikant senkt. Auch hier zeigt sich kein großer Unterschied im Verhalten des Blutdruckes zur Kontrollgruppe (-2.6 mmHg).

Für Nicht-Diabetiker wird eine Empfehlung von 0.6 g/kg/d Eiweiß als sinnvolle diätetische Restriktion ausgesprochen, was die Arbeit von Mitch 1991 (113) bestätigt.

Zusammenfassend wirkt sich eine diätetische Eiweißrestriktion sowohl bei Diabetikern als auch bei Nicht-Diabetikern positiv aus und senkt signifikant die Risikofaktoren einer Nierenerkrankung.

3.2.3 Low protein diets for chronic renal failure in non diabetic adults (Cochrane Review) (Fouque, Wang, Laville, Boissel; In: The Cochrane Library 2003, Issue 1) (45)

Seit über 50 Jahren empfiehlt man Patienten mit Nierenversagen eine eiweißarme Diät (LP). Nichtsdestotrotz sind die Wirkungen dieser Diäten, was die Prävention eines schweren Nierenversagens und dem Bedarf einer Dialysetherapie betrifft, bisher noch nicht gänzlich geklärt. Vor diesem Hintergrund beschäftigt sich dieser Artikel mit der Fragestellung, wie effizient eiweißarme Diäten (LP) sind, um den Beginn einer nötigen Dialyse hinauszuzögern. Um diese Frage zu beantworten, wurde über „Medline“ und „Embase“ nach geeigneten Veröffentlichungen im Zeitraum zwischen Januar 1966 und 30. August 2002 gesucht.

7 randomisierte Studien seit 1975 wurden schließlich ausgewählt (73, 79, 87, 100, 105, 149, 179).

Es ergab sich eine Gesamtzahl von 1494 Patienten, von denen 753 eine reduzierte Eiweißzufuhr (LP) und 741 eine hohe Eiweißzufuhr (HP) bekamen. In den eingeschlossenen Studien lag folgende durchschnittliche Verteilung der Eiweißaufnahme vor:

1. Standardzufuhr : 0.8 g/kg/d oder mehr (HP)
2. Mässige Zufuhr: 0.6 g/kg/d (LP)
3. stark reduzierte Zufuhr: 0.3 g/kg/d. (LP)

Diese Diät wurde über mindestens 1 Jahr lang von Patienten beibehalten, die an einem mäßigen bis schweren Nierenversagen litten. Diabetiker waren ausgeschlossen. Eine

Beendigung der Teilnahme war erreicht, wenn der sog. „renal death“ eintrat, was den Start der Dialysebehandlung, den Tod eines Patienten oder eine Nierentransplantation während der Studienphase bedeutete.

Das Stadium des „renal death“ erreichten 101 Patienten in der eiweißreduzierten Gruppe und 141 in der eiweißreichen Gruppe. Dies entspricht einer hoch signifikanten Risikoreduktion um 39% in der eiweißreduzierten Gruppe ($p=0.006$). Ebenso konnte der Beginn einer Dialysetherapie in der eiweißreduzierten Gruppe hoch signifikant hinausgezögert werden ($p<0.01$). Diese Ergebnisse sprechen für den positiven Einfluss einer eiweißreduzierten Nahrung bei Patienten mit einem unterschiedlich ausgeprägten Nierenversagen.

3.3 Proteine und Aminosäuren (AS) und deren Wirkung auf den Körper des gesunden Menschen

Diese Gruppe der Artikel beschäftigt sich mit der eigentlichen Frage, ob und wie eine eiweißreiche Nahrung für den gesunden Menschen schädlich sein kann. Die ausgewählten 10 Artikel beschreiben alle die Wirkung einer höheren Eiweißzufuhr als gewohnt auf den gesunden Organismus. Hierbei werden nur Studien einbezogen, die ihr Hauptaugenmerk auf den Menschen und nicht auf das Tier richten.

3.3.1 The effects on human beings of a twelve months` exclusive meat diet (Lieb CW. J.Am.Med.Assoc. 1929, 93:20-22) (96)

Bereits Eskimos haben, soweit man das zurückverfolgen kann, immer mit einer eiweißreichen (HP) Nahrung gelebt. Und eine Studie über deren Gesundheitszustand zeigte nur sehr wenige Anhaltspunkte dafür, dass ein Hypertonus oder eine Nephritis häufiger vorkamen als bei Personen, die eine eiweißärmere Kost zu sich nahmen (Thomas. Keine weitere Literaturangabe).

Die Frage nach einem minimalen oder optimalen Eiweißbedarf wurde in den vergangenen Jahren aufmerksam und kontrovers diskutiert. Der Artikel untersucht den Einfluss einer eiweißreichen Nahrung auf 2 gesunde Arktisforscher (Stefansson, Andersen), die sich über einen Zeitraum von 12 Monaten ausschließlich von Fleisch ernährt haben.

Beide Probanden erhielten zu Beginn des Experimentes eine normale Mischkost im Krankenhaus. Die darauffolgenden 12 Monate nahm jeder nur Fleisch zu sich. 1x im Monat wurden klinische und labortechnische Untersuchungen durchgeführt.

Nach einem Jahr Studienzeit wurden beide noch für 2 Wochen bis 2 Monate nachbetreut.

Die nachfolgende **Tabelle 3.2** zeigt einen Vergleich der Ergebnisse von Stefansson und Andersen:

	Stefansson (S)	Andersen (A)
Gewicht	Verlor 2.5 kg/Jahr; lt. ihm z.T. Übergewicht. Startgewicht: 72.5 kg	Verlor 3 kg/Jahr bis zu Pneumonie Startgewicht: 60 kg
Kalorienzufuhr	2650 kcal/d - 2100 kcal Fett - 550 kcal Eiweiß KH-Anteil in Fleisch betrug zw.	2620 kcal/d - 2110 kcal Fett - 510 kcal Eiweiß 20 u. 50 kcal/d.
Blutdruck (RR)	105 / 70 mmHg	140 / 80 mmHg Beginn 120 / 80 mmHg Ende d. Jahres
Vitalität	Kein Abfall d. körperl. Vigilanz. Ruhiger Lebensstil. Keine mentale Veränderung.	Kein Abfall d. körperl. Vigilanz. Ruhiger Lebensstil. Keine mentale Veränderung.
Wärmetoleranz	---	Sommerhitze im letzten Jahr besser vertragen als üblich.
Erscheinungsbild	Sieht am Ende des Experimentes <u>gesünder</u> aus als zu Beginn.	Sieht am Ende des Experimentes <u>gesünder</u> aus als zu Beginn.
Haare	---	Nach Beginn der reinen Fleischdiät fallen weniger Haare aus.
Zähne	Keine Schädigung. Stärkere Zahnsteinbildung (obwohl wenig Ca in Fleisch). Keine „pyorrhoea“ (?).	Keine Schädigung. Keine „pyorrhoea“ (?).
Verdauung	Obstipation in Zivilisation. Kein Anstieg dieser Tendenz bei Fleischdiät. Stuhl geruchlos, keine Flatulenz.	Normal. Keine weitere Ausführung nötig. Stuhl geruchlos, keine Flatulenz.
Puls / Temperatur /Schlaf	Keine Abweichung vom Normalen.	Keine Abweichung vom Normalen.

Tab. 3.2

Der Gewichtsverlust der beiden Probanden lag bei jeweils 2.5 und 3.0 kg innerhalb eines Jahres.

Nierenfunktionstests ergaben kein Albumin oder Blut im Urin. Die Harnstoff-Clearance erhöhte sich bei beiden um 100%, was wahrscheinlich auf eine Hyperfunktion der Nieren zurückzuführen ist. Röntgenuntersuchungen vor und nach Abschluss der Fleischdiät zeigten keine Größenveränderung.

Laut Aub (keine Literaturangabe) führt eine saure Diät zu einer erhöhten Calcium (Ca)-Ausscheidung. Doch trotz 12monatiger saurer Fleischdiät zeigte sich kein Ca-Mangel. Die erhöhte Menge an Zahnstein auf Stefanssons Zähnen und kein Vorliegen niedriger Ca-Werte im Blut bieten ein interessantes Spektrum für Spekulationen. Röntgenaufnahmen der Hand zeigten keine verminderte Dichte.

Die chemische Zusammensetzung des Blutes war wenig beeinträchtigt, mit Ausnahme eines leichten Anstiegs des Harnstoffes und einer zeitweiligen Lipämie.

Letzteres trat nur dann auf, wenn ungewöhnliche Mengen an Fett aufgenommen wurden.

In den gewonnenen, sauren Stuhlproben fanden sich weder Blut noch größere Mengen an Schleim.

Die gesamte Fleischdiät verursachte bei beiden eine Vereinfachung der Darmflora mit einem deutlichen Rückgang an Typen und Gesamtzahl der Bakterien.

Acidophilus-, Enterokokkus- und Streptokokkustypen wurden praktisch eliminiert.

Die B. coli Gruppe stieg zu Beginn v.a. zahlenmäßig an, fiel aber später ab; bei einem Probanden (Andersen) wurde es zeitweise großflächig durch B.proteus ersetzt.

In den ersten 1-3 Wochen stiegen die hämolytischen B.coli bei beiden an und verschwanden dann.

Von Interesse war eine zusätzliche Beobachtung bei Stefansson.

Nach der anfänglichen Mischkost bekam Stefansson (S) eine ausschließliche Magerfleischdiät, um die Auswirkung einer exzessiv hohen Eiweißzufuhr bei gleichzeitig minimaler Fettaufnahme zu beobachten. Der Versuch war für 4 Tage geplant worden, musste aber am 3. Tag abgebrochen werden, nachdem S. bereits am 2. Tag krank wurde (Übelkeit, Unwohlsein, Lethargie, schwache Knie) und am 3.Tag zusätzlich eine Diarrhoe bekam. S. kannte diese Symptome bereits aus früheren Zeiten in der Arktis, in der ihm nur extrem mageres Fleisch zur Verfügung gestanden hatte.

Nachdem der Diät Fett in schmackhaften Mengen zugeführt worden war, erholte sich S. innerhalb 2 Tagen vollständig.

Beide Probanden schlossen den 12monatigen Versuch bei bester Gesundheit ab.

3.3.2 The influence of protein intake on the urea clearance in normal man (Goldring W, Razinsky L, Greenblatt M, Cohen S. J.Clin.Invest. (?) 1934; ??:743-748) (54)

In einer Versuchsanordnung von Cope (29), (die auch in einigen nachstehenden Artikeln zitiert wird; z.B. 3.3.4), erhalten Patienten mit Nephritis statt 75 g nur noch 40 g Eiweiß pro Tag. Die Harnstoff-Clearance, die während einer Kontrollphase annähernd normal war, kann dadurch gesenkt werden.

Im Gegensatz dazu kann bei Hunden die Harnstoff-Clearance um 100% erhöht werden, indem man von einer eiweißarmen (LP) zu einer eiweißreichen (HP) Diät (=100% Fleisch) wechselt (77).

Die Wirkung am Hund scheint deutlicher ausgeprägt zu sein als beim Menschen. Um nicht die Möglichkeit einer funktionellen Antwort, welche beim kranken Menschen unterdrückt sein könnte, zu übersehen, beschäftigt sich diese Studie mit der Eiweißzufuhr und Harnstoff-Clearance am gesunden Menschen.

Daher werden die oben genannten Experimente mit Probanden ohne renale, kardiale oder vaskuläre Erkrankung und ohne kürzlich aufgetretene fieberhafte Infektion (52) wiederholt.

5 Probanden erhalten zu Beginn eine Kontrolldiät mit 100 g Eiweiß pro Tag (übliche Stationskost), um die Kontrollwerte der Harnstoff-Clearance zu bekommen. Im Anschluss daran erhalten die Probanden 8 Tage lang eine eiweißarme Diät mit 9 g Eiweiß pro Tag. Die Harnstoff-Clearance wird an 2 Tagen gemessen. Danach erhalten 4 Probanden 8 Tage lang eine eiweißreiche Diät mit 280 g Eiweiß pro Tag. 1 Proband nimmt diese Diät 25 Tage lang zu sich. Der Eiweißanteil setzt sich zusammen aus 1/3 Fleisch, Käse und Milchprodukten.

Bei der eiweißarmen Diät (LP) beobachtet man einen durchschnittlichen Rückgang der Harnstoff-Clearance um 23%, wobei die größte Reduktion bei 36% lag, verglichen mit den Kontrollwerten.

Diese Veränderung ist signifikant und spiegelt die veränderte Aktivität der Niere bei der Harnstoffsekretion wider.

Hingegen resultiert eine erhöhte Eiweißzufuhr (HP) nicht in einem signifikanten Anstieg der Clearance. Bei dem Probanden, der 25 Tage eine HP-Diät zu sich genommen hatte, liegt die durchschnittliche Harnstoff-Clearance leicht unterhalb der Kontrollwerte.

Somit bestätigen diese Ergebnisse die zuvor zitierten Beobachtungen von Cope (29):

Die Harnstoff-Clearance wird durch eine eiweißreiche Diät nicht signifikant erhöht, allerdings wird die Harnstoff-Clearance durch eine eiweißarme Diät (LP) signifikant gesenkt.

Unklar ist, warum die menschliche Niere weniger stark auf die ernährungsbedingten Veränderungen reagiert als beim Hund. Ein möglicher Grund ist vielleicht die verabreichte Eiweißmenge, die beim Hund in Form von 100% Fleisch lag und 15 g/kg entsprach, während die Eiweißmenge beim Menschen 4 g/kg Körpergewicht betrug.

3.3.3 The effect of diet and meals on the maximum urea clearance (Longley LP, Miller M; Am.J.Med.Sci. 1942; 203:253-263) (102)

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Einfluss der Nahrung auf die Nierenfunktion beim gesunden Menschen, wobei diese hier mit Hilfe der Harnstoff-Clearance gemessen wird. Die Clearance-Werte (für Harnstoff und Inulin (=GFR)) werden sowohl nüchtern als auch nach Verabreichen von eiweißarmen (LP) oder eiweißreichen (HP) Mahlzeiten bestimmt.

Die durchgeführten Tests versuchen zu bestimmen, ob sich die Harnstoff-Clearance proportional zur Eiweißaufnahme verhält, oder ob es einen Schwellenwert gibt, ab welchem diese erst ansteigt. Zudem steht die Frage im Raum, ob dieser Vorgang mit einer Veränderung der basalen Stoffwechselrate oder der Herzauswurfleistung zusammenhängt.

Für die Versuche wurden sowohl große und kleine Essensportionen als auch eiweißreiche und eiweißarme Mahlzeiten verwendet.

Füttert man Hunden eine Fleischdiät (157), so steigt die Harnstoff-Clearance mehr als doppelt so hoch an als bei einer Crackerdiät. Pitts (137) bestätigt diese Ergebnisse. Hier zeigt sich nach der Aufnahme von Fleisch ein stetiger und verlängerter Anstieg der Clearance, wohingegen eine eiweißarme Nahrung (LP) nur wenig Wirkung hinterlässt.

Beim gesunden Menschen (29, 54) sind derart große Veränderungen nicht feststellbar, die Clearance-Rate bei Probanden mit eiweißarmer Diät (LP) liegt gewöhnlich um 30% niedriger als bei Probanden, die frei ausgewählte Proteinmengen zu sich nehmen.

In der vorliegenden Studie erhalten zwei Probanden unterschiedliche Mengen an Eiweiß.

Proband 1: 0.3, 0.6, 0.9, 1.2, 1.5, 1.8, 2.4, 2.7 und 3.6 g/kg/d.

Dies entspricht einer Eiweißmenge von 19 – 240 g Eiweiß pro Tag.

Proband 2: 0.3, 0.6 und 1.5 g/kg/d.

Dies entspricht einer Eiweißmenge von 20 – 100 g Eiweiß pro Tag.

Bei beiden steigt die Inulin-Clearance (=GFR) mit zunehmender Eiweißzufuhr an.

Bei Proband 1 findet sich mit steigender Eiweißzufuhr ein progredienter Anstieg der Harnstoff-Clearance. Dieser Anstieg lässt sich allerdings nur bis zu einer Eiweißmenge von ungefähr 100g beobachten. Darüber hinaus aufgenommenes Eiweiß macht sich nicht mehr in einer Veränderung der Harnstoff-Clearance bemerkbar.

Bei Proband 2 beobachtet man bei steigender Eiweißzufuhr ebenfalls einen Anstieg der Harnstoff-Clearance. Allerdings bewirkt die Aufnahme von 100 g Eiweiß keinerlei Veränderung mehr. Obwohl der Proband diese Diät (100g Eiweiß pro Tag) 12 Tage lang zu sich nimmt, findet kein Ausgleich des Stickstoffhaushaltes statt. Die Ursache dafür ist nicht geklärt.

So tritt also bei Proband 2 bereits vor Aufnahme von 100 g Eiweiß und bei Proband 1 mit Aufnahme von 100 g Eiweiß kein weiterer Anstieg der Harnstoff-Clearance auf.

Bei beiden gibt es mit steigender Proteinzufuhr kein Ansteigen der basalen Stoffwechselrate oder der Herzauswurfleistung.

Dies führt zu der These, dass eine eiweißreiche Nahrung zu einem gesteigerten renalen Blutfluss und dadurch zu einer erhöhten Harnstoff-Clearance führt, welche (aus bisher ungeklärten Gründen) einen Schwellenwert erreicht.

In einem weiteren Versuch erhält der sich in Stickstoff-Balance (Harnstoff-N 6.2 mg/100ml i. Blut) befindliche Proband 2 eine Diät, bestehend aus 19 g Eiweiß und 30 g Harnstoff. Ein weiteres Mal erhält er 19 g Eiweiß und 2 Tage lang alle 4 Stunden 5 g Harnstoff.

Es steigen die Harnstoff-Werte im Blut, allerdings hat diese Harnstoffzufuhr keinen Einfluss auf die Harnstoff-Clearance, die unverändert bleibt.

Möller/McIntosh/Van Slyke et al. (114) zeigen ebenfalls, dass ein Anheben der Harnstoffwerte (normal: 10-16 mg/100ml) durch das Verabreichen von Harnstoff um das 2-3fache keinerlei Wirkung auf die Clearance zeigt. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass ein Anstieg der Harnstoff-Clearance unabhängig von der zugeführten Menge an Harnstoff ist.

Bei weiteren Probanden lässt sich beobachten, dass mit steigender Eiweißzufuhr die Urinmenge ansteigt. Dies lässt annehmen, dass bei hoher Zufuhr an Eiweiß, einer ab einem gewissen Schwellenwert stagnierenden Harnstoff-Clearance und erhöhten Urinvolumina der Eiweißretention vorgebeugt wird, indem das Volumen des 24-Stunden-Urins erhöht wird. Eine Arbeit von Price/Miller/Hayman (142) bestätigt dies.

3.3.4 The influence of dietary protein intake on specific renal functions in normal man
(Pullman TN, Alving AS, Dern RJ, Landowne M. J.Lab.Clin.Med. 1954; 44:320-332) (143)

Der Artikel nimmt Bezug auf vorhergehende Arbeiten, die sich mit der Proteinaufnahme und einer Veränderung der Nierenfunktion, meist speziell mit der Harnstoff-Clearance, auseinandergesetzt haben. Die bis dahin gewonnenen Ergebnisse sind nicht einheitlich. Bei der Gabe einer eiweißarmen Diät (LP) beobachten mehrere Autoren einen Abfall der Harnstoff-Clearance und GFR (157, 29, 122), wohingegen bei Gabe einer eiweißreichen Diät (HP) von sowohl keinem Anstieg (29, 121) als auch einem Anstieg (85, 102, 177, 144) der Harnstoff-Clearance berichtet wird.

Die folgenden Versuche wurden daher unternommen, um den Einfluss einer eiweißreichen (HP) und eiweißarmen (LP) Diät auf spezifische Nierenfunktionen beim Menschen erneut zu überprüfen und das Ausmaß dieser Veränderungen festzustellen. Als Parameter der Nierenfunktion dienten GFR, ERPF (Effektiver renaler Plasmafluss) und Tm PAH (maximale tubuläre Sekretionsrate von p-Aminohippursäure = Maß für funktionstüchtiges sekretorisches Nierengewebe).

Es fanden sich 20 gesunde Probanden (5 Frauen, 15 Männer) im Alter zwischen 20 und 30 Jahren, die für jeweils 2 Wochen 3 verschiedene Diäten bekamen:

1. 0.3 g/kg/d Eiweiß → LP
2. 1.0 g/kg/d Eiweiß → Medium
3. 2.6 g/kg/d Eiweiß → HP

Die Ergebnisse zeigt **Tabelle 3.3**:

	Low-protein diet	High-protein diet
GFR	GFR <i>sinkt</i> um 9.02 ml/min	GFR steigt um 13.1 ml/min
ERPF	ERPF <i>sinkt</i> um 32.6 ml/min	ERPF steigt um 69.4 ml/min
TmPAH	TmPAH <i>sinkt</i> um 6.4 mg/min	TmPAH steigt um 10.4mg/min

Tab. 3.3

Die eiweißreicheren Diäten (HP, Medium) erhöhen im Vergleich zu eiweißärmeren Diäten (Medium, LP) jeweils hoch signifikant die GFR. Bei HP z.B. erhöht sich im Vgl. zu LP die GFR im Schnitt um 22.1 ml/min/1.73m² (**p<0.001**).

Insgesamt steigt die GFR bei HP um 13.1 ml/min.

Ähnlich sind die Ergebnisse für ERPF und TmPAH. Zum Teil beobachtet man hoch signifikante Unterschiede, wie z.B. beim Übergang von der HP- zur Medium-Diät. Dabei lässt sich ein durchschnittlicher Abfall des ERPF von 69.4 ml/min/1.73m² feststellen (**p<0.01**). Teilweise sind die Unterschiede der einzelnen Diätgruppen signifikant (TmPAH: Differenz HP – Medium) oder nur gering ausgeprägt (ERPF: Differenz Medium – LP).

Zusammenfassend lässt sich aber eine deutliche Tendenz beobachten: eine eiweißärmere Diät senkt GFR, ERPF und TmPAH. Eine eiweißreiche Diät hingegen erhöht alle drei Parameter.

3.3.5 Nutrient intake and health status of vegans. Chemical analysis of diets using the duplicate portion sampling technique (Abdulla M, Andersson I, Asp NG, Berthelsen K, Birkhed D, et al. Am.J.Clin.Nutr. 1981; 34:2464-2477) (2)

Veganer essen Nahrung, die 100% pflanzlichen Ursprungs ist und daher auch nur pflanzliches Eiweiß enthält. Im Hinblick auf die globale Ökonomie ziehen Veganer das Interesse auf sich, weil ihre Ernährungsgewohnheiten Hinweise darüber liefern können, ob eine streng vegetarische Ernährung nährstoffbedingt angemessen ist, um die Gesundheit zu erhalten.

Einige Studien aus GB und den USA haben gezeigt, dass der Gesundheitszustand von Veganern sich nicht von Personen unterscheidet, die eine Mischkost zu sich nehmen (58, 174, 41). Zudem scheint eine vegane Ernährung protektiv gegenüber bestimmten Krankheitsbildern zu sein (153) und hat z.B. aufgrund ihrer positiven Wirkung auf eine Hypercholesterinämie Aufmerksamkeit auf sich gezogen (159).

6 Veganer (3 Frauen, 3 Männer) im Alter zwischen 49 und 55 Jahren wurden in einem veganen Zentrum in Schweden 4 Tage lang beobachtet. Alle Probanden hatten sich seit mindestens 3 Jahren vegan ernährt. Ihre Mahlzeiten bestehen vor allem aus Früchten, Beeren, Gemüse, Nüssen, Hülsenfrüchten und Getreide.

Die tägliche Eiweißzufuhr der Frauen betrug 0.54, 0.56 und 0.83 g/kg, was ungefähr 37 g Eiweiß pro Tag entspricht.

Die tägliche Eiweißzufuhr der Männer betrug 0.54, 0.77 und 0.83 g/kg, was ungefähr 49 g Eiweiß pro Tag entspricht.

Die gewonnenen Resultate wurden mit Zahlen aus Mischkost-Tabellen verglichen. Somit ist die Eiweißzufuhr bei veganer Diät (VD) signifikant niedriger als bei Mischkost-Diät (MD). Dies deckt sich mit Ergebnissen aus früheren Studien (152, 112).

Gemäss der RDA (Recommended Dietary Allowances) wird eine tägliche Proteinzufuhr von 0.8 g/kg empfohlen (145), was von den meisten Veganern nicht erreicht wird. Zudem ist die Energiezufuhr ebenfalls niedrig, von der man weiß, dass sie den Eiweißbedarf beeinflusst. Die durchschnittliche Energiezufuhr lag bei Frauen bei 1400 kcal (MD: 1600 kcal) und bei Männern bei 1700 kcal (MD: 2050 kcal); verglichen wurde mit der entsprechenden Altersgruppe.

Es zeigte sich, dass die Aufnahme essentieller AS bei veganer Diät die Empfehlungen des „Food and Nutrition Board“ (145) überschritten. Es scheint also, dass Nahrungseiweiße pflanzlichen Ursprungs alle essentiellen AS bieten können, wenn die Eiweiße aus Hülsenfrüchten mit Eiweißen aus Getreide und anderem Gemüse kombiniert werden (152).

Darüber hinaus konnten weitere Unterschiede zur normalen Mischkost (MD) festgestellt werden:

Die vegane Diät (VD) enthält eine unterschiedliche Zusammensetzung an Fettsäuren (FS) (mehr Linolsäure als z.B. Palmitinsäure bei MD) und hat einen 20fach höheren (!) Anteil an ungesättigten FS.

Der Kohlenhydratanteil beträgt bei VD 60% und bei MD 47%, und der Ballaststoffgehalt ist bei VD um 5mal höher.

Interessanterweise ist der Gehalt an Ca und Na in beiden Gruppen ähnlich, obwohl Veganer kein tierisches Eiweiß zu sich nehmen. Folsäure weisen Veganer in 3fach erhöhter Menge vor, allerdings nehmen sie Jod und Selen in niedrigeren Mengen zu sich. Vitamin B12 wird nur zu 1/10 der normalen Mischkost aufgenommen, trotzdem weist nur ein Proband subnormale Vitamin B12- Werte im Blut auf, und bei den anderen können weder Mangelerscheinungen noch klinische Symptome eines Vitamin B12-Mangels festgestellt werden.

Im Gegenteil haben die Veganer einen guten Gesundheitszustand, was sich z.B. in niedrigen Blutfettwerten, einem niedrigen RR und einem normalem bis niedrigem altersentsprechenden Körpergewicht widerspiegelt.

3.3.6 Influence of protein intake on renal hemodynamics and plasma hormone concentrations in normal subjects (Bergström, Ahlberg, Alvestrand; Acta Med Scand 1985; 217:189-96) (13)

Bei chronischem Nierenversagen ist eine glomeruläre Hyperfiltration der verbliebenen Nephrone schädlich und eine progressive Glomerulosklerose wird hervorgerufen, welche durch das Einhalten einer eiweißarmen Diät (LP) verzögert oder aufgehalten werden kann (21). Diese Hypothese stützt sich vor allem auf Versuche mit Ratten mit subtotaler Nierenablation, bei denen eine Eiweißrestriktion die GFR in den verbliebenen Nephrone senkte, eine weitere Nephrondestruktion verhinderte und ein verlängertes Überleben bewirkte (71).

Die pathophysiologischen Mechanismen sind bisher unbekannt. Die Versuchsanordnung möchte den Einfluss einer kurzfristigen, kontrollierten eiweißreichen (HP) und eiweißarmen (LP) Zufuhr bei gesunden Probanden auf die basale Nierenfunktion (Hämodynamik) untersuchen.

Zudem soll festgestellt werden, ob eine gemischte, eiweißreiche Nahrung die Nieren-Clearance beeinträchtigt, und ob diese Antwort durch die Eiweißaufnahme in den darauffolgenden Tagen beeinflusst wird.

Insulin, Glukagon und Wachstumshormon, welche die GFR potentiell beeinflussen können, werden aus dem Plasma gemessen und in häufigen Intervallen während des Clearance-Experimentes abgenommen.

8 gesunde Freiwillige erhalten für jeweils 6 Tage eine eiweißreiche (2 g/kg/d; 23% Eiweiß) und für jeweils 6 Tage eine eiweißarme Diät (0.44 g/kg/d; 3% Eiweiß). Dazwischen liegt 1 Woche Pause. Pro Diät wird 1 eiweißreiche Testmahlzeit verabreicht (0.87 g/kg/d; 28% Eiweiß). Als Eiweißquellen dienen Milch, Käse, Fleisch und Fisch.

Tabelle 3 zeigt den unterschiedlichen Aufbau der Diäten:

Diätform	Eiweiss- gehalt (g/kg/d)	Energie- gehalt kJ o. kcal /kg/d	Eiweiss in %	Fett in %	Kohlenhydrate in %
HP	2	146 kJ 35 kcal	23	43	34
LP	0.3 + AS- Tbl (0.14) = 0.44	146 kJ 35 kcal	3	51	46

Eiweiß-reiches Testmahl	0.87	50 kJ	28	56	16
--------------------------------	------	-------	----	----	----

Tab. 3.4

Die GFR ist bei eiweißreicher Diät (HP) (112.7 ml/min) leicht höher (13%) als bei eiweißarmer (LP) (100.1 ml/min) ($p=0.02$). Die Harnstoff-Clearance ist bei HP ebenfalls höher als bei LP ($p=0.013$).

Die Basalwerte von Blutzucker, Insulin, Glukagon und Wachstumshormon zeigen keine signifikante Veränderung.

Nach dem Essen der eiweißreichen Testmahlzeit sind die Anstiege der GFR (=Inulin-Clearance), der Kreatinin-Clearance und der Harnstoff-Clearance sowohl in der HP- als auch in der LP-Gruppe gleich. Dies zeigt, dass sich die GFR akut ändert; unabhängig davon, wie viel Eiweiß zuvor aufgenommen wurde (LP oder HP Diät). Die Veränderungen des Blutzuckers, Insulins und Glukagons sind auch hier ähnlich wie bei HP und LP.

Interessant ist die Tatsache, dass man bei Patienten mit einer chronischen Mangelernährung (86) und bei Vegetariern (19) sehr niedrige Werte für die GFR vorfindet. Vielleicht ist eine längere Adaptionszeit an eine Diät nötig, als die hier vorliegende, bevor stabile GFR-Werte erreicht werden.

Zusammenfassend erhöht eine eiweißreiche Diät die GFR; Insulin, Glukagon und Wachstumshormon scheinen keinen Einfluss auf diesen Mechanismus zu haben.

3.3.7 Dietary composition and renal function in healthy subjects (Wiseman, Hunt, Goodwin, Gross, Keen, Viberti; Nephron 1987; 46:37-42) (180)

Welche Rolle die Proteinaufnahme des Menschen beim Fortschreiten glomerulärer Schädigungen bei zahlreichen Nierenerkrankungen spielt, wird seit längerem diskutiert.

Verschiedene Daten verweisen darauf, dass eine erhöhte Zufuhr an Eiweiß den glomerulären Druck erhöhen kann, indem die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) steigt; eine Tatsache, von der man annimmt, dass sie beim Tier and beim Menschen Läsionen verursacht, die zur sog. Alters-Glomerulosklerose und dem Fortschreiten eines Nierenversagens führen kann (21, 143, 19, 70).

Im vorliegenden Artikel wurden 18 Veganer (VG), 16 Vegetarier (VT) und 18 Omnivoren (O) bezüglich ihrer Nahrungsgewohnheiten und ihres Gesundheitszustandes über einen Zeitraum von 3 Tagen beobachtet. Von besonderem Interesse war hierbei die Nierenleistung, die man mit Hilfe der GFR bestimmte. Alle Gruppen bestanden aus gesunden Probanden und mussten seit mindestens 6 Monaten entsprechend ihrer Einstellung ihre gewohnte Nahrung zu sich genommen haben. Im Schnitt ernährte sich jeder Proband seit 10 Jahren mit seiner speziellen Ernährungsform. Über den gesamten Beobachtungszeitraum nahmen alle 3 Gruppen ihr gewohntes Essen zu sich.

Die Gesamteiweißzufuhr lag dabei in der Gruppe der Omnivoren signifikant höher als in den beiden anderen (Omnivoren: 1.29 +/- 0.31 g/kg/d; Vegetarier: 1.03 +/- 0.28 g/kg/d, Veganer 0.95 +/- 0.27 g/kg/d).

Ebenso nahmen die Omnivoren signifikant mehr tierisches Eiweiß zu sich als die Vegetarier (O: 0.88 +/- 0.31 g/kg/d; VT: 0.37 +/- 0.14 g/kg/d). Die vegane Diät enthielt kein tierisches Eiweiß.

Umgekehrt dazu verhielt sich der Verzehr von pflanzlichem Eiweiß. Die Veganer wiesen mit 0.95 +/- 0.27 g/kg/d die höchste Zufuhr auf, gefolgt von den Vegetariern mit 0.66 +/- 0.20 g/kg/d. Die Omnivoren aßen nur 0.41 +/- 0.12 g/kg/d.

Eine Messung der GFR ergab, dass in der Gruppe der Omnivoren die GFR signifikant höher war als bei den Veganern. Die GFR der Vegetarier lag dazwischen.

In keiner der drei Gruppen fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gesamtproteinaufnahme und der GFR.

Allerdings gab es bei allen Probanden, die tierisches Eiweiß zu sich nahmen (Omnivoren und Vegetarier), einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Aufnahme von tierischem Eiweiß und der GFR ($p < 0.05$). Es zeigte sich jedoch, dass die Signifikanz dieses Verhältnisses altersabhängig war, nachdem man alle Variablen in einer „multiple regression analysis“ erfasst hatte.

Vergleicht man frühere Studien, die die Wirkung einer ernährungsbedingten Eiweißrestriktion auf die GFR gesunder Probanden untersuchten, so stellt man fest, dass man eine Eiweißrestriktion um ca. 60% auf ungefähr 25 g/d benötigte, um ein Absinken der GFR zu erreichen, welches geringer ist als die Differenz zwischen den Veganern und Omnivoren in dieser Studie (143). Es ist unwahrscheinlich, dass die um 35% geringere Aufnahme von Gesamteiweiß bei Veganern (0.95 vs. 1.29 g/kg/d bei Omnivoren) für den gesamten Unterschied verantwortlich ist.

Daher liegt die Vermutung nahe, dass die hohe Aufnahme von pflanzlichem Eiweiß bei Veganern für die niedrigere GFR, verglichen mit der GFR der Omnivoren, zuständig ist. In einem Tierversuch wurde Tieren mit einer Nierenerkrankung jeweils tierisches oder pflanzliches Eiweiß in derselben Menge verabreicht, und die Diät aus pflanzlichem Eiweiß schien dabei weniger schädlich zu sein (178).

Zusätzlich fiel auf, dass die Omnivoren einen signifikant höheren diastolischen Blutdruck hatten als die Veganer ($p < 0.01$) und die Vegetarier ($p < 0.02$). Dies deckt sich mit früheren Studien, die gezeigt haben, dass Veganer einen niedrigeren diastolischen Blutdruck aufweisen als andere Ernährungsgruppen (2, 1).

Interessant ist die Beobachtung, dass in der Gruppe der Omnivoren die Albuminausscheidung im Urin am höchsten war, wenn auch noch im Normbereich.

Dies unterstützt die Vorstellung, dass die Albuminausscheidung im Urin mit der Eiweißaufnahme zusammenhängt.

Bei eiweißarmen Diäten (LP) hingegen weiß man, dass sie die Proteinurie bei Nierenerkrankungen vermindern. Dieser Reduktion wird eine gute prognostische Signifikanz zugeschrieben (42).

3.3.8 Assessment of the safety of glutamine and other amino acids

(Garlick; J.Nutr. 2001; 131:2556S-2561S) (49)

Glutamin wird zur intravenösen und enteralen Ernährung verwendet, wobei bisher nicht geklärt ist, wie sicher zum einen die Gabe von Glutamin und zum anderen die Gabe hoher Dosen an Proteinen und weiterer Aminosäuren ist.

Studien, die sich speziell mit der Sicherheit von Glutamin beschäftigten (s.u.), fanden heraus, dass Glutamin bei Erwachsenen und Frühgeborenen (preterm infants) ungefährlich ist. Allerdings berücksichtigen diese Ergebnisse nicht die chronische Einnahme von Glutamin von Gesunden aller Altersklassen.

Eine hohe Proteinaufnahme soll angeblich Übelkeit, Erbrechen und letzten Endes den Tod bei Erwachsenen herbeiführen (s.u.; z.B. Speth, Spielman (162)). Zudem konnte gezeigt werden, dass es bei Frühgeborenen zu neurologischen Schäden kommen kann.

Eine Literaturanalyse ergab nur 4 Studien, die sich speziell mit der Sicherheit einer Glutaminzufuhr beim Menschen auseinandersetzen (188, 69, 75, 90).

Ziegler et al. (188) verabreichen freiwilligen Probanden und Patienten mit Zustand nach (Z.n.) Knochenmarktransplantation (KM-Tx) Glutamin in folgender Dosierung:

- 1) 6 Freiwillige erhalten oral 0, 0.1 und 0.3 g/kg Glutamin, Monitoring 4h
- 2) 9 Freiwillige erhalten i.v. 0, 0.0125 und 0.025 g/kg/h Glutamin, Monitoring 4h
- 3) 7 Freiwillige erhalten eine parenterale Ernährung (TPN) plus 0, 0.285 und 0.570 g/kg/d Glutamin über 5 Tage.
- 4) 8 Patienten mit KM-Tx erhalten 0, 0.285 und 0.570 g/kg/d Glutamin über 30 +/- 2 Tage.
- 5) 3 Freiwillige nehmen an einer pharmakokinetischen Analyse über 4h teil.

0.570 g/kg/d Glutamin entsprechen bei diesen Versuchsanordnungen ca. 40 g Glutamin pro Tag. Dabei sind keinerlei nachteilige Wirkungen festzustellen.

Bei Hornsby-Lewis et al. (69) erhalten 7 Patienten mit TPN (total parenteral nutrition) über 4 Wochen 0.285 g/kg/d Glutamin. Bei 2 Patienten stiegen die Leberenzyme an, welches sich nach Beendigung der Glutamingabe vollständig zurückbildete. Ansonsten war nichts Nachteiliges aufgefallen. Die Autoren verweisen auf eine Möglichkeit der Lebertoxizität von Glutamin.

Jiang et al. (75) nahmen 120 post-operative Patienten in ihre Studie auf. Davon erhielten 60 eine TPN (Kontrolle) und 60 eine TPN + 0.5 g/kg/d „Alanyl-Glutamin“. Der Vergleich beider Gruppen ergab keinen Unterschied.

Lacey et al. (90) beobachtete 44 Frühgeborene über 15 Tage, die eine TPN mit Glutamin-Zusatz bekamen (der Gehalt an Glutamin betrug 20% der AS, was ungefähr 0.4 g/kg/d entspricht). Auch hier zeigte sich kein negativer Einfluss von Glutamin.

Obwohl keine negative oder toxische Wirkung von Glutamin festgestellt werden konnte, besteht nach wie vor die Möglichkeit, dass eine eventuelle Gefahr bisher unentdeckt geblieben ist. Vielleicht lässt sich daher von der Aufnahme hoher Protein- und AS-Mengen, die z.T. toxisch wirken können, auch ein Indikator für eine evtl. Toxizität von Glutamin ableiten.

Eine sehr hohe Proteinaufnahme von > 200g/d kann toxisch wirken, und der Verzehr von über 40% Protein der Gesamtenergiezufuhr führt innerhalb 3 Tagen zu Übelkeit und Durchfall und nach einigen Wochen zum Tod; diese Tatsache wird auch „rabbit starvation“ genannt und wird durch den sehr niedrigen Fettanteil von Kaninchenfleisch hervorgerufen (162). Allerdings ist es möglich, sich ausschließlich mit Fleisch zu ernähren, solange dieses genügend Fett enthält und die Proteinzufuhr < 40% der Gesamtenergiezufuhr beträgt; um 1930 wird eine Proteinaufnahme zwischen 15-25% der Gesamtenergie (96, 106) empfohlen.

In unserer heutigen Zeit wird als ausgewogene Ernährung eine Zufuhr von 10-15% Eiweiß, 30% Fett und 55-60% Kohlenhydrate empfohlen.

Rudman et al. (150) konnten zeigen, dass bei erhöhter Proteinzufuhr die Harnstoffsynthese ein Maximum erreicht. Mahlzeiten, die mehr als dieses Maximum enthalten, erhöhen die AS und die Ammoniakwerte im Plasma, was zu einer Verlängerung der Harnstoffsynthese führt. Dieses Maximum entspricht einer Eiweißzufuhr von ca. 230 g/d für eine 70 kg schwere Person (ca. 40% der Gesamtenergie).

Es ist allerdings unwahrscheinlich, dass Glutamin oder Protein in derart hohen Mengen zugeführt wird, um das Limit der Harnstoffsynthese zu übersteigen.

Eine Übersicht verschiedener AS, einigen Stoffwechselprodukten und dokumentierter unerwünschter Wirkungen gibt **Tabelle 3.5** wider.

Die meisten Ergebnisse wurden durch Studien am Menschen gewonnen. Die mit (*) gekennzeichneten Wirkungen beruhen auf Testungen bei Tieren.

Aminosäure	Stoffwechselprodukte	Schädliche Wirkung
Alanin	Harnsäure, Lactat, Glc	Hyperammonämie
Arginin	Harns., Ornithin, Citrullin, NO, Polyamine	Hypotension, stimuliert Tumorwachstum, Azidose, Hyperkaliämie, Herzstillstand
Asparat	Harns., Asparagin, Glc	Neurotoxizität (*)
Cystein	Schwefelsulfat, Glutamat	Hypercholesterinämie (*), Fettleber, Neurotoxizität
Glutamat	Harnsäure, Glutamin, Glc	Neurotoxizität, “Chinese Restaurant Syndrome”
Glycin	Serin, NH ₄ ⁺	Neurotoxizität (*), Hypernatriämie
Histidin	Histamin, Formiminoglutamat, Urocanat, Glutamat	Hypercholesterinämie (*)
Isoleucin	Glutamin, Alanin, Ketomethyl-Valerat (?)	Geistige Retardierung (*)
Leucin	Glutamin, Alanin, Ketoisocaprat (?)	Hypoglykämie, Geistige Retard., Hypovalinämie (*), Hypoisoleucinämie
Lysin	Saccharopin, Aminoacidat (?)	Arg-Antagonismus, Tubulointerstitielle Nephritis
Methionin	Cys, Homocys., Cystathionin	Hyperhomocysteinämie, Folsäuremangel i.S.
Phenylalanin	Tyrosin, Phenylpyruvat	Geistige Retard., verschlechtert “tardive” Dyskinesie b.Schizophrenen
Tryptophan	Serotonin, Melatonin	Eosinophilie-Myalgie-Syndrom, Serotonin-Syndrom

Tyrosin	Tyramin, Katecholamine, SD- Hormone, Para(OH)Phenyl- Pyruvat	Läsionen an Auge und Haut (*), Geistige Retardierung
Valin	Glutamin, Alanin, Ketoisovalerat	Geistige Retardierung

Tab. 3.5

Zusammenfassend wirkt Glutamin in höheren Dosen (50-60 g/d) nicht schädlich. Zu beachten ist allerdings der neurologisch schädigende Einfluss von Glutamat und Ammoniak, welche beide Stoffwechselprodukte von Glutamin sind. Aus diesem Grund können psychologische und Verhaltenstests in der Beurteilung einer unerwünschten Wirkung von Glutamin besonders wichtig sein.

3.3.9 High-protein weight-loss diets: are they safe and do they work? A review of the experimental and epidemiologic data (Eisenstein J, Roberts S, Dallal G, Saltzman E. Nutr.Rev. 2002; 1:189-200 (Vol.60)) (40)

Die meisten Diäten enthalten zur Zeit Empfehlungen über eine erhöhte Zufuhr an Eiweiß. Diese Übersicht versucht anhand bereits veröffentlichter Studien die Wirkungen einer Eiweißaufnahme sowohl auf die Sättigung, Energiezufuhr, Thermogenese und den Gewichtsverlust als auch auf die Vielzahl gesundheitlicher Probleme näher zu untersuchen. Momentan liegt die empfohlene Aufnahme an Eiweiß bei 0.8 g/kg/d (44), obwohl der durchschnittliche US-Bürger ungefähr 1.2 g/kg/d Eiweiß oder 15% der Gesamtenergie an Eiweiß zu sich nimmt (161).

Es gibt (bisher) keine Standarddefinitionen für eiweißreiche Diäten, aber aufgrund der gesammelten Daten, schlagen die Verfasser folgendes vor:

Eine Eiweißzufuhr von (über) 25% der Gesamtenergie bei gewichtsstabilen Individuen oder (über) 1.6 g/kg bei Personen mit negativer Energiebilanz wird als hoch definiert.

Eine Eiweißzufuhr von (über) 35% der Gesamtenergie bei gewichtsstabilen Individuen oder (über) 2.4 g/kg bei Personen mit negativer Energiebilanz wird als extrem hoch definiert.

Den Zusammenhang zwischen Eiweißzufuhr und Sättigung untersuchten 8 Studien. Dabei bekamen die Probanden eine einzige eiweißreiche Mahlzeit (HP) und/oder eine Kontrollmahlzeit. Nach Aufnahme der HP-Mahlzeit wurde das subjektive Hungerempfinden

sowie die Sättigung für einige Stunden beobachtet. Z.T. wurde anschließend eine weitere Mahlzeit verabreicht. 6 Studien berichten nach der HP-Mahlzeit von einer erhöhten Sättigung im Vergleich zu mindestens einer Kontrollmahlzeit (68, 30, 164, 148, 139, 140).

Bei 2 Studien fand sich keine subjektive Veränderung (8, 35).

Mit der Frage, ob die hohe Eiweißzufuhr einen Einfluss auf die darauffolgende uneingeschränkte Energiezufuhr hat, beschäftigten sich weitere 10 Studien. Die Zeit zwischen einer festgelegten Eiweißzufuhr („preload“) und einer anschließenden Testmahlzeit betrug mindestens 1h (im Schnitt 1.5 – 7h). Bei 8 Studien fiel auf, dass die anschließende Energiezufuhr um 9% niedriger war als bei einer eiweißärmeren vorausgehenden Mahlzeit ($p=0.03$) (165, 18, 8, 68, 148, 8, 139, 14, 35, 140).

Beobachtet man dieselbe Versuchsanordnung über einen Zeitraum von 6 Monaten, so ergibt sich eine um 18% signifikant niedrigere Energiezufuhr nach der Aufnahme einer eiweißreichen Mahlzeit (preload) (160).

Ein weiterer Mechanismus, durch den eine eiweißhaltige Diät einen Gewichtsverlust herbeiführen könnte, wäre der thermogenetische Effekt (TEF). Dies ist ein Anstieg des Energieverbrauchs nach dem Essen, welcher für 10-15% des Gesamtenergieverbrauchs innerhalb 24 h verantwortlich (158) ist.

10 Studien untersuchten den Einfluss von Eiweiß auf den TEF und fanden heraus, dass im Vergleich zu Kohlenhydraten (KH) und Fett, dieser bei Eiweiß 2mal so hoch ist (30, 166, 173, 155, 147, 82, 120, 175, 65, 163). Ersetzt eine Person ihre empfohlene Abnehmdiät mit 2000 kcal/d (P:15%, F:30%, KH:55%) durch eine eiweißreiche Diät (P:30%, F:30%, KH:40%), so lässt sich daraus ein Anstieg des Energieverbrauchs um 23 kcal/d errechnen, was eine Erhöhung um 0.8% des Gesamtenergieverbrauchs bedeutet. Theoretisch erreicht man damit einen zusätzlichen Gewichtsverlust von 0.09 kg/Monat.

Weitere 7 Studien untersuchten, ob bei vorgegebener Energiezufuhr eine eiweißreiche Diät (30-100%) zu einem stärkeren Gewichtsverlust führt als herkömmliche Kontrolldiäten (12-50%). Obwohl diese Studien z.T. beträchtlich in der Eiweißmenge variierten, unterschieden sich weder Gewichts- noch Fettverlust von den Kontrolldiäten (65, 170, 184, 36, 136, 7, 5).

Allerdings fand sich eine Studie über 27 Wochen, die bei uneingeschränkter Energiezufuhr in der Gruppe mit eiweißreicher Diät (25% Eiweiß) einen signifikant höheren Gewichts- und Fettverlust beobachten konnte als bei der Kontrollgruppe (12% Eiweiß) (160).

Eine weitere Beobachtung bezieht sich auf den Knochenstoffwechsel. Daten aus Kurzzeit-Studien zeigen, dass sich bei erhöhter Eiweißzufuhr, die renale Calcium-Ausscheidung erhöht und sich ein negatives Calcium-Gleichgewicht (146, 46, 63, 64, 95, 103, 83) und damit

verbunden eine Knochenresorption einstellen (84). Dieser kalziuretische Effekt beginnt bei einer Eiweißzufuhr von 2.0 g/kg/d (102-193 g/d), welcher aufgrund einer erhöhten Säurelast beruht. Daraus entsteht wiederum eine niedrig gradige metabolische Azidose, die zu einem Anstieg der Ca-Ausscheidung im Urin und einer negativen Ca-Bilanz führt (94). Dies scheint in erster Linie durch tierisches Eiweiß hervorgerufen zu werden, welches mehr Säure generierende und schwefelhaltige AS enthält als pflanzliches Eiweiß (146, 64). Die Aufnahme von z.B. Sojaprotein, welches relativ wenige S-haltigen AS enthält, führt nicht zu einer Hypercalciurie und legt daher den Verdacht nahe, dass S-haltige AS ursächlich an dem Ca-Verlust über den Urin beteiligt sind (80).

Zusammenfassend steigert eine eiweißreiche Nahrung die Sättigung und den thermogenetischen Effekt. Ein stärkerer Gewichtsverlust im Vgl. zu Kontrollgruppen zeigt sich nur bedingt. Ab einer gewissen Eiweißmenge wird auf den kalziuretischen Effekt und den damit verbundenen Ca-Verlust sowie eine erhöhte Knochenresorption hingewiesen.

3.3.10 Meat and cancer: meat as a component of a healthy diet (Biesalski HK, European J.Clin.Nutr. 2002; 56: Suppl 1, S2-S11) (14)

Aufgrund epidemiologischer Studien nimmt man an, dass Fleisch, vor allem rotes Fleisch, das Risiko einer Krebserkrankung, speziell für Darm-, Brust- und Prostatakrebs, erhöht.

Fleisch und Fleischprodukte stellen wichtige Quellen für Eiweiß, einige Mikronährstoffe und Fette in der Ernährung dar. Ebenso geht man davon aus, dass eine hohe Fettzufuhr mit verschiedenen Erkrankungen, darunter auch Krebs, in Zusammenhang gebracht werden kann. Der Autor befasst sich daher mit diversen Artikeln, die zu dem Thema Fleischzufuhr und Krebs(entstehung) Stellung nehmen.

Aufgrund der Pro-Kopf-Zufuhr an Eiweiß und dem Risiko für Darmkrebs wird vermutet, dass die Gesamtzufuhr an Eiweiß mit dem Risiko einer Krebsentstehung zusammenhängt (186). Aber die Mehrzahl der epidemiologischen Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien konnte diese Vermutung nicht bestätigen. Allerdings soll Eiweiß, welches aus rotem Fleisch stammt und öfter als 2 mal pro Tag oder in gekochter oder gebratener Form verzehrt wird, mit einem erhöhten Krebsrisiko (des Darmes) in Verbindung gebracht werden (104). Ob dabei nun die Eiweißkonzentration einer Diät das Krebsrisiko beeinflusst, oder ob die AS-

Zusammensetzung oder die Menge an Eisen aus Hämoglobin eine Rolle spielen, ist bisher unklar (104).

Allerdings scheint die Eiweißart ein wichtiger Einflussfaktor auf die Karzinogenese zu sein; denn eine Methionin-reiche (Met) (und damit schwefelhaltige) Ernährung führt zu einer Erhöhung des zirkulierenden Insulins, was wiederum zur Krebsentstehung im Darm beitragen soll. Die entstehende Insulinresistenz nämlich resultiert in erhöhten Insulinwerten im Serum, was wie ein Wachstumsfaktor wirkt, oder erhöht Glucose und Triglyceride, die als Treibstoff für den Tumor dienen (107).

Interessanterweise zeigen Colon-Ca Patienten häufig Zeichen einer Glucose-Intoleranz und Insulinresistenz, und bei einer größeren Anzahl von Typ 2 Diabetikern wurde eine übermäßig hohe Mortalität an einem Colon-Ca beobachtet (22).

Somit stehen also Diäten mit einem hohen glykämischen Index im Verdacht, mit einer Insulinresistenz vergesellschaftet zu sein oder diese zu begünstigen (47). Nichtsdestotrotz besitzt rotes Fleisch einen niedrigen glykämischen Index und führt demnach wahrscheinlich nicht zu einem metabolischen Syndrom und dessen Folgen.

Trotzdem zeigten 16 von 20 Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien, dass die Aufnahme von Fleisch mit dem Risiko des Auftretens von Prostata-Ca korreliert. Michaud et al. (111) dokumentiert ein erhöhtes Risiko für ein Prostata-Ca bei dem Verzehr von rotem Fleisch, wenn dieses öfter als 5 mal die Woche aufgenommen wird. Bei einem Konsum von rotem Fleisch von 2-4x/Wo liegt die Risikorate unter 1.0 (0.96) und zeigt damit, dass ein mäßiger Verzehr, wie gewöhnlich empfohlen, zu keinem erhöhten Risiko für Prostata-Ca führt.

Schließlich entstehen Karzinogene und Promotoren, wenn Fleisch gebraten oder gekocht wird und können dann mehr oder weniger stark ausgeprägt zu einem individuellen Krebsrisiko, vor allem für Darm-, Brust- und Prostatakrebs, beitragen.

Auf der anderen Seite enthält Fleisch ebenso Stoffe, die zur Prävention einer Krebserkrankung beitragen, wie z.B. Folsäure, Selen und Zink. Somit ist bisher ungeklärt, ob und inwiefern Fleisch zu einer Krebsentstehung beiträgt.

Was die Beurteilung dieser Ernährungsstudien allerdings erschwert, ist die Tatsache, dass die Daten häufig retrospektiv erhoben werden und daher nur einen eingeschränkten Anspruch auf Allgemeingültigkeit erheben können.

4. Diskussion

Da sich bereits im Ergebnisteil eine Unterteilung in drei Gruppen ergab, wird diese Gliederung beibehalten, und die 16 ausgewerteten Artikel werden anhand ihrer jeweiligen Gruppenzuordnung besprochen.

4.1 Diskussion zu den Artikeln 3.1.1 – 3.1.3:

Einzelne AS und deren Wirkung auf das Tier bzw. den Menschen

3 ausgesuchte Artikel (1. Imbalance and toxicity of amino acids (126); 2. Amino acid intoxication (127), 3. Adverse effects of excessive consumption of amino acids (12)) beschäftigen sich mit den Wirkungen verschiedener AS in unterschiedlich hoher Dosierung auf den tierischen und z.T. auch auf den menschlichen Organismus.

Alle 3 Artikel sind sog. Reviews und fassen mehrere Arbeiten zusammen, die zu diesem Thema bereits veröffentlicht worden sind. Erschienen sind diese Reviews 1968, 1971 und 1984. Dabei nehmen sie Bezug auf Arbeiten, die von 1960 bis 1984 durchgeführt wurden. Die beschriebenen Versuche fanden an Ratten, Mäusen, Hühnern und Rindern statt, die jeweils in mindestens eine Versuchsgruppe und eine Kontrollgruppe zufällig eingeteilt wurden. Somit entsprechen diese Experimente den Anforderungen einer Randomisierung.

Die am häufigsten untersuchten AS waren Phe, Tyr, Met, Trp, His und Thr. Sie wurden in Dosierungen zwischen 0.1% – 6% der normalen Laborkost beigefüttert, welche meistens aus 6% - 25% Casein bestand.

Es wird nur eine Studie erwähnt, die die Wirkungen höher dosierter AS im Bereich von 1% - 10% überprüft (33).

Allgemein führt eine hohe Gabe von AS, welche sich toxisch auf den tierischen Organismus auswirkt, zu einem Rückgang des Wachstums und der Gewichtszunahme. Spezielle Symptome sind z.B. eine Reduzierung zerebellärer DNA, RNA und Proteine bei Zufuhr hoher Mengen an Phe (141), sowie Läsionen der Augen und Pfoten bei Tyr-Toxizität (59).

Vergleicht man verschiedene Arbeiten miteinander, die die Toxizität der gleichen AS untersuchten, fallen einige Unterschiede auf. So entwickeln Ratten bei 3wöchiger Gabe von 6% Casein und 5% L-Trp ein Sinken der Gewichtszunahme um 78% (117, 119). Füttert man Ratten und Mäuse für 1 Jahr mit 2.5% bzw. 5% Trp zusätzlich zu ihrer normalen Laborkost, dann beobachtet man keine Veränderung des Gewichtes bei Ratten, hingegen zeigen Mäuse

verglichen zur Kontrollgruppe ein niedrigeres Körpergewicht (169). Auch wenn eine Tiergruppe nur die Hälfte der Trp-Dosis (2.5%) erhält als die anderen Tiere, so zeigen dennoch Tiere mit derselben Menge an Trp (5%) in zwei verschiedenen Arbeiten unterschiedliche Ergebnisse. Wahrscheinlich hat die Tiergruppe, deren Versuch sich über 1 Jahr erstreckt, die Möglichkeit, sich an die hohe Trp-Zufuhr zu gewöhnen und anzupassen. Allerdings tritt nur bei Ratten kein Anzeichen einer Trp-Toxizität auf; Mäuse scheinen sich nicht an diese Diät adaptieren zu können. Die Ursache dafür geht aus dem Artikel nicht hervor. Füttert man Rinder mit Trp, so entwickeln diese wiederum ein interstitielles Lungenödem und periphere Ödeme (26), das Wachstum sowie die Gewichtszunahme bleiben primär unbeeinträchtigt. Dieser Vorgang beruht wahrscheinlich darauf, dass Wiederkäuer durch die Fermentation ihrer Nahrung andere Abbauprodukte von Trp bilden (wie z.B. 3-Methylindol), welche andere nachteilige Wirkungen hervorrufen (27). Zu beachten ist allerdings die Tatsache, dass Ratten wachsen, Rinder hingegen sind bereits ausgewachsen. Somit stellt der Faktor Wachstum kein geeignetes Mittel dar, um diese beiden Tiergruppen miteinander direkt zu vergleichen. Da sich die Ergebnisse ähnlicher Versuche sowohl bei gleichen Tiergruppen als auch bei verschiedenen Tierarten unterscheiden, tritt die Frage auf, inwiefern sich diese Beobachtungen auf den Menschen übertragen lassen.

Die meisten Diäten, die einen hohen Anteil einer oder mehrerer AS enthalten, zeichnen sich durch eine schlechte Schmackhaftigkeit und mangelnde Akzeptanz, was die Aufnahme dieser Nahrung angeht, aus. Deshalb werden sie den Tieren oft zwangsweise oral verabreicht (16) oder peritoneal injiziert (33), da diese unter freiwilligen Umständen die unausgewogene Nahrung nach einigen Tagen instinktiv verweigern würden (125). Durch diese zwangsweise Verabreichung werden schnell AS-Werte erreicht, die spezifische morphologische Veränderungen hervorrufen und damit toxisch wirken; wird dieselbe Diätzusammensetzung freiwillig und somit die Gesamtmenge in kleineren Portionen aufgenommen, entsteht ein einfaches Ungleichgewicht der zugeführten AS, ohne Anzeichen einer Toxizität (125).

Es ist fraglich, ob ein Mensch AS-Mengen in solch hoher Dosis freiwillig zu sich nehmen würde, damit es überhaupt zu einer toxischen Akkumulation dieser AS kommen könnte; oder ob der Mensch, ähnlich wie beim Tier, instinktiv damit aufhört eine Nahrung zu essen, die eine zu hohe oder einfach unausgewogene Menge an AS oder Eiweiß enthält.

Hinzu kommt, dass Versuchstiere, wie z.B. Ratten bei bestimmten AS-Mengen Symptome einer Toxizität zeigen, während hingegen der Mensch bei diesen Werten noch völlig unauffällig bleibt. So entwickeln z.B. Ratten ab einer Konzentration von 100 $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$ Tyr im Blut Zeichen einer Toxizität (59). Untersuchungen bei Neugeborenen haben ergeben,

dass bei diesen häufig eine Tyrosinämie auftreten kann; vor allem dann, wenn sie eine eiweißreiche Nahrung bekommen. Dieses Symptom verschwindet durch eine verminderte Eiweißzufuhr oder die Gabe von Ascorbinsäure. Wird keine therapeutische Maßnahme ergriffen, bildet sich die Tyrosinämie innerhalb einer Woche spontan zurück. In diesem Zeitraum können Tyr-Werte im Serum von bis zu 30 mg/100 ml gemessen werden, doch trotz allem ist diese vorübergehende Tyrosinämie als harmlos zu betrachten.

Interessant ist eine Beobachtung von Goldsmith & Reed (57). Sie berichten über ein Kind mit Tyrosinose Typ 2 (Richner-Hanhart-Syndrom), welches überraschenderweise ähnliche Symptome zeigte, wie Ratten, die eine eiweißarme Diät mit hohen L-Tyr-Mengen verabreicht bekommen hatten. Das Kind entwickelte Läsionen der Cornea, welche den Läsionen der Ratten ähnlich war. Zudem traten bei dem Kind Erosionen an Fingerspitzen und Handflächen auf. Bei Ratten sind die Pfoten betroffen.

Unterschiede finden sich allerdings bei der Ausheilung der Symptome. Während beim Menschen nur eine Tyrosin- und Phenylalaninarme Diät zum Rückgang der Beschwerden führt (55, 57), verschwinden bei Ratten trotz Beibehaltung der Tyr-reichen Diät nach 3-4 Wochen alle nachteiligen Wirkungen (4).

Dieses Beispiel zeigt, dass durch spezielle Tiermodelle der Einfluss hoher AS-Werte genauer untersucht werden kann und sich durchaus auf den Menschen übertragen lässt. Allerdings gilt dies nicht uneingeschränkt, was die unterschiedlichen Voraussetzungen für eine vollständige Erholung einer zu hohen Tyr-Konzentration sowohl beim Menschen als auch beim Tier verdeutlichen.

Zum ursprünglichen Thema, ob eine eiweißreiche Nahrung schädigende Einflüsse auf den Menschen zeigt, konnten diese Artikel und Studien nur bedingt Auskunft geben. Am interessantesten ist wahrscheinlich die Beobachtung, dass bei einer sehr hohen Zufuhr einzelner AS die Gewichtszunahme, ebenso wie das Wachstum, mäßig bis stark eingeschränkt werden. Da es sich bei den Ratten meistens um sehr junge Tiere handelt, die sich noch im Wachstum befinden, scheint dieses Ergebnis wahrscheinlich für den ausgewachsenen Erwachsenen weniger von Bedeutung zu sein.

Zudem stellt sich die Frage, ob die beobachtete Adaptation des tierischen Organismus auf hohe und z.T. toxische AS-Mengen sich ebenfalls beim Menschen feststellen lässt. Oder ob z.B. durch gezielte Gaben anderer AS, diese Adaptationsmöglichkeit auch beim Menschen hervorgerufen werden kann.

4.2 Diskussion zu den Artikeln 3.2.1 – 3.2.3:

AS und Proteingemische und deren Wirkung auf den kranken Organismus (Tier/Mensch)

Bei den in die Auswertung aufgenommenen Artikeln, sind 2 davon sog. Reviews (Influence of nutrition on liver oxidative metabolism (189); Low protein diets for chronic renal failure in non diabetic adults (45)) und bei dem dritten handelt es sich um eine Meta-Analyse (The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis (131)).

Erschienen sind diese Berichte 1995, 1996 und 2002. Sie werten Arbeiten aus, die zwischen 1952 und 1995, 1966 und 1994 sowie 1987 bis 1999 veröffentlicht wurden.

Fouque (45) nimmt 7 Studien in die Auswertung auf, die alle randomisiert sind und bei denen Patienten mit einem leicht bis schwerwiegend ausgeprägten Nierenversagen zwei Diäten mit unterschiedlichem Gehalt an Eiweiß verabreicht bekommen.

753 Pat. erhalten eine Diät mit reduziertem Eiweißgehalt, 741 Pat. hingegen eine eiweißreiche. Somit ergibt sich eine Gesamtzahl von 1494 Patienten.

In die Meta-Analyse von Pedrini (131) werden 5 Studien mit 1413 Pat. mit nicht-diabetischer Nephropathie, sowie 5 Studien mit 108 Pat. mit Diabetes mellitus Typ 1 aufgenommen. Die Gesamtzahl liegt bei 1521 Patienten.

Bei Pat. mit nicht-diabetischer Nephropathie wurden randomisierte, kontrollierte Studien verwendet, bei Pat. mit diabetischer Nephropathie entschloss man sich für randomisierte, kontrollierte Studien oder sog. „time-controlled studies with nonrandomized crossover design“.

In dem Review von Jorquera (189) wird über verschiedene Arbeiten berichtet, die sich mit dem Einfluss der Ernährung auf den Leberstoffwechsel beschäftigen. 10 erwähnte Studien sind in den Ergebnisteil dieser Arbeit aufgenommen worden, wovon 8 Studien (6 Tier, 2 Mensch) randomisiert sind. 2 Studien (81, 31), die an gesunden Freiwilligen durchgeführt wurden, weisen keine Kontrollgruppe auf und sind demnach nicht randomisiert.

Die Ergebnisse von Fouque et al. (45) bestätigen die zuvor gemachten Beobachtungen von Pedrini et al. (131). Beide Studien konstatieren, dass eine eiweißarme Diät bei Patienten mit nicht-diabetischer Nephropathie signifikant das Fortschreiten dieser Erkrankung verzögert ($p=0.007$ Pedr.; $p=0.006$ Fou). Pedrini et al. (131) beziehen Pat. mit diabetischer Nephropathie ebenfalls in ihre Auswertungen mit ein und stellen fest, dass sich auch hier ein

Fortschreiten der Nierenerkrankung mit Hilfe der eiweißreduzierten Diät verlangsamen lässt ($p < 0.001$). Insgesamt berichten diese beiden Artikel über eine teilnehmende Patientenzahl von 2962.

Die durchschnittliche Eiweißzufuhr betrug in der Gruppe der Patienten mit nicht-diabetischer Nephropathie und eiweißreduzierter Kost 0.4-0.6 g/kg/d bei Pedrini (131) und 0.3 g/kg/d (stark reduziert) sowie 0.6 g/kg/d bei Fouque (45). Patienten mit diabetischer Nephropathie nahmen 0.5-0.85 g/kg/d Eiweiß zu sich. Allerdings wurde die Höchstmenge von 0.85 g/kg/d, welche der empfohlenen Tagesmenge entspricht und eigentlich nicht mehr zu einer eiweißreduzierten Diät zählt, nur in einer Studie erreicht (9). Die restlichen 4 Studien lagen im Bereich zwischen 0.5-0.68 g/kg/d Eiweiß.

Im Schnitt bekamen Patienten mit nicht-diabetischer Nephropathie weniger Eiweiß als Pat. mit diabetischer Nephropathie. Die Ursache dafür wird nicht erwähnt. Vielleicht weisen daher nicht-diabetische Pat. ein besseres Ergebnis auf als Diabetiker.

Im Unterschied zum erkrankten Nierensystem stellen sich bei Lebererkrankungen andere Verhältnisse dar, was die Eiweißzufuhr und den Eiweißbedarf betrifft.

Untersucht man zunächst den Einfluss der Ernährung auf den Leberstoffwechsel am gesunden Organismus, so stellt sich heraus, dass eine hohe Zufuhr an Eiweiß die Stoffwechselaktivität der Leber erhöht. Dies lässt sich sowohl bei Ratten als auch beim Menschen beobachten. Werden Ratten und Menschen einer Mangelernährung mit wenig Eiweiß ausgesetzt, so zeigt sich beim Menschen ein Rückgang des oxidativen Stoffwechsels in der Leber (190) und bei Ratten eine reduzierte Menge an Cyt P450, sowie eine verringerte Aktivität der Cyt P450-Reduktase, was ebenfalls einer verringerten Stoffwechselaktivität entspricht (25).

Gibt man nun wiederum Kindern, die an Asthma leiden und eine ständige Therapie mit Theophyllin erhalten, eine Diät bestehend aus einem hohen Anteil an Kohlenhydraten und einem niedrigen Gehalt an Eiweiß, dann stellt man fest, dass im Vergleich zu einer eiweißreicheren Nahrung die Theophyllinkonzentration im Plasma um 62% höher liegt und die Anzahl der Asthmaanfälle sich um 50% verringert (43).

In diesem Fall profitieren die Probanden von einer eiweißärmeren Diät, welche vielleicht gerade durch eine verringerte Stoffwechselaktivität die Theophyllinmenge im Blut erhöht und damit positiv die Symptome des Asthmas beeinflusst.

Postoperative Patienten, die sich mittel- und schwergradigen Eingriffen unterziehen lassen mussten, entwickeln unter einer 5-tägigen parenteralen Gabe (peripher) von 66g AS und 113g Glucose eine um 61% gesteigerte Antipyrine-Clearance im Vergleich zu postoperativen

Patienten, die 3000ml Glucose erhalten (78). Dies bedeutet unter Umständen eine schnellere Erholung, durch den z.B. gesteigerten Abbau von Bilirubin in der Leber. Gleichzeitig muss daran gedacht werden, dass verabreichte Medikamente, die vor allem biliär verstoffwechselt werden (z.B. Perfalgan), ebenfalls schneller ausgeschieden werden und eine kürzere Wirkdauer haben. Ebenso werden (vielleicht) dadurch einige Medikamente besser vertragen, weil sie eine verminderte Aufenthaltsdauer im Körper haben und nicht so leicht akkumulieren können.

Patienten, die an einer Leberzirrhose erkrankt sind, haben wiederum einen anderen Eiweißbedarf als Gesunde und zeigen häufiger Stoffwechsel- und Ernährungsprobleme (115). Darunter fallen eine inadäquate Ernährung, eine Malassimilation von Nährstoffen, Eiweißverluste durch Blutungen, eine gestörte Hämodynamik mit Ausbildung von Umgehungskreisläufen sowie eine Reihe von Stoffwechselstörungen, wie z.B. Insulinresistenz und die Aktivierung des Sympathischen Nervensystems.

Diese Aktivierung, verursacht durch den niedrigen Pfortaderfluss und gleichzeitig erhöhten portosystemischen Shunts, führt zu einer hyperdynamen Kreislaufsituation und somit zu einem gesteigerten Energieverbrauch. Beim Zirrhosekranken kommt es zu einem AS-Umsatz von 400g pro Tag, wohingegen bei Gesunden ein AS-Umsatz von 320g pro Tag als normal gilt (128). So beobachtet man bei Zirrhosekranken einen anabolen Stoffwechsel erst bei der Zufuhr von oberhalb 1.0 g/kg/d Eiweiß, ein Stickstoffgleichgewicht wird bei 0.80-0.93 g/kg/d Eiweiß erreicht. Gesunde hingegen erreichen dies bei 0.75 g/kg/d. Die empfohlene Eiweißzufuhr liegt also beim Zirrhosekranken über der empfohlenen Menge für Gesunde, wobei das Eiweiß sowohl aus normalen Proteinquellen als auch aus Standardaminosäuregemischen (als Infusionslösungen) stammen kann.

Allerdings muss bei Leberkranken beachtet werden, dass keine beliebig hohe Eiweißmenge zugeführt werden kann, da ansonsten durch die eingeschränkte Leberfunktion und den damit verbundenen gestörten Abbau der Eiweiße die Entstehung einer hepatischen Enzephalopathie begünstigt wird. Gleichzeitig zeigt Müller (115) jedoch auf, dass eine katabole Stoffwechsellage, z.B. aufgrund einer unzureichenden Proteinzufuhr, diese Enzephalopathie selbst verursachen kann. Daher muss in jedem Fall individuell herausgefunden werden, wie viel Eiweiß für den Patienten zuträglich ist. Auf jeden Fall liegt die benötigte Eiweißzufuhr beim Zirrhosekranken höher als beim Gesunden.

Diese Gesichtspunkte zeigen, dass man kranken Individuen keine allgemein gültige Diätvorschrift geben kann, sondern dass man individuell auf das jeweilige Krankheitsbild und den dazugehörigen Patienten reagieren muss.

Die große Anzahl an Probanden mit bestehender Nierenerkrankung aus den oben erwähnten Arbeiten konnte zeigen, dass Patienten mit einer nicht-diabetischen Nephropathie durch die Aufnahme einer eiweißreduzierten Ernährung einen deutlichen Benefit bezüglich der Risikofaktoren und dem Fortschreiten dieser Erkrankung im Vergleich zu Patienten mit normaler bis hoher Eiweißzufuhr haben. Patienten mit diabetischer Nephropathie scheinen ebenfalls von einer Eiweißrestriktion zu profitieren. Da die Fallzahl von 108 Patienten, verglichen mit einem Kollektiv von 2962 Patienten (nicht-diabet. Nephropathie) in diesem Fall nicht allzu stark ins Gewicht fällt und der Vergleich diabetischer und nicht-diabetischer Nierenerkrankungen und deren Verlauf etc. nicht Schwerpunktthema dieser Arbeit sind, bleibt dieses Ergebnis unkommentiert.

Einschränkend kann jedoch erwähnt werden, dass die beschriebene Fallzahl von 2962 Patienten nicht aus einer einzigen oder ein paar wenigen Studien stammt, sondern aus einer Zusammenfassung von 17 Studien, die einzeln betrachtet teilweise keine ausreichende Fallzahl besitzen, um repräsentative Ergebnisse zu liefern (73, 179).

Hinzu kommt die Tatsache, dass der Begriff „nicht-diabetische Nephropathie“ eine Vielzahl an Nierenerkrankungen zusammenfasst (wie z.B. Refluxnephropathie, Analgetikanephropathie, Nephropathie bei Glomerulonephritiden), welche unterschiedliche Entstehungsmechanismen vorweisen und verschiedenen pathophysiologischen Mustern folgen. Es wird ein allgemeiner Benefit einer eiweißreduzierten Nahrung für diesen Krankheitskomplex beobachtet, wobei krankheitsspezifische Verbesserungen oder Verschlechterungen nicht berücksichtigt werden.

Für die Fragestellung dieser Arbeit bieten die oben genannten Ergebnisse trotz allem hilfreiche Hinweise.

4.3 Diskussion zu den Artikeln 3.3.1 – 3.3.10:

Proteine und AS und deren Wirkung auf den gesunden Körper des Menschen

Die 10 in die Auswertung aufgenommenen Artikel sind in den Jahren

1. 1929 (The effects on human beings of a twelve months` exclusive meat diet) (96)
2. 1934 (The influence of protein intake on the urea clearance in normal man) (54)
3. 1942 (The effect of diet and meals on the maximum urea clearance) (102)
4. 1954 (The influence of dietary protein intake on specific renal functions in normal man) (143)
5. 1981 (Nutrient intake and health status of vegans. Chemical analyses of diets using the duplicate portion sampling technique) (2)
6. 1985 (Influence of protein intake on renal hemodynamics and plasma hormone concentrations in normal subjects) (13)
7. 1987 (Dietary composition and renal function in healthy subjects) (180)
8. 2001 (Assessment of the safety of glutamine and other amino acids) (49)
9. 2002 (High-protein weight-loss diets: are they safe and do they work? A review of the experimental and epidemiologic data) (40) und
10. 2002 (Meat and cancer: meat as a component of a healthy diet) (14)

veröffentlicht worden und bieten somit eine relativ breitflächige Übersicht über den Zeitraum von 73 Jahren.

7 Arbeiten berichten über selbst durchgeführte Studien. Daran haben ausschließlich gesunde Menschen im Alter zwischen 16 und 65 Jahren teilgenommen. Die Patientenzahlen reichen von 2 bis 52 Probanden, wobei der Schnitt bei 13.57 Probanden pro Studie liegt.

4 dieser 7 Studien beschränken ihre Untersuchungen auf eine Versuchsgruppe, ohne das Vorhandensein einer Kontrollgruppe (180, 102, 2, 96).

In den anderen 3 Studien werden den Probanden drei verschiedene Diäten in genügendem, zeitlichen Abstand verabreicht, womit eine Randomisierung erreicht wird (13, 54, 143).

Die Zeitdauer, in der die Untersuchungen dieser 7 Studien durchgeführt wurden, erstreckt sich zwischen 3 Tage bis hin zu einem Jahr. Eine Studie macht keine Angaben über die Dauer der Experimente (102). Da allerdings über die Zufuhr 9 verschiedener Konzentrationen an Eiweiß berichtet wird, ist kaum anzunehmen, dass die kürzeste Dauer von 3 Tagen hierbei unterschritten wurde. Ebenso wird von keiner extrem langen Beobachtungszeit gesprochen, sodass davon ausgegangen werden kann, dass diese Studie in einem vergleichbaren Zeitraum durchgeführt wurde, wie diejenigen, mit denen sie verglichen wird.

Ermittelt man den Durchschnitt der in Anspruch genommenen Beobachtungszeit, so ergibt sich ein Wert von 76,92 Tagen.

Dieser Wert weckt aber falsche Erwartungen, da nur eine Studie über den Zeitraum von einem Jahr andauerte (96). Die restlichen Arbeiten liegen bei einer Beobachtungszeit von maximal 6 Wochen.

Vergleicht man den Anteil der Frauen und Männer in den einzelnen Studien, so sind in 2 Studien beide Geschlechter je zu 50% beteiligt (13, 2). 2 Studien beobachten jeweils nur 2 Männer (102, 96), eine Studie nimmt 1/3 Frauen und 2/3 Männer auf (143) und 2 Studien machen keine Angaben zur jeweiligen Geschlechterverteilung (180, 54).

Das Alter der aufgeführten Probanden reicht von 16 bis 65 Jahren, wobei eine Studie das Alter nur ungenau mit dem Begriff „young adults“ (junge Erwachsene) beschreibt (54) und eine Studie kein Alter erwähnt (96). Durchschnittlich ergibt sich bei den beobachteten Personen aus 5 Studien ein Alter von 36.66 Jahren.

Die restlichen 3 der insgesamt 10 Arbeiten befassen sich mit der Auswertung mehrerer Artikel und erhalten daher sowohl randomisierte (75, 160) als auch nicht randomisierte Experimente. Zu einem großen Teil werden Untersuchungen an Menschen ausgewertet, zu einem geringen Teil sind aber auch Beobachtungen an Tieren eingeflossen.

Die 10 Studien versuchen in jeweils unterschiedlicher Gewichtung den Einfluss einer eiweißreichen Nahrung auf den gesunden Menschen mit Hilfe der Bestimmung von GFR (Glomeruläre Filtrationsrate), ERPF (Effektiver Renaler Plasmafluss), Harnstoff-Clearance, Kreatinin-Clearance, verschiedenen Blutwerten, klinischen Zeichen einer Mangelernährung, beobachtetem Gewichtsverlust, Auftreten einer Präkanzerose oder Neoplasie, sowie einer Änderung des subjektiven Befindens zu untersuchen.

Obwohl sich alle 10 Studien mit dem Einfluss einer eiweißreichen Nahrung auf den gesunden Menschen auseinandersetzen, fallen die Beobachtungsschwerpunkte unterschiedlich aus.

In mehreren Studien lässt sich beobachten, dass bei eiweißreicher Nahrung die GFR ansteigt und bei eiweißarmer Kost abfällt (180, 13, 102). Die Eiweißverteilung in eiweißarm und eiweißreich gliedert sich dabei folgendermaßen auf:

1. Longley, 1942 : LP : beginnt mit 0.3 g/kg/d
(102) HP: endet mit 1.5 g/kg/d bzw. 3.8 g/kg/d
2. Bergström, 1985: LP: 0.44 g/kg/d (3% Eiweiß)
(13) HP: 2 g/kg/d (23% Eiweiß)

3. Wiseman, 1987 : Veganer: 0.95 +/- 0.27 g/kg/d
(180) Vegetarier : 1.03 +/- 0.28 g/kg/d
Omnivoren: 1.29 +/- 0.31 g/kg/d

Die vegane Kost enthält in der Arbeit von Wiseman (180) weniger Eiweiß als die beiden anderen Ernährungsgruppen und wird als eiweißärmere mit eiweißreicherer Nahrung verglichen.

Aus den Beobachtungen bezüglich der Nierenfunktion lässt sich daraus ableiten, dass eine höhere Eiweißzufuhr, die Durchblutung der Nieren erhöht und somit zu einem Anstieg der GFR führt. Studien, die einen Einfluss der proteinreichen Nahrung auf den ERPF (Effektiver Renaler Plasmafluss) untersucht haben, stellen ebenfalls einen Anstieg desselben fest (102, 143).

Allerdings gibt es eine Studie, die bei eiweißreicher Diät keine eindeutige Erhöhung der Harnstoff-Clearance beobachtet, welche der glomerulären Filtrationsrate entspricht (54). Goldring et al.(54) bemerken hingegen nur ein deutliches Absinken der Clearance bei eiweißarmer Diät. Eine Einschränkung dieser Ergebnisse liegt vielleicht darin, dass an dieser Studie nur 5 Probanden teilgenommen haben. 4 Probanden wurden 16 Tage lang beobachtet, 1 Proband 33 Tage lang. Letztgenannter erhielt als einziger über den längeren Zeitraum von 25 Tagen eine eiweißreiche Nahrung. Doch selbst hier ergab sich kein signifikanter Anstieg der Harnstoff-Clearance.

Bezüglich des Blutdruckes (RR) ergeben sich widersprüchliche Aussagen.

So berichten Wiseman et al. (180) von einem signifikanten Anstieg des diastolischen RRs bei Omnivoren (79.7 mmHg), verglichen mit Vegetariern (70 +/- 9 mmHg) ($p < 0.02$) und Veganern (70 +/- 9 mmHg) ($p < 0.01$). Beim systolischen RR finden sich keine auffälligen Unterschiede (O:115; Veget:108; Veg:117).

Lieb (96) hingegen dokumentiert bei einer reinen Fleischernährung über 1 Jahr lang bei dem einen Probanden einen konstanten RR von 105/70 mmHg und bei dem anderen Probanden ein Absinken von 140/80 mmHg auf 120/80 mmHg. Obwohl dieses Experiment nur an 2 Teilnehmern stattfand, so betrug der Beobachtungszeitraum immerhin 1 Jahr, in dem die Probanden ausreichend Zeit hatten, sich an die 100%ige Fleischdiät zu gewöhnen. Somit scheint eine reine eiweißreiche Kost nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Blutdruckes zu führen. Allerdings gingen die Arktisforscher oft einer Arbeit im Freien nach, sodass sie wahrscheinlich mehr in Bewegung waren als es normalerweise üblich ist, was sich wiederum positiv auf den Blutdruck auswirkt. Zudem waren beide Probanden normalgewichtig und

litten nicht an Übergewicht, was ebenfalls häufig mit einem höheren Blutdruck vergesellschaftet ist.

Vielleicht haben aber auch die Zusammensetzung der Nahrung und die Art des Eiweißes einen Einfluss auf den RR, da Vegetarier und Veganer niedrigere Werte vorweisen.

Ein angenehmer „Nebeneffekt“ der veganen Diät ist außerdem die hypocholesterinämische Wirkung.

Versucht man die Eiweißquellen der jeweiligen Studien miteinander zu vergleichen, so ergibt sich meistens das Problem, dass darüber keine nähere Auskunft gegeben wird.

Von den 10 ausgewählten Studien gehen nur 5 etwas näher auf die verabreichte Eiweißart ein (49, 13, 54, 2, 96). Die Eiweißquellen sind demnach: Glutamin, Milch, Käse, Fleisch, Milchprodukte und pflanzliches Eiweiß (wie z.B. Soja, Linsen). Es finden sich nur ungefähre Mengenangaben, wie z.B. „1/3 Fleisch“; doch um welches Fleisch es sich tatsächlich handelt, wird nicht näher beschrieben.

Der detaillierteste Ernährungsplan findet sich bei Abdulla et al. (2), die die Zutaten für Frühstück, Mittagessen, Abendessen und Zwischenmahlzeiten bei veganer Diät genau aufgelistet angeben. Hier kann sich selbst das von Kritikern häufig erwähnte Argument einer unausgeglichene bis hin zur mangelhaften Ernährungsform bei Veganern nicht mehr halten, da die Autoren auf eine Veröffentlichung hinweisen, in der davon berichtet wird, dass man mit einer geschickten Kombination aus Proteinen von Hülsenfrüchten sowie aus Proteinen von Getreide und anderem Gemüse den Bedarf an allen essentiellen AS decken könnte (152). Inwiefern dies auch tatsächlich erreicht wird, hängt wahrscheinlich von der Kenntnis und Disziplin jedes „Anwenders“ ab.

Die restlichen Studien begnügen sich damit, die entsprechende Diät mit eiweißarm („low protein“) oder eiweißreich („high protein“) zu bezeichnen. Da sich allerdings bereits wie schon oben erwähnt Unterschiede zwischen Vegetariern und Veganern, sowie Omnivoren und Vegetariern bzw. Veganern ergeben, scheint eine genauere Aufschlüsselung sinnvoll zu sein. Zudem lässt sich den Bezeichnungen „low protein“ und „high protein“ oftmals keine Mengenangabe oder Prozentsatz des tatsächlichen Eiweißgehaltes entnehmen.

Interessant ist der Hinweis einer eventuellen Gefährdung durch die zu hohe Aufnahme einer Methionin-haltigen (Met) Diät. Eisenstein et al. (40) verweisen anhand verschiedener Recherchen darauf, dass eine hohe Zufuhr tierischen Eiweißes zu Knochenresorption und Calciurese führt. Man vermutet daher einen Zusammenhang zwischen der Aufnahme tierischen Fleisches und diesen Symptomen, weil tierisches Eiweiß mehr säure-generierende

schwefelhaltige AS enthält als pflanzliches. Diese säure-generierenden, schwefelhaltigen AS, zu denen auch Met zählt, verursachen eine erhöhte exogene Säurelast mit nachfolgender metabolischer Azidose.

Biesalski (14) macht zudem in seiner Arbeit auf eine Veröffentlichung von McKeoween-Eyssen (107) aufmerksam. Darin wird beschrieben, dass eine Met-reiche Diät zu einem Ansteigen des zirkulierenden Insulins führt, was wiederum eine Karzinogenese im Darm verursachen soll.

Pflanzliches Eiweiß hingegen enthält weniger schwefelhaltige AS als tierisches und Untersuchungen mit Soja als Eiweißquelle haben gezeigt, dass dies keine Hypercalciurie verursacht (80).

Ob Vegetarier oder Veganer eine niedrigere Inzidenz an Darmkrebs haben oder nicht, wird in diesen Studien nicht erwähnt. Andere Arbeiten berichten über eine niedrigere Inzidenz bei diesen Ernährungsgruppen, was u.a. auf den bei diesen Personen vorherrschenden niedrigeren Body-Mass-Index (BMI) zurückgeführt wird.

Trotz allem scheint jedoch die Art des Eiweißes, die man täglich verzehrt, mehr von Bedeutung zu sein als bisher angenommen.

Eine weitere Auffälligkeit ist die Tatsache, dass die Harnstoff-Synthese und die Harnstoff-Clearance nicht beliebig steigerbar sind. Rudman et al. (150) konnte zeigen, dass die Harnstoff-Synthese bei steigender Proteinzufuhr ein Maximum erreicht. Dies liegt für eine 70 kg schwere Person bei einer Eiweißzufuhr von ca. 230 g/d (entspricht ca. 40% der Energiezufuhr). Übersteigt die tägliche Proteinzufuhr diesen Wert, so steigen der AS-Gehalt und die Ammoniakwerte im Plasma an, und die Dauer der maximalen Harnstoff-Synthese verlängert sich.

Longley (102) stellt bei seinen Versuchen ähnliche Ergebnisse bezüglich der Harnstoff-Clearance fest. Er beobachtet bei einem Probanden, dass bis zu einer Eiweißzufuhr von 100 g/d (entspricht ungefähr 1.5 g/kg/d) die Harnstoff-Clearance ansteigt. Alles, was an Eiweißmenge darüber hinaus aufgenommen wird, veranlasst keinen weiteren Anstieg dieser Clearance.

Bei einem weiteren Probanden verursacht nicht einmal eine Diät von 100 g Eiweiß pro Tag einen Anstieg der Clearance. Hier scheint das Maximum bereits bei einer geringeren Eiweißmenge erreicht worden zu sein. Obwohl der Proband diese Eiweißmenge für 12 Tage zu sich genommen hatte, befand er sich nicht im Stickstoff-Gleichgewicht.

Normalerweise scheidet ein gesunder Erwachsener genau diejenige Menge stickstoffhaltiger Verbindungen aus, die dem Stickstoffgehalt des zugeführten Nahrungsproteins entspricht

(101). Hier zeigen sich jedoch interindividuelle Unterschiede in dem Abbau von aufgenommenem Eiweiß, die bei der Empfehlung bestimmter Mengen an Protein ebenfalls berücksichtigt werden müssen.

Eine weitere Beobachtung ist, dass bis zu einer Zufuhr von 2.8 g/kg Eiweiß pro Tag (ca. 190 g/d) die Nüchtern-Werte des Harnstoff-Stickstoffes (N) im Blut ansteigen. Danach lässt sich kein weiteres Ansteigen der Harnstoff-N-Werte beobachten, was mit den Ergebnissen von Rudman (150) vergleichbar ist.

Bei einer Person mit westlicher Ernährungsform liegt nun die Eiweißaufnahme bei ca. 100 g/d. Laut Rudman (150) ergibt sich für die Harnstoff-Synthese und somit der Verstoffwechslung von AS und Ammoniak bei dieser Menge kein Problem, laut Longley (102) allerdings kann sich bereits bei dieser aufgenommenen Eiweißmenge die Ausscheidung von Harnstoff verlangsamen. Die Frage ist nun, was mit diesem eventuell „überschüssig“ zugeführten Eiweiß passiert und inwiefern diese erhöhten Spiegel an AS und Ammoniak im Blut den menschlichen Stoffwechsel tatsächlich beeinflussen.

Zu beachten ist dabei die Tatsache, dass mit steigender Eiweißzufuhr ebenfalls die ausgeschiedene Urinmenge ansteigt. So berichtet z.B. Longley (102) von zwei Probanden, die bei unbegrenzter Flüssigkeitszufuhr bei einer Eiweißaufnahme von 20 g/d ein Urinvolumen von 945 bzw. 692 ml/d hatten und bei einer Eiweißaufnahme von 100 g/d ein Urinvolumen von 1690 bzw. 1330 ml/d. Obwohl die Harnstoff-Clearance ab einem Schwellenwert konstant bleibt, scheint diese gesteigerte Wasserzufuhr die Elimination „überschüssiger“ Eiweißmengen zu begünstigen und somit einer Retention an Eiweiß vorzubeugen.

Somit stellt sich die Frage, ob und wie das überschüssige Eiweiß den Körper wieder verlässt. Falls es dafür einen Mechanismus gibt, stellt dieser womöglich eine Schutzfunktion dar, die eine nachteilige Wirkung einer sehr hohen Eiweißzufuhr verhindern kann. Somit könnte es beim gesunden Menschen im Falle einer sehr hohen Proteinaufnahme zu keiner toxischen Wirkung eben dieses Eiweißes kommen.

Ein weiterer untersuchter Aspekt dieser hohen Eiweißzufuhr stellt die Frage nach einem erwünschten Gewichtsverlust dar.

Eine Arbeit von Eisenstein et al. (40) setzt sich speziell mit diesem Thema auseinander, ob mit einer eiweißreichen Diät eine Gewichtsabnahme erzielt werden kann. Dabei fällt auf, dass bei Ersetzen einer typischen amerikanischen Diät durch eine isokalorische eiweißreiche Diät, mit Hilfe des thermogenetischen Effekts ein zusätzlicher Anstieg des Energieverbrauchs um 23 kcal/d zu verzeichnen ist, was einem Anstieg des Gesamtenergieverbrauchs um 0.8% pro Tag entspricht. Theoretisch führt dieser Anstieg zu einem zusätzlichen Gewichtsverlust von

0.09 kg/Monat, allein durch den veränderten Prozentsatz an Eiweiß in einer isokalorischen Diät.

Lieb (96) stellte in seinem 1jährigen Versuch fest, dass seine Probanden ebenfalls an Gewicht abgenommen hatten (2.5 kg und 3.0 kg). Allerdings war dies nicht beabsichtigt worden, sondern stellte lediglich einen Befund nach 1 Jahr Beobachtungszeit dar. Obwohl diese Probanden bis zu 3 kg vielleicht aufgrund ihrer Nahrung verloren haben, ist die Zufuhr von 100% Fleisch nicht ohne weiteres in einen Diätplan zur Gewichtsreduktion integrierbar.

Neuere Studien belegen inzwischen, dass auch mit einem geringeren Verzehr als 100% Fleisch eine Gewichtsabnahme zu erreichen ist.

Dabei lässt sich in den ausgewählten Artikeln eine grobe Aufteilung erkennen:

1. Eiweißreiche (HP) vs. Kohlenhydratreiche (HC)/Kohlenhydratarme (LC) Diät (HP vs HC) (7, 92, 93)
2. fettreduzierte, HP vs. HC/LC Diät (160, 172, 76)
3. HP (25%) vs. MP (medium protein) (12%) + (normaler Fettanteil) (38)
4. HP nach bereits erfolgreicher Gewichtsabnahme, zur Gewichtserhaltung. (176)

Eine strenge Abgrenzung von Punkt 1 und 2 ist allerdings nicht möglich, da z.B. eine Diät, die 30% Fett enthält, von einem Autorenteam als fettreduziert bezeichnet wird (160); in einem anderen Artikel gilt diese Mengenangabe aber als normale Fettzufuhr (7).

Interessanterweise schneidet die eiweißreiche Diät (HP) in diesen zitierten Arbeiten besser ab, als die jeweils mit ihr verglichene Diätform (z.B. HC). Die Reduzierung des Verhältnisses von KH zugunsten von Eiweiß macht sich ebenso positiv bemerkbar. So sinkt z.B. in einer Arbeit von Layman, Boileau et al. (92) der Anteil des Körperfettes in der HP-Gruppe (125 g/d Eiweiß) stärker als in der HC-Gruppe. Zusätzlich ist die Sättigung der Probanden höher und die Triglyceride im Blut sinken. In der HC-Gruppe hingegen kann eine erhöhte Insulinantwort beobachtet werden.

Neben einer Erhöhung der Sättigung (92, 176) und des Gewichtsverlustes (7, 160) haben eiweißreiche Diäten weitere positive Effekte: es kommt zu einem Absinken zuvor hyperinsulinämischer Insulinwerte im Blut bis auf Normwerte (7), indem sie z.B. die postprandiale Insulinantwort senken (93). Die ad libitum Aufnahme von Kalorien geht zurück (172) und Due et al. (38) postulieren, dass die Compliance einer HP-Diät größer ist; verglichen mit einer Gruppe, die nur eine mäßige Menge an Eiweiß bekam (12% Eiweiß) und

28% Probanden zu verzeichnen hatte, die nach 12 Monaten abgesprungen waren, brachen in der HP-Gruppe (25% Eiweiß) nur 8% der Teilnehmer den Versuch vorzeitig ab.

Widersprüchlich sind allerdings die Beobachtungen über den Energieverbrauch in Ruhe (REE = resting energy expenditure).

Baba et al. (7) berichten über einen geringeren Rückgang von REE in der HP-Gruppe (45% Eiweiß, 25% KH) im Vergleich zu der HC-Gruppe (12% Eiweiß, 58% KH). Somit haben Personen mit eiweißreicher Diät einen höheren Energieverbrauch als Personen mit kohlenhydratreicher Diät, was durchaus positiv wäre.

Allerdings fällt bei Westerterp-Plantenga (176) in der HP-Gruppe (18% Eiweiß) eine um 50% reduzierte Energieleistung (50% **decreased energy efficiency ???**) im Vergleich zur Kontrollgruppe (15% Eiweiß) auf, und REE zeigt keine Veränderungen.

Somit kann man nicht generell von einer besseren Stoffwechsellage bei eiweißreichen Diäten ausgehen.

In der Arbeit von Westerterp-Plantenga et al. (176) ist eine weitere Beobachtung hervorzuheben. In dieser Studie werden 148 übergewichtige Probanden nach bereits erfolgreicher Gewichtsabnahme (5-10% des Körpergewichtes) über einen weiteren Zeitraum von 3 Monaten beobachtet. Eine Gruppe bekam zu einer energiearmen Diät (2.1 MJ/d) noch zusätzlich 48.2 g/d Eiweiß.

Diese um 20% höhere Eiweißzufuhr resultierte in einer um 50% verminderten erneuten Gewichtszunahme, welche zudem nur aus fettfreier Masse bestand.

Insofern wirkt sich eine eiweißreiche Nahrung nicht nur günstig auf den Prozess der Gewichtsabnahme aus, sondern hilft darüber hinaus auch bei dem oftmals erheblich schwierigeren Teil der Gewichtserhaltung.

Allerdings lässt sich auch bei diesen neueren Studien bemängeln, dass die Ergebnisse meistens innerhalb eines kurzen Zeitrahmens gewonnen wurden. Einzige Ausnahme bildet die Arbeit von Due et al. (38), die sich über ein ganzes Jahr hinwegzog.

Ein schädlicher Effekt oder ein ungünstiger Einfluss dieser eiweißreicheren Diäten ließ sich jedoch in keiner dieser Arbeiten nachweisen.

Während meiner Recherchen zu dieser Arbeit wurde ich auf eine Bodybuilderin aufmerksam, die diesen Sport seit über 10 Jahren profimäßig betreibt.

Da sich Sportler und insbesondere Leistungssportler wie sie z.T. sehr streng an vorgeschriebene Ernährungspläne im Rahmen ihres Trainings halten, um mit Hilfe einer

speziellen Ernährung leistungsfähig zu bleiben, erschien mir dieses Beispiel geeignet, um es als weitere Beobachtung einzubringen.

Die Bodybuilderin stellte mir freundlicherweise ihren Diätplan zur Verfügung, an den sie sich 7 Monate lang strikt gehalten hatte, während sie sich auf die Europäische Meisterschaft 2005 und die World Games 2005 vorbereitete. Zudem ernährt sie sich schon viele Jahre mit einer sehr eiweißreichen Nahrung.

Da sie sich in den vergangenen Jahren ständigen Blutuntersuchungen unterzogen hat, entschloss ich mich dafür, 2 Laborbefunde im Abstand von 1 Jahr in die Arbeit mit einzubeziehen.

Der Ernährungsplan der Probandin teilt sich wie folgt auf:

Für den Zeitraum zwischen 9.00h morgens und 22.00h abends sind 6 Mahlzeiten eingeplant, die nach einem strengen Schema eingeteilt und in den individuellen Trainingsablauf eingebaut sind. Die Nahrung setzt sich zusammen aus Reiswaffeln, Hühner- bzw. Putenfleisch, Mischgemüse, Roggenflocken, Reis und Eiklar. 7 Monate lang stehen keine weiteren Nahrungsmittel auf dem Speiseplan. Hinzu kommen spezielle Nahrungsergänzungsmittel, die verschiedene AS, Mineralstoffe und Vitamine enthalten. Die Trinkmenge liegt bei ca. 8 Litern pro Tag. Erlaubt ist nur Mineralwasser. Insgesamt setzt sich die Diät zusammen aus 192.5 g Kohlenhydraten (KH), 11.4 g Fett (F) und 340.2 g Eiweiß (P). Die Gesamtkalorienzahl liegt bei 2.233.1 Kcal/d.

Die Sportlerin ist äußerst leistungsfähig, absolviert ein tägliches, mehrstündiges Training und fühlt sich subjektiv gesund.

Ihre Blutbefunde im Abstand von einem Jahr gibt die folgende Tabelle (**Tab. 4.1**) wider:

	21.Mai 2004	20.April 2005	Normbereich
Harnstoff	63	69	10-50 mg/dl
Kreatinin	0.79	1.06	bis 1.00 mg/dl
Harnsäure	3.2	3.4	2.4-5.7 mg/dl
Cholesterin	182	186	bis 200 mg/dl
HDL	55	11	45-65 mg/dl
LDL	96	159	bis 150 mg/dl
Triglyceride	204	109	bis 200 mg/dl

GOT	31	84	bis 35 U/l
GPT	42	124	bis 35 U/l
CHE	8798	5874	3650-12900 U/l
Gesamteiweiß	7.90	8.10	6.60-8.70 g/dl

Tab. 4.1

Dabei fallen eine geringe Erhöhung des Harnstoffes sowie des Kreatinins auf. Die Leberparameter (GOT, GPT) haben sich innerhalb eines Jahres von Normwerten auf das beinahe 3fache erhöht.

Ob sich dies auf den hohen Verzehr von Eiweiß zurückführen lässt oder auf die starke körperliche Beanspruchung, ist nicht geklärt.

Die Sportlerin hat bisher diese Form der Ernährung immer gut vertragen und in Zeiten eines weniger strikten Diät- und Trainingsplanes Blutwerte, die im Normbereich liegen (s. Mai 2004).

Dieses Beispiel soll nicht mit den besprochenen Studien verglichen werden, sondern lediglich als interessante Beobachtung dienen, da das Thema „Eiweiß in der Ernährung – eine kritische Analyse“ sehr vielschichtig ist.

5. Zusammenfassung

Wie lautet nun die Antwort auf die Frage nach einer Gefährdung durch den Verzehr höherer Eiweißmengen beim gesunden Menschen?

Anhand der ausgewerteten Artikel lässt sich beim Gesunden kein schädlicher Einfluss erkennen. Schäden, die sich bei zwangsgefütterten Tieren durch hohe AS-Mengen aufzeigen, lassen sich nur schwer auf den Menschen übertragen, weil ein funktionstüchtiger Körper instinktiv eine für ihn zu unausgeglichene Nahrung mit einem Zuviel an Eiweiß ablehnen würde. Hinzu kommt die Tatsache, dass Diäten mit einem hohen AS-Anteil nicht schmackhaft sind.

Eine interessante Beobachtung ist die, dass sich Tiere – wenn sie eine unausgeglichene Nahrung über einen längeren Zeitraum erhalten – manchmal an diese Form der Ernährung anpassen können. Die zu Beginn schädliche Kost wird letztendlich normal vertragen. Ob der Mensch ähnliche Fähigkeiten besitzt, ist bisher nicht geklärt.

Recherchen über den Nutzen einer eiweißreichen Diät im Vergleich zu anderen Diätformen mit geringerem Eiweißanteil haben zudem positive Resultate gezeigt.

Mit der Erhöhung der Eiweißmenge lässt sich meistens eine signifikant höhere Gewichtsabnahme erzielen im Vergleich zu Kontrollgruppen. Darüber hinaus hilft eine eiweißreiche Diät auch nach erfolgreichem Abnehmen bei dem durchaus schwierigen Teil des Gewichthaltens.

Die aufgenommene Eiweißart scheint ebenso von Bedeutung zu sein. Allerdings berichten die meisten Studien nicht über die verabreichte Eiweißquelle. Trotzdem zeigen einige Arbeiten, dass es einen Unterschied zwischen der Aufnahme von pflanzlichem und tierischem Eiweiß geben muss. So haben z.B. Veganer und Vegetarier einen niedrigeren Blutdruck als Omnivoren. Zudem beobachtet man bei Personen, die tierisches Eiweiß zu sich nehmen eine Calciurie, was sich bei pflanzlichem Eiweiß nicht bestätigen konnte.

Die beobachtete Erhöhung des Renalen Blutflusses (RBF) und der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei einer eiweißreicheren Ernährung führte in den jeweiligen Beobachtungszeiträumen zu keiner beeinträchtigenden Schädigung, sondern wurde lediglich dokumentiert.

Ob sich dies bei einer Langzeitaufnahme höherer Eiweißmengen nachteilig auf die Nierenfunktion auswirkt, kann zu diesem Zeitpunkt nicht geklärt werden.

Die derzeit gültigen Empfehlungen („Dietary Reference Intakes) des amerikanischen „Institute of medicine“ für die Aufnahme von Kohlenhydraten (KH), Fett (F) und Eiweiß (P) gelten seit September 2002 und sehen folgende Einteilung vor:

Eine tägliche Zufuhr an Makronährstoffen sollte sich aus 45-65% KH, 20-35% Fett sowie 10-35% Eiweiß zusammensetzen (www.iom.edu).

Die Nahrungsaufnahme der oben genannten Nährstoffe kann nach heutigem Wissensstand innerhalb dieser Referenzbereiche bei gesunden Menschen unbedenklich erfolgen.

Für den gesunden Menschen kann aufgrund dieser Auswertungen innerhalb eines begrenzten Beobachtungszeitraumes bei höherer Eiweißzufuhr als gewöhnlich derzeit keine schädigende Wirkung festgestellt werden.

Literaturverzeichnis

A

- 1) Abdulla M, Aly KO, Andersson L, Asp NG, Birkhed D, Denker I, Johansson CG, Jagerstad M, Kolar K, Nair BM
Nutrient intake and health status of lactovegetarians: chemical analysis of diets using the duplicate portion sampling technique.
Am.J.clin.Nutr. 1984; 22:325-338
- 2) Abdulla M, Andersen I, Asp NG, Berthelsen K, Birkhed D, Dencker I, Johansson CG, Jagerstad M, Kolar K, Nair BM, Nilsson-Ehle P, Norden A, Rassner S, Akesson B
Nutrient intake and health status of vegans. Chemical analysis of diets using the duplicate portion sampling technique.
Am.J.clin.Nutr. 1981 ; 34 :2464-2477
- 3) Alam SQ, Becker RV, Stucki WP, Rogers QR, Harper AE
Effect of threonine on the toxicity of excess tyrosine and cataract formation in the rat.
J. Nutrition 1966; 89,91
- 4) Alam SQ, Becker RV, Stucki WP, Rogers QR, Harper AE.
Effect of threonine on the toxicity of excessive tyrosine and cataract formation in the rat.
J.Nutr. 1966; 89:91-96
- 5) Alford BB, Blankenship AC, Hagen RD.
The effects of variations in carbohydrate, protein and fat content of the diet upon weight loss, blood values and nutrient intake of adult obese women.
J.AM.Diet.Assoc. 1990; 90:534-40
- 6) Alvestrand A, Bergström J.
Hypothesis. Glomerular hyperfiltration after protein ingestion, during glucagon infusion
And in insulin-dependent diabetes is induced by a liver hormone:
Deficient production of this hormone in hepatic failure causes hepatorenal syndrome.
Lancet 1984; 1:195-7

B

- 7) Baba NH, Sawaya S, Torbay N, Habbal Z, Azar S, Hashim SA
High protein vs high carbohydrate hypoenergetic diet for the treatment of obese hyperinsulinemic subjects.
Int.J.Obes. 1999; 23:1202-6
- 8) Barkeling B, Rossner S, Bjorvell H.

- Effects of a high-protein meal (meat) and a high-carbohydrate meal (vegetarian) on satiety measured by automated computerized monitoring of subsequent food intake, motivation to eat and food preferences.
Int.J.Obes. 1990 ; 14 :743-51
- 9) Barsotti G, Ciardella F, Morelli E, Cupisti A, Mantovanelli A, Giovanetti S.
Nutritional treatment of renal failure in type I diabetic nephropathy.
Clin.Nephrol. 1988;29:280-7
- 10) Benevenga NJ.
Toxicities of methionine and other amino acids.
J.Agric.Food Chem. 1974; 22:2-9
- 11) Benevenga NJ, Harper AE.
Alleviation of methionine and homocystine toxicity in the rat.
J.Nutr. 1967; 93:44-52
- 12) Benevenga NJ, Steele RD.
Adverse effects of excessive consumption of amino acids.
Ann.Rev.Nutr. 1984; 4:157-81
- 13) Bergström J, Ahlberg M, Alvestrand A.
Influence of protein intake on renal hemodynamics and plasma hormone concentrations in normal subjects.
Acta Med.Scand. 1985; 217:189-96
- 14) Biesalski HK.
Meat and cancer: meat as a component of a healthy diet.
European Journal of Clinical Nutrition 2002; 56: Suppl 1, S2-S11
- 15) Biesalski HK.
Ernährungsmedizin. 2. Auflage
Georg Thieme Verlag, 1999
- 16) Boctor AM, Harper AE.
Tyrosine toxicity in the rat: Effect of high intake of p-hydroxyphenylpyruvic acid and of force-feeding high tyrosine diet.
J.Nutr. 1968; 95:535-40
- 17) Boctor AM, Rogers QR, Harper AE.
The influence of thyroxine and thiouracil on rats fed excess tyrosine.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 1970; 133:821-25

- 18) Booth DA, Chase A, Campbell AT.
Relative effectiveness of protein in the late stages of appetite suppression in man.
Physiol.Behav. 1970; 5:1299-302
- 19) Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A, Ronco C, Belledonne M. Glabman S.
Renal functional reserve in humans: effect of protein intake on glomerular filtration rate.
Am.J.Med. 1983; 75:943-950
- 20) Boyd EM, Krupa V.
Protein-deficient diet and diuron toxicity.
J.Agric.Food Chem. 1970; 18:1104
- 21) Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH.
Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of haemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in ageing, renal ablation and intrinsic renal disease.
New Engl.J.Med. 1982; 307:652-659
- 22) Bruce WR, Wolever TMS, Giacca A.
Mechanism linking diet and colorectal cancer: the possible role of insulin resistance.
Nutr.Cancer 2000; 37:19-26
- C**
- 23) Campbell TC.
Nutrition and drug-metabolizing enzymes.
Clin.Pharmacol.Ther. 1977; 22:699
- 24) Campbell TC, Hayes JR.
Role of nutrition in the drug-metabolizing enzyme system.
Pharmacol.Rev. 197?; 26:171
- 25) Campbell TC, Hayes JR.
The effect of quantity and quality of dietary protein on drug metabolism.
Fed.Proc. 1976; 35:2470
- 26) Carlson JR, Dyer IA, Johnson RJ.
Tryptophan-induced interstitial pulmonary emphysema in cattle.
Am.J.Vet.Res. 1968; 29:1983-89
- 27) Carlson JR, Yokoyama MT, Dickinson EO.
Induction of pulmonary edema and emphysema in cattle and goats with 3-methylindole.
Science 1972; 176:298-99

- 28) Ciavarella A, Di Mizio G, Stefoni S, Borgnino LC, Vannini P.
Reduced albuminuria after dietary protein restriction in insulin-dependent diabetic patients with clinical nephropathy.
Diabetes Care 1987; 10:407-13
- 29) Cope CL.
Studies of urea excretion. VIII. The effects on the urea clearance of changes in protein and salt contents of the diet.
J.Clin.Invest. 1933; 12:567
- 30) Crovetti R, Porrini M, Santangelo A, Testolin G.
The influence of thermic effect of food on satiety.
Eur.J.Clin.Nutr. 1998; 52:482-8
- 31) Culebras JM, Lorenzo G, Zaragaza A
EUROPAN: European project for the study of hypocaloric peripheral nutrition in surgical patients.
J.Clin.Nutr.Gastroenterol. 1990; 5:99
- 32) Currie WD, Gelein RM Jr, Sanders AP
Effects of hyperbaric oxygenation on metabolism V. Comparison on protection agents at 5 atmospheres 100 per cent oxygen.
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 1969 ; 132:660
- D**
- 33) Daniel, Waisman
The effects of excess amino acids on the growth of the young rat.
Growth 1968; 32:255
- 34) Datta K, Ghosh JJ.
Effect of dietary threonine supplementation on tyrosine toxicity in the rat.
J.Nutr. 1977; 107:1575-82
- 35) DeGraaf C, Hulshof T, Weststrate J, Jas P.
Short-term effects of different amounts of protein, fat and carbohydrate on satiety.
Am.J.Clin.Nutr. 1992; 55:33-8
- 36) DeHaven J, Sherwin R, Hendler R, Felig P.
Nitrogen and sodium balance and sympathetic-nervous-system activity in obese subjects Treated with a low-calorie protein or mixed diet.
N.Engl.J.Med. 1980; 302:477-82
- 37) Delvalle JA, Dienel G, Greengard O.

Comparison of a-methylphenylalanine and p-chlorophenylalanine as inducers of chronic Hyperphenylalaninaemia in developing rats.

Biochem.J. 1978; 170:449-59

38) Due A, Toubro S, Skov AR, Astrup A.

Effect of normal-fat diets, either medium or high in protein, on body weight in overweight subjects: a randomised 1-year trial.

International Journal of Obesity 2004; 28:1283-1290

39) Dullaart RP, Beusekamp Bj, Meijer S, van Doormaal JJ, Sluiter WJ.

Long-term effects of protein-restricted diet on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension.

Diabetes Care 1993; 16:483-9

E

40) Eisenstein J, Roberts S, Dallal G, Saltzman E.

High-protein weight-loss diets: are they safe and do they work?

A review of the experimental and epidemiologic data.

Nutr.Rev. 2002; 1:189-200 (Vol.60)

41) Ellis FR, Montegriffo VME.

Veganism, clinical findings and investigations.

Am.J.Clin.Nutr. 1970; 23:249-55

42) El Nahas AM, Masters-Thomas A, Brady SA, Farrington K, Wilkinson V, Hilson AJ,

Varghese Z, Moorhead JF

Selective effect of low-protein diets in renal diseases.

Br.med.J. 1984; 289:1337-1341

F

43) Feldman CH, Hutchinson VE, Pippenger CE, Blumenfeld TA, Feldman BR, Davis WJ

Effect of dietary protein and carbohydrate on theophylline metabolism in children.

Pediatrics 1980; 66:956

44) Food and Nutrition Board.

Recommend dietary allowances, 10th edition.

Washington, DC: National Research Council, 1989.

45) Fouque D, Wang P, Laville M, Boissel JP.

Low protein diets for chronic renal failure in non diabetic adults (Cochrane Review).

In: The Cochrane Library 2003, Issue 1

46) Frassetto LA, Todd KM, Morris RC Jr, Sebastian A.

estimation of net endogenous noncarbonic acid production in humans from diet potassium and protein contents.

Am.J.Clin.Nutr. 1998; 68:576-83

47) Frost G, Leeds A, Trwe R.

Insulin sensitivity in women at risk of coronary heart disease and the effect of a low glycemic diet.

Metabolism 1998; 47:1245-1251

G

48) Gal EM, Roggeveen AE, Millard SA.

DL-(2-14C) p-Chlorophenylalanine as an inhibitor of tryptophan 5-hydroxylase.

J. Neurochem. 1980; 17:1221-35

49) Garlick PJ.

Assessment of the safety of glutamine and other amino acids.

J.Nutr. 2001; 131:2556S-2561S

50) Godin C.

J. Nutrition 1967; 92, 503

51) Godin C.

Effect of threonine on tyrosine metabolism of rats fed a low protein diet.

J.Nutr. 1967; 92:503-7

52) Goldring W.

Studies of the kidney in acute infection.

II. Observations with th urea clearance test in acute rheumatic fever.

J.Clin.Invest. 1931; 10:345

53) Goldring W, Razinsky L, Greenblatt M, Cohen S.

J.Clin.Invest. 1928; 13:743

54) Goldring W, Razinsky L, Greenblatt M, Cohen S.

The influence of protein intake on the urea clearance in normal man.

J.Clin.Invest. 1934; 13(5):743-748

55) Goldsmith LA.

Tyrosine-induced skin disease.

Br.J.Dermatol. 1978; 98:119-21

56) Goldsmith LA.

Tyrosinemia and related disorders

Ed. Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS.

In: The Metabolic Basis of Inherited Disease 1983; pp 287-99

New York: McGraw-Hill 5th ed.

57) Goldsmith LA, Reed J.

Tyrosin-induced eye and skin lesions: a treatable genetic disease.

J.Am.Med.Assoc. 1976; 236:382-84

H

58) Hardinge MG, Stare FJ.

Nutritional studies of vegetarians.

Am.J.Clin.Nutr. 1954; 2:73-88

59) Harper AE

Mammalian Protein Metabolism.

Academic Press, New York, 1964; Vol.2:S.87

Munro HN, Allison JB (Editors) (amino acid intoxication)

60) Harper AE, Benevenga NJ, Wohlhueter RM.

Effects of ingestion of disproportionate amounts of amino acids.

Physiol.Rev. 1970; 50:428-557

61) Hartman DR, King KW.

Assimilation by rats of limiting amino acid into protein from imbalanced dietary sources.

J. Nutrition 1967; 92, 455

62) Hayes JR, Campbell TC.

Effect of protein deficiency on the inducibility of the hepatic microsomal drug-metabolizing enzymes system.III. Effect of 3-methyl-cholanthrene induction on activity and binding kinetics.

Biochem.Pharmacol. 1974; 23:1721

63) Hegsted M, Linkswiler HM.

Long-term effects of level of protein intake on calcium metabolism in young adult women.

J.Nutr. 1981; 111:244-51

64) Hegsted M, Schuette SA, Zemel MB, Linkswiler HM.

Urinary calcium and calcium balance in young men as affected by level of protein and phosphorus intake.

J.Nutr. 1981; 111:553-62

65) Hendler R, Bonde AA.

Very-low-calorie diets with high and low protein content: impact on triiodothyronine, energy expenditure and nitrogen balance.

Am.J.Clin.Nutr. 1988; 48:1239-47

66) Henkin RI.

Metal-albumin-aminon acid interactions: Chemical and physiological relationships.

Adv.Exp.Me.Biol. 1974; 48:299-328

67) Henkin RI, Patten BM, Re PK, Bronzert DA.

A syndrome of acute zinc loss.

Cerebellar dysfunction, mental changes, anorexia, and taste and smell dysfunction.

Arch.Neurol. 1975; 32:745-51

68) Hill AJ, Blundell JE.

Composition of the action of macronutrients on the expression of appetite in lean and obese human subjects.

Ann.N.Y.Acad.Sci. 1990; 580:529-31

69) Hornsby-Lewis L, Shike M, Brown P, Klang M, Pearlstone D, Brennan MF

L-Glutamine supplementation in home total parenteral nutrition patients: stability, safety and effects on intestinal absorption.

J.Parenter.Enteral Nutr. 1994; 18:268-273

70) Hostetter TH.

Human renal response to a meat meal.

Am.J.Physiol. 1986; 250:F613-F618

71) Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM.

Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation.

Am.J.Physiol. 1981; 241:F85-93

72) Hughes JV, Johnson TC.

The effects of phenylalanine on amino acid metabolism and protein synthesis in brain cells in vitro.

J.Neurochem. 1976; 26:1105-13

I

73) Ihle BU, Becker G, Whithworth JA, Charlwood RA, Kincaid-Smith PS.

The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency.

N.Engl.J.Med. 1989; 321:1773-1777

74) Ip CCY, Harper AE.

Effects of dietary protein content and glucagon administration on tyrosine metabolism and And tyrosine toxicity in the rat.

J.Clin.Invest. 1973; 103:1594-1607

J

75) Jiang ZM, Cao JD, Zhu XG, Zhao WX, Yu JC, Ma EL, Wang, Zhu MW, Shu H, Liu YW
The impact of alanyl-glutamine clinical safety , nitrogen balance, intestinal permeability and clinical outcome in postoperative patients: a randomized, double-blind, controlled study with (...) patients.

J.Parenter.Enteral Nutr. 1999; 23:62S-66S

76) Johnston CS, Tjonn SL, Swan PD.

High-protein, low-fat diets are effective for weight loss and favorably alter biomarkers in healthy adults.

J. Nutr. 2004; 134:586-591

77) Jolliffe N, Smith HW.

The excretion of urine in the dog.

II. The urea and creatinine clearance on cracker meal diet.

Am.J.Physiol. 1931; 99:101

78) Jorquera F, Almar M, Martinez C, Gonzalez-Sastre M, Culebras JM, Gonzalez-Gallego J
Antipyrine clearance in surgical patients maintained on hypocaloric peripheral parenteral nutrition.

JPEN 1994; 18:544

79) Jungers P, Chauveau P, Ployard F, Lebkiri B, Ciancioni C, Man NK.

Comparison of ketoacids and low protein diet on advanced chronic renal failure progression.

Kidney Int. 1987; 22:67-71

K

80) Kaneko K, Masaki U, Aikyo M, Yabuki K, Haga A, Matoba C, Sasaki H, Koike G
Urinary calcium and calcium balance in young women affected by high protein diet of soy protein isolate and adding sulfur-containing amino acids and/or potassium.

J.Nutr.Sci.Vitaminol. 1990; 36:105-16

81) Kappas A, Anderson KE, Conney AH, Alvares AP

Influence of dietary protein and carbohydrate on antipyrine and theophylline metabolism in man.

Clin.Pharmacol.Ther. 1976; 20:643

82) Karst H, Steiniger J, Noack R, Steglich HD.

- Diet-induced thermogenesis in man: thermic effects of single proteins, carbohydrates and fats depending on their energy amount.
Ann.Nutr.Metab. 1984; 28:245-52
- 83) Kerstetter JE, Caseria DM, Mitnick ME, Ellison AF, Gay LF, Liskov TA, Carpenter TO
Increased circulating concentrations of parathyroid hormone in healthy, young women consuming a protein-restricted diet.
Am.J.Clin.Nutr. 1997; 66:1188-96
- 84) Kerstetter JE, Mitnick ME, Gundberg CM, Caseria DM, Ellison AF, Carpenter TO
Changes in bone turnover in young women consuming different levels of dietary protein.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 1999; 84:1052-5
- 85) Keutmann EH, McCann WS.
Dietary protein in hemorrhagic bright's disease. I. Effects upon the course of the disease with special reference to hematuria and renal function.
J.Clin.Invest. 1932; 11:973
- 86) Klahr S, Alleyne GAO.
Effects of chronic protein-calorie malnutrition on the kidney.
Kidney Int. 1973; 3:129-41
- 87) Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G.
The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease.
N.Engl.J.Med. 1994; 330:877-884
- 88) Koletzko B.
Kinderheilkunde, 11. Auflage.
Springer Verlag Berlin Heidelberg 2000
- 89) Krijnen CJ, Boyd EM.
The influence of diets containing from 0 to 81 per cent of protein on tolerated doses of Pesticides.
Comp.Gen.Pharmacol. 1971; 22:373
- L**
- 90) Lacey JM, Crouch JB, Benfell K, Ringer SA, Wilmore CK, Wilmore DW.
The effects of glutamine-supplemented parenteral nutrition in premature infants.
J.Parenter.Enteral Nutr. 1996; 20:74-80
- 91) Lane JD, Schone B, Langenbeck U, Neuhoff V.
Characterization of experimental phenylketonuria: Augmentation of hyperphenyl-

- Alaninemia with a-methylphenylalanine and p-chlorophenylalanine.
Biochim.Biophys.Acta 1980; 627:144-56
- 92) Layman DK, Boileau RA, Erickson DJ, Painter JE, Shiue H, Sather C, Christou DD.
A reduced ratio of dietary carbohydrate to protein improves body composition and blood lipid profiles during weight loss in adult women.
J. Nutr. 2003; 133:411-417
- 93) Layman DK, Shiue H, Sather C, Erickson DJ, Baum J.
Increased dietary protein modifies glucose and insulin homeostasis in adult women during weight loss.
J. Nutr. 2003; 133:405-410
- 94) Lemann J Jr, Adams ND, Gray RW.
Urinary calcium excretion in human beings.
N.Engl.J.Med. 1979; 301:535-41
- 95) Licata AA, Bou E, Bartter FC, West F.
Acute effects of dietary protein on calcium metabolism in patients with osteoporosis.
J.Gerontol.1981; 36:14-9
- 96) Lieb CW
The effects on human beings of a twelve months` exclusive meat diet.
J.Am.Med.Assoc. 1929; 93:20-22
- 97) Lipton MA, Gordon R, Guroff G, Udenfriend S.
p-Chlorophenylalanine- induced chemical manifestations of phenylketonuria in rats.
Science 1967; 156:248-50
- 98) Lo GS, Liang S-C, Raha SR, Hunter JB, Longenecker JB.
Biochemical and neurological effects of an experimental phenylketonuria-like condition in infant rats during the first 2 weeks after birth.
Am.J.Clin.Nutr. 1981; 34:498-506
- 99) Lo GS, Longenecker JB.
Induction of an experimental phenylketonuria-like condition in infant rats during the first 2 weeks after birth.
Am.J.Clin.Nutr. 1981; 34:490-97
- 100) Locatelli F, Alberti D, Graziani G, Bucciatti G, Redaelli B, Giangrande A.
Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency.
Lancet 1991; 337:1299-1304

- 101) Löffler G.
Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie, 4. Auflage.
Springer Verlag Berlin Heidelberg 2001
- 102) Longley LP, Miller M.
The effect of diet and meals on the maximum urea clearance.
Am.J.Med.Sci. 1942; 203:253-263
- 103) Lutz J.
Calcium balance and acid-base status of women as affected by increased protein intake and
by sodium bicarbonate ingestion.
Am.J.Clin.Nutr. 1984; 39:281-8

M

- 104) MacIntosh GH, Le Leu RK.
The influence of dietary proteins on colon cancer risks.
Ntr.Res. 2001; 21:1053-1066
- 105) Malvy D, Maingourd C, Pengloan J, Bagros P, Nivet H.
Effects of severe protein restriction with ketoanalogues in advanced renal failure.
J.Am.Coll.Nutr. 1999; 18:481
- 106) McClellan WS, Du Bois EF.
Clinical calorimetry XLV. Prolonged meat diets with a study of kidney function and
Ketosis.
J.Biol.Chemistry 1931; 87:651-668
- 107) McKeowen-Eyssen G.
Epidemiology of colorectal cancer revisited: is serum triglycerides and/or plasma glucose
associated with risk?
Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. 1994; 3:687-695
- 108) Merrill JC, Bray TM.
Effects of species, MFO inducers and conjugation agents on the in vitro covalent binding of
14C-3-methylindole metabolite in liver and lung tissues.
Comp.Biochem.Physiol. 1983; 75C:395-98
- 109) Merrill JC, Bray TM.
The effect of dietary and sulfur compounds in alleviating 3-methylindole-induced toxicity
in goats.
J.Nutr. 1983; 113:1725-31
- 110) Mgbodile MUK, Campbell TC.

- Effect of protein deprivation of male weanling rats on the kinetics of hepatic microsomal enzyme activity.
J.Nutr. 1972; 102:53
- 111) Michaud DS, Augustsson K, Rimm EB.
A prospective study on intake of animal products and risk of prostate cancer.
Cancer Causes Control 2001; 12:557-567
- 112) Miller DS, Mumford P.
The nutritive value of Western vegan and vegetarian diets.
Plant.Foods.Human Nutr. 1972; 2:201-13
- 113) Mitch WE.
Dietary protein restriction in patients with chronic renal failure.
Kidney Int. 1991; 40:326-41
- 114) Möller E, McIntosh JF, Van Slyke DD.
Studies of urea excretion II: relationship between urine volume and the rate of urea excretion by normal adults.
J.Clin.Invest. 1928; 6:427
- 115) Müller MJ.
Ernährung bei Leberzirrhose.
Internist 1998; 39:247-253
- 116) Muramatsu K, Arito T, Tsuda H.
Effect of individual amino acid supplements on the toxicity of excess tyrosine in rats.
J.Nutr.Sci.Vitaminol. 1976; 22:397-403
- 117) Muramatsu K, Odagiri H, Morishita S, Takeuchi H.
Effect of excess levels of individual amino acids on growth of rats fed casein diets.
J.Nutr. 1971; 101:1117-26
- 118) Muramatsu K, Takei M, Nakamura K.
Effect of dietary protein on tyrosine toxicity in the rat.
J.Nutr. 1975; 105:439-46
- 119) Muramatsu K, Takeuchi H, Funaki Y, Chisuwa A.
Influence of protein source on growth-depressing effect of excess amino acids in young rats
Agr.Biol.Chem. 1972; 36:1269-76
- N**
- 120) Nair KS, Halliday D, Garrow JS.
Thermic response to isoenergetic protein, carbohydrate or fat meals in lean and

obese subjects.

Clin.Sci. 1983; 65:307-12

121) Nielson AL, Bang HO.

The protein content of the diet and the function of the kidneys in human beings.

Scandinav.J.Clin.&Lab.Invest. 1949 ; 1:295

122) Nielson AL, Bang HO.

The influence of diet on the renal function of healthy persons.

Acta Med.Scandinav. 1948; 130:382

123) Nutrition Reviews 1960; 18, 113, 144

Amino acid imbalance.

124) Nutrition Reviews 1964; 22, 172

Amino acid balance and appetite.

125) Nutrition Reviews 1965; 23, 27

Acute amino acid deficiencies in rats.

126) NN.

Imbalance and toxicity of amino acids.

Nutrition Reviews 1968; 26(4):115-8

127) NN.

Amino acid intoxication.

Food Cosmet Toxicol. 1971; 9(1):137-40

O

128) O'Keefe SJC.

Parenteral nutrition in liver disease.

In: Rombeau JL, Coldwell MD (eds). Clinical nutrition, parenteral nutrition (2.Aufl.),

Sanders, Philadelphia, pp 676-695

P

129) Pantuck EJ, Pantuck CB, Weissman C, Askanazi J, Conney AH

Effects of parenteral nutritional regimens on oxidative drug metabolism.

Anesthesiology 1984; 60:534

130) Pardrige WM.

Regulation of amino acid availability to the brain.

In: Nutrition and the Brain, ed. RJ Wurtman, J.J. Wurtman.

1:141-204. New York: Raven.

131) Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH.

- The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: A meta-analysis.
Ann Intern Med. 1996; 124:627-63
- 132) Peng YS, Evenson JK.
Alleviation of methionine toxicity in young male rats fed high levels of retinol.
J.Nutr. 1979; 109:281-90
- 133) Peng YS, Evenson JK.
Alleviation of methionine toxicity in rats by retinol-pretreatment :
In vivo methionine catabolism and role of adrenal glands.
Nutr.Rept.Int. 1982; 25:139-44
- 134) Peng Y, Gubin J, Harper AE, Vavich MG, Kemmerer AR.
Food intake regulation: Amino acid toxicity and changes in rat brain and plasma amino acids .
J.Nutr. 1973; 103:608-17
- 135) Peng Y-S, Russell DH, Evenson JK.
Alleviation of methionine toxicity by glycine and serine in rats pretreated with excess retinol.
Nutr.Rept.Int. 1981; 23:303-11
- 136) Piatti PM, Monti F, Fermo I, Baruffoldi L, Nasser R, Santambrogio G, Librenti MC, Galli-Kienle M, Pontiroli AE, Pozza G
Hypocaloric high-protein diet improves glucose oxidation and spares lean body mass: comparison to hypocaloric high-carbohydrate diet.
Metabolism 1994; 43:1481-7
- 137) Pitts RF.
J.Nutr. 1935; 9:657
- 138) Pollmer U, Warmuth S.
Lexikon der populären Ernährungsirrtümer: Mißverständnisse, Fehlinterpretationen und Halbwahrheiten.
Frankfurt am Main: Eichborn, 2000
- 139) Poppitt SD, McCormack D, Buffenstein R.
Short-term effects of macronutrient preloads on appetite and energy intake in lean women.
Physiol.Behav. 1998; 64:279-85
- 140) Porrini M, Santangelo A, Crovetto R, Riso P, Testolin G, Blundell JE
Weight, protein, fat and timing of preloads affect food intake.

Physiol.Behav.1997; 62:563-70

141) Prensky AL, Fishman MA, Daftari B.

Recovery of rat brain from a brief hyperphenylalaninemic insult early in development.

Brain Res. 1974; 73:51-58

142) Price JW, Miller M, Hayman JM Jr.

J.Clin.Invest. 1940; 19:537

143) Pullman TN, Alving AS, Dern RJ, Landowne M.

The influence of dietary protein intake on specific renal functions in normal man.

J.Lab.clin.Med. 1954; 44:320-332

144) Pullman TN, Alving AS, Landowne M.

The effect of protein in the diet upon certain aspects of renal function.

Fed.Proc. 1949; 8:129

Q

R

145) Recommended Dietary Allowances, 8th ed.

Food and Nutritional Board, National Academy of Sciences.

Washington DC: National Research Council, 1974

146) Remer T, Manz F.

Estimation of the renal net acid excretion by adults consuming diets containing variable amounts of protein.

Am.J.Clin.Nutr. 1994; 59:1356-61

147) Robinson SM, Jaccard C, Persaud C, Jackson AA, Jequier E, Schutz Y

Protein turnover and thermogenesis in response to high-protein and high-Carbohydrate feeding in men.

Am.J.Clin.Nutr. 1990; 52:72-80

148) Rolls BJ, Hetherington M, Burley VJ.

The specificity of satiety: the influence of foods of different macronutrient content on the development of satiety.

Physiol.Behav. 1988; 43:145-53

149) Rosman JB, Langer K, Brandl M, Piers-Becht TP, Van d. Hem GK, Ter Wee PM,

Donker A.

Protein-restricted diets in chronic renal failure: A four year follow-up shows limited indications.

Kidney Int. 1989; 36-S27:S96-S102

- 150) Rudman D, DiFulco TJ, Galambos JT, Smith RB 3rd, Salam AA, Warren WD
Maximal rates of of excretion and synthesis of urea in normal and cirrhotic subjects.
J.Clin.Investig. 1973; 52:2241-2249
- 151) Rudolph, Bethel.
Protein synthesis in liver and brain microsomes isolated from rats fed a high phenylalanine
Diet.
J.Nutr. 1970; 100:21

S

- 152) Sanders TAB.
The health and nutritional status of vegans.
Plant.Foods.Man. 1978; 2:181-93
- 153) Sanders TAB, Ellis FR, Dickerson JWT.
Studies of vegans: the fatty acid composition of plasma choline phosphoglycerides,
Erythrocytes, adipose tissue and breast milk and some indicators of susceptibility
to ischemic heart disease in vegans and omnivore controls.
Am.J.Clin.Nutr. 1978; 31:805-13
- 154) Schirmer MD, Harper AE.
Adaptive responses of mammalian histidine degrading enzymes.
J.Biol.Chem. 1970; 245:1204-11
- 155) Schutz Y, Bray G, Margen S.
Postprandial thermogenesis at rest and during exercise in elderly men ingesting
two levels of protein.
J.Am.Coll.Nutr. 1987; 6:497-506
- 156) Shah SN, Johnson RC.
Effect of postweaning hyperphenylalaninemia on brain development in rats:
Myelination, lipid and fatty acid composition of myelin.
Exp.Neurol. 1978; 61:370-79
- 157) Shannon JA, Jolliffe N, Smith HW.
The excretion of urine in the dog.
II. The effect of maintenance diet, feeding, etc., upon the quantity of GFR.
Am.J.Physiol. 1932; 101:625
- 158) Sims EAH, Danforth E.
Expenditure and storage of energy in man.
J.Clin.Invest. 1987; 79:1019-25

- 159) Sirtori CR, Agradi E, Conti F, Manter O, Gatti E.
Soybean-protein diet in the treatment of type-II hyperlipoproteinemia.
Lancet 1977; 1:275-7
- 160) Skov AR, Toubro S, Ronn B, Holm L, Astrup A
Randomized trial on protein vs carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity.
Int.J.Obes. 1999; 23:528-36
- 161) Smit E, Nieto FJ, Crespo CJ, Mitchell P.
Estimates of animal and plant protein intake in US adults: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991.
J.Am.Diet.Assoc. 1999; 99:813-20
- 162) Speth JD, Spielmann KA.
Energy source, protein metabolism and hunter-gatherer subsistence strategies.
J.Anthropol.Archaeol. 1983; 2:1-31
- 163) Steiniger J, Karst H, Noack R, Steglich HD.
Diet-induced thermogenesis in man: thermic effects of single protein and carbohydrate test meals in lean and obese subjects.
Ann.Nutr.Metab. 1987; 31:117-25
- 164) Stubbs RJ, van Wyk MC, Johnstone AM, Barbron CG.
Breakfasts high in protein, fat or carbohydrate: effect on within-day appetite and energy balance.
Eur.J.Clin.Nutr. 1996; 50:409-17
- 165) Sunkin S, Garrow JS.
The satiety value of protein .
Hum.Nutr.Appl.Nutr. 1982;36:197-201
- 166) Swaminathan R, King RF, Holmfield J, Siwek RA, Baker M, Wales JK
Thermic effect of feeding carbohydrate, fat, protein and mixed meal in lean and obese subjects.
Am.J.Clin.Nutr. 1985; 42:177-81

T

- 167) Tamimie.
Comp.Biochem.Physiol. 1968; 24:417
- 168) Treutwein N.
Übersäuerung. Krank ohne Grund?

Südwest Verlag München, 6. Auflage 2000

U

- 169) U.S. Department of Health, Education and Welfare.
Bioassay of L-tryptophan for possible carcinogenicity.
Carcinogenesis, Natl.Cancer Inst.Tech.Rep.Ser.No.71.
Washington, D.C.: Natl.Cancer Inst. 1978

V

- 170) Vazquez JA, Kazi U, Madani N.
Protein metabolism during weight reduction with very-low-energy diets:
evaluation of the independent effects of protein and carbohydrate on protein sparing.
Am.J.Clin.Nutr. 1995; 62:93-103

W

- 171) Walker JD, Bending JJ, Dodds RA, Mattock MB, Murrells TJ, Keen H, Viberti GC
Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy.
Lancet 1989; 2:1411-5
- 172) Weigle DS, Breen PA, Matthys CC, Callahan HS, Meeuws KE, Burden VR, Purnell JQ.
A high-protein diet induces sustained reductions in appetite, ad libitum caloric intake, and
body weight despite compensatory changes in diurnal plasma leptin and ghrelin
concentrations.
Am. J. Clin. Nutr. 2005; 82:41-8
- 173) Welle S, Lilavivat U, Campbell RG.
Thermic effect of feeding in man: increased plasma norepinephrine levels following
glucose but not protein or fat consumption.
Metabolism 1981; 30:953-8
- 174) West ED, Ellis FR.
The electroencephalogram in veganism, vegetarianism, vitamin B12 deficiency and controls.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry 1966; 29:391-7
- 175) Westerterp KR, Wilson SA, Rolland V.
Diet induced thermogenesis measured over 24h in a respiration chamber:
effect of diet composition.
International Journal of Obesity 1999 ; 23 :287-92
- 176) Westerterp-Plantenga MS, Lejeune MPGM, Nijs I, Ooijen M van, Kovacs EMR.
High protein intake sustains weight maintenance after body weight loss in humans.
International Journal of Obesity 2004; 28:57-64

177) White HL, Rolf D.

Effets of exercise and of some other influences on the renal circulation in man.

Am.J.Physiol. 1948; 152:505

178) Williams AJ, Baker FE, Walls J.

The effect of dietary protein quality in experimental renal disease.

22nd Congr.Eur.Dial.Transplant Ass., Brussels 1985

179) Williams PS, Stevens ME, Fass G, Irons L, Bone JM.

Failure of dietary protein and phosphate restriction to retard the rate of progression of chronic renal failure: a prospective, randomized, controlled trial.

Q.J.Med. 1991; 81:837-855

180) Wiseman MJ, Hunt R, Goodwin A, Gross JL, Keen H, Viberti G.

Dietary composition and renal function in healthy subjects.

Nephron 1987; 46:37-42

181) Wolfe RR.

Metabolic interactions between glucose and fatty acids in humans.

Am. J. Clin. Nutr. 1998; 67 (suppl.):519S-526S

182) Woolf LI.

Late onset phenylalanine intoxication.

J.Inher.Metab.Dis. 1979; 2:19-20

X

Y

183) Yamamoto Y, Katayama H, Muramatsu K.

Beneficial effect of methionine and threonine supplements on tyrosine toxicity in rats.

J.Nutr.Sci.Vitaminol. 1976; 22:467-75

184) Yang MU, van Itallie TB.

Variability in body protein loss during protracted, severe caloric restriction: role of triiodothyronine and other possible determinants.

Am.J.Clin.Nutr. 1984; 40:611-22

185) Yoshida A, Leung RMB, Rogers QR, Harper.

J. Nutrition 1966; 89, 80 (Imbalance and toxicity)

186) Youngman LD, Cambell TC.

The sustained development of preneoplastic lesions depends on high protein intake.

Nutr.Cancer 1998; 18:131-142

Z

- 187) Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR.
Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus.
N.Engl.J.Med. 1991; 324:78-84
- 188) Ziegler TR, Benfell K, Smit RJ, Young LS, Brown E, Ferrari-Ballvlera E, Lowe DK, Wilmore DW.
Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans.
J.Parenter.Enteral Nutr. 1990; 14:137S-146S
- 189) Jorquera F, Culebras JM, Gonzalez-Gallego J.
Influence of nutrition on liver oxidative metabolism.
Nutrition 1996; 12:442-447
- 190) Tranvouez JL, Lerebours E, Chretien P, Fouin-Fortunet H, Colin R
Hepatic antipyrine metabolism in malnourished patients : influence of the type of malnutrition and course after nutritional rehabilitation.
Am. J. Clin. Nutr. 1985; 41:1257

Internetverzeichnis

- www.cfsan.fda.gov
- www.hbnweb.de
Nährwerttabellen Universität Hohenheim
- www.altromin.de (Gesellschaft für Tierernährung mbH)
- www.iom.edu (Institute of Medicine of the National Academies)

