

Ernährung als Entzündungstrigger

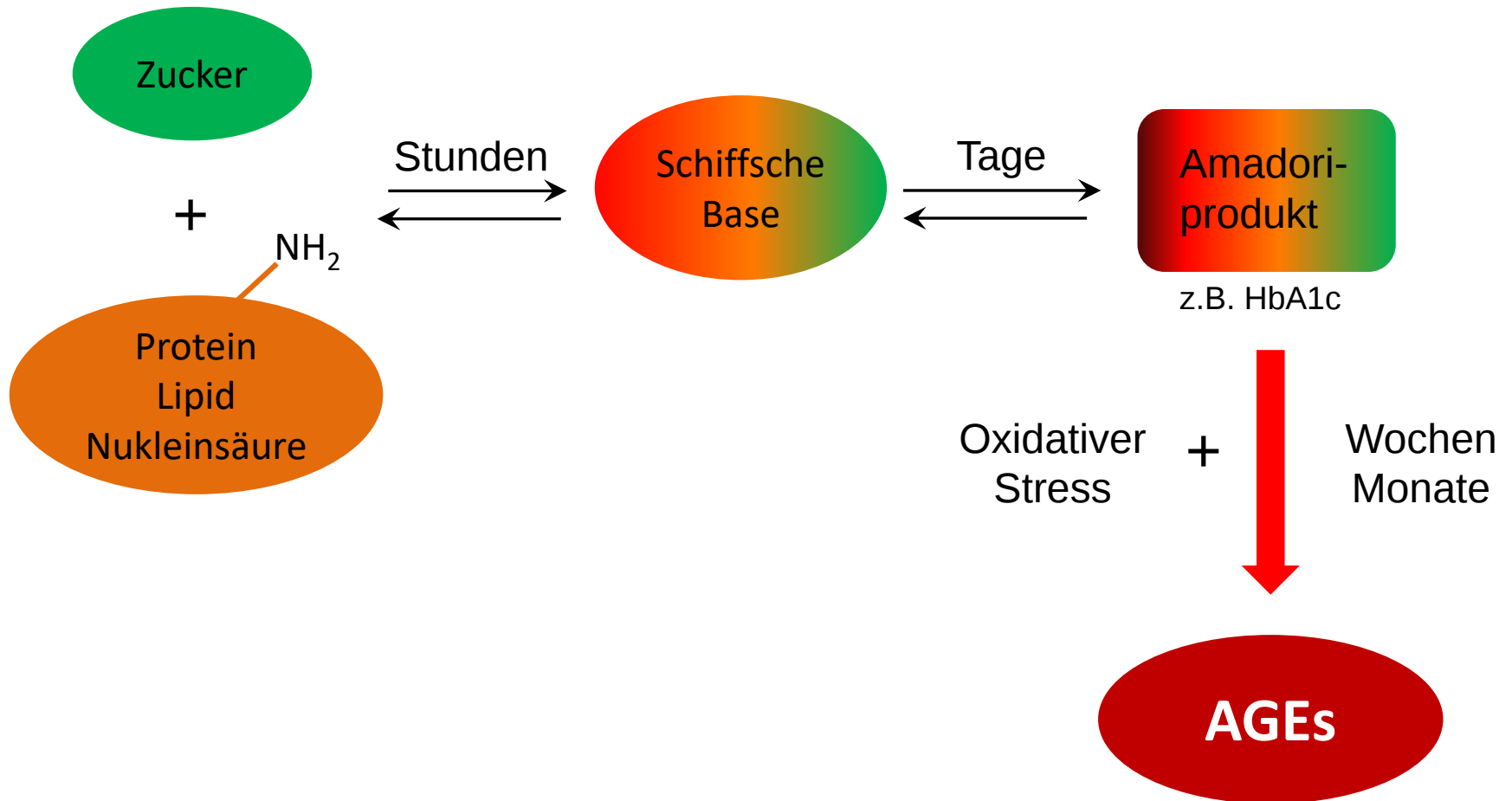
Wie lässt sich der AGE-Spiegel durch Ernährungsumstellung senken?

Dr. rer. nat. Cornelia Doebis
IMD Berlin

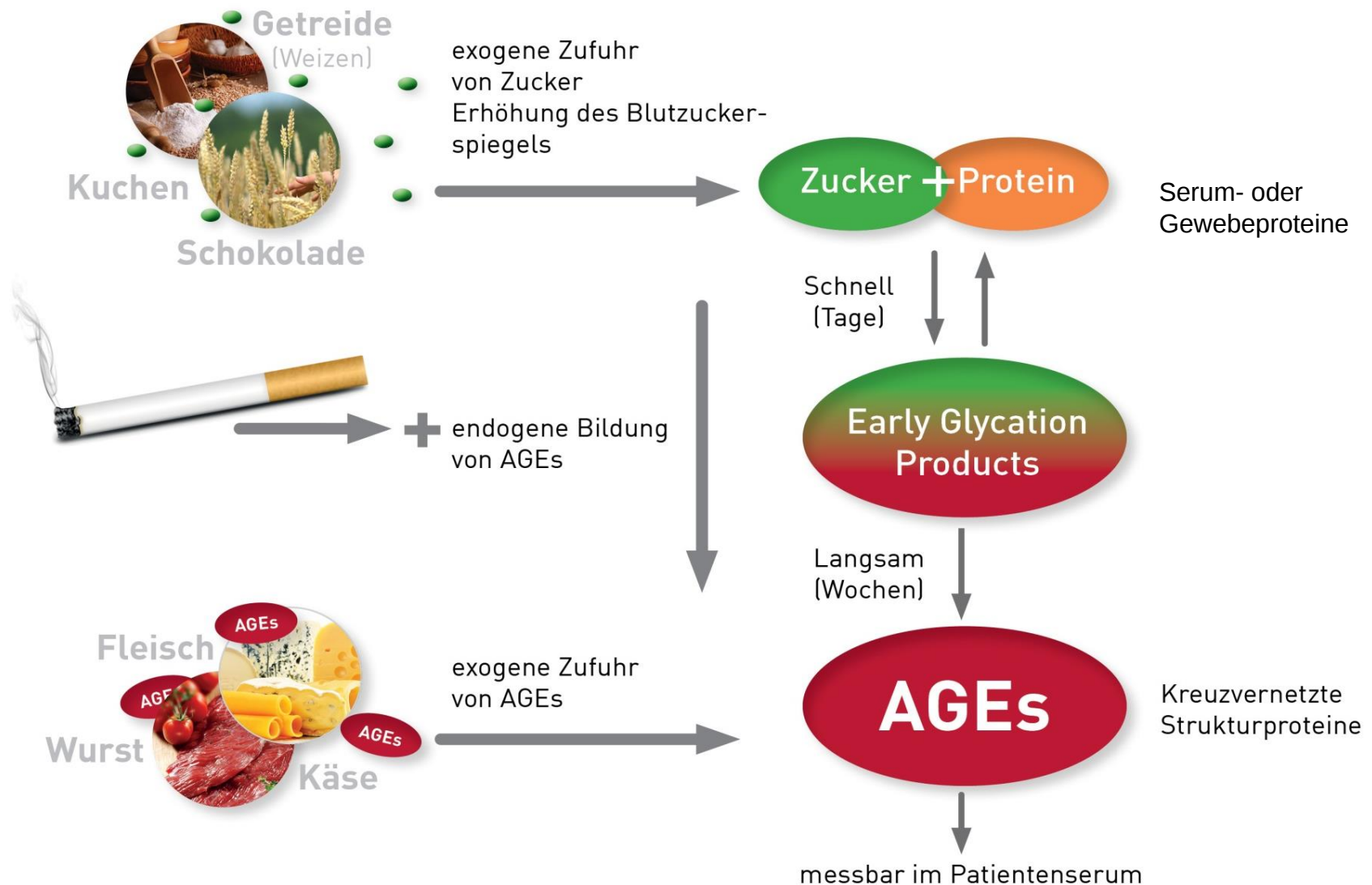
Was sind Advanced glycation endproducts (AGEs) ?

- glykierte Stoffwechselprodukte
- entstehen, wenn Proteine, Lipide oder Nukleinsäuren durch Zucker „vernetzt“ werden (Glykation), ohne dass Enzyme beteiligt sind (Unterschied zur Glykosilierung)
- dabei binden reduzierte Zucker an die freien Aminogruppen von Proteinen/Lipiden/Nukleinsäuren (Maillard-Reaktion)

Maillard-Reaktion



AGEs können endogen und exogen entstehen



- Bildung der AGEs sind ein normaler Prozess des Stoffwechsels

ABER:

- sehr hohe Konzentrationen und die Ablagerung im Gewebe machen sie pathogen

AGEs sind auf zwei Wegen Trigger für Entzündungen

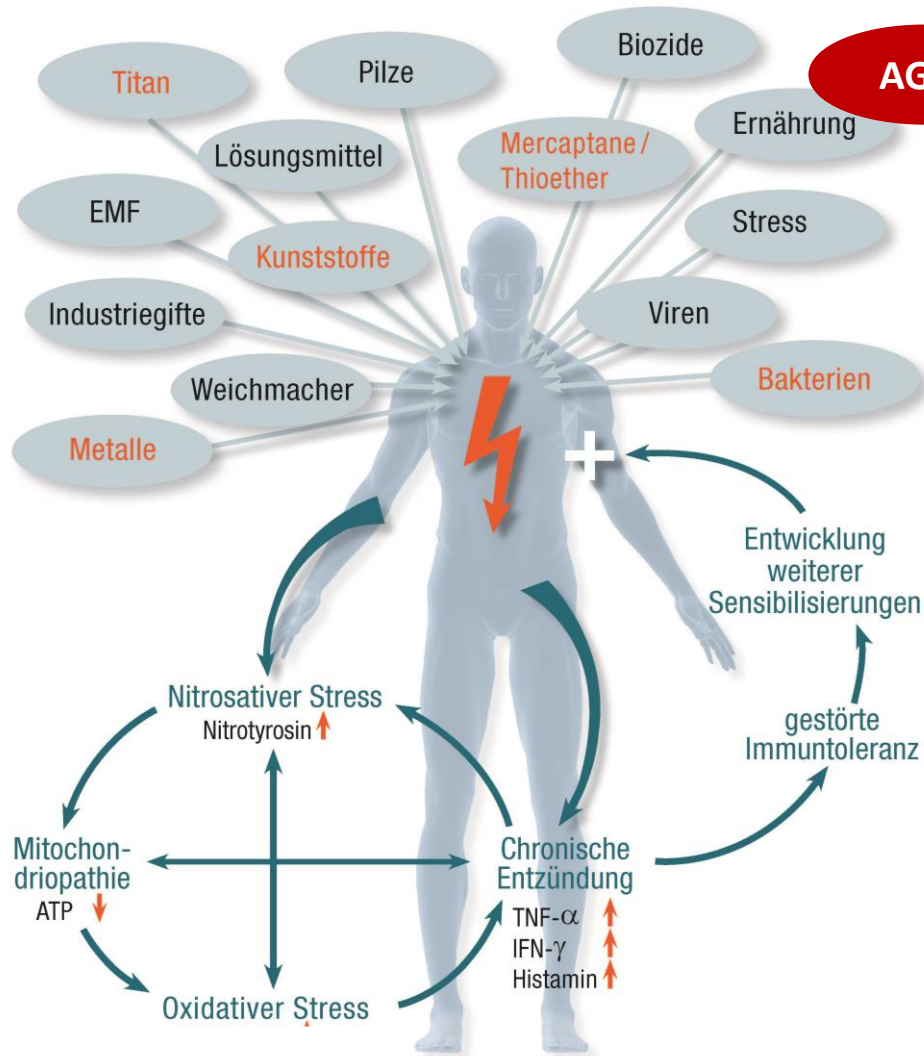
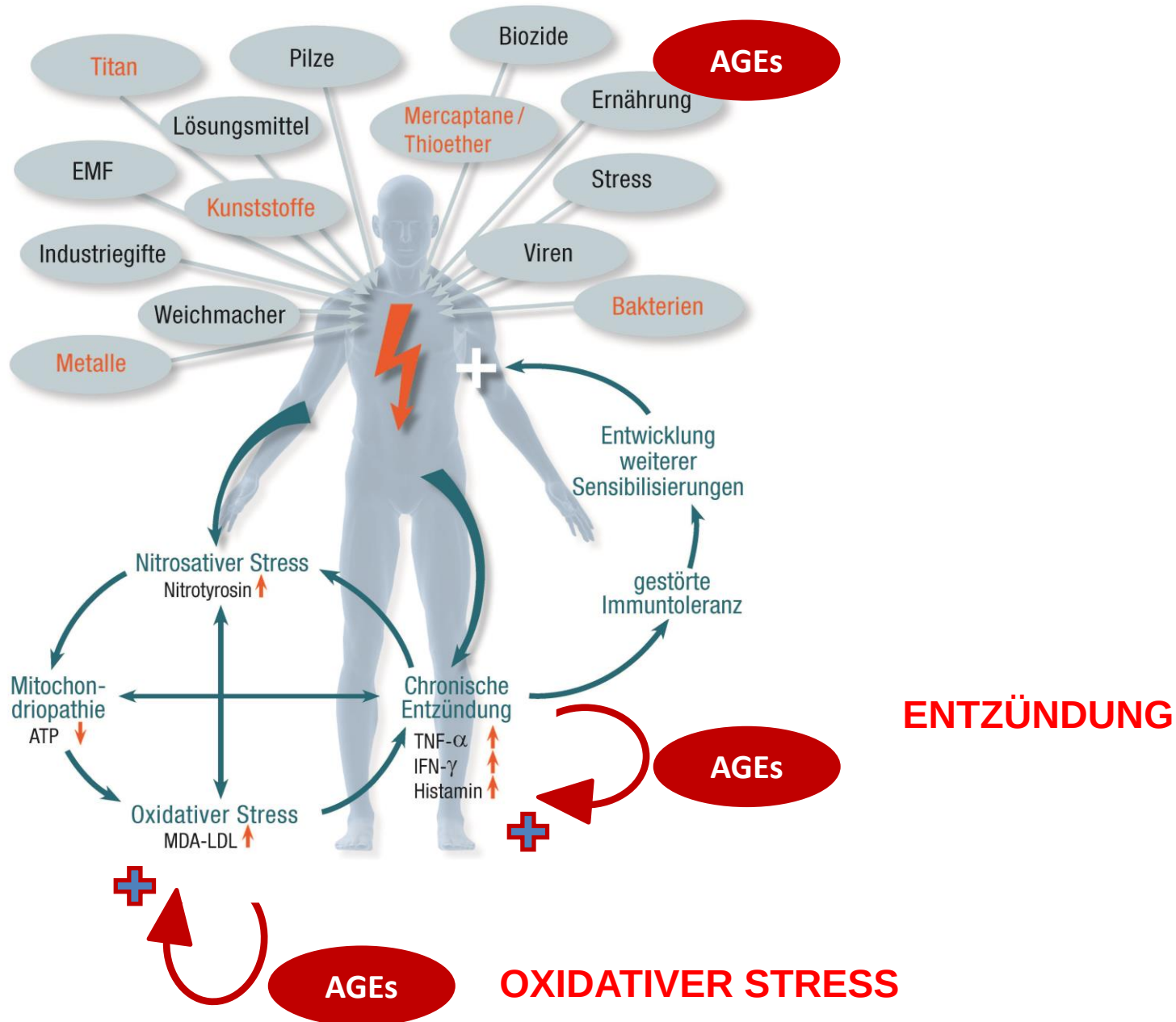
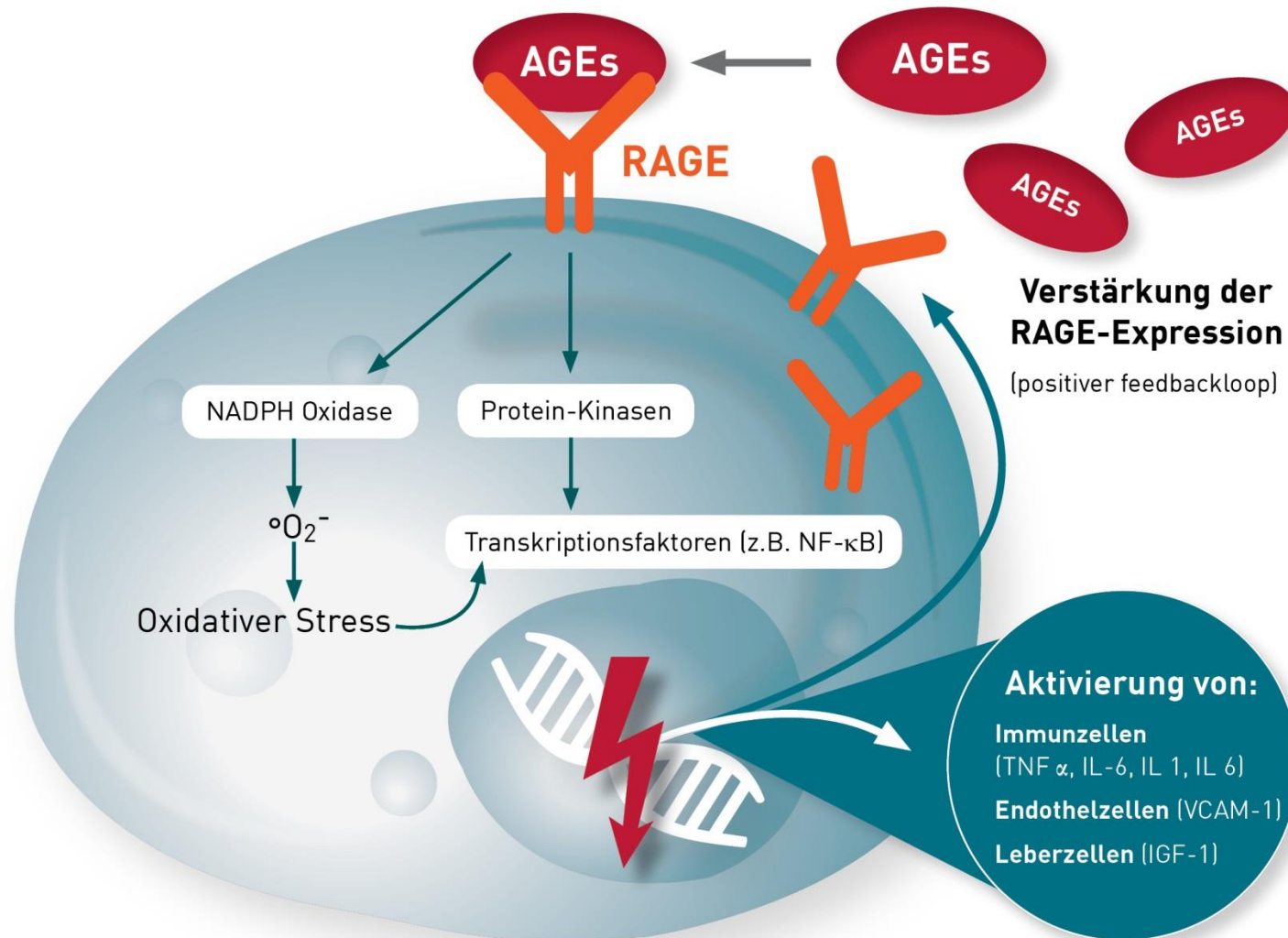


Abb. modifiziert nach M. Pall,
Lehrstuhl Biochemie Washington State University ML
Quelle: „Explaining Unexplained Illnesses“

AGEs sind auf zwei Wegen Trigger für Entzündungen



AGEs induzieren proentzündliche Mediatoren und oxidativen Stress



AGEs lassen sich im Serum bestimmen



Labor Berlin-Potsdam

Ärztlicher Befundbericht

ATP intrazellulär^{oo} (CLIA) **2.15** µM > 2.5

Vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine gestörte Mitochondrienfunktion der Leukozyten.

Nitrotyrosin i. EDTA-Plasma (ELISA) 308 nmol/l < 630

Das unauffällige Nitrotyrosin spricht gegen eine gesteigerte Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und Peroxynitrit. Es besteht kein Anhalt für nitrosativen Stress.

TNF-alpha i. S. (CLIA) **16.5** pg/ml ← Entzündung

IP-10 i. S. (PIA) 152 pg/ml < 900

Hinweis auf systemische Entzündungsreaktion (TNF-a!) ohne Beteiligung der TH1-Effektorzellen (normales IP-10).

MDA-LDL i. S. (EIA) **86.4** U/l ← Oxidativer Stress

Erhöhtes MDA-modifiziertes LDL als Hinweis auf eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.

AGE i. S. (ELISA) **71.4** µg/ml ↑ < 67

Erhöhte Advanced Glycation Endproducts (AGEs) sind Folge verstärkter endogener Bildung und/oder exogener Aufnahme. Die endogene Bildung erfolgt durch Glykierung von körpereigenen Proteinen durch Fruktose und Galaktose und in geringerem Umfang auch Glukose. Die Glykierung wird durch oxidativen Stress und chronische Entzündung gefördert. Wesentliche exogene Quellen sind Lebensmittel mit hohem

Schädigende Effekte der AGEs

- induzieren oxidativen Stress
- fördern die Inflammation

Rezeptor-unabhängig:

- lagern sich im ZNS, Muskel- und Gefäßgewebe ab und „verschlacken“ die Matrix
- stören die Funktion regulierender Enzyme

Ablagerung der AGEs im Gewebe führt zu Zellalterung, Gewebe-Inflammation und neurodegenerativen Prozessen

- Diabetes
- Kardiovaskuläre Erkrankungen
- Nierenerkrankungen
- Sarkopenie
- Morbus Alzheimer
- Parkinson
- Katarakt

AGEs und Diabetes



z.B. HbA1c

- Hyperglykämie und oxidativer Stress
⇒ verstärkte Bildung von AGEs
- AGEs nehmen Schlüsselrolle bei der Pathogenese ein
- v.a. bei mikrovaskulären Erkrankungen:
 - Retinopathie
 - Nephropathie

AGEs und Ernährung

Maillard-Reaktion in der Lebensmittelindustrie

Maillard-Reaktion

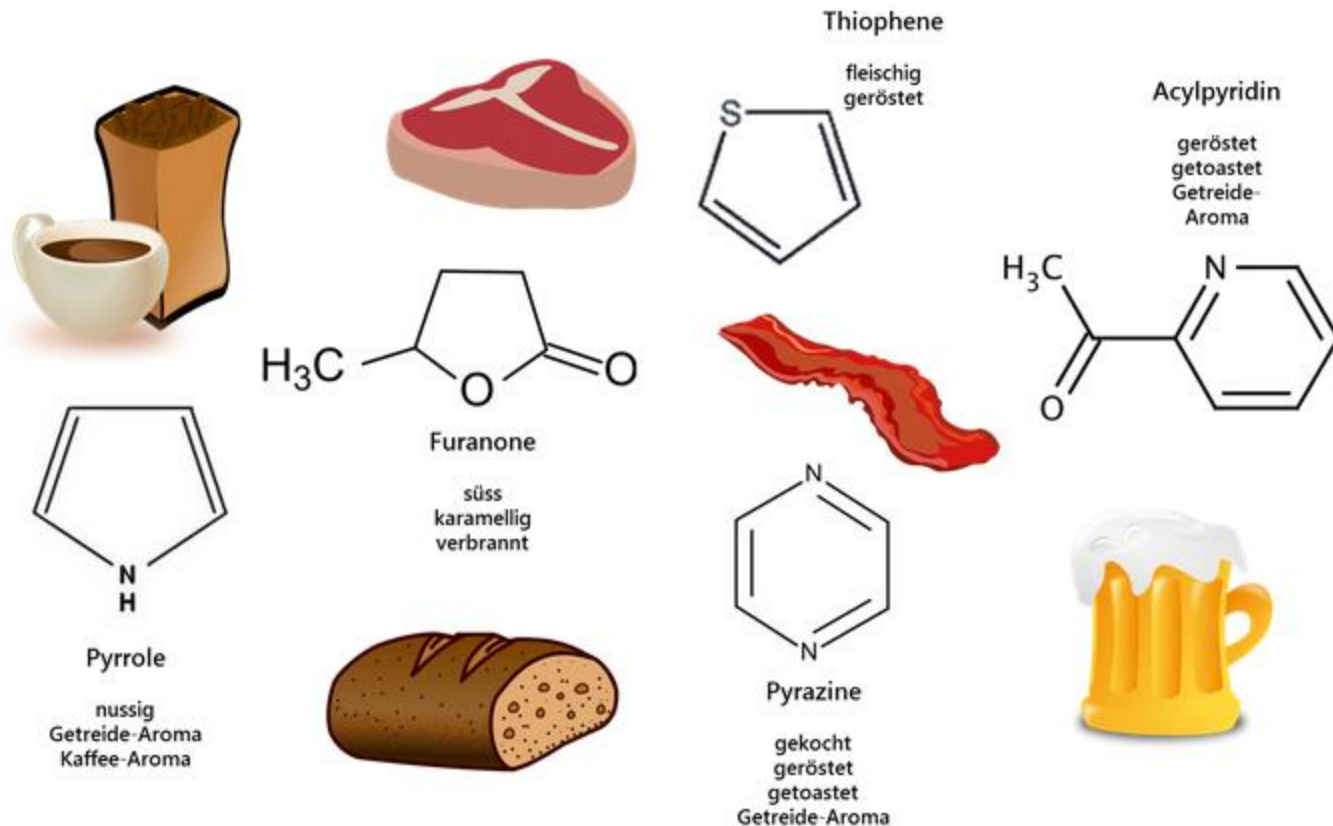


Bild: Open Science – Lebenswissenschaften im Dialog, (cc/by-nc-sa.4.0)

Einfluss der Lebensmittel bzw. Lebensmittelzubereitung

- **Tierische** Lebensmittel, die **viel Fett und Proteine** enthalten, sind reich an AGEs (z.B. Fleisch, Käse...)
- Fett hat höheren AGE-Gehalt
- mageres rohes Fleisch enthält aber auch viele AGEs
⇒ fettfreies Muskelgewebe enthält **hoch-reaktive Aminolipide** und reduzierende Zucker (z.B. **Fructose**)
- Fleisch wird in größeren Mengen verzehrt als Fett
- **Grillen, Braten, Rösten** und **Hitzetrocknen** fördern am stärksten die AGE-Bildung
- **Hitze** fördert die Neubildung von AGEs um das 10- bis 100-fache

Einfluss der Lebensmittel bzw. Lebensmittelzubereitung

- Käse mit **hohem Fettanteil** und **gereifter** Käse enthalten viele AGEs
⇒ Ursache: **Pasteurisierung** und/oder **Lagerung** über längeren Zeitraum bei Raumtemperatur
- **Fetthaltige** Aufstriche (Butter, Rahmkäse, Margarine, Mayonnaise) enthalten viele AGEs (entstehen im Rahmen der Herstellung) gefolgt von Ölen

Einfluss der Lebensmittel bzw. Lebensmittelzubereitung

- **Kohlenhydrat-haltige** Lebensmittel (Gemüse, Früchte, Vollkorn, Milch) enthalten geringere Mengen an AGEs, selbst nach dem Kochen, weil:
 - enthalten mehr **Wasser**
 - höhere Level an **Antioxidantien** und **Vitaminen**
 - Polysaccharide bestehen v.a. aus **nicht-reduzierten Zuckern**

Aber:

- Darreichungsform entscheidend
- hohe AGE-Konzentrationen z.B. bei Crackern, Chips und Keksen
- aufgenommene Menge pro Tag entscheidend!

Einfluss der Lebensmittel bzw. Lebensmittelzubereitung

- Low fat Milch hat niedrigere AGE-Konzentration als Vollmilch
⇒ auch Erhitzen erhöht AGEs nur mäßig
- Milchprodukte mit hohem Feuchtigkeitsgehalt (Joghurt, Pudding oder Eiscreme) haben eher niedrige AGE-Werte





Grillen
Frittieren
Braten



Dünsten
Garen
Kochen

Feuchtigkeit



AGE-Bildung kann reduziert werden

- niedrigere Temperaturen
 - feuchte Hitze
 - kürzere Garzeiten
 - säuerliche Zutaten (Zitrone, Essig)
- ⇒ niedriger oder saurer pH-Wert verringert AGE-Bildung

Rindfleisch gebraten mit und ohne Marinade



Vorbefund



Labor Berlin-Potsdam

Ärztlicher Befundbericht

AGE i.S. (ELISA)

101

µg/ml

< 67

Erhöhte Advanced Glycation Endproducts (AGEs) sind Folge verstärkter endogener Bildung und/oder exogener Aufnahme. Die endogene Bildung erfolgt durch Glykierung von körpereigenen Proteinen durch Fruktose und Galaktose und in geringerem Umfang auch Glukose. Die Glykierung wird durch oxidativen Stress und chronische Entzündung gefördert.

Kontrolle nach 4 Monaten



Labor Berlin-Potsdam

Ärztlicher Befundbericht

AGE i.S. (ELISA)

76.4

µg/ml

< 67

Im Vergleich zum Vorbefund vom [] Abfall der AGEs innerhalb des erhöhten Bereiches.

Zuckeraufnahme und AGE-Konzentration korrelieren nicht zwingend!

- Fructose > > Glucose
- Aufnahme von AGEs abhängig vom Proteinverdau im Gastrointestinaltrakt und Darmintegrität/-permeabilität (*leaky gut!*)
- Abbau von AGEs abhängig von der Nierenfunktion
- Raucher ja/nein
- oxidativer Stress ja/nein

Substanzen, welche die AGE-Reduktion unterstützen

Synthetische Substanzen:

- Aminoguanidin
- Benfotiamin

Table 1. Anti-AGEs Compounds ^a	
Drug	Mechanism of Anti-AGEs Activity
Aminoguanidine	Post-Amadori inhibitor by trapping dicarbonyl intermediates, NOS inhibitor
Pyridoxamine	Prevents the transformation of protein-Amadori intermediates to protein-AGE products, post-Amadori inhibitor by trapping carbonyl intermediates
Benfotiamine	Post-Amadori inhibitor by trapping dicarbonyl intermediates
ACEIs	Pre-Amadori and post-Amadori inhibitor, transition metal ion chelator
ARBs	Agonist of PPAR _γ
Statins	Stimulate RAGE shedding
Alagebrium (ALT-711)	Breaks carbon-carbon bonds between carbonyls ("AGE-breaker")
TZDs	Agonist of PPAR _γ , Reduces RAGE Expression
ALT-946 ^b	Post-Amadori inhibitor by trapping dicarbonyl intermediates, NOS inhibitor

Substanzen, welche die AGE-Reduktion unterstützen

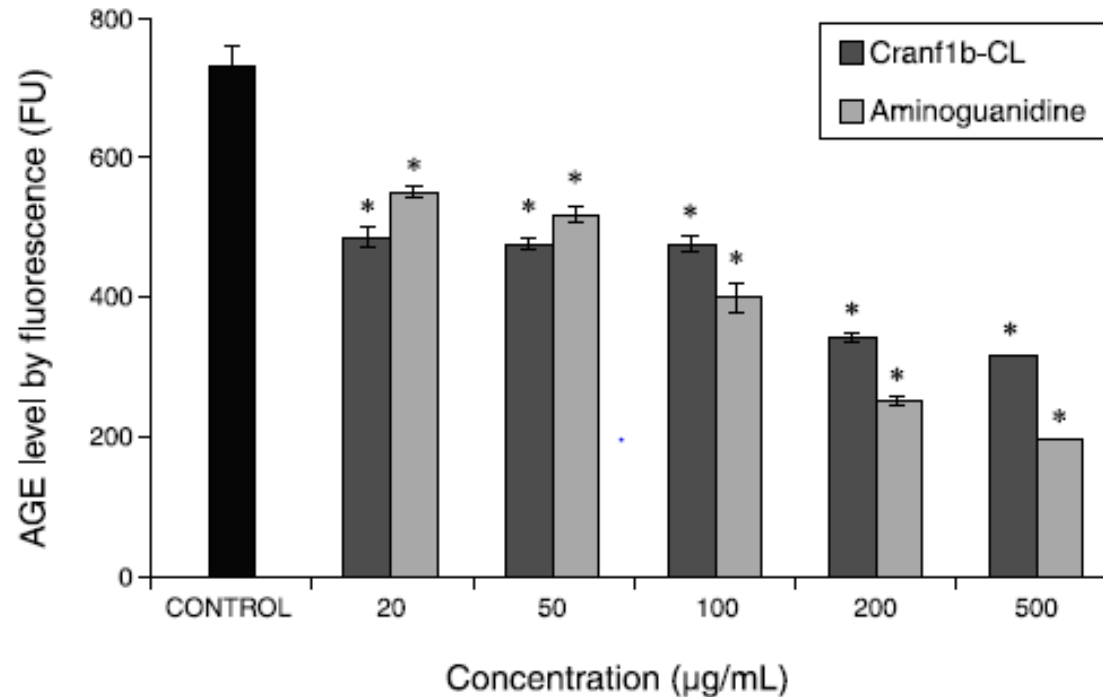
Synthetische Substanzen:

- Aminoguanidin
- Benfotiamin

Natürliche Substanzen:

- Cranberries
- Granatapfel
- Taurin
- Helmkraut

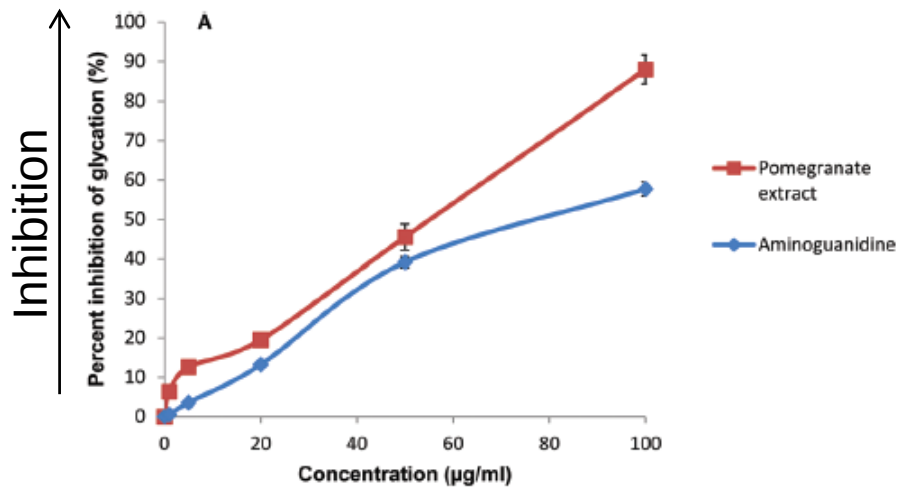
Cranberries



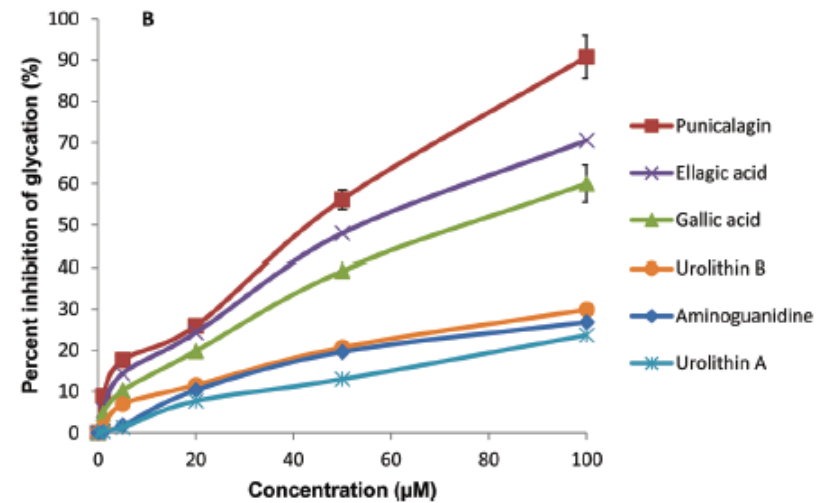
Cranf1b = Oligosaccharid-angereicherte Fraktion
(Arabinose = 25%, Galactose = 5%, Glucose = 47%, Xylose = 23%)

Granatapfel

Granatapfel-Extrakt

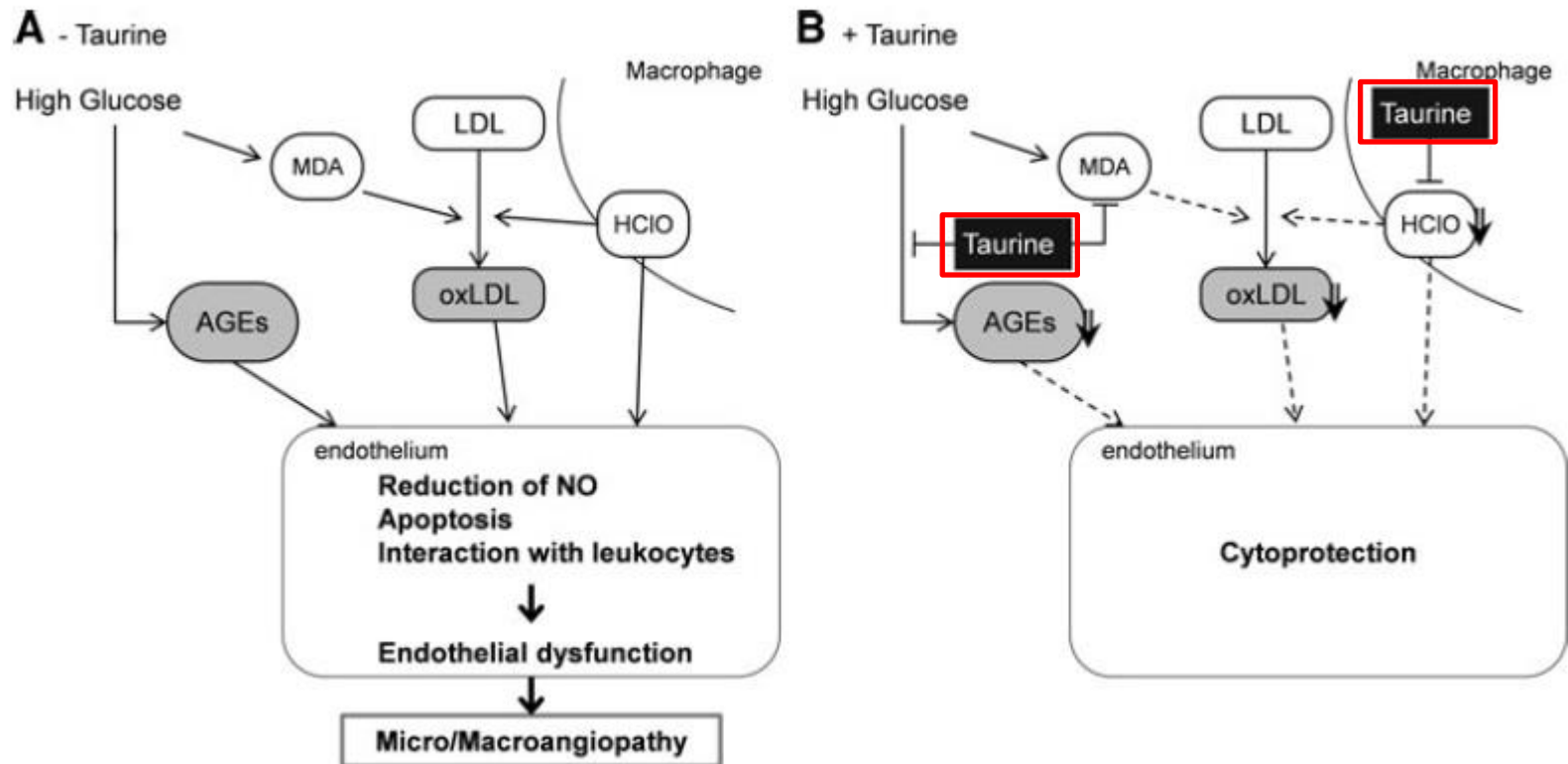


aufgereinigte Komponenten

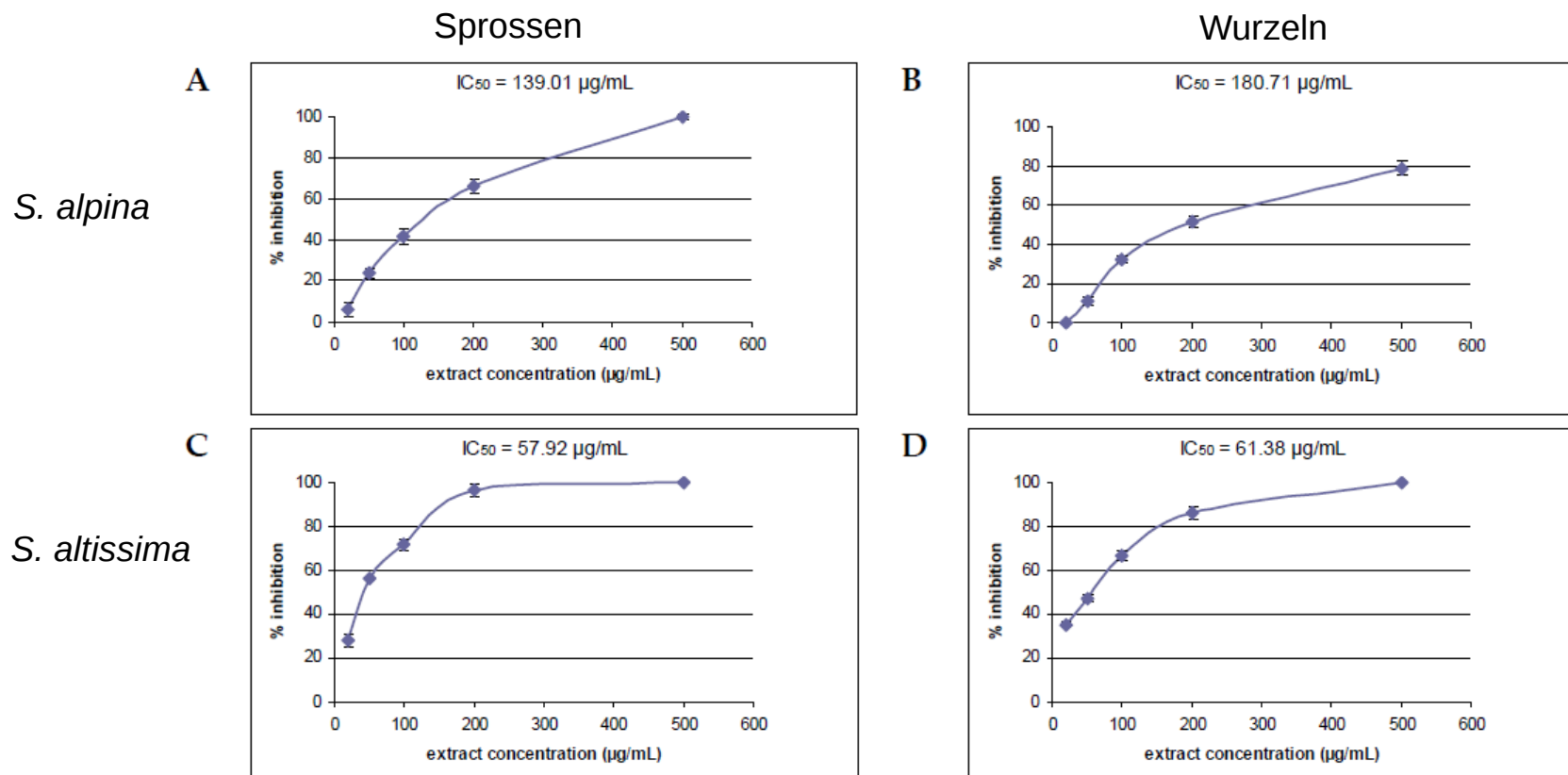


Taurine

- Abbauprodukt der Aminosäuren Cystein und Methionin
- v.a. in Meeresfrüchten enthalten



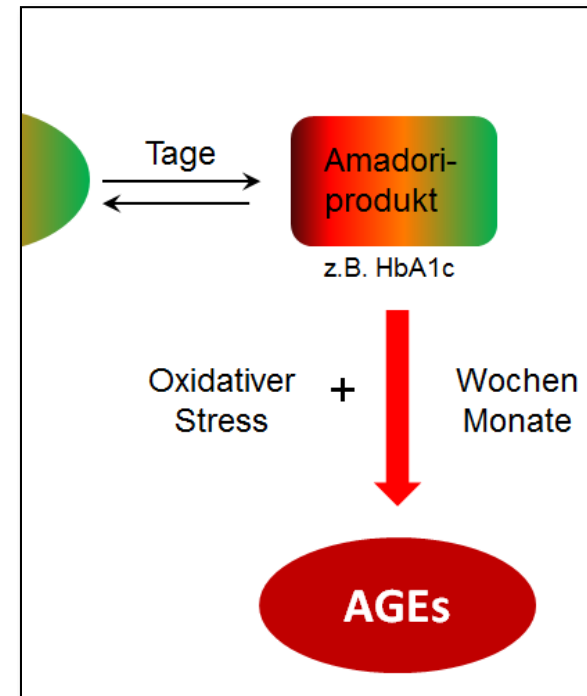
Helmkraut (*Scutellaria alpina*, *Scutellaria altissima*)



Oxidativen Stress senken

Antioxidantien (Auswahl):

- Glutathion (ACC-Substitution)
- Kupfer, Selen, Mangan, Molybdän
- Coenzym Q10
- Vitamine C und E



Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*
MDA-LDL i.S. (EIA)	86.4	U/l	< 35.0
Erhöhtes MDA-modifiziertes LDL als Hinweis auf eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.			

Laborprofil „antioxidative Kapazität“



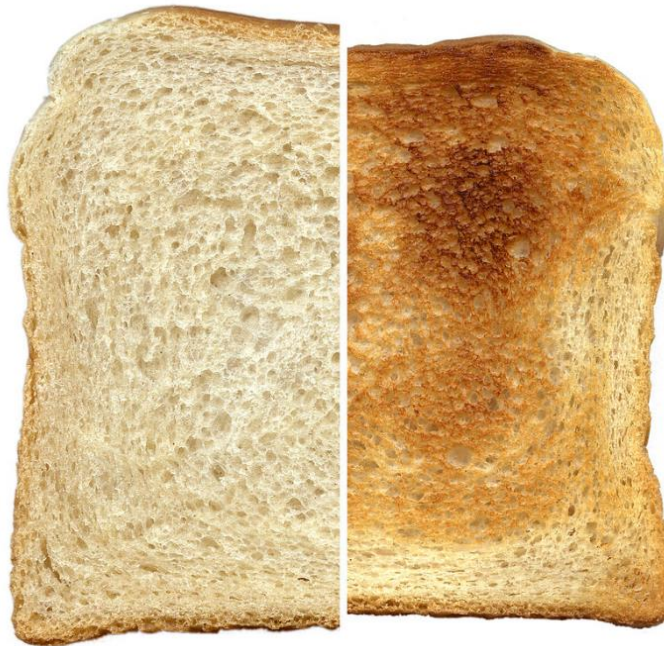
Labor Berlin-Potsdam

Ärztlicher Befundbericht

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*
Antioxidative Kapazität			
Coenzym Q10 (Ubichinon 50) i.S.	0.64	mg/l	> 1.45
Metalle i. Vollblut (E/H) (ICP-MS)			
Kupfer	0.85	mg/l	0.70 - 1.39
Selen	85.6	µg/l	85 - 147
Mangan	6.1	µg/l	8.3 - 15.0
Molybdän	<0.2	µg/l	0.3 - 1.3
Glutathion GSH-intrazellulär			
Lymphozyten CD3	167	mfi	> 355
Monozyten CD14	227	mfi	> 458
NK-Zellen CD16/56	325	mfi	> 722

Empfehlungen zur Senkung der AGEs

- Ernährungsumstellung (Art und Menge)
- Zubereitung der Lebensmittel



Zucker-/AGE-Gehalt UND Zubereitung sind entscheidend!

Empfehlungen zur Senkung der AGEs

- Ernährungsumstellung (Art und Menge)
 - Zubereitung der Lebensmittel
 - Rauchentwöhnung
 - Antioxidantien
-
- AGE-arme Diät v.a. wichtig bei Diabetikern, Patienten mit chronischer Entzündung und Patienten mit gestörter Nierenfunktion

PATIENTENINFO

Diätetischen Empfehlungen zur erfolgreichen Reduktion



in Gewebemakro-
phagen des Immunsystems,
wobei die Bildung von
Nitro-Synthese (iNOS)
oxidasen als auch
an erhöhten Blut-
druck und Nitrotyrosin
in AGEs die zellu-
läre Peroxidase-
mengen zu
wichtigen anti-

AGEs können im Körper entstehen, aber auch in fertiger Form von außen zugeführt werden. Beides trägt zu höheren AGE-Blutspiegeln bei. Die endogene Bildung wird durch ein erhöhtes Nahrungsangebot an glykrierende Fruktose, Galaktose und Glukose gefördert. Fruktose wirkt sogar stärker AGE-bildend als Glukose. Die Lebensmittel, die den Blutzucker am stärksten erhöhen, zeigen auch die stärkste AGE-Bildung. Nicht nur der Zuckergehalt, sondern auch die leichte Verfügbarkeit von Zucker und Stärke ist entscheidend. Deshalb ist Getreide, insbesondere Weizen, als starker AGE-Bildner bekannt. Unabhängig vom Angebot an Zucker wird die endogene AGE-Bildung durch oxidativen Stress und chronische Entzündungen deutlich verstärkt.

Hinter dieser Abkürzung verbirgt sich der Begriff „Advanced Glycation End-products“. Dabei handelt es sich um im Blut zirkulierende, gesundheitsschädliche Moleküle, die durch eine irreversible Reaktion von Eiweißen und Fetten mit Zuckern (Glukose, Galaktose)

Aber nicht nur der Zucker- und Fettsäuregehalt der Nahrung, sondern auch die Art der Zubereitung der Lebensmittel spielt eine entscheidende Rolle. Es ist die „Bräunungsreaktion“.



Literaturempfehlung:



ISBN: 978-3-639-84154-1