

Livsmedel, läkemedel eller doping?

NÅGRA GRENAD E AMINOSYROR OCH EN KVÄLLSTIDNING, TACK!

Produkter som innehåller tillskott av de grenade aminosyrorna leucin, isoleucin och valin går idag att hitta i livsmedelsbutiker, på gym och i kaféer. I idrottssammanhang marknadsförs grenade aminosyror som uppiggande. Teorin bakom detta är att dessa konkurrerar med aminosyran tryptofan om transport in i centrala nervsystemet. Tryptofan är i sin tur prekursor till serotonin, en transmittorsubstans som anses bidra till mental trötthet.

I traditionella livsmedel förekommer aminosyror framförallt som proteiner, och i proteiner finns alltid en blandning av aminosyror. De aminosyror som byggs in i proteiner förekommer normalt inte fria i större mängder. Det finns alltså inget naturligt förekommande födoämne eller traditionellt livsmedel, där någon eller ett fåtal aminosyror dominerar markant. Det går inte heller att sätta samman sin kost så att det blir en stor övervikt av en enskild aminosyra. För kraftpiller, sportdrycker och liknande, som innehåller fem eller tio gram av en eller ett par enskilda aminosyror, finns ingen motsvarighet i traditionell kost. Avsikten med att inta någon enskild aminosyra är heller inte att tillföra energi eller förbättra kvävebalansen. Då används i stället aminosyrablandningar. Syftet med att inta en stor mängd av en enskild aminosyra är att få en viss farmakologisk/fysiologisk effekt.

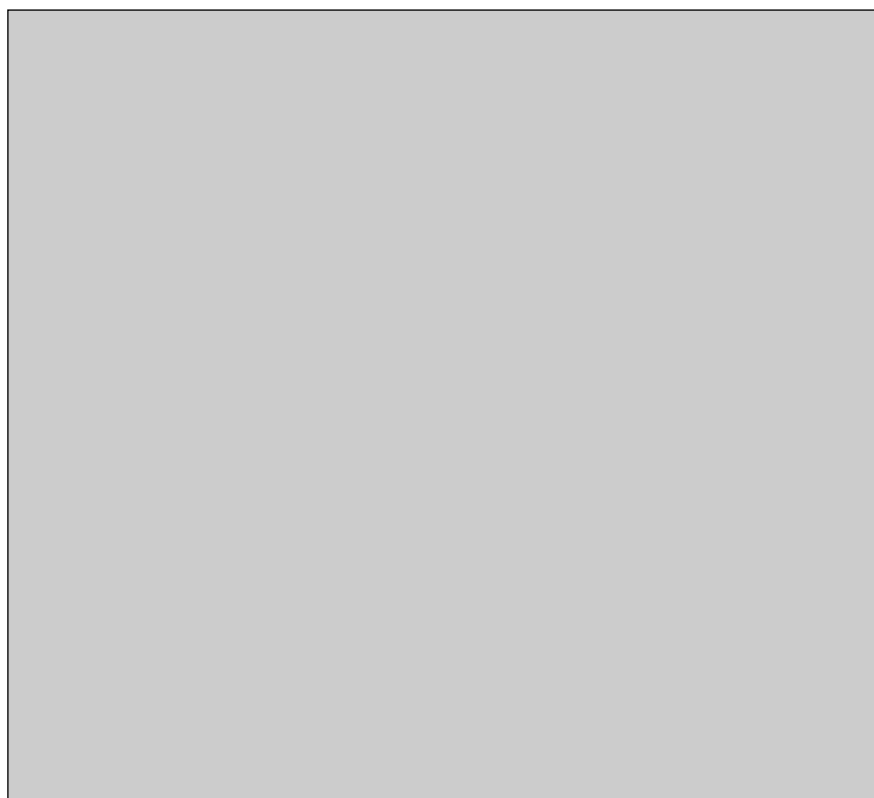
Aminosyror tillsätts livsmedel

Ibland tillsätts enskilda aminosyror till traditionella livsmedel för att förbättra det biologiska värdet av det totala proteininnehållet i livsmedlet. Detta

Författare

ULLA BECKMAN SUNDH

toxikolog, toxikologiska enheten,
Statens livsmedelsverk, Uppsala.



För livsmedel finns inga krav på förhandsgranskning. Men för produkter där den uttalade avsikten är att framkalla en farmakologisk effekt vore det rimligt med en toxikologisk utredning innan produkterna ställs på hyllorna i livsmedelsaffären eller pressbyråkiosken, menar artikelförfattaren. Personen på bilden har inget samband med artikeln.

kan till exempel förekomma i produkter avsedda för hjälpsändningar i biståndssammanhang. Barnmatsprodukter är ett annat exempel liksom livsmedel som är utformade för att tillgodose särskilda behov vid vissa medicinska tillstånd.

Flera enskilda aminosyror har specialiserade funktioner i kroppen, som att stimulera frisättning av hormoner eller att fungera som prekursorer till hormoner eller transmittorsubstanser. Bland möjliga generella effekter av obalans i aminosyrintag kan nämnas:

- Konkurrens mellan aminosyror vid upptag, transport eller proteinsyntes.
- Överbelastning av metabolismvägar med ackumulering av ingående substanser som följd.

- En direkt effekt på födointag eller hormonella funktioner.

När tillskott av enskilda aminosyror intas är den absoluta mängden mindre viktig än den proportionella andelen i förhållande till det totala proteinintaget. Ett intag på fem gram av en enskild aminosyra innebär kanske inget stort tillskott för en högenergiförbrukare med stort proteinintag, men kan eventuellt ge oönskade effekter hos en lågenergiförbrukare med litet proteinintag.

Unga, växande individer kan vara mycket känsliga för obalans i aminosyrintag medan vuxna generellt har en bättre tolerans. Vissa sjukdomstillstånd kan även medföra att en individ har försämrad tolerans för någon enskild aminosyra. Kostens sammansättning i stort har också betydelse. En person som på grund av felaktig kost ligger på gränsen till en brist på näringskomponenter kan få bristsymtom efter intag av någon aminosyra i överskott. På så sätt kan leucin potentiellt orsaka pellagrasymtom [1].

De grenade aminosyrorna är leucin

med sidokedjan $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}$, isoleucin med sidokedjan $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH}_2\text{-}$ och valin med sidokedjan $(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$.

De grenade aminosyrorerna är essentiella, det vill säga de tillhör den grupp av aminosyror som inte syntetiseras av människa utan måste tillföras via kosten. Behovet av grenade aminosyror är för en vuxen individ 14 mg leucin, 10 mg isoleucin och 10 mg valin per kilo kroppsvikt och dag [2]. De grenade aminosyrorerna ingår i proteiner och kan i en svensk normalkost mycket grovt uppskattas till cirka 20 procent av proteinintaget. En svensk genomsnittskost innehåller ungefär 12,5 energiprocent protein [3]. Detta motsvarar 31 gram protein/1 000 kcal och, om samma grova uppskattning som ovan används, ungefär 6 gram grenade aminosyror/1 000 kcal.

Det protein människan intar med födan sönderdelas i mag-tarmkanalen till aminosyror eller småpeptider. Småpeptider och aminosyror tas upp av tarmslimhinnan och transporteras genom portavenen till levern. I levern sker den huvudsakliga katabolismen av sju av de essentiella aminosyrorerna men för de grenade aminosyrorerna sker den huvudsakliga katabolismen i skelettmuskel och njure.

Grenade aminosyror fungerar inte i sig själva som prekursorer eller transmittorsubstanser i CNS, men kan eventuellt påverka syntesen av neurotransmittorer genom att konkurrera med andra aminosyror om transport in till CNS [4]. Aminosyran tryptofan är prekursor till den centrala transmittorsubstansen serotonin. En ökad tillgång på tryptofan i CNS kan initialt ge ökad serotonin syntes i CNS [5]. Det transport-system som transporterar tryptofan över blod-hjärnbarriären till CNS transporterar även andra neutrala aminosyror. Detta medför att de grenade aminosyrorerna leucin, isoleucin och valin är konkurrenter till tryptofan om transport in till CNS [6]. Experimentellt är det visat i djurförsök att halten tryptofan i CNS kan påverkas av förhållandet mellan tryptofan och andra neutrala aminosyror i plasma [7].

Tävlar med tryptofan

Det finns en hypotes som förklarar »mental trötthet» under långlopp och annan utdragen fysisk aktivitet som en effekt av att syntesen av serotonin ökar i CNS, vilket antas bidra till »central trötthet» hos människa [8]. Anledningen till att serotonin syntesen ökar under långvarigt muskellarbete antas vara att den arbetande muskeln ökar användningen av grenade aminosyror, vilket ger en förskjutning av kvoten tryptofan:grenade aminosyror i plasma. En-

ligt hypotesen förskjuts denna kvot ytterligare genom att lipolysen ökar under muskellarbete och mängden fria fettsyror i plasma ökar. Tryptofan är den enda aminosyran som existerar i två former i plasma, albuminbundet till cirka 90 procent och fritt till cirka 10 procent. Jämvikten fritt tryptofan:albuminbundet tryptofan påverkas av halten fria fettsyror därför att fria fettsyror konkurrerar med tryptofan om bindning till albumin. Högre halt fria fettsyror skulle därmed leda till en ökning av mängden fritt tryptofan vilket är den form av tryptofan som transporteras in till CNS [9]. Eftersom tryptofans affinitet är högre för transportproteinet till CNS än för albumin borde emellertid förhållandet fritt:albuminbundet tryptofan vara av mindre betydelse än den totala tryptofanhalten i plasma [10].

Avsikten med att ge tillskott av grenade aminosyror vid idrott är att förskjuta kvoten mellan de grenade aminosyrorerna och tryptofan i perifera cirkulationen och genom detta påverka serotonin syntesen i CNS och därigenom upplevelsen av trötthet hos idrottaren. Om det är möjligt att på detta sätt påverka syntesen av en central transmittor, vad blir konsekvenserna? Kommer idrottsprestationen att förbättras eller kommer en naturlig och nödvändig trötthetsreaktion att blockeras och experimentet att få oönskade bieffekter? Oavsett eventuell effekt på prestanda kan det tänkas att andra, oväntade och oönskade, effekter uppstår?

Proteinintag ger grenade aminosyror försprång

Hur förskjuts kvoten grenade aminosyror:tryptofan av intag av vanliga livsmedel?

Försök har visat att efter proteinintag höjs halten grenade aminosyror i plasma i högre grad än halten tryptofan. Ju högre proteininnehållet är i en måltid, desto större blir differensen [10]. Grunden till detta är troligen att andelen grenade aminosyror i proteiner generellt sett är högre än andelen tryptofan. Dessutom metaboliseras inte, som tidigare nämnts, grenade aminosyror i levern utan passerar i ett första steg ut i perifera cirkulationen.

Intag av kolhydrater påverkar plasmakoncentrationen av de olika aminosyrorerna. Efter intag av kolhydrat sjunker plasmakoncentrationen av de flesta aminosyrorer. Detta beror på en insulinmedierad transport in i muskelvävnad. Effekten är mest uttalad för de grenade aminosyrorerna för vilka serumnivån kan sjunka med så mycket som 40 procent efter glukosintag. Tryptofan hör till de aminosyror som påverkas minst [11]. Uppenbarligen förskjuter proteinintag respektive kolhydratintag förhållandet

tryptofan:grenade aminosyror i plasma åt olika håll.

Fasta medför att koncentrationen av grenade aminosyror i plasma ökar både absolut och jämfört med övriga aminosyror under en övergångsperiod på några dygn, vilket beror på utnyttjande av kroppseget protein [12].

Särskilt känsliga riskgrupper

Avsikten med att inta grenade aminosyror kan som tidigare nämnts vara att påverka serotoninhalten i CNS. Om verkligheten följer det teoretiska resonemanget kan följande grupper miss-tänkas vara speciellt känsliga för negativa effekter:

Gravida. I en av de få reproduktionstoxikologiska studier som finns över grenade aminosyror gavs tillskott av grenade aminosyror i fodret till råttor i tre generationer. Hos F1-, F2- och F3-generationerna noterades en minskning av hjärnvikten, som i vissa fall var reversibel. Efter partum var koncentrationen av de förmodade neurotransmittorererna glycin, glutamat, aspartat, γ -aminobutyrinsyra och taurin i hjärnstammen lägre hos försöksdjuren än hos kontrolldjuren i alla tre generationerna. Serotoninhalt uppmättes inte. Inga funktionella störningar noterades [13]. Den refererade studien på råttor visar att tillskott av grenade aminosyror givna till moderdjuret kan påverka centrala nervsystemet hos avkomman. Det kan inte uteslutas att motsvarande effekter kan uppstå hos människa och så länge det inte finns kunskap om eller i vilken grad nervsystemets utveckling och den mentala utvecklingen hos fostret/barnet påverkas, bör gravida inte inta tillskott av grenade aminosyror.

Barn och ungdom. Med hänvisning till ovanstående studie måste anses klart olämpligt att utan kunskap om följderna medvetet manipulera tillgången på centrala neurotransmittorer hos barn och ungdomar, där nervsystemet ännu är under utveckling.

Personer med vissa psykiska sjukdomar, latent eller manifesta. För personer med sjukdomar som kännetecknas av låg serotonin tonus i CNS, till exempel endogen depression, är det tänkbart att tillskott av grenade aminosyror, om det minskar tillgången på prekursor tryptofan, ytterligare förvärrar sjukdomsbilden [14, 15].

Toxikologisk analys önskvärd

Idag saluförs många sportdrycker, kraftpiller och liknande produkter med tillskott av enskilda aminosyror som vanliga livsmedel. För livsmedel finns inga krav på förhandsgranskning före försäljning, utan ansvaret vilar på tillverkaren att produkten inte är hälsofarlig. Till skillnad från läkemedel och

andra farmakologiska preparat finns det för livsmedel inga krav vad gäller dokumentation av oskadlighet och effektivitet. Att införa dokumentationskrav och förhandsgranskning för traditionella livsmedel är både orimligt och onödigt. För produkter där den uttalade avsikten är att framkalla en farmakologisk effekt är det däremot både rimligt och önskvärt att en toxikologisk utredning och säkerhetsbedömning är utförd innan produkterna står på hyllorna i livsmedelsaffären eller pressbyråkiosken.

Litteratur

1. Gopalan C, Rao KSJ. Pellagra and amino acid imbalance. *Vitam Horm* 1975; 33: 505.
2. World Health Organization. Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/UN expert consultation. Geneva: WHO, 1985. (Technical Report Series 724).
3. Jordbruksverket. Jordbruksekonomiska meddelanden. Jönköping: Jordbruksverket, 1992: 7-8.
4. Fernstrom JD. Effects of precursors on brain neurotransmitter synthesis and brain function. *Diabetologia* 1981; 20: 281-9.
5. Chauloff F. Physical exercise and brain monoamines: a review. *Acta Physiol Scand* 1989; 137: 1-13.
6. Harper AE, Miller RH, Bloch KP. Branched-chain amino acid metabolism. *Annu Rev Nutr* 1984; 4: 409-54.
7. Fernstrom JD, Wurtman RJ. Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral amino acids. *Science* 1972; 178: 414-6.
8. Blomstrand E, Hassmén P, Newsholme EA. Effect of branched-chain amino acid supplementation on mental performance. *Acta Physiol Scand* 1991; 143: 225-6.
9. Blomstrand E, Hassmén P, Eklom B, Newsholme EA. Administration of branched-chain amino acids during sustained exercise - effects on performance and on plasma concentration of some amino acids. *Eur J Appl Physiol* 1991; 63: 83-8.
10. Maher TJ. Plasma branched chain amino acids as regulators of brain neurotransmitters. In: Adibi SA, Fekl W, Langenbeck U, Schauder P, eds. Branched chain amino and keto acids in health and disease. Basel: Karger, 1984: 242-59.
11. Crim MC, Munro HN. Proteins and amino acids. In: Skils M, Olson J, Skike M, eds. *Modern nutrition in health and disease*. 8th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994: 3-35.
12. Adibi SA. Nutritional, physiological and clinical significance of branched chain amino acids. In: Adibi SA, Fekl W, Langenbeck U, Schauder P, eds. Branched chain amino and keto acids in health and disease. Basel: Karger, 1984: 1-14.
13. Thoenke F, Huether G. Breeding rats on amino acid imbalanced diets for three consecutive generations affects the concentration of putative amino acid transmitters in the developing brain. *Int J Dev Neurosci* 1984; 2: 567-74.
14. Delgado PL, Charney DS, Lawrence HP, Aghajanian DK, Landis H, Heninger GR. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 411-8.
15. Young SN, Smith SE, Phil RO, Ervin FR. Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology* 1985; 87: 173-7.

BIVERKNING AV ERGOTALKALOIDER

Viktig differentialdiagnos till asbestpleurit

Ergotalkaloider finns naturligt som toxiner i svampen mjöldruga. Syntetiska derivat används vid behandling av bl a migrän, Parkinsons sjukdom, lågt blodtryck och vissa hormonproducerande hypofystrumörer. Systemiska biverkningar finns rapporterade i form av bl a pleurit och lungfibros. Detta kan ge upphov till differentialdiagnostiska problem på grund av likheten med de lung- och pleurareaktioner som kan iaktas hos asbestexponerade personer.

Ergotalkaloider har sitt naturliga ursprung som toxiner i mjöldruga, en svamp som kan infektera spannmål. Den bildar små mörkfärgade korn som kan smyga sig in bland säden. Den farmakologiska effekten är bl a sammandragning av kärl. Endemiska utbrott med perifer ischemiska symtom förekom i Europa under medeltiden. De har också förekommit i modern tid, t ex i utvecklingsländer, dessutom har de iakttagits i veterinärmedicinsk praxis (såsom ischemiska nekroser av öron och svansar hos svin) [1].

Används i läkemedel

Den naturliga förekomsten i spannmål kontrolleras genom regelbunden provtagning [2]. En möjlig naturlig exponeringskälla är förtäring av hemmålet mjöl som inte underkastas sådan provtagning. Förekomsten riskerar att öka efter våta kalla somrar och till följd av ändrade jordbruksmetoder (minskad djupplöjning).

Derivat av ergotalkaloider har kommit till användning som läkemedel bl a vid behandling av migrän (ergotamin, metysergid), Mb Parkinson (bromokriptin, pergolid) och vissa hormonproducerande hypofystrumörer (bromokriptin) samt hypotoni (dihydroergotamin).

Pleurareaktioner som vid asbestexponering

Pleurit, lungfibros och retroperitoneal fibros är ovanliga komplikationer

vid behandling med olika ergotaminderivat [3-9]. Allmän sjukdomsbild med feber, allmänpåverkan med viktnedgång och pleuropulmonella reaktioner förenade med SR-stegring och anemi har också nyligen beskrivits av Vinge och medarbetare [10]. Vi vill med nedanstående fallbeskrivningar fästa uppmärksamhet på att denna sjukdomsbild kan förekomma vid behandling med olika derivat av ergotalkaloider samt att det kan vara en viktig differentialdiagnos till pleurareaktioner som kan iaktas hos asbestexponerade personer [11, 12].

FALLBESKRIVNINGAR

Patienten är en icke-rökande man, född 1921, som arbetade som industrielektriker i 45 år. På grund av migrän hade han sedan början av 1950-talet en årlig konsumtion av 500-600 mg ergotamintartrat (Migril). Patienten insjuknade 1973 med luftvägssjukdom och röntgenologiska tecken på pleurit. SR-stegring och lätt anemi upptäcktes 1977, och kort därefter insjuknade han med hosta, dyspné, extrem trötthet, pleurit och sigmoidit. En omfattande invärtesmedicinsk utredning gav ingen förklaring till den inflammatoriska reaktionen.

Patienten uppmanades att sluta med medicineringen, varefter symtomen försvann och blodvärdena normaliserades. När patienten senare på eget initiativ återupptog medicineringen fick han snabbt ett recidiv. Sedan medicineringen avslutats har patienten varit besvärsfri. De röntgenologiska förändringarna har kvarstått med ett utseende påminnande om pleuraplack med pleurainrullning (hyalinosis complicata), vilket

Författare

ANNA BLOMQVIST

biträdande överläkare, yrkes- och miljömedicinska kliniken

MATS PALMÈR

överläkare, medicinkliniken; båda vid Regionsjukhuset, Örebro.