

## **Wirkung von Maillard-Produkten und Lysinoalanin auf die Bioverfügbarkeit von Eisen, Kupfer und Zink<sup>1)</sup>**

**G. Rehner und Th. Walter**

Institut für Ernährungswissenschaft der Justus-Liebig-Universität  
Gießen

*Zusammenfassung:* Es wurde die Bioverfügbarkeit von Eisen, Kupfer und Zink untersucht, wenn diese essentiellen Spurenelemente 1. mit einigen isolierten Maillard-Produkten bzw. LAL, oder 2. mit thermisch unterschiedlich belasteten Testnahrungen einmalig an Säuglingsratten verabreicht wurden. Durch die isolierten Testsubstanzen ließen sich bei allen drei Elementen Effekte auf der präresorptiven und/oder postresorptiven Ebene erzielen. Die Testnahrungen beeinflussten – auch wenn sie fünf Wochen lang verfüttert wurden – nur die Bioverfügbarkeit des Kupfers.

*Summary:* Bioavailability of iron, copper, and zinc was investigated in suckling rats. The essential trace elements were given once either with several isolated Maillard products and with LAL, respectively, or with differently heat-treated formula diets. The isolated substances revealed effects on bioavailability of all the elements tested, either on the preresorptive or on the postresorptive level. The formula diets affected only the bioavailability of copper – even when fed for several weeks.

*Schlüsselwörter:* Maillard-Produkte, LAL, Bioverfügbarkeit, Eisen, Kupfer, Zink

*Key words:* Maillard products; LAL; bioavailability; iron; copper; zinc

### **Einleitung**

Bei der thermischen Behandlung proteinhaltiger Lebensmittel entstehen durch die Maillard-Reaktion sowie durch Quervernetzungsreaktionen Produkte, die infolge ihrer chemischen Konstitution zur Bildung von Chelatkomplexen mit Metallen prädestiniert sind (2, 3). In biologischen Systemen könnten von der Komplexierung eine Reihe essentieller Spurenelemente – wie Eisen, Kupfer oder Zink – betroffen sein (1, 6). Auf die Bioverfügbarkeit der betreffenden Spurenelemente kann sich dies negativ, u. U. jedoch auch positiv auswirken.

Wir untersuchten an noch nicht entwöhnten Wistar-Ratten den Einfluß von einigen isolierten Maillard-Produkten und von Lysinoalanin in relativ hohen Dosen auf einige Aspekte der Bioverfügbarkeit von Eisen, Kupfer

<sup>1)</sup> Ausführliche Publikation der Ergebnisse im Zusammenhang mit der relevanten Literatur in Vorbereitung

und Zink. Mit gleicher Zielsetzung führten wir Kurzzeitversuche durch, bei denen wir anstelle isolierter Substanzen Testnahrungen, die unterschiedlicher thermischer Behandlung ausgesetzt worden waren, einmalig verabreichten. Ebenfalls diese Testnahrungen verfütterten wir in einem Fütterungsexperiment mit fünfwöchiger Dauer gerade entwöhnten Ratten, um eine eventuelle Kumulation der Effekte festzustellen.

### Versuche mit isolierten potentiellen Komplexbildnern

Die Testsubstanzen waren: Pyridon, Maltosin, Maltol, Isomaltol, Galaktosyl-Isomaltol – heterozyklische Verbindungen aus der Reihe früher Maillard-Produkte, die aus hitzebehandelten Modellansätzen isoliert worden waren<sup>2)</sup> – sowie Lysinoalanin (LAL) – als Vertreter der Produkte aus Quervernetzungsreaktionen.

Die Testsubstanzen wurden in einer Dosierung von 9 µmol Säuglingsratten intragastral gesondet. Sie wurden in einer Suspension gelöst, die 2,1 % Protein, 8,8 % Kohlenhydrate und 3,1 % Fett sowie eines der radioaktiv markierten Spurenelemente <sup>59</sup>Fe (2,2 µg; 74 kBq/Tier) oder <sup>67</sup>Cu (0,33 µg; 37 kBq/Tier) oder <sup>65</sup>Zn (0,78 µg; 74 kBq/Tier) enthielt. 24 Stunden nach Verabreichen von 300 µl der Sondenlösung pro Ratte wurden die Tiere getötet und die Verteilung der Isotope auf verschiedene Organe und die Exkremente γ-spektroskopisch bestimmt.

Isomaltol und Galaktosyl-Isomaltol hatten weder auf die Resorption noch auf die renale Ausscheidung der untersuchten Spurenelemente einen Einfluß. In Tabelle 1 wurden die Testsubstanzen aufgenommen, die bei mindestens einem der Elemente und einem der betrachteten Parameter einen im Vergleich zur Kontrolle ohne Testsubstanz signifikanten Effekt hervorriefen.

Die Eisen-Resorption wurde durch Pyridon und Maltosin erheblich gehemmt. Weiterhin verursachten beide Testsubstanzen eine Erhöhung der renalen Ausscheidung des Fe auf das Vier- bis Fünffache der Kontrolle.

Auf die Kupfer-Resorption hatte das Pyridon den gegenteiligen Effekt, sie wurde beträchtlich gefördert. Gleichzeitig war die renale Ausscheidung des Cu erhöht. Maltol war eine weitere Substanz, welche die Cu-Resorption, wenn auch nur geringfügig, positiv beeinflusste.

Die Zink-Resorption wurde von keiner der Testsubstanzen signifikant verbessert oder verschlechtert. Dagegen hatte das LAL eine beträchtliche Wirkung auf renaler Ebene, indem sich die Exkretion des Zn unter seiner Wirkung mehr als verdoppelte. Eine geringfügige Hemmung der renalen Exkretion des Zn verursachte dagegen das Pyridon.

### Versuche mit thermisch unterschiedlich behandelten Testnahrungen

Die verwendeten Testnahrungen waren (Tab. 2) unterschiedlicher thermischer Belastung ausgesetzt, was Auswirkungen sowohl auf die

<sup>2)</sup> Die Testsubstanzen wurden freundlicherweise von Prof. F. Ledl, Stuttgart, zur Verfügung gestellt.

Tab. 1. Resorption und renale Exkretion von  $^{59}\text{Fe}$ ,  $^{67}\text{Cu}$  und  $^{65}\text{Zn}$  bei Verabreichung isolierter Testsubstanzen (% der verabreichten Spurenelementdosis;  $\bar{X} \pm \text{SD}$ ; Versuchsdauer: 24 Stunden  $n = 12$ ).

	Kontrolle	Pyridon	Maltosin	Maltol	Lysinoalanin
$^{59}\text{Fe}$ -Resorption <sup>1</sup>	$86,4 \pm 5,6$	$34,2 \pm 11,8^{***}$	$27,8 \pm 10,9^{***}$	$88,6 \pm 2,6$	$79,8 \pm 12,0$
$^{59}\text{Fe}$ -Exkretion	$0,1 \pm 0,0$	$0,5 \pm 0,2^{***}$	$0,4 \pm 0,3^{**}$	$0,1 \pm 0,0$	$0,2 \pm 0,1$
$^{67}\text{Cu}$ -Resorption	$31,1 \pm 5,9$	$44,5 \pm 6,4^{***}$	$34,2 \pm 11,5$	$36,2 \pm 6,4^*$	$38,4 \pm 8,6$
$^{67}\text{Cu}$ -Exkretion	$0,9 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,4^{***}$	$0,9 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,3$
$^{65}\text{Zn}$ -Resorption	$78,9 \pm 15,2$	$75,7 \pm 12,1$	$66,6 \pm 14,9$	$79,6 \pm 6,9$	$75,6 \pm 12,2$
$^{65}\text{Zn}$ -Exkretion	$0,6 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,1^{**}$	$0,5 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,3^{***}$

<sup>1</sup> %-Anteil des Isotops, der nicht im Lumen und Gewebe des Gastrointestinaltraktes sowie im Kot detektierbar war.

\*  $p \leq 0,05$     \*\*  $p \leq 0,01$     \*\*\*  $p \leq 0,001$

Konzentration der Indikatorsubstanzen als auch auf den PER-Wert (bestimmt an wachsenden Ratten) hatte. Die lyophilisierten Nahrungen enthielten im Mittel 21 Gewichts-% Fett, 60 % Kohlenhydrate und 14 % Protein (Casein:Molkenprotein = 80:20). Sie wurden als 15%ige Suspensionen an Säuglingsratten intragastral gesondet (350  $\mu\text{l}$ /Tier). Weiterhin enthielten die Suspensionen jeweils eines der radioaktiv markierten Spurenelemente, wie bei den Versuchen mit den isolierten Substanzen angegeben. Das weitere experimentelle Vorgehen war mit dem dort skizzierten identisch.

Die Ergebnisse der Versuchsreihe faßt Tabelle 3 zusammen. Die Resorption und renale Exkretion von Eisen und Zink zeigte keinerlei Abhängigkeit von der thermischen Behandlung der Testnahrungen. Die Resorption des Kupfers wurde jedoch signifikant erhöht bei den Gruppen, die die UHT-behandelten und sterilisierten Produkte erhalten hatten, im Vergleich zur Gruppe mit der pasteurisierten Nahrung. Eine gleichgerichtete Tendenz war bei der renalen Exkretion des Cu feststellbar.

In einer weiteren Versuchsreihe wurden die vier Testnahrungen in einem Fütterungsversuch fünf Wochen hindurch an wachsende Ratten (Anfangsgewicht ca. 45 g) ad libitum angeboten. Die Retention der drei

Tab. 2. Konzentration an Indikatorsubstanzen der thermischen Belastung der Testnahrung (mg/kg Protein) sowie ihre PER-Werte.

Testnahrung	I	II	III	IV
thermische Behandlung	pasteurisiert	UHT	sterilisiert 1 $\times$	sterilisiert 2 $\times$
Fructoselysin	2314	5514	7400	8514
Lysinoalanin	nnw	380	640	1100
PER-Werte ( $n = 15$ )	$2,02 \pm 0,3$	$1,97 \pm 0,3$	$1,93 \pm 0,4$	$1,87 \pm 0,3$

Tab. 3. Resorption und renale Exkretion von  $^{59}\text{Fe}$ ,  $^{67}\text{Cu}$  und  $^{65}\text{Zn}$  bei Verabreichung unterschiedlich thermisch belasteter Testnahrungen (% der verabreichten Spurenelementdosis;  $\bar{x} \pm \text{SD}$ ; Versuchsdauer: 24 Stunden  $n = 12$ ).

Testnahrung	I	II	III	IV
$^{59}\text{Fe}$ -Resorption <sup>1</sup>	$85,0 \pm 0,8$	$86,7 \pm 0,8$	$83,9 \pm 1,1$	$84,4 \pm 0,5$
$^{59}\text{Fe}$ -Exkretion	$0,1 \pm 0,0$	$0,1 \pm 0,0$	$0,1 \pm 0,0$	$0,1 \pm 0,0$
$^{67}\text{Cu}$ -Resorption	$30,5 \pm 1,3$	$36,5 \pm 1,1^{**}$	$37,2 \pm 2,3^{**}$	$37,1 \pm 0,8^{***}$
$^{67}\text{Cu}$ -Exkretion	$0,9 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,1^*$	$1,3 \pm 0,2^*$	$1,2 \pm 0,1^*$
$^{65}\text{Zn}$ -Resorption	$78,2 \pm 2,0$	$80,1 \pm 2,3$	$76,4 \pm 3,6$	$76,6 \pm 3,5$
$^{65}\text{Zn}$ -Exkretion	$0,7 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$

<sup>1</sup> %-Anteil des Isotops, der nicht im Lumen und Gewebe des Gastrointestinaltraktes sowie im Kot defektiert war.

\*  $p \leq 0,05$     \*\*  $p \leq 0,01$     \*\*\*  $p \leq 0,001$

Spurenelemente in verschiedenen Organen wurde mittels AAS bestimmt. In Tabelle 4 ist die Konzentration der Elemente im Femur am Ende der Versuchsperiode aufgelistet. Die einzige Korrelation zwischen der thermischen Behandlung und der Retention im Femur zeigte sich bei Kupfer. Je stärker die thermische Belastung der Testnahrung war, um so weniger Cu wurde im Femur retiniert.

### Schlußfolgerungen

Die Versuche mit den isolierten Maillard-Produkten und dem LAL zeigten, daß zwischen Substanzen, die bei der thermischen Behandlung von Lebensmitteln entstehen, und den essentiellen Spurenelementen Fe, Cu und Zn auch In-vivo-Interaktionen, wahrscheinlich durch Komplexbildungsvorgänge, auftreten können. Das Verhalten der einzelnen Komplexbildner gegenüber verschiedenen Metallionen ist spezifisch.

Die Interaktionen können sich bereits in der präresorptiven Phase, vermutlich im Lumen des Gastrointestinaltraktes abspielen und zu einer Verschlechterung (Fe-Pyridon) oder einer Verbesserung (Cu-Pyridon) der Resorption des betreffenden Spurenelementes führen. Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, daß die Komplexbildung auch postresorptiv stattfinden kann (Zn-LAL). Können die Metallkomplexe intermediär

Tab. 4. Retention von Eisen, Kupfer und Zink im Femurknochen nach langzeitlicher Verabreichung unterschiedlich thermisch belasteter Testnahrungen ( $\bar{x} \pm \text{SD}$ ; Versuchsdauer: 5 Wochen,  $n = 15$ ).

Testnahrung	I	II	III	IV
Eisen $\mu\text{g/gTS}$	$29,9 \pm 3,5$	$26,7 \pm 3,9$	$30,9 \pm 5,1$	$27,4 \pm 3,9$
Kupfer $\text{ng/gTS}$	$766,4 \pm 66,4$	$656,7 \pm 61,4$	$600,2 \pm 36,8$	$526,4 \pm 34,9$
Zink $\mu\text{g/gTS}$	$584,7 \pm 24,6$	$594,9 \pm 23,5$	$590,3 \pm 12,2$	$566,1 \pm 13,7$

Signifikante Differenzen: Kupfer I/IV     $p \leq 0,01$

nicht gespalten werden, kommt es u.U. zu einer vermehrten renalen Ausscheidung des Metalls. Im Falle von essentiellen Spurenelementen hat dies entsprechende Konsequenzen für den Versorgungszustand. Andererseits könnte dieser Effekt im Sinne von Detoxifikation therapeutisch genutzt werden (4, 5).

Die einmalige Verabreichung unterschiedlich thermisch belasteter Testnahrungen an Rattensäuglinge hatte erwartungsgemäß weniger drastische Effekte als die relativ hochdosierten isolierten Substanzen. Ausschließlich die Resorption und renale Exkretion des Cu ließ sich – beides im Sinne einer Förderung – beeinflussen. Dies läßt eine gewisse Parallelität zur Wirkung des Pyridons im Versuch mit den isolierten Maillard-Produkten erkennen, ohne behaupten zu können, daß diese Substanz in den verwendeten thermisch belasteten Testnahrungen überhaupt auftrat und somit den Effekt hervorrief.

Die nach längerfristiger Verabreichung der Testnahrungen ermittelte Retention der Spurenelemente im Femur zeigte nur im Falle des Cu einen Effekt, den man der thermischen Behandlung der Testnahrungen zuschreiben könnte. Die Cu-Retention im Femur war um so niedriger, je höher die thermische Belastung der Testnahrung war. Mit aller Vorsicht könnte dies folgendermaßen interpretiert werden: Bei einmaliger Verabreichung der Testnahrungen war eine erhöhte Cu-Resorption zu registrieren, begleitet von einer ebenfalls erhöhten renalen Exkretion des Cu. Möglicherweise überwog als Integral über die Zeit die erhöhte renale Exkretion gegenüber der erhöhten Resorption als Folge schlechter intermediärer Verfügbarkeit des komplexierten Cu. Innerhalb einiger Wochen hätte dies zur signifikant erniedrigten Retention des Cu im Femur führen können.

#### *Abkürzungen*

AAS: Atomabsorptionsspektrophotometrie

LAL: Lysinoalanin

PER: Protein efficiency ratio

UHT: ultrahocherhitzt

n: Anzahl Tiere pro Gruppe

#### *Literatur*

1. Furniss DE, Hurrell RF, deWeck D, Finot PA (1985) In: Mills CF, Bremner I, Chesters JK (eds) The effect of lysinoalanine and  $\epsilon$ -fructosyl-lysine on kidney, liver and urine trace elements in the rat. Proceedings of the "5th Internat Symp on Trace Elements in Man and Animals". pp 544–546
2. Hayashi R (1982) Lysinoalanine as a metal chelator. An implication for toxicity. J Biol Chem 257:13896–13898
3. Kontoghiorghe GJ (1987) Orally active  $\alpha$ -ketohydroxypyridine iron chelators: Effect on iron and other metal mobilisation. Acta Haemat 78:212–216
4. Kontoghiorghe GJ, Hoffbrand AV (1986) Orally active  $\alpha$ -ketohydroxypyridine iron chelators intended for clinical use: in vivo studies in rabbits. Br J Haemat 62:607–613
5. O'Connell MJ, Ward RJ, Baum H, Peters TJ (1989) Iron release from haemosiderin and ferritin by therapeutic and physiological chelators. Biochem J 260:903–907

6. Stegink LD, Freeman JB, Meyer PD, Filler LJ, Fry LK, Denbesten L (1975)  
Excessive trace metal ion excretion due to sugar-amino acid complexes during  
total parenteral nutrition. Fed Proc 34:931

Eingegangen 4. Januar 1991

Für die Verfasser:

Prof. Dr. G. Rehner, Institut für Ernährungswissenschaft, Wilhelmstraße 20, 6300  
Gießen