Einfluß unterschiedlicher Kalorienträger auf den Eiweißhaushalt

P.

Schauder

Zentrum Innere Medizin, Abt. Gastroenterologie und Endokrinologie, Göttingen

Sonderdruckbestellungen an: Prof. Dr. med. P. Schauder, Zentrum Innere Medizin, Abt. Gastroenterologie und Endokrinologie, Robert-Koch-Str. 40, D-3400 Göttingen (BRD)

Einleitung

Bei oraler Nahrungszufuhr sind trotz des zunehmenden Alkoholkonsums Kohlenhydrate und Fette die beiden hauptsächlichsten Nichtprotein-Kalorienträger. Im Rahmen der Digestion dieser Kalorienträger werden Moleküle frei (Glukose, langkettige Fettsäuren, Glycerin), die in mannigfacher Weise Stoffwechselvorgänge mit enger Beziehung zum Eiweißhaushalt beeinflussen können. Weitere Kalorienträger, beispielsweise Fruktose, Xylit, Sorbit oder mittelkettige Fettsäuren spielen bei enteraler Ernährung keine wesentliche Rolle.

Aspekte des Eiweißhaushalts

Die für klinische Belange wichtigste Frage im Rahmen des Eiweißhaushalts betrifft das Gesamtkörperprotein, d. h. ob sich das Gesamtkörperprotein in einem stabilen Fließgleichgewicht befindet oder ob Verluste bzw. Gewinne zu verzeichnen sind. In vielen Fällen ist es notwendig zu klären, inwieweit die genannten Vorgänge Strukturproteine und funktionelle Proteine beeinflussen. Schließlich ist es bei Abnahme der Proteinvorräte ohne Kenntnis des zugrunde liegenden Mechanismus nicht möglich, sinnvoll therapeutisch einzugreifen. Deswegen sollte immer versucht werden zu klären, ob Verluste durch vermehrte Proteolyse oder verminderte Synthese eingetreten sind.

Untersuchungsverfahren zur Beurteilung des Eiweißstoffwechsels

Im Rahmen der klinischen Routine sind durch einfache Messungen Rückschlüsse auf das Gesamtkörperprotein möglich. Zu den gängigen Verfahren gehören die Bestimmung des Mittelarm-Muskelumfangs, der sich aus dem Mittelarm-Umfang und der Dicke der Triceps-Hautfalte ergibt. Ein weiteres Routineverfahren besteht in der Messung der 24-h-Ausscheidung von Kreatinin im Urin. Entsprechende Normwerte können aus Tabellen entnommen werden [1]. In den meisten Fällen wird auch die Analyse von sekretorischen Proteinen möglich sein, besonders von Albumin. Weitere Konzentrationsanalysen beziehen sich auf Substrate und Produkte des Eiweißhaushalts, z. B. Aminosäuren im Plasma, Stickstoff oder 3-Methylhistidin im Urin. Alle diese Verfahren geben wenig Einblick in dynamische Vorgänge des Proteinstoffwechsels. Tracerverfahren (radioaktive Isotope, stabile Isotope), mit denen diese Fragen geklärt werden können, sind für die klinische Routine bedeutungslos.

Beeinflussen Kohlenhydrate und Fette den Eiweißhaushalt?

Zur Klärung dieser Frage wurden äquikalorische Mengen von Fett und Glukose miteinander verglichen, sowohl nach intravenöser Gabe als auch nach oraler Zufuhr. Beide Kalorienträger vermindern die Stickstoffausscheidung im Urin als Hinweis auf einen eiweißsparenden, d. h. auf einen

eiweißanabolen Effekt [2,3]. Dabei scheint Kohlenhydrat die Stickstoffbilanz günstiger zu beeinflussen als eine äquikaloische Fettmenge [3].

Unterschiedliche Wirkungsmechanismen von Kohlenhydraten und Fetten

Unter den zahlreichen Möglichkeiten, den Wirkungsmechanismus von Kohlenhydraten und Fetten zu untersuchen, der dem eiweißanabolen Effekt dieser Substanzen zugrunde liegen könnte, sollen zwei Aspekte diskutiert werden, (1) Beeinflussung von Substanzen mit Regulatorfunktion auf den Eiweißhaushalt sowie (2) regulatorische Effekte von Kohlenhydraten und Fetten per se. Zu den wichtigen Regulatoren des Eiweißhaushaltes gehören Insulin, Leuzin und α -Ketoisokapronsäure. Glukose ist bekanntlich der physiologisch bedeutsamste Stimulator der Insulinsekretion. Ob Fettsäuren ebenfalls unter gewissen Bedingungen insulinotrop wirken können, ist nicht eindeutig geklärt. Quantitativ spielt dieser Effekt keine Rolle. Fettsäurekonzentrationen, die bei oraler oder enteraler Gabe im Plasma zu beobachten sind, stimulieren die Insulinsekretion nicht [2,4]. Die Plasmaspiegel von Leuzin werden durch Kohlenhydrate und Lipide ebenfalls unterschiedlich beeinflusst. Äquimolare Kohlenhydrat- bzw. Glukosemengen führen zu einer deutlich stärkeren Erniedrigung von Plasmaleuzin als Fett [3,4]. α -Ketoisokapronsäure wird durch Kohlenhydrate stärker gesenkt als durch langkettige Triglyzeride [4]. Aus den geschilderten Befunden wird deutlich, daß dem eiweißanabolen Effekt von Kohlenhydraten und Fett wohl ein unterschiedlicher Wirkungsmechanismus zugrunde liegt. Beeinflussung der Proteinsynthese oder der Proteolyse?

Die Frage nach dem eiweißanabolen Effekt von Glukose ist weitgehend identisch mit der Frage, wie der eiweißanabole Effekt von Insulin zustande kommt. Zahlreiche in vivo-Untersuchungen am Menschen sowie an Laboratoriumstieren haben eindeutig gesichert, daß Insulin sowohl die Proteinsynthese fördert als auch die Proteolyse hemmt. Vergleichende Untersuchungen im gleichen Modell scheinen jedoch zu belegen, daß der stimulierende Effekt auf die Proteinsynthese quantitativ deutlich im Vordergrund steht [5]. Daraus ließe sich der eiweißanabole Effekt in erster Linie durch eine Stimulierung der Proteinsynthese via Insulin erklären. Der Grund für den eiweißanabolen Effekt von Fett ist nicht eindeutig geklärt. In Abwesenheit eines insulinotropen Effektes sowie wegen fehlender Hinweise auf direkte Proteinsynthesefördernde Effekte von

P. Schauder: Einfluß unterschiedlicher Kalorienträger auf den Eiweißhaushalt

35

Fettsäuren wäre ein Wirkungsmechanismus durch Hemmung der Proteolyse denkbar.

Langkettige Fettsäuren verursachen einen mäßiggradigen, mittelkettige Fettsäuren einen sehr starken Abfall der Plasmaspiegel von α -Ketoisokapronsäure [4]. α -Ketoisokapronsäure, oder eines seiner Abbauprodukte, ist ein starker Inhibitor der Proteolyse in vitro [5]. Auch in vivo-Untersuchungen, in denen als Maßstab des eiweißanabolen Effektes die 3-Methylhistidinausscheidung im Urin sowie die Stickstoffbilanz herangezogen wurden, sind mit einem derartigen Effekt vereinbar [6,7]. Traceruntersuchungen sprechen ebenfalls dafür, daß Fette einen antiproteolytischen Effekt haben könnten. Dies wird erklärt mit einer Anreicherung von intrazellulärer α -Ketoisokapronsäure infolge eines verminderten Zell-Efflux. Dieser soll dadurch bedingt sein, daß die Bindungsstellen am Transportprotein im Plasma (Albumin) durch Fettsäuren besetzt sind [8].

Direkte Effekte von Fett auf den Abbau von Leuzin

In-vivo-Studien mit radioaktiven Isotopen konnten zeigen, daß eine inverse Beziehung zwischen der Oxidation von Leuzin und der Konzentration freier Fettsäuren besteht [9]. Das entschei-

dende Enzym für den Abbau von Leuzin ist die «branched-chain-ketoacid-dehydrogenase». Nach Transaminierung von Leuzin zu α -Ketoisokapronsäure reguliert dieses Enzym die irreversible Dekarboxylierung der Ketosäure. Leuzin geht damit als Substrat der Proteinsynthese definitiv verloren. Eine Reihe von In-vitro-Untersuchungen, auch an menschlichen Geweben, belegen, daß freie Fettsäuren zu einer deutlichen Hemmung der Aktivität der «branched-chain-ketoacid-dehydrogenase» führen und damit den Abbau von Leuzin hemmen [10]. Die derzeit ver-

Abb. 1. Effekte von freien Fettsäuren, die zu einem Anstieg der Konzentrationen von α -Ketoisokapronsäure (KICA) im Muskel führen können. Effekt 1: Hemmung des KICA-Ausstroms in das Plasma, weil die Bindungsstellen am Transportprotein durch freie Fettsäuren besetzt sind. Effekt 2: Verminderung der irreversiblen Dekarboxylierung von KICA durch eine Fettsäuren-induzierte Hemmung der «branched-chain-ketoacid-dehydrogenase».

fügbaren In-vitro- und In-vivo-Befunde sind mit der Hypothese vereinbar, daß Fett eiweißanabol wirkt, vorwiegend über eine Einschränkung der Proteolyse. Die derzeitigen Vorstellungen zum Wirkungsmechanismus sind in Abbildung 1 zusammengefaßt.

Die Wirkungen von Fetten und Kohlenhydraten auf den Eiweißhaushalt lassen sich somit folgendermaßen zusammenfassen:

Beide Kalorienträger wirken eiweißanabol.

Ihr Wirkungsmechanismus ist unterschiedlich.

Kohlenhydrate stimulieren via Insulin die Proteinsynthese und Fette hemmen via α -Ketoisokapronsäure die Proteolyse.

Literatur

Alpers, D. H.; Clouse, R. E.; Stenson, W. F.: Manual of Nutritional Therapeutics, S. 161–187 (Little, Brown and Co., Boston 1983).

Jeejeebhoy, K. N.; Anderson, G. H.; Nakhooda, A. R.; Greenberg, G. R.; Sanderson, I.; Marliss, E. B.: Metabolic studies in total parenteral nutrition with lipid in man. J. clin. Invest. 57: 125–136 (1976).

Vazquez, J. A.; Morse, E. L.; Adibi, S. A: Effects of dietary fat, carbohydrate, and protein on branched-chain amino acid catabolism during caloric restriction. J. clin. Invest. 76: 737–743 (1985).

Schauder, P.; Langer, K.; Herbertz, L.: Plasmaspiegel verzweigtkettiger Amino- und Ketosäuren gesunder Probanden nach intravenöser Gabe von MCT/LCT oder LCT; in Creutzfeldt, Schauder, Mittelkettige Triglyceride in der parenteralen Ernährung, S. 75–88 (Karger, Basel 1988).

Tischler, M. E.; Desautels, M.; Goldberg, A. L.: Does leucine, leucyl-tRNA, or some metabolite of leucine regulate protein synthesis and degradation in skeletal and cardiac muscle? J. Biol. Chem. 257: 1613–1621 (1982).

Sapir, D. G.; Walser, M.; Moyer, E. D.: Effect of α -ketoisocaproate and of leucine on nitrogen metabolism in post-operative patients. Lancet i: 1010–1014 (1983).

Mitch, W. E.; Walser, M.; Sapir, D. G.: Nitrogen sparing induced by leucine compared with that induced by its ketoanalogue, α -ketoisocaproate, in fasting obese man. J. Clin. Invest. 67: 553–562 (1981).

Nissen, S. L.; Miles, J. M.; Gerich, J. E.; Haymond, M. W.: Regulation of α -ketoisocaproate binding to albumin in vivo by free fatty acids. Am. J. Physiol. 242: E67–E71 (1982).

Tessari, P.; Nissen, S. L.; Miles, J. M.; Haymond, M. W.: Inverse relationship of leucine flux and oxidation to free fatty acid availability in vivo. J. Clin. Invest. 77: 575–581 (1986).

10 Schauder, P.; Stöter, M.; Schäfer, G.: Einfluß freier Fettsäuren auf die Leuzinoxidation humaner Lymphozyten; in Creutzfeldt, Schauder, Mittelkettige Triglyceride in der parenteralen Ernährung, S. 44–55 (Karger, Basel 1988).