
Veiligheid van aminozuursuppletie

Veiligheid van aminozuursuppletie

Gezondheidsraad: Commissie Toevoeging van aminozuren aan voedingsmiddelen

aan:

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

de Staatssecretaris van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij

Nr 1999/06, Den Haag, 11 mei 1999

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Commissie Toevoeging van aminozuren aan voedingsmiddelen. Veiligheid van aminozuursuppletie. Den Haag: Gezondheidsraad, 1999; publicatienr 1999/06.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands. Committee on amino acid supplementation. Safety of amino acid supplementation. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1999; publication no. 1999/06.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-257-4

Inhoud

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen 9

Executive summary 13

1 Inleiding 17

1.1 Achtergrond 17

1.2 Commissie en werkwijze 18

1.3 Opzet van dit advies 18

2 Fysiologie 21

2.1 Eiwitten en aminozuren 21

2.2 Aminozuurmetabolisme 22

2.3 Transport en opname 23

2.4 Stofwisselingsziekten 24

3 Motieven voor aminozuurtoevoeging 25

3.1 Aminozuren in normale voedingsmiddelen 25

3.2 Aminozuren in voedingssupplementen 26

4 Regelgeving in binnen- en buitenland 27

4.1 Nederland 27

4.2 Europa 29

4.3	Landen buiten Europa	31
<hr/>		
5	Veiligheidsbeoordeling	37
5.1	Het FASEB-rapport	37
5.2	Standpunt van de commissie	38
5.3	Restricties	41
5.4	Slotopmerkingen	41
<hr/>		
	Literatuur	43
<hr/>		
	Bijlagen	49
A	De adviesaanvraag	51
B	De commissie	53
C	Afzonderlijke aminozuren	55
D	Samenvatting van het FASEB-rapport	93
E	Referentie-eiwit	101

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

Het toevoegen van aminozuren aan voedingsmiddelen en voedingssupplementen is in Nederland verboden, behalve voor bepaalde zeer specifieke toepassingen. Vanwege de groeiende belangstelling voor supplementen met voedingsstoffen, waaronder ook aminozuren, buigt een commissie van de Gezondheidsraad zich in dit advies, uitgebracht op verzoek van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport en van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij, over de veiligheidsaspecten van het toevoegen van aminozuren aan voedingsmiddelen en -supplementen.

Aminozuren zijn bouwstenen voor eiwit, één van de bestanddelen waaruit alle levende organismen zijn opgebouwd. Verder spelen verschillende aminozuren een rol als neurotransmitter of hormoon, of als voorloper van één van beide. Sommige aminozuren kan een gezond lichaam zelf in voldoende mate maken, te weten: alanine, arginine, asparagine, asparaginezuur, cysteïne en cystine, glutamine, glutaminezuur, glycine, proline en hydroxiproline, serine en tyrosine. Andere moeten via de voeding worden ingenomen. Dit zijn de essentiële aminozuren: fenylalanine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, tryptofaan, threonine en valine. Behalve deze 22 komen in dit advies de aminozuren ornithine en citrulline ter sprake. Het zijn stofwisselingsproducten van de eerder genoemde aminozuren, die niet in eiwit worden ingebouwd. Zij ontstaan in de darm, de lever en de nieren.

Er kunnen verschillende motieven zijn voor toevoeging van aminozuren aan voedingsmiddelen en -supplementen. Cyst(e)ïne, glutaminezuur en glycine en verschillende van hun zouten zijn toegestaan als *additief* vanwege hun technologische of sensorische

eigenschappen. Een andere motief voor het toevoegen van aminozuren kan zijn de verbetering van de 'eiwitkwaliteit' van het voedsel. In sommige landen, onder meer de VS, is toevoeging van aminozuren ter verbetering van de 'eiwitkwaliteit' onder strikte voorwaarden toegestaan.

Opname van aminozuren vanuit het maagdarmkanaal en opname in organen en weefsels geschiedt via transportsystemen die verschillende groepen aminozuren met elkaar delen. Dit betekent dat aminozuren elkaars transport en opname onderling kunnen beïnvloeden. Bij de beoordeling van de veiligheid moet hiermee rekening worden gehouden. Kwantitatieve gegevens ontbreken echter.

In 1992 verscheen het rapport 'Safety of amino acids as dietary supplements' van de Amerikaanse Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB). Daarin werd geconcludeerd dat er onvoldoende gegevens beschikbaar waren om de veiligheid van aminozuren bij gebruik als voedingssupplement te beoordelen. Er waren wel enkele aanwijzingen voor nadelige gevolgen voor de gezondheid van het gebruik van sommige aminozuren, maar voor geen enkel aminozuur kon een veilige bovengrens voor inname via voedingssupplementen worden aangegeven. De commissie onderschrijft de conclusies van het FASEB-rapport.

In de meer recente literatuur vond de commissie geen informatie die aanvullende conclusies toelaat. Toch presenteert de commissie in dit advies maximaal aanvaardbare waarden voor het toevoegen van aminozuren aan voedsel (inclusief voedingssupplementen). Zij kiest voor een algemene aanpak waarin zij de hoeveelheid aminozuren die aanwezig is in de door de Voedingsraad aanbevolen hoeveelheid eiwit voor vrouwen gebruikt voor het vaststellen van bovengrenzen. Vervolgens heeft de commissie vastgesteld dat de algemene aanpak voor elk afzonderlijk aminozuur, met uitzondering van methionine, geen waarden oplevert waarbij — voor zover onderzoek is gedaan — ongewenste effecten zijn gezien.

De onderstaande tabel bevat de waarden die de commissie voorstelt als dagelijks maximum voor de hoeveelheid aminozuren die door middel van suppletie of verrijkte voedingsmiddelen kan worden ingenomen zonder dat gezondheidsschade te verwachten is.

De commissie benadrukt dat de voorgestelde maxima gelden voor de algemene bevolking. Het gebruik van extra aminozuren dient te worden ontraden aan zwangere en lacterende vrouwen, kinderen tot 13 jaar, patiënten met stofwisselingsziekten, gebruikers van bepaalde medicijnen (o.a. MAO-remmers) en mensen die een eiwitarme voeding gebruiken.

Voorgestelde maximale waarden voor extra dagelijkse aminozuurconsumptie via supplementie of verrijkte voedingsmiddelen.

aminozuur	maximum (gram per dag)
<i>essentieel</i>	
fenylalanine	2,6
histidine	1,2
isoleucine ^a	2,9
leucine ^a	5
lysine	3,7
methionine	niet toelaten
threonine	2,3
tryptofaan	0,6
valine ^a	3,1
<i>niet-essentieel</i>	
alanine	2,1
arginine	2,3
asparagine + asparaginezuur	4,4
citrulline	?
cysteïne	0,5
glutamine	5,5
glutaminezuur	5,1
glycine	2
ornithine	?
proline	4,5
serine	3,3
tyrosine	2,5

^a de commissie adviseert de vertakte-keten-aminozuren (isoleucine, leucine en valine) niet afzonderlijk, maar alleen in combinatie toe te laten, binnen de uit deze tabel blijkende verhouding

? geen maximum specificerbaar

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Committee on amino acid supplementation. Safety of amino acid supplementation. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1999; publication no. 1999/06

The addition of amino acids to food and dietary supplements is prohibited in the Netherlands, with the exception of a number of highly specific applications. In response to the increasing demand for dietary supplements containing nutrients, including amino acids, the Minister of Health, Welfare and Sport and the Minister of Agriculture, Nature Management and Fisheries requested the Health Council of the Netherlands to report on the safety aspects of adding amino acids to food and dietary supplements.

Amino acids are the building blocks of protein, one of the components of all living organisms. Some amino acids also act as neurotransmitters or hormones, or as the precursors of one of these two groups. A healthy body can produce sufficient amounts of the following amino acids: alanine, arginine, asparagine, aspartic acid, cysteine, cystine, glutamine, glutamic acid, glycine, proline and hydroxyproline, serine and tyrosine. Other amino acids have to be obtained from the food we eat. These are the essential amino acids histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, tryptophan, threonine and valine. In addition to the 22 substances cited above, this report also deals with the amino acids ornithine and citrulline. These are metabolites of the above-mentioned amino acids, and are not incorporated into proteins. They are formed in the intestines, the liver and the kidneys.

The reasons for adding amino acids to food and dietary supplements are many and various. The use of cysteine and cystine, glutamic acid and glycine, together with several of their salts as *additives*, is permitted due to their technological or sensory characteristics. Another reason for adding amino acids is to improve the 'protein quality'

of food. In some countries, including the United States, the addition of amino acids to improve 'protein quality' is permitted under strict conditions.

Transport systems, which are shared by the various groups of amino acids, mediate the absorption of amino acids from the gastro-intestinal tract and their uptake by organs and tissues. This means that amino acids can exert an influence on each other's transport and absorption. While it is essential that this factor be taken into account when assessing safety aspects, there is a lack of quantitative data in this area.

In 1992, a report entitled 'Safety of amino acids as dietary supplements' was published by the Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB). This report concluded that there was insufficient data available to evaluate the safety of amino acids as dietary supplements. There were some indications of adverse health effects associated with the use of individual amino acids, but it was not possible to identify a safe upper level of intake for any of the amino acids as dietary supplements. The Health Council endorses the conclusions of the FASEB report.

After examining recent literature on this subject, the Health Council found no information upon which to base additional conclusions. The Council has, nevertheless, elected to present maximum acceptable levels for the addition of amino acids to food (including dietary supplements). The Council has opted for a general approach, using the quantity of amino acids present in the amount of protein for women recommended by the former Nutrition Council — now part of the Health Council — as a basis for setting maximum thresholds. The Council subsequently verified that, using this general approach, none of the values obtained for the various amino acids (except methionine) are known (within the limits of published research) to produce adverse health effects.

The values recommended in this report for the maximum daily intake of amino acids via supplementation or food enrichment are listed in the table below. It is anticipated that these quantities can be consumed, in addition to the regular diet, without causing adverse health effects. They apply to the general population. The use of extra amino acids should be discouraged in pregnant or lactating women, children below the age of 13, patients suffering from metabolic disorders, those taking certain medicines (such as MAO inhibitors) and individuals on low-protein diets.

Recommended maximum quantities for extra amino acid consumption via supplementation or foodenrichment.

amino acid	maximum (grams per day)
<i>essential</i>	
histidine	1.2
isoleucine ^a	2.9
leucine	5
lysine	3.7
methionine	not permitted
phenylalanine	2.6
threonine	2.3
tryptophan	0.6
valine	3.1
<i>non-essential</i>	
alanine	2.1
arginine	2.3
asparagine + aspartic acid	4.4
citrulline	?
cysteine	0.5
glutamine	5.5
glutamic acid	5.1
glycine	2
ornithine	?
proline	4.5
serine	3.3
tyrosine	2.5

^a the Health Council recommends that the branched-chain amino acids (isoleucine, leucine and valine) not be taken separately; consumption should only be permitted in combination, using the proportions indicated in this table

? no maximum quantity can be specified

Inleiding

1.1 Achtergrond

Op 9 maart 1995 ontving de toenmalige Voedingsraad van de Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport en de Minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij een adviesaanvraag over de aanvaardbaarheid van het toevoegen van aminozuren aan voedingsmiddelen en aan voedingssupplementen (zie bijlage A). De bewindslieden wijzen op een toenemende belangstelling voor deze toevoeging. Zij vragen vooral aandacht voor de veiligheidsaspecten ervan. Op 1 januari 1996 is de Voedingsraad opgeheven. De Gezondheidsraad heeft de beantwoording van deze adviesaanvraag overgenomen.

De Voedingsraad heeft in het verleden verschillende adviezen uitgebracht over de toevoeging van essentiële voedingsstoffen aan voedingsmiddelen (VR59, VR68, VR69, VR71, VR74, VR81, VR83). De Raad koos destijds het restrictief principe: het toevoegen van essentiële voedingsstoffen aan voedingsmiddelen moest niet alleen veilig zijn vanuit het oogpunt van volksgezondheid, maar tevens een voedingskundig doel dienen, namelijk de preventie van de klassieke deficiëntieziekten. Dit uitgangspunt werd verlaten in een advies uit 1993 over het toevoegen van vitamines en mineralen aan voedingsmiddelen. In dat advies heeft de Voedingsraad het criterium: ‘voedingskundige noodzaak’ niet meer betrokken. De Raad kwam tot de conclusie dat aan het toevoegen van essentiële microvoedingsstoffen aan voedingsmiddelen binnen bepaalde randvoorwaarden geen risico’s

voor de volksgezondheid zijn verbonden. Het toevoegen van aminozuren aan voedingsmiddelen kwam niet aan de orde (VR93).

Na het verschijnen van het zojuist bedoelde advies is de Warenwet gewijzigd, waardoor het toevoegen van vitamines en mineralen aan voedingsmiddelen onder bepaalde voorwaarden mogelijk werd (Warenwetbesluit Toevoeging van microvoedingsstoffen aan levensmiddelen). Omdat over de veiligheid van aminozuren nog onduidelijkheid bestond, bleef het al bestaande verbod op het toevoegen van aminozuren aan voedingsmiddelen gehandhaafd.

De toevoeging van aminozuren aan voedingsmiddelen ter verbetering van de 'eiwitkwaliteit' van voedingsmiddelen stond centraal in verscheidene van de oudere adviezen van de Voedingsraad. Ook in die adviezen was, naast de veiligheid, 'voedingskundige noodzaak' een criterium. Zo zijn er adviezen uitgebracht over de toevoeging van lysine aan broodbloem en -meel (VR59, VR68, VR69, VR71). In Nederland was hieraan vanuit voedingskundig oogpunt geen behoefte, concludeerde de Raad destijds. De Raad verwachtte evenmin gevaar voor de volksgezondheid. Voor landen waar de eiwitvoorziening grotendeels afhankelijk is van graan en graanproducten zag de Raad wel voordelen voor de volksgezondheid in de verrijking van graaneiwit met lysine. Ook de verbetering van de eiwitkwaliteit van brood door toevoeging van sojameel vond de Raad in Nederland niet nodig (VR74).

1.2 Commissie en werkwijze

Op 24 september 1997 installeerde vice-voorzitter Hautvast van de Gezondheidsraad de commissie die tot taak kreeg het gevraagde advies op te stellen. De samenstelling van de commissie is vermeld in bijlage B. De commissie beperkt zich, overeenkomstig de teneur van de adviesaanvraag, tot de veiligheid van het toevoegen van aminozuren aan voedingsmiddelen en voedingssupplementen. Eventuele positieve (voedingskundige of farmacologische) effecten van het innemen van extra aminozuren komen niet aan de orde. De commissie richt zich op de veiligheid voor de algemene bevolking. Voedingssupplementen met aminozuren die onder medisch toezicht worden gebruikt en het toevoegen van aminozuren aan klinische voeding blijven buiten beschouwing.

1.3 Opzet van dit advies

In hoofdstuk 2 geeft de commissie achtergrondinformatie over de fysiologie en het metabolisme van eiwitten en aminozuren. In hoofdstuk 3 en 4 komen achtereenvolgens de mogelijke toepassingen en wettelijke regelingen voor het toevoegen van aminozuren aan de orde. Vervolgens bespreekt de commissie in hoofdstuk 5 de veiligheid van aminozuurtoevoeging en schetst zij haar aanpak om maximale waarden voor die toevoeging vast te

stellen. Ten slotte plaatst zij enkele kanttekeningen bij de voorgestelde bovengrenzen.

Fysiologie

2.1 Eiwitten en aminozuren

Eiwit is één van de bestanddelen waaruit alle levende organismen zijn opgebouwd. De term 'eiwit' fungeert als verzamelnaam wanneer het maken van onderscheid tussen eiwitsoorten niet belangrijk is. Eiwitten kunnen in het lichaam specifieke functies vervullen, zoals binding, transport, enzymwerking, hormoon- en receptorfuncties en antistofwerking.

Eiwitten zijn opgebouwd uit aminozuren. Er kunnen in een eiwitmolecuul 22 verschillende aminozuren vertegenwoordigd zijn. Hun (kwantitatieve) onderlinge verhoudingen kenmerken het eiwit. Het menselijk lichaam maakt zijn noodzakelijke lichaamseiwitten zelf uit aminozuren die, op hun beurt, hetzij het lichaam bereiken via het voedsel hetzij in het lichaam worden geproduceerd uit andere aminozuren. Van de 22 aminozuren kan het gezonde lichaam er 13 in voldoende hoeveelheden zelf maken. De overige negen moeten via het voedsel worden ingenomen. Dit zijn de zogeheten essentiële aminozuren: fenylalanine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, threonine, tryptofaan en valine. De andere 13 aminozuren heten *niet-essentieel*: alanine, arginine, asparagine, asparaginezuur, cysteïne, cystine, glutamine, glutaminezuur, glycine, hydroxiproline, proline, serine en tyrosine. Voor zes van de niet-essentiële aminozuren kan bij bepaalde ziektebeelden de productie in het lichaam tekortschieten. Dan is suppletie via de voeding noodzakelijk. Men noemt daarom deze aminozuren wel 'semi-essentieel' (arginine, asparagine, glutamine, glycine, proline en serine). Twee andere niet-essentiële aminozuren

hebben als bijzonderheid dat het lichaam ze uitsluitend uit één essentieel aminozuur kan maken; cysteïne uit methionine en tyrosine uit fenylalanine.

De voedingswaarde van een eiwit — ofwel de eiwitkwaliteit — is afhankelijk van het gehalte aan essentiële aminozuren, de onderlinge verhouding waarin deze aminozuren in het eiwit voorkomen en van de verteerbaarheid van het eiwit.

Aminozuren zijn, naast bouwstenen voor eiwit, belangrijke factoren bij tal van regelprocessen. Zo spelen verschillende aminozuren een rol als neurotransmitter, hormoon of als voorloper van één van beide.

Aminozuren zijn optisch actieve verbindingen: ze komen voor in de D- en de L-isomere vorm. In de natuur overheersen de L-isomeren en in het menselijk lichaam worden uitsluitend deze isomeren in eiwitten ingebouwd. D-aminozuren hebben geen voedingskundige betekenis. Ze gaan echter wel competitie aan met L-aminozuren bij de opname in cellen en organen. Bereiken zij de ‘intracellulaire aminozuurpool’ dan betekent dat een verminderde beschikbaarheid van L-aminozuren. Gebleken is dat verschillende D-aminozuren een remmend effect hebben op de groei van proefdieren (Ben84, DAn93). Dit houdt in dat het niet raadzaam is D-aminozuren op te nemen in voedingssupplementen of ze anderszins aan voedsel toe te voegen. In het voorliggende advies blijven ze daarom buiten beschouwing.

Onder de term ‘aminozuren’ wordt in dit advies verstaan: α -L-aminozuren* die normaal via de voeding als bestanddeel van eiwit worden ingenomen. Behalve op de hierboven genoemde 22 aminozuren heeft dit advies ook betrekking op de aminozuren ornithine en citrulline. Ze ontstaan bij het aminozuurmetabolisme als intermediair in de lever, de nieren en de darmen, echter zonder in lichaamseiwitten te worden ingebouwd. Ook vindt opname van deze beide stoffen via het voedsel plaats en eveneens komen ze voor in sommige aminozuursupplementen of -preparaten**.

2.2 Aminozuurmetabolisme

Tijdens de passage door het maagdarmkanaal vindt ontleding (hydrolyse) plaats van de in het voedsel aanwezige eiwitten. De ontstane brokstukken zijn ‘vrije’ enkelvoudige aminozuren of di- en tripeptiden (die bestaan uit twee respectievelijk drie aminozuren). De brokstukken worden geabsorbeerd door de epitheelcellen van het darmslijmvlies alwaar verdere hydrolyse van di- en tripeptiden tot enkelvoudige aminozuren plaatsvindt.

* Chemische verbindingen met een vrije carboxyl-groep, een vrije niet vervangen aminogroep en een restgroep met variërende structuur aan het α -koolstofatoom.

** Andere verbindingen zoals taurine en carnitine komen eveneens voor in supplementen met aminozuren. Taurine is een β -aminozuur dat niet in eiwit wordt ingebouwd; carnitine is geen aminozuur. Deze verbindingen worden in dit advies niet behandeld.

Een aanzienlijk deel van de zo beschikbaar gekomen aminozuren wordt door de epitheelcellen gebruikt voor de synthese van darmeiwitten, spijsverteringsenzymen en apolipoproteïnen die, ingebouwd in chylomicronen, in het lymfestelsel terecht komen. Het grootste deel bereikt echter via de poortader de lever en wordt daar gebruikt voor synthese van levereiwitten (structurele eiwitten en enzymen) en plasma-eiwitten (onder meer: albumine, apolipoproteïnen, fibrine, fibrinogeen en andere complement-eiwitten die een onderdeel vormen van de bloedstolling, en acute-fase-eiwitten van het immuunsysteem). Als het voedsel eiwit in overmaat bevat en bovendien voldoende energie levert, vindt in de lever ook oxidatie van aminozuren plaats. De 'koolstofskeletten' die daardoor ontstaan worden voor een deel gebruikt voor de aanmaak van vet (lipogenese).

Een deel van de aminozuren die vanuit de epitheelcellen van de darmwand de lever bereiken, passeert dit orgaan ongemoeid en gaat via de leverader naar het hart en alle organen van het lichaam. Tijdens de nachtelijke vastenperiode dienen ze daar als grondstoffen voor eiwitsynthese ter vervanging van eerder afgebroken eiwitten. De vertakteketen-aminozuren — leucine, isoleucine en valine — passeren grotendeels de lever en worden gemetaboliseerd in spieren en vetweefsel. Uit de ontstane producten, samen met glutamaat, dat permanent door de lever of de darmen wordt geproduceerd, synthetiseert het lichaam in het spierweefsel behoorlijke hoeveelheden glutamine en alanine.

In de nuchtere toestand worden de koolstofskeletten gebruikt voor de aanmaak van glucose (gluconeogenese) en ketolichamen (ketogenese), die beide dienen als brandstof.

Het lichaam van een volwassene bevat ongeveer 12 kg eiwit. De dagelijkse *turnover* van de eiwitpool bedraagt circa 250 tot 300 gram. Ongeveer een kwart van deze *turnover* heeft plaats in het spierweefsel, ongeveer de helft in de lever of de darmen en de rest in andere organen en cellen. Er is een vrije-aminozuurpool van 200 tot 250 gram. Slechts ongeveer vijf gram hiervan circuleert in het bloed; het merendeel bevindt zich in cellen.

2.3 Transport en opname

Er bestaan verschillende systemen voor het transport van aminozuren door de darmwand. Vergelijkbare transportsystemen zijn geïdentificeerd in andere weefsels en organen. Op basis van de lading van de zijketens zijn verschillende groepen aminozuren met een eigen transportsysteem te onderscheiden:

- dibasische aminozuren (ornithine, histidine, lysine, arginine)
- zure aminozuren (asparaginezuur, glutaminezuur)
- iminozuren (proline, hydroxiproline)
- neutrale aminozuren (alanine, asparagine, cysteïne, fenylalanine, glutamine, glycine, isoleucine, leucine, methionine, serine, threonine, tyrosine, tryptofaan, valine).

Di- of tri-peptiden worden geabsorbeerd door aparte dragers. Amino-zuren die een transportsysteem delen, kunnen competitie aangaan bij de opname in de darmen of in ander weefsel. Zo zijn de neutrale amino-zuren tryptofaan en tyrosine in competitie met elkaar voor transport over de bloed-hersenbarrière. Beide amino-zuren zijn voorlopers van neurotransmitters in de hersenen: de aanmaaksnelheid van neurotransmitters is mede afhankelijk van hun concentratie in de hersenen. De opname in de hersenen wordt beïnvloed door de aanwezigheid van de andere neutrale amino-zuren. Als bijvoorbeeld de verhouding tussen de concentratie tryptofaan en die van de andere neutrale amino-zuren in het plasma daalt, vermindert de opname van tryptofaan in de hersenen en daarmee de snelheid van de vorming van de neurotransmitter serotonine.

De aan- of afwezigheid in de darm van andere amino-zuren in de vorm van voedingseiwit is waarschijnlijk van belang voor de opname van vrije amino-zuren. De grootte en de snelheid van toename van de amino-zuurconcentraties in het plasma wordt in sommige publicaties gezien als indicatief voor de snelheid waarmee eiwitten, peptiden en vrije amino-zuren worden geabsorbeerd in de darm. Een snelle grote toename zou dan betekenen dat uit de betreffende eiwit- of amino-zuurbron meer amino-zuren gebruikt worden voor eiwitsynthese. Deze veronderstelling is echter onjuist. Recent onderzoek heeft laten zien dat een snellere grotere toename van de amino-zuurconcentratie in het plasma leidt tot meer oxidatie van de geabsorbeerde amino-zuren en minder inbouw in lichaamseiwit (Col94, Deu96).

2.4 Stofwisselingsziekten

Er zijn veel stofwisselingsziekten bekend waarbij enzymatische omzetting van een van de amino-zuren niet of nauwelijks plaatsvindt. Zo'n manco kan leiden tot extreem hoge concentraties van een amino-zuur in het plasma en tot omzetting in schadelijke metabolieten. Uit deze 'experimenten van de natuur' blijkt dat grote hoeveelheden amino-zuren of metabolieten daarvan in plasma ernstige gevolgen kunnen hebben.

Het bekendste voorbeeld van een dergelijke stofwisselingsziekte is fenyketonurie (PKU). Bij mensen met deze ziekte vertoont het enzym dat fenylalanine omzet in tyrosine (fenylalanine-hydroxylase) nauwelijks of geen activiteit. Bij een niet aangepaste voeding leidt dit tot extreem hoge fenylalanine-concentraties in het plasma. Fenylalanine wordt daardoor in veel grotere hoeveelheden dan normaal omgezet in de zeer toxische metabolieten fenylpyruvaat en fenyllactaat, die *mental retardation*, gedragsafwijkingen en groeistoornissen veroorzaken.

Motieven voor aminozuurtoevoeging

Er kunnen verschillende motieven zijn voor de toevoeging van aminozuren aan voedingsmiddelen of voedingssupplementen. In dit hoofdstuk bespreekt de commissie deze motieven zonder in te gaan op geldende wettelijke regelingen.

3.1 Aminozuren in normale voedingsmiddelen

Verbetering van de voedingswaarde

De voedingswaarde van een eiwit wordt bepaald door het essentiële aminozuur dat er vergelijkenderwijs het minst in voorkomt. De voedingswaarde van tarwe als eiwitbron is beperkt ten gevolge van het relatieve lysinetekort. Dit is vooral van belang als granen de belangrijkste eiwitbron zijn, zoals in bepaalde ontwikkelingslanden het geval is. In peulvruchten is methionine het limiterende aminozuur. Door het toevoegen van een limiterend aminozuur wordt de eiwitkwaliteit van een voedingsmiddel verbeterd.

Aminozuren als additief

Sommige aminozuren en zouten van aminozuren kunnen de technologische, cosmetische of anderszins zintuiglijk waarneembare kwaliteit van bepaalde voedingsmiddelen ten goede komen. Indien een aminozuur om deze reden wordt toegevoegd, gaat het om geringe hoeveelheden die geen voedingskundige betekenis hebben. Men spreekt dan van een 'additief' (zie ook 4.1).

Aminozuren in producten voor bijzondere groepen

Bepaalde groepen van de bevolking, zoals zuigelingen, operatiepatiënten of mensen met een stofwisselingsziekte, hebben een afwijkende aminozuurbehoefte. Dit kan een reden zijn om aminozuren toe te voegen aan producten die speciaal zijn bedoeld voor deze groepen.

Aminozuren als bestanddeel van ‘functionele voedingsmiddelen’

Met het toevoegen van aminozuren aan ‘functionele voedingsmiddelen’ wordt beoogd een positief effect te bewerkstelligen op bijvoorbeeld de fysieke prestatie, gemoedstoestand of het immuunsysteem van de gebruiker. Momenteel vindt veel experimenteel en klinisch onderzoek plaats naar dergelijke effecten van bepaalde aminozuren.

3.2 Aminozuren in voedingssupplementen

Voedingssupplementen zijn “waren” in de zin van de Warenwet en dus onderworpen aan dezelfde regelingen als voedingsmiddelen. Onder de term aminozuursupplement of -preparaat verstaat de commissie eet- en drinkwaren die:

- naast de normale voeding worden gebruikt
- tot hoofddoel hebben het leveren van (mengsels van) aminozuren, terwijl ook andere bestanddelen aanwezig kunnen zijn
- in de handel worden gebracht in de vorm van tabletten, capsules, poeders of dranken
- geen geneesmiddel zijn.

Dergelijke producten worden vaak aangeprezen voor lichamelijk herstel en onderhoud van de gezondheid. Zo worden bijvoorbeeld vertakte-keten-aminozuren*, tryptofaan, arginine en voorverteerde eiwitpoeders aangeprezen voor het vergroten van de spiermassa of voor het verbeteren van atletische prestaties en herstelprocessen. De grootste groep gebruikers wordt gevormd door bezoekers van sportscholen, met name body builders (Erp92), en van fitness-centra. Het ontbreekt echter vaak aan een goede bewijsvoering voor de beoogde effecten.

Verder zijn er supplementen in de handel die mineralen of sporelementen bevatten die in de vorm van zouten of chelaten gekoppeld zijn aan aminozuren. Deze koppeling zou de biologische beschikbaarheid van de mineralen verbeteren.

* isoleucine, leucine en valine

Regelgeving in binnen- en buitenland

In slechts enkele landen is het toevoegen van aminozuren aan normale voedingsmiddelen expliciet bij wet geregeld: Nederland, Verenigde Staten, Canada en België. Meer landen kennen een regelgeving voor de toevoeging van essentiële voedingsstoffen in het algemeen. In dit hoofdstuk geeft de commissie een globaal overzicht.

4.1 Nederland

In Nederland is het in principe verboden aminozuren en hun zouten aan voedingsmiddelen, waaronder ook voedingssupplementen, toe te voegen. Artikel 10 van het Warenwetbesluit Bereiding en behandeling van levensmiddelen stelt:

- 1 In eet- of drinkwaren mogen vitamines, fluor- en jodiumverbindingen, aminozuren of hun zouten niet aanwezig zijn, tenzij deze naar aard en hoeveelheid van nature aanwezig zijn in die eet- of drinkwaren.
- 2 Het eerste lid is niet van toepassing ten aanzien van
 - a. verrijkte eet- of drinkwaren als bedoeld in het Warenwetbesluit Toevoeging microvoedingsstoffen aan levensmiddelen, voor wat betreft de aanwezigheid van vitamines
 - b. eet- of drinkwaren waarvoor in enig wettelijk voorschrift anders is bepaald.

Enkele aminozuren zijn toegestaan als additief (zie 3.1). Volgens de Nederlandse wetgeving is een additief:

een hulpstof, die normaal niet als voedingsmiddel of als een karakteristiek bestanddeel ervan wordt gebruikt, onverschillig of de stof een voedingswaarde bezit of niet, en die met een *technologisch of sensorisch (of cosmetisch)* doel bij de bereiding, bewerking, behandeling, de verpakking, het vervoer of de opslag van voedingsmiddelen of aan de grondstoffen ervoor wordt toegevoegd en waarvan verwacht mag worden dat de stof of reactie- of ontledingsproducten ervan een blijvend bestanddeel van het voedingsmiddel of de grondstof ervoor gaan uitmaken.

Cysteïne (E920), cystine (E921) en de hydrochloriden, natrium- en kaliumzouten van deze aminozuren worden toegepast als meelverbeteraar. Dit gebruik is via ontheffing geregeld. Als smaakversterker en anti-schuimmiddel zijn toegestaan glycine (E640) en het natriumzout van dit aminozuur. Verder zijn glutaminezuur (E620) en de natrium-, kalium-, ammonium- en calciumzouten ervan toegestaan als smaakversterker.

Onder voorwaarden mogen aminozuren worden toegevoegd aan producten voor bijzondere voeding. Het Warenwetbesluit Producten voor bijzondere voeding noemt een aantal categorieën producten* waarvoor nadere regels (kunnen) worden gesteld via aparte Warenwetregelingen. Soms bestaat de wens om door het toevoegen van bepaalde aminozuren de voedingswaarde van speciaal voedsel te verbeteren. Als referentie wordt dan meestal het aminozuurpatroon van een biologisch hoogwaardig eiwit, bijvoorbeeld moedermelkeiwit of caseïne, gebruikt.

Sommige speciale voedingen worden uitsluitend op medisch advies of voorschrift en onder medisch toezicht gebruikt; de zogenoemde ‘dieetvoeding voor medisch gebruik’ of ‘klinische voeding’. De belangrijkste groep producten in dit verband zijn de enterale voedingen, die rechtstreeks in het maagdarmkanaal worden ingebracht.

Voor toelating van een dergelijk product dient een producent een ontheffing aan te vragen. In het algemeen worden in de ontheffing minima en maxima voor het gehalte aan aminozuren vastgelegd, gebaseerd op onderbouwde gegevens van de fabrikant. De belangrijkste verantwoording voor het gebruik van aminozuren is hier gelegen in de voedingskundige noodzaak.

Van overheidswege zijn enkele ontheffingen van het verbod op toevoeging van aminozuren verleend voor dieetproducten voor speciale groepen, zoals mensen met bepaalde stoornissen van het aminozuurmetabolisme, bijvoorbeeld PKU. Ook zijn ontheffingen verleend voor klinische voedingen die zijn bestemd voor het verbeteren van de conditie van patiënten of het bevorderen van het genezingsproces. Deze producten bevatten één of meer aminozuren in relatief grote hoeveelheden. Meestal gaat het om glutamine en arginine.

* Zuigelingenvoeding, opvolgzuigelingenvoeding, babyvoeding, producten voor gewichtsbeheersing, dieetvoeding voor medisch gebruik, natriumarme eet- en drinkwaren, glutenvrije eet- en drinkwaren, voeding die is afgestemd op grote spierinspanning, voeding voor diabetici.

Volgens de Warenwetregelingen Zuigelingenvoeding, Babyvoeding en Energiebeperkte diëten mogen aminozuren uitsluitend aan die producten worden toegevoegd om de voedingswaarde van het eiwit te verhogen en uitsluitend in de voor dat doel benodigde hoeveelheden. Voor de overige categorieën producten voor bijzondere voeding zijn nog geen aparte Warenwetregelingen vastgesteld.

4.2 Europa

De Europese Unie heeft nog geen gemeenschappelijke regelgeving voor het toevoegen van essentiële voedingsstoffen aan voedingsmiddelen en voedingssupplementen. In een aantal lidstaten is het toevoegen van essentiële voedingsstoffen aan voedingsmiddelen, al dan niet onder bepaalde voorwaarden, toegestaan. Aan deze toevoeging zijn over het algemeen etiketteringsvoorschriften verbonden. Sommige lidstaten kennen geen regeling, hetgeen betekent dat het toevoegen van essentiële voedingsstoffen is toegestaan indien dit geen risico voor de volksgezondheid oplevert. In het kader van het vrije handelsverkeer binnen de EU kan een lidstaat voedingsmiddelen en voedingssupplementen waaraan essentiële voedingsstoffen zijn toegevoegd en die zijn toegestaan in een van de andere lidstaten alleen op de eigen markt verbieden als die lidstaat kan aantonen dat er zo'n risico is. Dit geldt ook voor (essentiële) aminozuren.

Ter voorbereiding van een gemeenschappelijke regeling voor het toevoegen van essentiële voedingsstoffen aan voedingsmiddelen is op verzoek van het Wetenschappelijk Comité voor de Menselijke Voeding van de Europese Commissie in 1996 een inventarisatie gemaakt van (achtergronden van) de regelgeving in verschillende Europese landen. De resultaten van deze inventarisatie zijn, toegespitst op aminozuren, samengevat in tabel 1. Net als in Nederland zijn in andere Europese landen sommige aminozuren of zouten van aminozuren toegestaan als additief.

Tabel 1 Wettelijke voorschriften voor toevoeging van essentiële voedingsstoffen - aminozuren in het bijzonder - aan normale voedingsmiddelen in verschillende Europese landen (Bronnen: NCM95, SCO97).

land	regelgeving
België	Geen restrictie voor (semi-)essentiële aminozuren. Niet-essentiële aminozuren alleen in combinatie met een of meer essentiële aminozuren. Tryptofaan alleen als het is verkregen door hydrolyse van eiwitten; bovendien mag tryptofaan niet als enig aminozuur worden toegevoegd. De toevoeging van aminozuren moet worden genotificeerd bij de nationale overheid (Bel92).
Denemarken	Geen algemene toestemming. Toestemming kan op voorwaarden worden verleend. Ontheffing voor aminozuren is tot nu toe niet gevraagd.
Duitsland	Algemene toestemming. Bepaalde mineralen en vitamines vallen echter onder de additieven-regeling. Er worden geen aminozuren toegevoegd.
Finland	Geen algemene toestemming voor toevoegen van essentiële voedingsstoffen m.u.v. vitamine A en D. Toestemming kan op voorwaarden worden verleend. Aminozuren worden niet genoemd. Ontheffing voor aminozuren tot nu toe niet gevraagd.
Frankrijk	Geen algemene toestemming. Toestemming kan op voorwaarden worden verleend. Aminozuren worden niet genoemd. Ontheffing voor aminozuren is tot nu toe niet gevraagd.
Griekenland	Geen algemene toestemming. Toestemming kan op voorwaarden worden verleend. Ontheffing voor aminozuren is tot nu toe niet gevraagd.
Groot-Brittanië	Algemene toestemming voor zover er geen gezondheidsrisico's ontstaan. Er zijn verder geen restricties. Er worden geen aminozuren aan voedingsmiddelen toegevoegd.
Ierland	Zoals Groot-Brittanië.
Italië	Er is geen specifieke wetgeving. Voor Italië betekent dit: niet toegestaan. Er kan wel individuele toestemming worden verleend. Ontheffing voor aminozuren is tot nu toe niet gevraagd.
Luxemburg	Er is geen specifieke wetgeving. Voor Luxemburg betekent dit: algemene toestemming voor de toevoeging van essentiële voedingsstoffen, waaronder aminozuren, voor zover de toevoeging de aanbevolen hoeveelheid niet overschrijdt. Aminozuren worden niet toegevoegd.
Noorwegen	Geen algemene toestemming. Toestemming kan op bepaalde voorwaarden worden verleend. Ontheffing voor aminozuren is tot nu toe niet gevraagd.
Oostenrijk	Geen specifieke wetgeving. Voor Oostenrijk betekent dit: toegestaan zolang er geen risico's voor de volksgezondheid zijn. Aminozuren worden niet toegevoegd.
Portugal	Geen algemene toestemming. Toestemming kan op bepaalde voorwaarden worden verleend. Ontheffing voor aminozuren is tot nu toe niet gevraagd.
Spanje	Zoals Portugal.
IJsland	Geen algemene toestemming. Toestemming via een notificatieprocedure. Er worden geen aminozuren toegevoegd.
Zweden	Geen algemene toestemming. Toestemming kan op bepaalde voorwaarden worden verleend. Er wordt gewerkt met een positieve lijst waarop aminozuren niet voorkomen. Ontheffing voor aminozuren is tot nu toe niet gevraagd.
Zwitserland	Algemene toestemming. Er wordt wel gewerkt met een positieve lijst, waarop aminozuren niet voorkomen. Ontheffing voor aminozuren is tot nu toe niet gevraagd.

4.3 Landen buiten Europa

4.3.1 Australië en Nieuw-Zeeland

Er is geen algemene toestemming voor de toevoeging van essentiële voedingsstoffen aan voedingsmiddelen. Er wordt gewerkt met een positieve lijst waarop geen aminozuren voorkomen. Dit betekent dat aminozuren niet mogen worden toegevoegd aan voedingsmiddelen. Sinds begin 1998 is het toevoegen van aminozuren aan sportvoedingspreparaten (*formulated supplementary sports food*) toegestaan. De toe te voegen hoeveelheden zijn gemaximeerd per dagelijkse dosis van het preparaat (zie tabel 2). De maxima voor de essentiële aminozuren komen overeen met de helft van de behoefte aan die essentiële aminozuren zoals vastgesteld door FAO/WHO (WHO85). Voor de niet-essentiële aminozuren is het maximum 20 procent van de gebruikelijke inname via de voeding. Voor ornithine is uitgegaan van een niveau waarbij geen nadelige effecten van langdurige inname zijn waargenomen. Tien procent hiervan wordt toegestaan als maximum. Citrulline komt niet voor in de regeling.

Op het etiket moet worden vermeld: *“not suitable for children under 15 years or pregnant woman: should only be used under medical or dietetic supervision”*. Indien fenylalanine is toegevoegd, moet als waarschuwing worden vermeld: *“phenylketonurics: contains phenylalanine”*.

4.3.2 Canada

Er is een algemene toestemming voor de toevoeging van essentiële voedingsstoffen aan voedingsmiddelen. De essentiële aminozuren worden hierbij expliciet genoemd. In Canada is de toevoeging van essentiële aminozuren ter verbetering van de eiwitkwaliteit van vleesvervangers en bouillon verplicht. Op vrijwillige basis worden geen aminozuren aan voedingsmiddelen toegevoegd. Als additief zijn toegelaten cysteine als meelverbeteraar, leucine als glansmiddel in aspartaamtabletten en glycine als stabilisator bij mono- en diglyceriden (SCO97).

4.3.3 Verenigde Staten

De Verenigde Staten hebben de meest gedetailleerde regelgeving.

Tabel 2 Toegestane aminozuren met maxima, voor sportvoedingspreparaten in Australië en Nieuw-Zeeland.

	maximum in grammen per dagelijkse preparaatdosis
<i>essentieel</i>	
fenylalanine	0,49
histidine	0,42
isoleucine	0,35
leucine	0,49
lysine	0,42
methionine	0,18
threonine	0,25
tryptofaan	0,1
valine	0,35
<i>niet-essentieel</i>	
alanine	1,2
asparaginezuur	0,6
cysteïne	0,44
glutamine	1,9
glutaminezuur	1,6
glycine	1,5
ornithine	0,36
proline	1,1
serine	1,4
tyrosine	0,4
<i>overige</i>	
taurine	0,06

Toevoeging aan voedingsmiddelen ter verbetering van de voedingswaarde

Anders dan in Europa beschouwt men in de Verenigde Staten aminozuren die aan voedingsmiddelen worden toegevoegd ter verbetering van de eiwitkwaliteit, als additieven. Zij vallen in de regelgeving onder de *special dietary and nutritional additives**. Het gebruik van vrije aminozuren ter verbetering van de eiwitkwaliteit van voedingsmiddelen of voor de productie van voedingsmiddelen die voorzien in de behoefte van individuen met een verminderde verterings- en absorptiecapaciteit of die bestemd zijn voor mensen met een ernstige overgevoeligheid voor intacte eiwitten, is in de VS toegestaan.

De vorm waarin de aminozuren mogen worden toegevoegd en de zuiverheidseisen zijn vastgelegd in de wetgeving. Voor de toevoeging ter verbetering van de eiwitkwaliteit van voedingsmiddelen gelden een aantal voorwaarden:

- Het voedingsmiddel moet in oorspronkelijke vorm een belangrijke eiwitbron zijn: aminozuren mogen alleen worden toegevoegd aan een voedingsmiddel als dit bij een normaal gemiddeld gebruik door een volwassene in gebruiksklare vorm ten minste 6,5 gram eiwit (in de vorm van het van nature voorkomende intacte eiwit) levert. Dit komt overeen met 10% van de in de VS aanbevolen hoeveelheid voor volwassen mannen.
- De toevoeging moet leiden tot een substantiële verbetering van de biologische waarde van het eiwit in het voedingsmiddel: in het gebruiksklare product moet de *PER* (*protein efficiency ratio*) overeenkomen met die van caseïne; er mogen niet meer aminozuren worden toegevoegd dan wat nodig is om dit doel te bereiken.
- De toegevoegde hoeveelheid aminozuren tezamen met de hoeveelheid die in vrije vorm of in de vorm van eiwit van nature aanwezig is, mag in het gebruiksklare product de in tabel 3 aangegeven waarden niet overschrijden. Deze maxima gelden niet voor het toevoegen van aminozuren aan voedingen die zijn bedoeld voor gebruik onder medisch toezicht.

Bij het opstellen van de voorwaarden golden vooral voedingskundige en geen veiligheids-overwegingen als uitgangspunt. Het toevoegen van aminozuren aan voedingsmiddelen voor 'functionele' doeleinden is in de VS niet toegestaan.

Toevoeging aan voedingsmiddelen als additief zonder voedingskundige betekenis

Aminozuren en verschillende van hun zouten mogen worden toegevoegd aan voedingsmiddelen overeenkomstig de voorschriften in de Code of Federal Registration (CFR). De

* Code of Federal Regulations, Food and Drugs 21 part 170-199 (1 april 1995).

Tabel 3 Maxima voor toevoeging van aminozuren in de VS ter verbetering van de eiwitkwaliteit^a.

	maximaal percentage van totaal eiwit (uitgedrukt als vrij aminozuur in gew%)
<i>essentieel</i>	
fenylalanine	5,8
histidine	2,4
isoleucine	6,6
leucine	8,8
lysine	6,4
methionine	3,1
threonine	5,0
tryptofaan	1,6
valine	7,4
<i>niet-essentieel</i>	
alanine	6,1
arginine	6,6
asparaginezuur + asparagine	7,0
cystine + cysteïne	2,3
glutaminezuur + glutamine	12,4
glycine	3,5
proline	4,2
serine	8,4
tyrosine	4,3

^a alle waarden in de tabel gelden voor de L-aminozuren, met uitzondering van methionine; het genoemde maximum voor methionine geldt voor de L- en DL-vorm

Food and Drug Administration (FDA) beschouwt de volgende (zouten van) aminozuren als GRAS (generally recognised as safe) en heeft de toepassingen ervan goedgekeurd:

- mononatriumglutamaat en glutaminezuur alleen als smaakversterker
- glutaminezuur en glutaminezuur-hydrochloride alleen als zoutvervanger
- mono-ammonium-glutamaat
- mono-kalium-glutamaat
- cysteïne en cysteïne-monohydrochloride alleen als meelverbeteraar

Andere in de VS toegelaten toepassingen van aminozuren of aminozuurverbindingen als additief zijn onder andere:

- zink-methionine-sulfaat
- een racemisch mengsel van D- en L-alanine ter verbetering van de geur van zoetstoffen in ingemaakte producten
- glycine, alleen voor het maskeren van de bittere smaak van sacharine in dranken.

Voedingssupplementen

In 1994 werd in de VS de 'Dietary Supplement Health and Education Act' (DSHEA) van kracht. Deze wet is een aanvulling op de Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FFDCA) en omvat onder meer de wetgeving voor voedingssupplementen. Een voedingssupplement is volgens deze wet:

een product (anders dan tabak) dat is bedoeld om de voeding aan te vullen en een of meer van de volgende voedselingredienten bevat: vitamine, mineraal, *aminozuur*, kruid of andere botanische stof, een nutriënt om de voeding aan te vullen, of een concentraat, metabool, bestanddeel, extract of combinatie van deze ingrediënten.

Deze omschrijving houdt in dat voedingssupplementen een brede scala aan voedingsstoffen en niet-voedingsstoffen met al dan niet vermeende farmacologische werking kunnen bevatten. Ten aanzien van aminozuren in voedingssupplementen kent de regelgeving geen beperkingen. De FDA kan volgens de DSHEA alleen een voedingssupplement van de markt weren als zij de schadelijkheid ervan bij normaal gebruik aannemelijk heeft gemaakt (Kra94, Por95).

Veiligheidsbeoordeling

5.1 Het FASEB-rapport

In de adviesaanvraag is de commissie in overweging gegeven het rapport ‘Safety of amino acids used as dietary supplements’ van de Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB) als startpunt te nemen voor dit advies. Dat rapport is in opdracht van het Center for Food Safety and Applied Nutrition van de US Food and Drug Administration (FDA) opgesteld door het Life Sciences Research Office van de FASEB (FAS92). De samenvatting ervan is als bijlage D aan dit advies toegevoegd.

De aanleiding voor de beoordeling van de veiligheid van aminozuren als voedings-supplementen in de Verenigde Staten vormde het optreden van het eosinofilie-myalgia syndroom (EMS), dat in verband werd gebracht met het gebruik van tryptofaanpreparaten. Er waren in de VS eind jaren tachtig tientallen sterfgevallen en meer dan 1500 gevallen van ziekte. EMS is een systemische bindweefselziekte die wordt gekarakteriseerd door een toename van het aantal witte bloedcellen van een bepaald type (eosinofilie), ernstige spierpijn (myalgia), huidafwijkingen en neuromusculaire verschijnselen. Tryptofaanpreparaten werden veelvuldig gebruikt bij de behandeling van mensen met het premenstrueel syndroom, depressiviteit of slapeloosheid. In 1989 verbood de FDA de verkoop van deze preparaten.

In 1990 stelde de FDA de ‘Task force on dietary supplements’ in met als taak de bestaande regelgeving voor voedingssupplementen in het algemeen te evalueren en voorstellen voor wijzigingen te doen. Tegelijkertijd verzocht de FDA de FASEB een rapport op te stellen over de veiligheid van aminozuren als voedingssupplement. De evaluatie

door het deskundigenpanel van de FASEB bestond uit twee delen. Allereerst zijn de aard en de hoeveelheden geïnventariseerd van de preparaten met aminozuren en verwante producten die in de VS op de markt zijn. Vervolgens is de veiligheid van afzonderlijke aminozuren en van preparaten met vrije aminozuren beoordeeld op basis van hetgeen in de wetenschappelijke literatuur bekend was. Het panel maakte hiertoe een uitgebreide literatuurstudie, die gericht was op goed uitgevoerde, lang durende onderzoeken waarin aminozuren oraal aan mensen werden toegediend. De meeste onderzoeken bleken echter niet te zijn gericht op de veiligheid maar op de werkzaamheid bij de behandeling van mensen met ziekten of afwijkingen. De beschikbare onderzoeksresultaten leveren daarom weinig informatie over de gezondheidkundige risico's van aminozuren in voedingssupplementen.

Het panel concludeerde dat er onvoldoende gegevens beschikbaar waren voor een beoordeling van de veiligheid van aminozuren bij gebruik als voedingssupplement. Voor sommige aminozuren waren er wel enkele aanwijzingen dat dit gebruik ongewenste gezondheidkundige gevolgen kan hebben. Het panel kon voor geen enkel aminozuur een veilige bovengrens voor inname via voedingssupplementen aangeven.

5.2 Standpunt van de commissie

Door de commissie verricht literatuuronderzoek in de gegevensbestanden Medline en Toxline naar ongewenste effecten van aminozuren, gerapporteerd na het verschijnen van het FASEB-rapport, leverde geen relevante nieuwe gegevens op. Evenals in de periode vóór 1992 was het sedert dat jaar uitgevoerde onderzoek voornamelijk gericht op beoogde farmacologische effecten en niet op mogelijk schadelijke gevolgen. De commissie onderschrijft dan ook de algemene conclusie van het deskundigenpanel van de FASEB: door het ontbreken van gegevens uit systematisch toxicologisch onderzoek en vooral onderzoek naar de effecten van langdurige blootstelling is het niet mogelijk veilige grenzen voor de inname van (mengsels van) aminozuren via voedingssupplementen vast te stellen. Dit geldt ook voor (mengsels van) aminozuren die, vanwege farmacologische effecten, worden toegevoegd aan voedingsmiddelen. Indien men uitgaat van het voorzorgsprincipe, moet het toevoegen van (mengsels van) aminozuren aan voedingssupplementen en voedingsmiddelen dan ook worden ontraden. De commissie meent echter dat hier enige nuancering op haar plaats is.

Allereerst wijst de commissie erop dat in twee lidstaten van de Europese Unie, België en Groot-Brittannië, het toevoegen van aminozuren aan voedingsmiddelen en voedingssupplementen — onder voorwaarden — wettelijk is toegestaan. In de andere lidstaten van de EU — met uitzondering van Nederland — is in de wetgeving geen regeling specifiek gericht op het toevoegen van aminozuren opgenomen. Het handhaven van een absoluut ver-

bod op het toevoegen van aminozuren in Nederland betekent daarom een belemmering van het vrije verkeer van goederen en diensten binnen de EU. Een dergelijk verbod is vanuit volksgezondheidsoogpunt waarschijnlijk moeilijk verdedigbaar omdat er, met uitzondering van tryptofaan, voor zover bekend geen gezondheidsproblemen zijn gerapporteerd met betrekking tot het gebruik van de voedingssupplementen met aminozuren die in de VS en sommige lidstaten van de EU op de markt zijn.

Daarnaast merkt de commissie op dat ook voor andere essentiële voedingsstoffen vaak gegevens uit systematisch toxicologisch onderzoek ontbreken, die voor een adequate risico-analyse onmisbaar zijn. In de praktijk wordt er in die gevallen bij het vaststellen van veilige bovengrenzen voor inname van extra essentiële voedingsstoffen via supplementen of verrijkte voedingsmiddelen vaak van uitgegaan dat een extra hoeveelheid van 1 à 2 keer de aanbevolen hoeveelheid voor de meeste voedingsstoffen* over het algemeen niet zal leiden tot gezondheidsproblemen (Ric97). De commissie meent dat een dergelijke benadering ook voor aminozuren acceptabel is.

Voor de inname van essentiële aminozuren zijn aanbevelingen opgesteld door FAO/WHO (WHO85). Deze niveaus staan de laatste jaren echter sterk ter discussie. Resultaten van recent onderzoek suggereren dat ze te laag zijn (You89). De commissie gaat daarom niet uit van deze aanbevelingen, maar kiest voor de hoeveelheden aminozuren die aanwezig zijn in de door de Voedingsraad aanbevolen hoeveelheid eiwit. Voor mannen van een gemiddeld gewicht (75 kg) is de aanbevolen hoeveelheid eiwit 64 gram, voor vrouwen (gemiddeld 65 kg) 52 gram (VR92). De commissie neemt de hoeveelheid aminozuren die aanwezig is in éénmaal de aanbevolen hoeveelheid eiwit voor vrouwen, als aanvaardbare extra hoeveelheid in de Nederlandse voeding (inclusief voedingssupplementen).

De door de Voedingsraad aanbevolen hoeveelheid geldt voor het eiwit in de gemiddeld gebruikelijke voeding in Nederland. Dit eiwit is voor ongeveer een derde van plantaardige en voor twee derde van dierlijke oorsprong (VCP98). Om de aminozuursamenstelling van het eiwit in de Nederlandse voeding te kunnen schatten, heeft de commissie gekozen voor de aminozuursamenstelling van caseïne als referentie voor dierlijk eiwit en voor de aminozuursamenstelling van soja als referentie voor plantaardig eiwit. In bijlage E is de op deze wijze geschatte aminozuursamenstelling van het eiwit in de Nederlandse voeding weergegeven (tabel E.1).

De commissie heeft de zo verkregen aminozuurspecifieke niveaus in bijlage C elk afzonderlijk getoetst aan de in de literatuur beschikbare informatie over eventuele ongewenste effecten en ze — voor zover dergelijke informatie ontbreekt — vergeleken met gegevens over de hoeveelheid van het aminozuur in kwestie die in het lichaam vanuit de weefsels en organen aan het bloed wordt afgegeven (flux). Bleek uit deze toetsing of ver-

* Een uitzondering vormen de voedingsstoffen waarbij de marge tussen het niveau van de aanbeveling en het niveau waarbij ongewenste effecten zijn gevonden, relatief klein is.

gelijking dat de marge tussen het niveau waarbij ongewenste effecten zijn gevonden en de voorgestelde bovengrens naar het oordeel van de commissie gering was, dan heeft zij de bovengrens aangepast. Dit bleek wenselijk te zijn in het geval van methionine. De einduitkomsten van de in deze paragraaf beschreven benadering zijn vermeld in tabel 4.

Tabel 4 Toelaatbare^a extra inname van aminozuren (gram per dag).

aminozuur	grenswaarde
<i>essentieel</i>	
fenylalanine	2,6
isoleucine ^b	2,9
leucine ^a	5
lysine	3,7
histidine	1,2
methionine	niet toelaten
threonine	2,3
tryptofaan	0,6
valine ^a	3,1
<i>niet-essentieel</i>	
alanine	2,1
arginine	2,3
asparagine + asparaginezuur	4,4
citrulline	geen waarde
cysteïne	0,5
glutamine	5,5
glutaminezuur	5,1
glycine	2
ornithine	geen waarde
proline	4,5
serine	3,3
tyrosine	2,5

^a geldt niet voor zwangere en lacterende vrouwen, kinderen t/m 12 jaar, mensen met stofwisselingsziekten, medicijngebruikers en mensen waarvan de voedingstoestand te wensen overlaat of die een eiwitarme voeding gebruiken (zie 5.3)

^b de commissie adviseert de vertakte-keten-aminozuren (isoleucine, leucine en valine) niet afzonderlijk, maar alleen in combinatie toe te laten, binnen de uit deze tabel blijkende verhouding

5.3 Restricties

Ornithine en citrulline, aminozuren die ook in voedingssupplementen zijn aangetroffen, komen niet voor in de referentie-eiwitten die door de commissie zijn gekozen. Daarom kan de commissie voor deze beide aminozuren geen aanvaardbare niveaus voor extra inname aangeven.

Gebleken is dat de behoefte aan (semi-)essentiële aminozuren van zwangere vrouwen en van kinderen in verschillende leeftijdsfasen duidelijk afwijkt van de gemiddelde behoefte van volwassenen (Ben97, WHO85). Deze verschillen — die nog volop in onderzoek zijn — nopen tot voorzichtigheid met betrekking tot gevoelige groepen zoals zwangere vrouwen en kinderen. Van extra risico kan ook sprake zijn bij mensen met een stofwisselingsziekte (zie ook 2.4) en gebruikers van sommige geneesmiddelen. Grote hoeveelheden van afzonderlijke aminozuren bleken in proefdieren die een laag-eiwitvoeding kregen een onderdrukking van de groei en voedselinname te veroorzaken (FAS92). Dit kan erop duiden dat mensen waarvan de voedingstoestand te wensen overlaat of die een voeding met een laag eiwitgehalte gebruiken, een extra risico lopen bij aminozuurtoevoeging.

De commissie benadrukt daarom dat de voorgestelde maxima gelden voor de algemene bevolking. Omdat de eiwitbehoefte van kinderen onder de 13 jaar sterk afwijkt van die van volwassenen dient uit voorzorg ten aanzien van de veiligheid het gebruik van voedingssupplementen met aminozuren en met aminozuren verrijkte voedingsmiddelen ontraden te worden voor kinderen tot en met 12 jaar. Dit geldt ook voor zwangere en lacterende vrouwen, mensen met bepaalde stofwisselingsziekten (aangeboren afwijkingen in het aminozuurmetabolisme), gebruikers van bepaalde medicijnen (MAO-remmers) en mensen waarvan de voedingstoestand te wensen overlaat of die een eiwitarme voeding gebruiken.

5.4 Slotopmerkingen

De commissie wijst erop dat de aangegeven aanvaardbare niveaus betrekking hebben op een dagelijkse extra hoeveelheid aminozuren die door middel van suppletie of verrijkte voedingsmiddelen wordt ingenomen. Indien uit onderzoek blijkt dat van hogere niveaus geen gezondheidsschade is te verwachten, zal een nieuwe afweging mogelijk kunnen leiden tot bijstelling. Voor het systematisch testen van de veiligheid van de extra inname van aminozuren verwijst de commissie naar de onderzoeksstrategie die in het FASEB-rapport is voorgesteld.

De nu voorgestelde maxima gelden voor de zuivere L-aminozuren. Het gebruik van D-isomeren wordt — zoals al in 2.1 is opgemerkt — ontraden.

Den Haag, 11 mei 1999,
voor de commissie

ir C Hoeksema,
secretaris

prof. dr ir WHM Saris,
voorzitter

Literatuur

-
- And90 Andersson A, Brattstrom L, Israelsson B, e.a. The effect of excess daily methionine intake on plasma homocysteine after a methionine loading test. *Clin Chim Acta* 1990; 15: 192: 69-76.
- And92 Andersson A, Brattstrom L, Israelsson B, e.a. Plasma homocysteine before and after methionine loading with regard to age, gender, and menopausal status. *Euro J Clin Invest* 1992; 22: 79-87.
- Bai94 Bai Y, Cook ME. Histological study of Tibial dyschondroplasia-like lesion from light-type chicks fed cysteine-supplemented diets. *Diseases* 1994; 38: 557-62.
- Bel92 Belgisch Staatsblad. Koninklijk besluit betreffende het in de handel brengen van nutriënten en van voedingsmiddelen waaraan nutriënten werden toegevoegd, 3 maart 1992; Brussel: 15-04-1992. *Belgisch Staatsblad* 1992; 92(1186): 8467-73.
- Ben84 Benevenga NJ, Steele RD. Adverse effects of excessive consumption of amino acids. *Ann.Rev.Nutr.* 1984; 4:157-81
- Bla96 Blandini F, Greenamyre T, Nappi G. The role of glutamate in the pathophysiology of Parkinson's disease. *Funct Neurol* 1996; 11(1): 3-15.
- Bra84 Brattstrom LE, Hardebo JE, Hultberg BL. Moderate Homocysteinemia - A possible risk factor for arteriosclerotic cerebrovascular disease. *Stroke* 1984; 15(6): 1012-6.
- Bre93 Brennehan DE, Page SW, Schultzberg M, e.a. A decomposition product of a contaminant implicated in L-tryptophan eosinophilia myalgia syndrome affects spinal cord neuronal cell death and survival through stereospecific, Maturation and partly interleukin-1-dependent mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 266(2): 1029-35.
- Bro95 Brorson JR, Marcuccili CJ, Miller RJ. Delayed antagonism of calpain reduces excitotoxicity in cultured neurons. *Stroke* 1995; 26(7): 1259-66.
- Bro93 Brouns F. Nutritional needs of athletes. Chichester: John Wiley & Sons, 1993.
-

- Buc96 Buchman AL. Glutamine: Is it a conditionally required nutrient for the human gastrointestinal system? Division of Gastroenterology, Houston, Texas. *J Am Coll Nutr* 1996; 15(3): 199-205.
- Cas96 Castillo L, Beaumier L, Ajami AM, e.a. Whole body nitric oxide synthesis in healthy men determined from (15N) arginine-to-(15N) citrulline labeling. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 11460-5.
- Cle95 Cleare AJ, Bond AJ. The effect of tryptophan depletion and enhancement on subjective and behavioural aggression in normal male subjects; original investigation. *Psychopharmacology* 1995; 118: 72-81.
- Col94 Collin-Vidal C, Cayol M, Obled C, e.a. Leucine kinetics are different during feeding with whole protein or oligopeptides. *Am J Physiol* 1994; 267: E907-14.
- Coo92 Cooke JP, Singer AH, Tsao P, Zera P, Rowan BA, Billingham ME. Antiatherogenic effect of L-arginine in the hypercholesterolemic rabbit. *J Clin Invest.* 1992; 90: 1168-72.
- Cyn95 Cynober LA. Amino Acid metabolism and therapy in Health and nutritional disease. Plaats uitgave onbekend: CRC Press Inc, 1995: 1-459.
- DAn93 D'Aniello A, D'Onofrio G, Pischetola M, e.a. Biological role of D-amino acid oxidase and D-aspartate oxidase. Effects of D-amino acids. *J Biol Chem* 1993; 268: 26941-9.
- Deu96 Deutz NEP, Welters CFM, Soeters PB. Intra-gastric bolus feeding of meals containing elementary, partially hydrolysed or intact protein causes comparable changes in interorgan metabolism in a pig model. *Clin Nutr* 1996; 15: 119-28.
- Eri83 Eriksson LS, Hagenfeldt L, Felig P, e.a. Leucine uptake by splanchnic and leg tissues in man: relative independence of insulin levels. *Clin Sci* 1983; 65: 491-8.
- Erp92 van Erp-Baart MA. Food habits in athletes. (Proefschrift). Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1992.
- Fag95 Fagni L, Lafon-Cazal M, Lerner-Natoli M, e.a. Role du monoxide d'azote et des ions superoxydes dans la neurotoxicite au glutamate: Role of nitric oxide and free-radicals in the glutamatemediated neurotoxicity. *J Pharm Belg* 1995; 50(2-3): 204-12.
- Fal94 Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, e.a. High prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with Juvenile Venous Thrombosis. *Arteriosclerosis Thrombosis* 1994; 14(7): 1080-3.
- FAS92 Federation of American Societies for Experimental Biology. Anderson Sa, Raiten DJ, red. Safety of amino acids used as dietary supplements. Bethesda: Federation of American Societies for Experimental Biology, 1992.
- FAS95 Federation of American Societies for Experimental Biology. Raiten DJ, Talbot JM, Fisher KD, red. Analysis of adverse Reactions to Monosodium Glutamate (MSG). Bethesda: Federation of American Societies for Experimental Biology, 1995.
- Fie96 Fierabracci V, Novelli M, Ciccarone AM, e.a. Effects of tryptophan load on amino acids metabolism in type 1 diabetic patients. *Diabetes Metabolism (Paris)* 1996; 22: 51-6.
- Flo97 Flodin NW. The metabolic roles, pharmacology, and toxicology of lysine. *J Am Coll Nutr* 1997; 16(1): 7-21.
- Gro96 Grossie VB. Citrulline and arginine increase the growth of the ward colon tumor in parenterally fed rats; Lawrence Erlbaum Associates. *Nutr Cancer* 1996; 26(1): 91-7.
-

- Hah96 Hahn RG, Nennesmo I, Rajs J, e.a. Morphological and X-Ray microanalytical changes in mammalian tissue after overhydration with irritating fluids. *Eur Urol* 1996; 29: 355-61.
- Hal95 van Hall G, Raaymakers JSH, Saris WHM, e.a. Ingestion of branched-chain amino acids and tryptophan during sustained exercise - Failure to affect performance. *J Physiol* 1995; 486: 789-94.
- Hal96 van Hall G. Amino acids, ammonia and exercise in man (proefschrift). Maastricht: Rijksuniversiteit-Limburg, 1996.
- Har88 Hargreaves KM, Pardridge MW. Neutral amino acid transport at the human bloodbrain barrier. *J Biol Chem* 1988; 263: 19392-7.
- Hei96 den Heijer M, Koster T, Blom HJ, e.a. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Eng J Medical* 1996; 334(12): 759-62
- Hir94 Hiramatsu T, Fukagawa NK, Marchini JS. Methionine and cysteine kinetics at different intakes of cystine in healthy adult men 1-3. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:525-33.
- Hof88 Hoffer-LJ, Yang RD, Matthew DE, e.a. Alanine flux in obese and healthy humans as evaluated by 15N- and 2H3- labeled alanines 1-3. *Am J Clin Nutr* 1988; 48:1010-14.
- Hur95 Hurson-M, Regan-MC, Kirk-SJ, e.a. Metabolic effects of arginine in a healthy elderly population. *J Parenter Enter Nutr* 1995; 19(3): 227-30.
- Ike96 Ikezaki S, Nishikawa A, Furukawa F, e.a. Long-term toxicity/carcinogenicity study of l-histidine monohydrochloride in F344 rats. *Food Chem Toxicol* 1996; 34: 687-91.
- Ist95 Istre O, Jellum E, Skajaa E, e.a. Changes in amino acids, ammonium, and coagulation factors after transcervical resection of the endometrium with a glycine solution used for uterine irrigation. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(3): 939-45.
- Jak90 Jaksic T, Wagner DA, Young VR. Plasma proline kinetics and concentrations in young men in response to dietary proline deprivation 1-3. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:307-12.
- Jer96 Jeremy RW, McCarron H, Sullivan D. Effects of Dietary L-Arginine on Atherosclerosis and Endothelium-Dependent Vasedilatation in the Hypercholesterolemic Rabbit. *Basic Sci Rep* 1996; 3 (94): 498-506.
- Kan92 Kang SS, Wong PWK, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk dactor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992; 12: 279-98.
- Kra94 Krakov DA. U.S. Congress enacts Dietary Supplement Health and Education Act of 1994, strikes uneasy balance. *World Food Regulation Review* 1994; ??: 16-8.
- Lac90 Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr Rev* 1990; 48: 297-309.
- Leh93 Lehmann A, Hagberg H, Orwar O, e.a. Cysteine Sulphinat and cysteate: mediators of cysteine toxicity in the neonatal rat brain? *Eur J Neuroscience* 1993; 5: 1398-412.
- Len91 Lentz SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C Activation by the Thrombogenic agent Homocysteine. *J Clin Invest* 1991; 88: 1906-14.
- Ler98 Lerman A, Burnett JC, Higano ST, e.a. Long-term L-Arginine Supplementation Improves Small-Vessel Coronary Endothelial Function in Humans. *Circulation* 1998; 97: 2123-8.
-

- Lev94 Levy HL, Waisbren SE, Lobbregt D, e.a. Maternal mild hyperphenylalaninaemia: an international survey of offspring outcome. *Lancet* 1994; 344: 1589-93.
- Lov93 Love LS, Rader JI, Crofford LJ, e.a. Pathological and immunological effects of ingesting L-Tryptophan and 1, 1-Ethylidenebis (L-Tryptophan) in lewis rats. *J Clin Invest* 1993; 91: 804-11.
- Mal96 Malcolm CS, Ritchie L, Grieve A, e.a. Glutamate toxicity in primary cerebellar cultures from mouse brain is unaffected by changes in cGMP levels. *NeuroReport* 1996; 7: 1650-4.
- Mar93 Marchini JS, Castillo L, Chapman TE, e.a. Phenylalanine conversion to tyrosine: comparative determination with L-(Ring-2H5) phenylalanine and L-(1-13C) phenylalanine as tracers in man. *Metabolism* 1993; 42:1316-22.
- Meg86a Meguid MM, Matthews DE, Bier DM, e.a. Leucine kinetics at graded leucine intakes in young men 1,2. *Am J Clin Nutr* 1986; 43:770-80.
- Meg86b Meguid MM, Matthews DE, Bier DM, e.a. Valine kinetics at graded valine intakes in young men 1,2. *Am J Clin Nutr* 1986; 43:781-86.
- Mer86 Meredith CN, Wen ZM, Bier DM, e.a. Lysine kinetics at graded lysine intakes in young men 1,2. *Am J Clin Nutr* 1986; 43:787-94.
- Mid96 Middaugh LD, Nussbaum R, Ludwicka A, e.a. Conitive Deficits in a Murine Model of the Eosinophilia-Myalgia Syndrome: a Preliminary Report; department of Psychiatry and behavioral sciences, center for drug and alcohol programs (CDPA), and department of medicine, division of rheumatology and immunology, medical university of Carolina, Charleston. *Neurotox Teratol* 1996; 18(5): 595-601.
- Mou94 Moudarzel AA, Goulet O, Salas JS, e.a. Growth retardation in children receiving long-term total parenteral nutrition: effects of ornithine L-Ketoglutarate. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 408-13.
- Nad88 Victor Nadler J, Wang A, Hakim A. Toxicity of L-proline toward rat hippocampal neurons. *Brain Research*, 1998; 456: 168-72.
- NCM95 The Nordic Council of Ministers. Addition of nutrients to food - principles and practices. The Nordic Council of Ministers (TemaNord 1995; 643).
- Nyg95 Nygard O, Vollset SE, Refsum H, e.a. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile; the Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995; 274(19): 1526-33.
- Nyg97 Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, e.a. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease, *N Eng J Medicine* 1997; 337(4): 230-36.
- Ort92 Orth MW, Bai Y, Zeytun IH, e.a. Excess levels of cysteine and homocysteine induce tibial dyschondroplasia in Broiler chicks. *J Nutr* 1992; 122: 482-7.
- Phi93 Philen RM, Hill RH(Jr), Flanders WD, e.a. Tryptophan contaminants associated with eosinophilia-myalgia syndrome. *Am J Epidemiol* 1993; 138(3): 154-9.
- Por95 Porter D. Dietary Supplement Health and Education Act of 1994: P.L. 103-417. *Nutrition Today* 1995; 30(2): 89-94.
- Puk95 Puka-Sundvall M, Eriksson P, Milsson M, e.a. Neurotoxicity of cysteine: interaction with glutamate (research report). *Brain Res* 1995; 705: 65-70.
- Ren83 Renner E. Milk and dairy products in human nutrition. Munchen: VV GmbH, 1983.
-

- Ric97 Richardson DP. The addition of nutrients to foods. Symposium on 'Food industry, nutrition and public health'. Proceedings of the Nutrition Society 1997; 56: 807-25.
- Sai96 Sainio EL, Pulkki K, Young SN. L-Tryptophan: Biochemical, nutritional and pharmacological aspects full source. *Amino Acids* 1996; 10(1): 21-47.
- Sav95 Savolainen KM, Loikkanen J, Naarala J. Amplification of glutamate-induced oxidative stress. *Toxicol lett* 1995; 82/83: 399-405.
- Sch93 Schurr A, West CA, Heine MF, e.a. The neurotoxicity of sulfur-containing amino acids in energy-deprived rat hippocampal slices. *Elsvier Sci Publ* 1993; 601: 317-20.
- SCO97 SCOOP Task 7.1.1. Working Group. Scientific consideration for the development of measures on the addition of vitamins and minerals to foodstuffs, 1997. SCOOP Task 7.1.1. Working Group, 1997.
- Sel95 Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, e.a. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Eng J Med* 1995; 332(5): 286-91.
- Shi97 Shimakawa T, Nieto FJ, Malinow MR, e.a. Vitamin intake: a possible determinant of plasme homocyst(e)ine among middle-aged adults. *Ann Epidemiol* 1997; 7: 285-93.
- Sil94 Silver RM, Ludwicka A, Hampton M, e.a. A murine model of the eosinophilia-myalgia syndrome induced by 1,1-ethylidenebis(L-Tryptophan); from the division of rheumatology, Departments of medicine, dematology and pathology, and laboratory animal resources of the medical. *J Clin Invest* 1994; 93: 1473-80.
- Siv92 Sivam SP, Chermak T. Neonatal administration of L-cysteine does not produce long-term effects on neurotransmitter or neuropeptide systems in the rat striatum. Department of pharmacology & toxicology Northwest center for medical education Indiana University school of medicine. *Res Com Chem Path Pharma* 1992; 77(2): 219-25.
- Sta92 Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, e.a. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268(7): 877-81.
- Sto91 Storch KJ, Wagner DA, Young VR. Methionine kinetics in adult men: effect of dietary betaine on L-(2H3-methyl-1-13C) methionine. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 386-94.
- VCP92 Voorlichtingsbureau voor de Voeding. Zo eet Nederland 1992: resultaten van de Voedselconsumptiepeiling 1992. Den Haag: Voorlichtingsbureau voor de Voeding, 1992.
- VCP98 Voedingscentrum. Zo eet Nederland 1998: resultaten van de Voedselconsumptiepeiling 1998. Den Haag: Voedingscentrum, 1998.
- Vel96 Velasco I, Tapoa R, Massieu L. Inhibition of Glutamate uptake induces progressive accumulation of extracellular glutamate and neuronal damage in rat cortical cultures. *J Neurosci Res* 1996; 44: 551-61.
- Ver96a Verhoef P. Homocysteine, B-vitamins and cardiovascular disease; epidemiologic evidence (Proefschrift). Wageningen: LUW, 1996: 167.
- Ver96b Verhoef P. Hart- en vaatziekten in epidemiologische studies; homocysteine risicofactor, foliumzuur determinant. *Voeding* 1996; 57(10): 26-7.
- Ver96c Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE, e.a. Homocysteine Metabolism and Risk of Moyocardial Infarction: Relation with Vitamins B6, B12, and Folate. *Am J Epedemiol* 1996; 9 (143): 845-59.
-

- Vor96 Vorwerk CK, Lipton SA, Zurakowski D, e.a. Chronic low-dose glutamate is toxic to retinal ganglion cells; toxicity blocked by memantine. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 1996; 37(8): 1618-24.
- VR59 Voedingsraad. Advies Commissie Warenwet: lysine in broodbloem. *Voeding* 1959: 441.
- VR68 Voedingsraad. Advies Toevoeging van lysine aan broodgranen. *Voeding* (29)1968: 532.
- VR69 Voedingsraad. Lysine. *Voeding* 1969; 31(6): 319-20.
- VR71 Voedingsraad. Vervolgadvies inzake de toevoeging van lysine aan voedingsmiddelen: De verbetering van de voedingswaarde van graaneiweit van L-lysine, 11-3-70. *Voeding* 1971; 32: 491.
- VR74 Voedingsraad. Verrijking aminozuurpatroon van brood, 22-03-73. *Voeding* 1974; 35: 544-5.
- VR81 Voedingsraad. Eerste deeladvies inzake de toevoeging van vitamines aan voedingsmiddelen. SDU. Den Haag, december 1981.
- VR83 Voedingsraad. Tweede deeladvies inzake de toevoeging van vitamines aan voedingsmiddelen; restauratie en substitutie. Den Haag: SDU, 1983.
- VR92 Voedingsraad. Advies Commissie Voedingsnormen: Nederlandse voedingsnormen 1989. Den Haag: Voorlichtingsbureau voor de Voeding, 1992.
- VR93 Voedingsraad. Advies inzake het toevoegen van essentiële microvoedingsstoffen aan voedingsmiddelen. Haag: Voedingsraad, 1993.
- Wag95 Wagenmakers AJM, Soeters PB. Metabolism of branched-chain amino acid. In: Cynober LA. *Amino Acid Metabolism and Therapy in Health and Nutritional Disease*. Plaats uitgave onbekend: CRC Press Inc, 1995: 67-83.
- WHO85 World Health Organization. Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNO. Expert consultation. Geneva: WHO, 1985; (Technical report series).
- You89 Young VR, Bier DM, Pellett PL. A theoretical basis for increasing current estimates of the amino acid requirements in adult man, with experimental support. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 80-92.
- You91 Young VR, Wagner DA, Burini R, e.a. Methionine kinetics and balance at the 1985 FAO/WHO/UNU intake requirement in adult men studies with L-(2H3-methyl-1-13c)methionine as a tracer. *Am J Clin Nutr* 1991; 54(2): 377-85.
- Zha86 Zhao-Xh, Wen ZM, Meredith-Cn, e.a. Threonine kinetics at graded threonine intakes in young men 1,2 *Am J Clin Nutr* 1986; 43:795-802.
- Zha95 Zhang W, Andersson BS, Hahn RG. Effect of irrigating fluids and prostate tissue extracts on isolated cardiomyocytes. *Urology* 1995; 46(6): 821-4.

-
- A De adviesaanvraag
-
- B De commissie
-
- C Afzonderlijke aminozuren
-
- D Samenvatting van het FASEB-rapport
-
- E Referentie-eiwit

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 10 maart 1995 ontving de Voorzitter van de toenmalige Voedingsraad de volgende brief van de Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (kenmerk GCVgz/VVP/L 95651):

Op 30 juli 1991 heeft mijn ambtsvoorganger u, mede namens de toenmalige Staatssecretaris van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij gevraagd te adviseren met betrekking tot het toevoegen van vitamines en mineralen aan levensmiddelen. Ik heb daarbij opgemerkt dat het toevoegen van aminozuren buiten beschouwing kon blijven daar dit als afzonderlijk op het werkprogramma van de Raad stond. Bij de beantwoording van de adviesaanvraag gaf u aan dat het onderwerp van het werkprogramma van de Raad is afgevoerd. Dezerzijds bestaat er echter nog steeds belangstelling voor de mening van de Raad terzake.

Ten aanzien van het toevoegen van aminozuren wordt in Nederland een restrictief beleid gevoerd. De belangstelling voor het toevoegen van aminozuren aan levensmiddelen neemt toe. Enerzijds met als doel de eiwitkwaliteit van het levensmiddel te verhogen, anderzijds met het oog op een verhoging van de inname van bepaalde aminozuren, in de vorm van voedingssupplementen. De vraag is of de verbodsbepaling waarin het huidige beleid tot uitdrukking komt gehandhaafd moet blijven.

Mede namens de Minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij wil ik u dan ook vragen advies uit te brengen over het toevoegen van aminozuren aan levensmiddelen (waaronder voedingssupplementen). Aangezien de gemiddelde inname van eiwitten in Nederland ruim is, vraag ik met name uw aandacht voor de hieraan verbonden veiligheidsaspecten. Naar ik heb vernomen is in de Verenigde Staten op verzoek van de FDA door de FASEB een rapport opgesteld waarin de veiligheidsaspecten van aminozuren

worden besproken (Safety of amino acids used as dietary supplements, Maryland, USA, 1992). Dit rapport kan wellicht als startpunt dienen voor uw advies.

De Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
w.g. Erica Terpstra

De commissie

-
- dr ir WHM Saris, *voorzitter*
hoogleraar humane voeding; Universiteit Maastricht
 - ir W Bosman, *adviseur*
Gezondheidsraad, Den Haag
 - dr F Brouns
fysioloog; Novartis, Maastricht
 - dr VJ Feron
TNO Voeding Zeist en Research Instituut Toxicologie (RITOX); hoogleraar biologische toxicologie, Universiteit Utrecht
 - dr HSA Heymans
hoogleraar kindergeneeskunde; Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam
 - dr JH Koeman
hoogleraar toxicologie; Landbouwniversiteit Wageningen
 - dr J Korf
hoogleraar psychofarmacologie; Academisch Ziekenhuis Groningen
 - dr ir G Schaafsma
DMV International/Campina Melkunie; hoogleraar voeding en levensmiddelentechnologie, Landbouwniversiteit Wageningen
 - dr AJM Wagenmakers
fysioloog/biochemicus; Universiteit Maastricht
 - ir C Hoeksema, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
-

Afzonderlijke aminozuren

Inleiding

In deze bijlage vergelijkt de commissie de in hoofdstuk 5 voorgestelde innameniveaus met de niveaus waarbij in onderzoek al dan niet ongewenste effecten zijn gevonden en, indien er geen enkele informatie is over effecten, met de hoeveelheden die in het lichaam vanuit de weefsels en organen aan het bloed worden afgegeven. Voor de afzonderlijke aminozuren bespreekt zij, telkens, de functie en het metabolisme en geeft dan de beschikbare informatie over, achtereenvolgens, de actuele inname, de behoefte, de lichaamsflux en waargenomen effecten. Op die gegevens volgt een korte samenvatting van beschouwingen en conclusies in het FASEB-rapport. Daarna belicht de commissie eventuele gegevens die sedert de opstelling van genoemd rapport beschikbaar zijn gekomen en formuleert zij ten slotte haar conclusie met betrekking tot de veiligheid. De voorliggende paragraaf dient als algemene toelichting.

Actuele inname via de voeding

De commissie schat de actuele inname in Nederland (in grammen per dag) uitgaande van de dagelijkse consumptie van 86 gram 'referentie-eiwit'. Dit referentie-eiwit bestaat uit één deel soja-eiwit en twee delen caseïne (zie voor meer details bijlage D). Voor volwassen mannen respectievelijk vrouwen is de gemiddelde dagelijkse eiwitconsumptie in ons land 95 respectievelijk 76 gram (VCP98).

Aanbevolen hoeveelheid

Als eerste cijfer vermeldt de commissie hier de hoeveelheid van het aminozuur (in grammen per dag) die wordt ingenomen bij consumptie, in de vorm van het zojuist genoemde referentie-eiwit, van hoeveelheid eiwit die de Voedingsraad heeft aanbevolen voor vrouwen (VR92).

Voor de essentiële aminozuren is ook de volgens de FAO/WHO geldende dagelijkse behoefte (g/dg) voor volwassenen vermeld (WHO85). Deze cijfers berusten op de uitkomsten van stikstofbalans-onderzoek. Volgens sommigen leidt dergelijk onderzoek tot onderschatting van de werkelijke fysiologische behoefte. Young en medewerkers hebben getracht die behoefte te bepalen via tracer-onderzoek met gelabelde koolstof (You89). Ter informatie vermeldt de commissie voor de essentiële aminozuren ook de uitkomsten van dit onderzoek.

Lichaamsflux

De lichaamsflux is de hoeveelheid van een aminozuur die per dag vanuit de organen aan het bloed wordt afgegeven. De flux wordt bepaald door in het plasma de verdunning te meten na intraveneuze toediening van een gelabeld aminozuur. Deze meting vindt plaats in nuchtere toestand. Voor een niet-essentieel aminozuur is de flux opgebouwd uit de hoeveelheid ontstaan door de afbraak van eiwit en door *de novo* synthese uit andere aminozuren. In het geval van essentiële aminozuren vindt zo'n synthese niet plaats; voor niet-essentiële aminozuren kan zij aanzienlijk zijn. Telkens vermeldt de commissie de laagste en de hoogste van de in de literatuur gerapporteerde waarden.

Waargenomen effecten bij mensen

Het gaat hier om de laagste in het FASEB-rapport vermelde niveaus waarbij ongewenste effecten zijn waargenomen óf om de hoogste niveaus die bij mensen in onderzoek géén ongewenste effecten te zien gaven. De cijfers zijn meestal afkomstig uit onderzoek waarin mensen eenmalig een bepaalde hoeveelheid aminozuur kregen toegediend, ter bestudering van mogelijke positieve effecten, waarbij al dan niet bijwerkingen zijn gerapporteerd. Voor de meeste aminozuren is geen onderzoek gedaan naar de relatie tussen een toenemende dosis en het optreden van ongewenste effecten.

In verschillende door de FASEB beschreven onderzoeken, is na toediening van grote hoeveelheden (tientallen grammen) aminozuren misselijkheid en diarree waargenomen. De commissie sluit niet uit dat deze ongewenste effecten eerder het gevolg waren van een toename van de osmolariteit in de dunne darm (het 'dumpingsyndroom' na toediening

van een grote hoeveelheid ineens) dan van een specifiek aan het aminozuur gerelateerd effect.

Essentiële aminozuren

Vertakte-keten-aminozuren

Functie en metabolisme

De vertakte-keten-aminozuren - leucine, isoleucine en valine - zijn drie van de negen voor zoogdieren essentiële aminozuren. Samen maken ze 40 tot 50% uit van de dagelijkse behoefte aan essentiële aminozuren van de mens. Zij dienen als bouwstenen voor de synthese van eiwitten in alle lichaamscellen. Daarnaast wordt verondersteld dat deze aminozuren, met name leucine, een voor aminozuren unieke functie hebben bij de regulering van de eiwitturnover. *In vivo* is dit effect nooit aangetoond en heeft de toediening van vertakte-keten-aminozuren een kleiner anabool effect dan toediening van een gebalanceerd aminozuurmengsel (Wag95). In tegenstelling tot veel andere aminozuren, spelen deze aminozuren geen rol als voorlopers van biologisch actieve verbindingen anders dan α -keto-analogen, de producten van aminozuren die dienen voor transaminering (de aanmaak van nieuwe aminozuren).

De meeste essentiële aminozuren worden afgebroken in de lever. De afbraak van de vertakte-keten-aminozuren vindt echter vooral plaats in de spieren, zowel in nuchtere toestand als na inneming van een eiwitbevattende maaltijd. De aminogroep van de vertakte keten aminozuren wordt in spieren gebruikt voor de synthese van alanine en glutamine; het koolstofskelet voor de synthese van intermediären van de citroenzuurcyclus en glutamine. Het relatief kleine deel dat in de lever wordt gemetaboliseerd wordt in de niet nuchtere toestand gebruikt als brandstof en voor de aanmaak van vet (lipogenese); in de nuchtere toestand voor de aanmaak van ketolichamen (ketogenese; leucine en isoleucine) en glucose (gluconeogenese; isoleucine en valine). Daarnaast worden vertakte-keten-aminozuren in de gevoede situatie benut voor de lipogenese en glutaminesynthese in vetweefsel (Wag95).

Een verhoogde inname van leucine (ten opzichte van isoleucine en valine) en toevoeging van leucine aan eiwit leidt tot een daling van de concentratie van valine en isoleucine in bloed en weefsels. Dit komt door een door leucine geïnduceerde verhoging van de oxidatie van de vertakte-keten-aminozuren. Het gevolg hiervan is een vermindering van de eiwitsynthese in het hele lichaam. In jonge ratten vertraagde dat de groeisnelheid (FAS92).

Intraveneuze toediening van leucine stimuleert de afgifte van insuline door de alvleesklier (Eri83). Het is niet bekend of dit effect ook optreedt na orale inneming en of het blijft bestaan bij langdurende toediening.

Het transport van vertakte-keten-aminozuren over cellulaire membranen en de bloed-hersenbarrière geschiedt via de *large neutral amino acid (LNAA) transporter*. Hierbij gaan de vertakte-keten-aminozuren competitie aan met de aromatische aminozuren fenylalanine, tyrosine en tryptofaan. Aangezien tyrosine en tryptofaan precursors zijn voor de synthese van neurotransmitters (adrenaline, noradrenaline en dopamine ontstaan uit tyrosine; serotonine ontstaat uit tryptofaan) is het niet onmogelijk dat overvloedige inname van vertakte-keten-aminozuren de neurochemische en neurobiologische toestand (gedrag en stemming) van de mens zou kunnen beïnvloeden. De kinetiek van de LNAA-transporter (Har88) is echter zodanig dat pas bij zeer grote hoeveelheden van deze amino-zuren het transport van tyrosine en tryptofaan substantieel wordt verlaagd. Daarnaast is geenszins zeker dat beïnvloeding van het transport van de voorlopers de uiteindelijke concentratie van de neurotransmitters in de cellen beïnvloedt, omdat wellicht de afbraak van de neurotransmitters aangepast wordt.

Cijfers (gram per dag)

Geschatte actuele inname via de voeding voor respectievelijk isoleucine, leucine en valine: 4,8; 8,2; 5,2

Aanbevolen hoeveelheid, voor respectievelijk isoleucine, leucine en valine:

▪ eiwitaanbeveling Voedingsraad	2,9	5,0	3,1
▪ FAO/WHO	0,7	0,98	0,7
▪ ¹³ C-tracermethode	1,61	2,8	1,4

Lichaamsflux, voor respectievelijk isoleucine, leucine en valine:
geen cijfers bekend; 12 tot 23 (Meg86a); 9 tot 17 (Meg86b)

Waargenomen effecten (FAS92)

- Infusie van 5,9 g leucine in een tijdsbestek van 150 minuten gaf bij gezonde proefpersonen geen bijwerkingen.
- Eenmalige toediening van 7,5 tot 9,75 g van een mengsel van isoleucine, leucine en valine (onderlinge verhouding niet gerapporteerd) gaf bij gezonde proefpersonen geen ongewenste effecten.

Conclusie FASEB

Op grond van de beschikbare gegevens concludeerde de FASEB dat het niet mogelijk was om een veilige grenswaarde voor inname van deze aminozuren vast te stellen.

Nieuwe gegevens

Van Hall en medewerkers (Hal96) namen geen bijwerkingen waar van eenmalige orale inname van 8 tot 23 g vertakte-keten-aminozuren (verhouding 1:1:1) bij tien vrijwilligers tijdens zware duurinspanning. Deze hoeveelheid had geen effect op het prestatievermogen tijdens die inspanning.

Inname van 23 g vertakte-keten-aminozuren (verhouding 1:1:1) reduceerde het transport van tryptofaan over de bloed-hersenbarrière met 10 tot 15% (Hal95)

Conclusie van de commissie

Er zijn geen aanwijzingen dat de hoeveelheid vertakte-keten-aminozuren die normaal via de voeding wordt ingenomen schadelijke gevolgen heeft. Een overmaat wordt binnen enkele uren geklaard via oxidatie en via de synthese van glutamine in spierweefsel. Extra inname heeft naar alle waarschijnlijkheid weinig effect op de concentratie van neurotransmitters in de hersenen, gezien de genoemde waarneming van Van Hall bij een inname van 23 gram.

Omdat een verhoogde inname van leucine t.o.v. isoleucine en valine de eiwitsynthese remt, is chronische suppletie van alleen leucine in de voeding ongewenst; in het geval van suppletie van de drie vertakte-keten-aminozuren verdient een gebalanceerd mengsel van deze drie de voorkeur.

De commissie acht een suppletie met de hoeveelheden isoleucine, leucine en valine zoals aanwezig in de voor vrouwen aanbevolen hoeveelheid eiwit aanvaardbaar. Dat wil zeggen: bij een extra dagelijkse inname van een mengsel van maximaal 2,9 g isoleucine, 5 g leucine en 3,1 g valine verwacht zij geen schadelijke gevolgen. De commissie raadt afzonderlijke toevoeging van één van deze drie aminozuren af.

Histidine

Functie en metabolisme

Histidine, een basisch aminozuur, is essentieel voor de meeste diersoorten. Het menselijk lichaam kan kleine hoeveelheden zelf synthetiseren. Kinderen hebben echter exogeen histidine nodig voor een normale groei.

Histidine wordt via een aantal tussenproducten omgezet in glutaminezuur. De snelheidsbepalende factor in de afbraak van histidine is waarschijnlijk niet een beperkte enzymcapaciteit, maar de beschikbaarheid van vrij tetrahydrofoliumzuur dat ontstaat bij de omzetting van homocysteïne in methionine.

Een andere fysiologisch belangrijke interactie is de relatie tussen histidine en de sporelementen zink en koper. Histidine kan zink en koper binden en zo deze metalen in het bloed van zoogdieren transporteren. Zink dat wordt uitgescheiden via de urine is gebonden aan histidine. Bij proefdieren is gebleken dat histidine-suppletie de zinkstatus beïnvloedt.

Histidine gaat competitie aan met de neutrale aminozuren voor transport door de bloed-hersenbarrière; daardoor kunnen veranderingen in de plasmaconcentraties van de neutrale aminozuren de histidineconcentratie in de hersenen beïnvloeden.

Histidine is nodig voor de synthese van de neurotransmitter histamine.

Cijfers (gram per dag)

Geschatte actuele inname via de voeding: 2,1

Aanbevolen hoeveelheid

- | | |
|---------------------------------|-------------|
| ▪ eiwitaanbeveling Voedingsraad | 1,2 |
| ▪ FAO/WHO | 0,56-0,84 |
| ▪ ¹³ C-tracermethode | niet bekend |

Lichaamsflux: er zijn voor histidine geen waarden gerapporteerd

Waargenomen effecten (FAS92):

- Toediening aan patiënten:
 - 1 tot 4,5 gram per dag: geen ongewenste effecten
 - in het gebied 24-64 g per dag: reversibele ongewenste effecten.
- Toediening aan gezonde volwassen proefpersonen
 - 4 gram per dag gedurende 2 weken: geen ongewenste effecten.

Conclusie FASEB

De FASEB concludeerde dat toediening van histidine leidt tot nadelige effecten bij zowel dieren als mensen. Er zijn veranderingen gerapporteerd m.b.t. de aminozuursamenstelling van de hersenen, klinisch-neurologische kenmerken, lichaamsgewicht, gewicht van de lever en verschillende klinisch-biochemische kenmerken. Behalve deze effecten vor-

men, aldus de FASEB, de mogelijke nadelige interacties met andere nutriënten (bv. foliumzuur en zink) reden tot bezorgdheid.

Gezien de beperktheid van de beschikbare gegevens kon de FASEB geen veilige bovengrens voor de histidine-inname door de mens aangeven.

Nieuwe gegevens

De opstellers van het FASEB-rapport hebben in de geraadpleegde literatuur geen onderzoeksgegevens over de effecten van histidinesuppletie op bloedwaarden gevonden. Recent zijn de resultaten van een onderzoek naar deze effecten gerapporteerd (Ike96). In een subchronisch vooronderzoek (13 weken) met ratten, waarin het voeder werd gesuppleerd met 0,31, 0,62, 1,25, 2,5 en 5,0% histidine(mono)hydrochloride, is bij de hoogste dosering de vorming van sperma granuloma in de bijbal waargenomen. In het daarop volgende chronisch carcinogeniteitsonderzoek, waarin voeder werd gesuppleerd met 1,25 en 2,5% histidine(mono)hydrochloride, is dat effect niet gevonden, evenmin als een carcinogeen effect van histidine. Wel zijn geringe effecten waargenomen op de groei en orgaangewichten van zowel mannetjes- als vrouwtjesdieren. Ook zijn in de groep met de hoogste dosering veranderingen in het bloedbeeld waargenomen, zoals een statistisch significante verhoging van het aantal rode bloedcellen, het hemoglobinegehalte, de hematocriet en het aantal bloedplaatjes. Deze veranderingen zijn alleen gezien bij de mannetjesdieren. Volgens de onderzoekers was bij de hoogste dosering de inname 955 mg/kg lichaamsgewicht histidine(mono)hydrochloride per dag.

Conclusie van de commissie

De commissie concludeert dat inname van grote hoeveelheden histidine ongewenste effecten veroorzaakt bij proefdieren en mensen. Er zijn echter geen aanwijzingen dat de hoeveelheid histidine die normaal via de voeding wordt ingenomen schadelijke gevolgen heeft. De commissie acht een suppletie met de hoeveelheid histidine zoals aanwezig in de voor vrouwen aanbevolen hoeveelheid eiwit aanvaardbaar. Dat wil zeggen: bij een extra inname van maximaal 1,2 gram histidine per dag verwacht zij geen schadelijke gevolgen.

Lysine

Functie en metabolisme

Lysine, een dibasisch aminozuur, is in tegenstelling tot de andere aminozuren niet betrokken bij transamineringsprocessen. Carnitine, dat nodig is voor transport van lange-

keten-vetzuren door het binnenste mitochondriale membraan, wordt in de lever en nieren gevormd uit lysine en methionine.

Bij zoogdieren worden lysine en arginine via eenzelfde systeem door de darmwand getransporteerd. Bij verschillende species, waaronder de mens, leidt dit tot antagonisme.

Cijfers (gram per dag)

Geschatte actuele inname via de voeding: 6,3

Aanbevolen hoeveelheid

- | | |
|---------------------------------|------|
| ▪ eiwitaanbeveling Voedingsraad | 3,7 |
| ▪ FAO/WHO | 0,84 |
| ▪ ¹³ C-tracermethode | 2,1 |

Lichaamsflux: 14 tot 28 (Mer86)

Waargenomen effecten (FAS92)

- Oraal: bij een dosis van 3 gram per dag gedurende 3 tot 6 maanden ter behandeling van patiënten met herpesinfecties zijn in diverse onderzoeken geen nadelige effecten gerapporteerd; in een van die onderzoeken hebben enkele patiënten (3 van 27) misselijkheid gemeld, mogelijk te verklaren door osmotische effecten. Er zijn overigens geen biochemische of andere relevante variabelen onderzocht.
- Parenteraal: patiënten die parenteraal worden gevoed krijgen vaak 6 tot 7 gram lysine per dag toegediend zonder dat zich problemen voordoen; na een eenmalige dosis van 41 gram is bij sommige patiënten een geringe bijwerking gezien (misselijkheid).

Conclusie FASEB

Intraveneuze toediening van lysinehydrochloride veroorzaakte bij de rat structurele en functionele nierafwijkingen. Gezien de effecten op de nieren, waargenomen bij mensen na intraveneuze toediening van lysine, achtte het FASEB-panel nader onderzoek naar het effect van hoge orale doses lysine op de tubulaire terugresorptie van eiwit wenselijk. De nadelige effecten van een hoge dosis lysine bleken te worden versterkt door een lage eiwitinname of een lage arginine-inname. De nadelige effecten van het antagonisme tussen lysine en arginine waren het kleinst bij een lysine:arginineverhouding kleiner dan 1,5. Er waren echter geen gegevens beschikbaar waaruit kon worden afgeleid dat hoge doses arginine remmend werken op mogelijk nadelige effecten van hoge doses lysine. Op basis

van de beschikbare gegevens was het, aldus de FASEB, niet mogelijk voor lysine een veilig niveau van inname vast te stellen.

Nieuwe gegevens

Uit een recent overzicht blijkt dat sinds de publicatie van het FASEB-rapport geen nieuwe gegevens beschikbaar zijn gekomen over de veiligheid van lysine (Flo97).

Conclusie van de commissie

Er is kortdurend en chronisch toxiciteitsonderzoek en ook teratogeniteitsonderzoek bij proefdieren gedaan. Ook is een groot aantal onderzoeksresultaten van uiteenlopende aard bij de mens voorhanden. Desalniettemin ontbreken resultaten van systematisch toxiciteitsonderzoek bij proefdieren en de mens dat voldoet aan de huidige kwaliteitsnormen. Er zijn geen aanwijzingen dat de hoeveelheid lysine die normaal via de voeding wordt ingenomen schadelijke gevolgen heeft. Geringe incidentele maagklachten zijn echter niet geheel uit te sluiten als deze hoeveelheid ineens wordt ingenomen.

De commissie acht een suppletie met de hoeveelheid lysine zoals aanwezig in de voor vrouwen aanbevolen hoeveelheid eiwit aanvaardbaar: bij inname van maximaal 3,7 gram extra per dag verwacht zij geen schadelijke gevolgen.

Methionine

Functie en metabolisme

Methionine behoort samen met cysteïne tot de zwavel(S)-bevattende aminozuren. Het wordt ingebouwd in vele eiwitten en fungeert in de stofwisseling als donor van methylgroepen na activering tot S-adenosylmethionine (SAM). Het gedemethyleerde molecuul (S-adenosyl-homocysteïne) wordt omgezet in homocysteïne dat opnieuw kan worden gemethyleerd of verder omgezet tot cysteïne.

Verhoogde concentraties homocysteïne in het plasma worden in verband gebracht met een verhoogde kans op hart- en vaatziekten, vermoedelijk als gevolg van endotheel-schade of trombose. Verschillende mechanismen spelen een rol bij het ontstaan van verhoogde homocysteïneconcentraties. Door genetische afwijkingen en deficiënties van B-vitamines (foliumzuur, B₆, B₁₂) kan de activiteit van enzymen die betrokken zijn bij de omzetting van homocysteïne verstoord raken, waardoor hyperhomocysteinemie ontstaat.

Bij oxidatie van methionine wordt per molecuul een molecuul zwavelzuur gevormd. Dit wordt door de nieren uitgescheiden als ammoniumzout.

Cijfers (gram per dag)

Geschatte actuele inname via de voeding: 2

Aanbevolen hoeveelheid

- eiwitaanbeveling Voedingsraad 1,2
- FAO/WHO 0,91*
- ¹³C-tracermethode 0,91

Lichaamsflux: 4 tot 10 (Hir94, Sto91, You91)

Waargenomen effecten (FAS92)

- Eenmalige orale toediening van 3 gram leidt tot metabole veranderingen (toegenomen uitscheiding van cystathionine en soms homocysteïne in urine); de relevantie hiervan is echter onduidelijk.

Conclusie FASEB

Hoewel er voor de mens slechts beperkte gegevens beschikbaar waren over het effect van methionine-inname gedurende een langere termijn, heeft de FASEB, op grond van de ongunstige effecten die zijn vastgesteld in dierexperimenteel onderzoek en de metabole veranderingen in gezonde proefpersonen na toediening van een eenmalige dosis L-methionine van slechts 3 g, geconcludeerd dat het gebruik van methionine als voedingssupplement nadelige gevolgen kan hebben.

Nieuwe gegevens

In verschillende epidemiologische onderzoeken zijn aanwijzingen gevonden voor de rol van homocysteïne als onafhankelijke risicofactor voor hart- en vaatziekten (Fal94, Hei96, Len91, Mal96, Nyg95, Nyg97, Sel95, Ver96a, Ver96b). Een causale relatie is overigens nog niet aangetoond.

In hoeverre methionine-inname de homocysteïneconcentratie in het plasma beïnvloedt, is nog onduidelijk. Een methioninebelasting van ongeveer 7 gram verhoogde tijdelijk de homocysteïneconcentratie in plasma bij gezonde proefpersonen (And92). Patiënten met verschillende vormen van hart- en vaatziekten bleken na methioninebelasting hogere homocysteïneconcentraties in hun plasma te hebben dan controlepersonen

* inclusief cysteïne

(Bra84, Kan92). De plasmawaarden bij nuchtere patiënten waren hoger dan die bij controle-personen.

Verhoef vond geen verband tussen de methionine-inname via de voeding en de kans op myocardinfarct. Wel vond zij een inverse relatie tussen methionine-inname via het eiwit in de voeding en de homocysteïneconcentratie in het plasma, mogelijk te verklaren door een efficiëntere afbraak van methionine na een methioninerijke maaltijd (Ver96c). Andere onderzoekers vonden geen verband tussen methionine-inname via de voeding en plasma-homocysteïnewaarden, ook niet bij een met methionine verrijkte voeding (drie-maal de normale hoeveelheid gedurende twee weken) (And90, Shi97).

Van de vitaminen B₆, B₁₂ en foliumzuur bleek de laatste de belangrijkste determinant te zijn van de homocysteïneconcentratie in plasma, zelfs bij mensen in een ogenschijnlijk adequate voedingstoestand (Sel95, Sta92, Ver96c).

Conclusie van de commissie

De commissie constateert een klein verschil tussen de gemiddelde inname van methionine via het eiwit in de voeding (2 gram per dag) en de dosis waarbij een toegenomen uitscheiding van cystathionine en mogelijk homocysteïne bij gezonde mensen is gevonden (3 g per dag). De relevantie van deze metabole veranderingen is echter onduidelijk. Orale inname van een bolus van ongeveer 7 gram methionine bleek in verschillende onderzoeken te leiden tot een tijdelijke stijging van de concentratie homocysteïne in plasma. Methionine-inname via de voeding en ook verhoging daarvan bleek echter niet in verband te staan met homocysteïnewaarden in het plasma.

De commissie concludeert dat er geen zekerheid bestaat over de invloed van langdurige extra inname van methionine op de homocysteïneconcentratie in het plasma. Omdat er daarnaast geen zekerheid bestaat over de vitaminestatus, met name van de vitaminen B₆, B₁₂ en foliumzuur, van potentiële gebruikers van methionine-supplementen of van met methionine verrijkte voedingsmiddelen, raadt de commissie voorzichtigheidshalve het toevoegen van methionine aan supplementen en voedingsmiddelen voorlopig af.

Fenylalanine

Functie en metabolisme

Fenylalanine heeft een hogere affiniteit voor bindingsplaatsen in het transportsysteem dan de andere neutrale aminozuren. Daardoor kan inname van een grote hoeveelheid fenylalanine ineens de opname van tryptofaan en tyrosine, voorlopers van neurotransmitters in de hersenen, verstoren.

Bij de mens wordt ongeveer 16% van de beschikbare hoeveelheid fenylalanine in de lever omgezet in tyrosine.

Cijfers (gram per dag)

Geschatte actuele inname via de voeding: 4,3

Aanbevolen hoeveelheid

- eiwitaanbeveling Voedingsraad 2,6
- FAO/WHO 0,98
- ¹³C-tracermethode 2,73

Lichaamsflux: 8 tot 13 (Mar93)

Waargenomen effecten (FAS92)

- Eenmalig oraal 10 g gaf geen nadelige effecten.
- 8 gram dagelijks gedurende 5 dagen gaf geen nadelige effecten.
- 100 mg/kg lichaamsgewicht per dag aspartaam (deze synthetische zoetstof bevat 3,5 gram fenylalanine voor een persoon van 70 kg) gedurende 12 weken veroorzaakte een stijging van de fenylalanineconcentratie in het plasma bij normale individuen en bij heterozygote dragers van PKU (zie 2.4).

Conclusie FASEB

Het panel stelde vast dat er geen nadelige effecten zijn gerapporteerd na inneming van enkelvoudige orale doses fenylalanine van 10 gram of na inneming van 8 gram dagelijks gedurende 5 dagen door normale individuen. Deze hoeveelheden liggen ruim boven de hoeveelheid die in de VS normaal via de voeding wordt ingenomen. Orale inname van ongeveer 3,5 gram gedurende 12 weken leidde tot verhoogde fenylalanineconcentraties in het plasma. Er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd.

Een veilige bovengrens voor chronische inneming van fenylalanine als voedingssupplement door gezonde volwassenen kon op basis van de beschikbare gegevens niet worden vastgesteld.

Patiënten met PKU en niet ontdekte PKU-heterozygoten vormen, aldus de FASEB, een belangrijke risicogroep m.b.t. voedingssupplementen waaraan fenylalanine is toegevoegd. Bij een verhoogd fenylalaninegehalte in het plasma was het transport van fenylalanine van moeder naar foetus verhoogd. Daarnaast was het fenylalaninegehalte in moedermelk licht toegenomen bij suppletie met fenylalanine via aspartaam tijdens de

lactatieperiode. Daarom ontraadde het panel zwangere en lacterende vrouwen voedings-supplementen te gebruiken die fenylalanine bevatten.

Nieuwe gegevens

Een milde hyperfenylalaninemie (MHP) bij vrouwen, die niet door PKU wordt veroorzaakt, is vermoedelijk goedaardig. Het is echter niet duidelijk of er op lange termijn gevolgen zijn voor de nakomelingen. In een internationaal onderzoek bij MHP-moeders, met 219 zwangerschappen en 173 levendgeboren kinderen, bleek dat MHP van de moeder geen serieuze gevolgen had voor de foetus. Het percentage spontane abortussen en doodgeborenen lag binnen de marges voor de algemene bevolking. Meer dan 400 $\mu\text{mol/L}$ fenylalanine in het bloed van de moeder was geassocieerd met enigszins lagere geboortekenmerken (lengte en hoofdomtrek) en het IQ van de nakomelingen (Lev94).

Conclusie van de commissie

Er zijn geen aanwijzingen dat de hoeveelheid fenylalanine die normaal via de voeding wordt ingenomen schadelijke gevolgen heeft. De stijging van de fenylalanineconcentratie in plasma na inname van 100 mg aspartaam per kg lichaamsgewicht per dag gedurende 12 weken (FAS92) beschouwt de commissie niet als een nadelig effect. De commissie acht daarom een suppletie met de hoeveelheid zoals aanwezig in de voor vrouwen aanbevolen hoeveelheid eiwit aanvaardbaar: bij inname van maximaal 2,6 gram fenylalanine extra per dag verwacht zij geen schadelijke gevolgen. Extra inname van dit aminozuur door zwangere vrouwen dient te worden ontraden. Dit geldt ook voor PKU-patiënten.

Threonine

Functie en metabolisme

Threonine gaat als een van de neutrale aminozuren competitie aan met fenylalanine, tryptofaan, tyrosine, methionine en de vertakte-keten-aminozuren bij het transport door de bloed-hersenbarrière. Threonine wordt gesplitst in acetaldehyde en glycine. Glycine kan worden omgezet in serine. Het metabolisme van threonine is daardoor sterk gerelateerd aan dat van glycine en serine. Bij een beoordeling van mogelijk nadelige effecten van threonine moet dan ook rekening worden gehouden met effecten als gevolg van verhoogde glycine- en serine-concentraties.

Cijfers (gram per dag)

Geschatte actuele inname via de voeding: 3,8

Aanbevolen hoeveelheid

- | | |
|---------------------------------|------|
| ▪ eiwitaanbeveling Voedingsraad | 2,3 |
| ▪ FAO/WHO | 0,49 |
| ▪ ¹³ C-tracermethode | 1,05 |

Lichaamsflux: 12 tot 35 (Zha86)

Waargenomen effecten (FAS92)

- 6 g per dag (oraal) gedurende twee weken ter behandeling van patiënten met spasticiteit veroorzaakte geen ongewenste effecten.
- 1 gram per dag (oraal) gedurende 1 jaar bij patiënten met spasticiteit veroorzaakte geen schadelijke effecten.

Conclusie FASEB

Beperkte informatie was beschikbaar over biochemische veranderingen bij mensen die grote hoeveelheden threonine innamen gedurende langere perioden. Resultaten van langdurige voedingsexperimenten met gezonde mensen waren niet bekend. De hierboven vermelde resultaten waren afkomstig uit klinische onderzoeken met een relatief gering aantal patiënten. De effecten op lange termijn en van inname van grotere hoeveelheden zijn echter niet systematisch onderzocht.

Het panel was bezorgd over opname van grote hoeveelheden threonine, vanwege de mogelijke veranderingen in de aminozuurconcentraties in hersenen en cerebrale vloeistof en vanwege de potentiële effecten op de ontwikkeling van het zenuwstelsel van baby's.

Nieuwe gegevens

Na het verschijnen van het FASEB-rapport zijn geen nieuwe gegevens beschikbaar gekomen die relevant zijn voor de veiligheidsbeoordeling van threonine.

Conclusie van de commissie

Chronisch onderzoek is niet uitgevoerd en de resultaten van ander onderzoek zijn te beperkt om een verantwoorde veiligheidsevaluatie te kunnen maken. Het aantal eindpunten

dat in deze onderzoeken is gehanteerd, is zeer beperkt en gegevens over de (toxico)kinetiek van threonine zijn niet beschikbaar. Daarom kan niet worden beoordeeld of de met dierexperimenteel onderzoek verkregen resultaten extrapoleerbaar zijn naar de mens. Wel is duidelijk dat een verhoogde inname van threonine kan leiden tot competitie met andere aminozuren m.b.t. opname in de hersenen. Er zijn geen aanwijzingen dat de hoeveelheid threonine die normaal via de voeding wordt ingenomen schadelijke gevolgen heeft.

De commissie acht een suppletie met de hoeveelheid zoals aanwezig in de voor vrouwen aanbevolen hoeveelheid eiwit aanvaardbaar, omdat in het menselijk lichaam dagelijks aanzienlijke hoeveelheden threonine circuleren (flux 12 tot 35 gram). Zij meent dat een extra inname van 2,3 gram threonine per dag geen risico voor de gezondheid vormt.

Tryptofaan

Functie en metabolisme

Van alle aminozuren die in eiwitten voorkomen, is de tryptofaan-bijdrage het laagst; over het algemeen is deze slechts 1%. Tryptofaan wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd. Voor opname in weefsel, inclusief de hersenen, moet tryptofaan competitie aangaan met de andere neutrale aminozuren waaronder de vertakte-keten-aminozuren.

Tryptofaan speelt in veel metabole processen een rol. Het dient als voorloper voor de neurotransmitter serotonine (5-hydroxytryptamine) in de hersenen. Verschillende biologisch actieve metabolieten, zoals kynurenine, xantureenzuur, anthranilinezuur en quinolinezuur, ontstaan tijdens de oxidatieve afbraak van tryptofaan. Andere fysiologische verbindingen, waaronder tryptamine, pineale-indolen en condensatieproducten zoals tetrahydro- β -carbolines, ontstaan via andere routes van het tryptofaanmetabolisme. Tryptofaan induceert de activiteit van vele voedings- en hormoongevoelige leverenzymen en verhoogt ook de plasmawaarden van verscheidene hypofyse-, pancreas- en bijnierhormonen. Complete oxidatie leidt tot de synthese van nicotinezuur in de lever of tot de vorming van serotonine in de hersenen.

Consumptie van een eiwitrijke maaltijd leidt tot daling van de verhouding tussen tryptofaan en de andere neutrale aminozuren. Consumptie van een koolhydraatrijke maaltijd stimuleert de insulineproductie, verwijdert de competitieve vertakte-keten-aminozuren uit de circulatie en vergroot de beschikbaarheid van tryptofaan doordat de hoeveelheid tryptofaan ten opzichte van de neutrale aminozuren groter wordt. Als tryptofaan los van de maaltijd als voedingssupplement wordt ingenomen, is te verwachten dat de concurrentie van andere neutrale aminozuren voor opname in de hersenen vermindert.

Cijfers (gram per dag)

Geschatte actuele inname via de voeding: 1

Aanbevolen hoeveelheid

- | | |
|---------------------------------|------|
| ▪ eiwitaanbeveling Voedingsraad | 0,6 |
| ▪ FAO/WHO | 0,25 |
| ▪ ¹³ C-tracermethode | 0,42 |

Lichaamsflux: er zijn geen waarden gerapporteerd

Waargenomen effecten (FAS92)

- Bij een dosis van 3 gram per dag oraal gedurende meer dan 4 weken zijn geen ongewenste effecten gezien.

Conclusie FASEB

Vanwege de directe betrokkenheid en de regulerende rol bij vele aspecten van de stofwisseling, mag worden verwacht dat inname van tryptofaan als voedingssupplement metabole processen verandert en dat dit invloed heeft op de integriteit en functie van weefsels. Tot dan toe hadden de meeste onderzoeken naar effecten van tryptofaaninneming zich gericht op effecten op de hersenen of de lever afzonderlijk. Het panel achtte onderzoek naar de effecten van grote hoeveelheden tryptofaan op verschillende orgaansystemen tegelijkertijd noodzakelijk om de veiligheid van tryptofaan te kunnen beoordelen.

Uit retrospectieve epidemiologische onderzoeken, case reports en klinisch onderzoek bleek dat tryptofaan in de VS in hoeveelheden van 500 mg per dag of meer voor langere perioden, soms zelfs wel gedurende 10 jaar, werd geconsumeerd. Omdat de etiologie van EMS (zie 5.1) bij personen die tryptofaan innamen nog niet was vastgesteld, kon niet worden uitgesloten dat het gebruik van tryptofaan gerelateerd is aan nadelige gezondheidseffecten in de algemene bevolking. Het panel vond daarom dat tryptofaan alleen onder verantwoord medisch toezicht zou mogen worden gebruikt.

Het panel uitte verder bezorgdheid over het gebruik van tryptofaan door verschillende subgroepen van de bevolking. Vanwege de mogelijkheid van verminderde groei van de moeder, een verlaagd geboortegewicht van baby's en veranderingen in de cerebrospinale vloeistof van concentraties van aminozuren, inclusief neurotransmitters en voorlopers hiervan, bestond er bezorgdheid over hoge inname van tryptofaan voor zwangere en lacterende vrouwen. Aanwijzingen voor een verstoord tryptofaanmetabolisme bij leverziekten duiden erop dat personen met een verstoorde leverfunctie geen tryptofaansupplementen zouden moeten gebruiken. Dit gold ook voor personen die monoamine-oxida-

se(MAO)-remmers als antidepressivum gebruiken, vanwege de ernstige bijwerkingen die gevonden zijn bij gelijktijdig gebruik van MAO-remmers en tryptofaan.

Nieuwe gegevens

EBT (1,1'-ethylideen-bis[tryptofaan]) is een onzuiverheid die kan ontstaan bij een bepaald productieproces van tryptofaanpreparaten; het is genoemd als mogelijk oorzaak van het ontstaan van EMS. In de afgelopen jaren is veel onderzoek gedaan naar de relatie tussen EMS en EBT (Bre93, Mid96, Sil94). Daaruit bleek dat EMS waarschijnlijk een multifactoriële oorzaak heeft, waarin EBT een rol speelt. Ook andere vervuilingen en mogelijk tryptofaan zelf spelen mee (Lov93, Phi93, Sia96).

Eenmalige orale inname van 3,9 g tryptofaan tijdens inspanning veroorzaakte geen nadelige bijwerkingen bij tien vrijwilligers (Hal96). Er was ook geen invloed op vermoeidheid. Ven Hall concludeerde hieruit dat inname van tryptofaan geen extra serotoninerge activiteit veroorzaakt tijdens duurinspanning òf dat manipulatie van serotoninerge activiteit niet bijdraagt tot het mechanisme van vermoeidheid.

In een onderzoek naar het effect van tryptofaan op agressiviteit bij mannen bleek dat tryptofaan in een eenmalige hoeveelheid van 10,3 g misselijkheid, hoofdpijn, duizeligheid en concentratieverlies veroorzaakte. In dit onderzoek werd onderscheid gemaakt tussen agressieve en weinig-agressieve proefpersonen. De laatsten rapporteerden meer klachten dan de agressieven. Bij de agressieven had uitputting van de tryptofaanstatus verhoogde gevoelens van agressiviteit tot gevolg (Cle95).

Fierbacci en medewerkers (Fie96) vonden bij patiënten met type I diabetes mellitus een minder sterke stijging van de tryptofaanconcentratie in het plasma na orale inname van 50 mg/kg lichaamsgewicht dan bij gezonde mensen. Een verklaring hiervoor is niet bekend. Dit fenomeen leidt overigens ook tot verlaging van de verhouding tussen tryptofaan en de andere neutrale aminozuren in plasma bij diabetes-mellituspatiënten na eiwitname.

Conclusie van de commissie

Er zijn geen aanwijzingen dat de hoeveelheid tryptofaan die normaal via de voeding wordt ingenomen schadelijke gevolgen heeft. De commissie acht een suppletie met de hoeveelheid tryptofaan zoals aanwezig in de voor vrouwen aanbevolen hoeveelheid eiwit aanvaardbaar: bij inname van maximaal 0,6 gram tryptofaan extra per dag verwacht zij geen schadelijke gevolgen. Zwangere vrouwen en personen die MAO-remmers en andere specifieke antidepressiva gebruiken moeten hiervan worden uitgezonderd.

Niet-essentiële aminozuren

Alanine

Functie en metabolisme

De endogene synthese van alanine in de spieren geschiedt uit de aminogroep van de vertakte-keten-aminozuren en uit pyruvaat afkomstig uit de glycolyse van bloedglucose of spierglycogeen. Alanine dat in de spieren is gemaakt, wordt naar de darm en de lever getransporteerd. Na transaminering wordt de aminogroep afgevoerd als ureum en het vrijgemaakte pyruvaat wordt gebruikt als brandstof voor de lipogenese (niet-nuchtere toestand) of voor aanmaak van glucose (nuchtere toestand).

Cijfers (gram per dag)

Geschatte actuele inname via de voeding: 3,5

Aanbevolen hoeveelheid

- eiwitaanbeveling Voedingsraad: 2,1

Lichaamsflux: 31 tot 49 (Hof88)

Waargenomen effecten (FAS92)

- Oraal 10 tot 50 gram gedurende één of meer dagen leidde tot endocriene veranderingen. Deze veranderingen waren klein in absolute zin en in vergelijking met de effecten van andere aminozuren in vergelijkbare doses. De effecten zijn daarom niet zorgwekkend.

Conclusie FASEB

De veiligheid van langdurige inneming van alanine in doses die hoger zijn dan die geconsumeerd via de voeding kon op basis van de beschikbare gegevens niet worden beoordeeld.

Nieuwe gegevens

Er is geen nieuwe relevante informatie over de veiligheid van alanine beschikbaar.

Conclusie van de commissie

Er zijn geen aanwijzingen dat de hoeveelheid alanine die normaal via de voeding wordt ingenomen schadelijke gevolgen heeft. Aangezien in het menselijk lichaam dagelijks aanzienlijke hoeveelheden alanine circuleren (flux 30 tot 50 gram), verwacht de commissie dat een extra inname van 2,1 gram alanine per dag (zijnde de hoeveelheid zoals aanwezig in de voor vrouwen aanbevolen hoeveelheid eiwit) geen risico voor de gezondheid vormt.

Arginine

Functie en metabolisme

Arginine wordt via ornithine omgezet in α -ketoglutaraat, dat wordt gebruikt als brandstof of voor de aanmaak van glucose. In grote hoeveelheden stimuleert het aminozuur de secretie van het hypofyse-groeihormoon, insuline, somatostatine en catecholamines.

Arginine ontstaat in het lichaam uit citrulline tijdens de ureumcyclus, voornamelijk in de nieren. De fysiologische en farmacologische effecten van arginine komen vergaand overeen met die van de ureumcyclus-intermediaren ornithine en citrulline. Stikstofoxide, een krachtige vasodilatator, neurotransmitter en signaalstof, wordt in het lichaam gevormd uit arginine.

Arginine is een essentieel aminozuur voor kinderen met een aangeboren stofwisselingsstoornis in de ureumcyclus. Zij krijgen levenslang een met arginine gesuppleerde laageiwit-voeding voorgeschreven.

Cijfers (gram per dag)

Geschatte actuele inname via de voeding: 3,9

Aanbevolen hoeveelheid

- eiwitaanbeveling Voedingsraad: 2,3

Lichaamsflux: 14 tot 26 (Cas96)

Waargenomen effecten (FAS92)

- 5-10 g arginineaspartaat per dag gedurende 80 dagen veroorzaakte gewichtstoename, verteringsproblemen en slapeloosheid.
- oraal 30 g leidde tot endocriene veranderingen en verlaging van de bloeddruk.
- oraal 20-30 g gedurende 7-14 dagen gaf bijwerkingen in het maagdarmkanaal.

Conclusie FASEB

De veiligheid van grote hoeveelheden arginine zou kunnen worden beïnvloed door de lysine-inname en door de totale hoeveelheid geconsumeerd eiwit. Inname van 30 g arginine als vrije base bleek in een onderzoek tumoreiwitsynthese en expressie van een activatieantigen bij vrouwen met borstkanker te stimuleren. In dierproeven werd echter een remmend effect op de tumorgroei gezien. Uit de meeste onderzoeksresultaten bleek dat de inname van 30 g arginine per dag bij mensen weinig bijwerkingen geeft. De beschreven onderzoeksresultaten leidden tot bezorgdheid bij het panel met betrekking tot het gebruik van arginine als voedingssupplement. Het panel meende dat niet geconcludeerd kon worden dat het gebruik van arginine als voedingssupplement niet geassocieerd is met nadelige gezondheidseffecten.

Het panel was er zich van bewust dat arginine vele medische toepassingen heeft, waaronder de behandeling van patiënten met aangeboren stofwisselingsziekten. Dergelijke behandelingen onder medische begeleiding vielen buiten het bereik van het rapport. Arginine zou volgens de FASEB alleen onder medisch toezicht als voedingssupplement gebruikt mogen worden.

Nieuwe gegevens

Arginine kan zowel een remmend als een stimulerend effect hebben op de tumorgroei. Grossie vond dat bij ratten parenterale voeding waarin ornithine en citrulline worden vervangen door isonitrogene hoeveelheden arginine de groei van Ward-colontumoren significant versterkte. Vervanging van arginine door citrulline had een vergelijkbaar effect. Ornithine liet geen versterking van de tumorgroei zien (Gro96).

De fysiologische rol van stikstofoxide (NO) staat momenteel erg in de belangstelling (Cyn95). Orale inname van 3 gram arginine per dag gedurende 6 maanden bleek bij hartpatiënten niet tot ongewenste bijwerkingen te leiden. De in dat onderzoek gevonden gunstige effecten zijn volgens de auteurs mogelijk te verklaren door een toegenomen NO-productie als gevolg van verhoogde arginine-inname (Ler98). Ook in dierproeven zijn dergelijke effecten van arginine gevonden (Coo92, Jer96). De directe relatie tussen orale opname van arginine en de synthese van NO is echter niet onderzocht.

In een onderzoek met 30 gezonde oudere vrijwilligers (leeftijd 67-82 jaar) naar effecten van arginine op het immuunsysteem werden bij verstrekking van een supplement met 17 g arginine gedurende 14 dagen geen negatieve bijwerkingen gerapporteerd (Hur95). Het aminozuur werd verstrekt in de vorm van arginine-aspartaat. Vijftien andere vrijwilligers ontvingen een placebo.

Er zijn geen bijwerkingen van ornithine-ketoglutaraat (OKG), een precursor van arginine (Mou94), waargenomen in een onderzoek naar het effect van oraal toegediend

OKG op het herstellen van een abnormale groei bij zes kinderen in de pre-puberteit, die gedurende 5-10 jaar volledige parenterale voeding hadden gekregen.

Onderzoek naar het effect van arginine en ornithine op (de vorming van) groeihormoon leverde tegenstrijdige resultaten op (Bro93). Een conclusie was niet te trekken. Mogelijk zijn beide aminozuren alleen werkzaam bij bijzonder hoge concentraties die maag- en darmproblemen veroorzaken.

Conclusie van de commissie

De commissie meent dat de in het FASEB-rapport genoemde bijwerkingen, waaronder verteringsproblemen, het gevolg zouden kunnen zijn van toegenomen osmolariteit in het maagdarmkanaal door het dumpingsyndroom (zie bijl. E). De commissie beschouwt de overige opgesomde effecten als ongewenst, hoewel gewichtstoename bij patiënten een positief effect kan zijn. De hoeveelheden arginine waarbij deze bijwerkingen optraden, waren veel groter dan de hoeveelheden die normaal via de voeding worden ingenomen. Er zijn geen aanwijzingen dat die hoeveelheid arginine schadelijke gevolgen heeft. Aangezien in het menselijk lichaam dagelijks aanzienlijke hoeveelheden arginine circuleren (flux: 14 tot 26 gram) meent de commissie dat een extra inname van 2,3 gram arginine per dag, overeenkomend met de hoeveelheid zoals aanwezig in de voor vrouwen aanbevolen hoeveelheid eiwit, geen risico voor de gezondheid vormt.

Ornithine en citrulline

Functie en metabolisme

De aminozuren ornithine en citrulline worden niet ingebouwd in eiwitten. Het zijn tussenproducten in de stofwisseling van ureum, creatine en polyamines. Arginine uit voedingseiwit is de belangrijkste bron. De omzetting van ornithine en citrulline verloopt via reacties die nauw gerelateerd zijn aan die van proline.

Cijfers (gram per dag)

Geen informatie over *inname* via voeding

Lichaamsflux ornithine: 9 tot 10

Waargenomen effecten (FAS92)

- Orale inname van 3 doses van 8 tot 11 gram ornithinehydrochloride leidde tot maagkrampen en diarree. Ook is een stijging van de concentratie groeihormoon in het plasma gevonden.

Conclusie FASEB

Op basis van de beschikbare gegevens kon niet worden vastgesteld dat een langdurige inname van de hiervoor vermelde hoeveelheden ornithine veilig is.

Er is onvoldoende informatie voor de evaluatie van de veiligheid van oraal ingenomen citrulline door gezonde mensen.

Nieuwe gegevens

De commissie heeft geen nieuwe informatie over de veiligheid van ornithine en citrulline gevonden.

Conclusie van de commissie

Omdat er over citrulline zijn nauwelijks gegevens beschikbaar zijn is het niet mogelijk een uitspraak te doen over de mogelijke schadelijkheid van dit aminozuur.

De effecten van ornithine op het maagdarmkanaal zouden volgens de commissie verklaard kunnen worden door toegenomen osmolariteit in het maagdarmkanaal door het dumpingsyndroom. Omdat ornithine echter niet aanwezig is in het referentie-eiwit, kan de commissie niet aangeven welke hoeveelheid aanvaardbaar is. In Australië (zie 4.3.1) is uitgegaan van een niveau waarvan geen nadelige effecten van langdurige inname bij mensen zijn waargenomen. Het betreffende geen-effect-niveau is echter vastgesteld bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. De commissie meent dat dit niveau niet als uitgangspunt voor het vaststellen van een veilige waarde voor de algemene bevolking kan dienen. Op basis van de overige gegevens is geen uitspraak te doen over de veiligheid. De commissie kan geen aanvaardbare niveaus voor ornithine en citrulline aangeven.

Asparagine

Asparagine wordt na absorptie door het darmepitheel voor een belangrijk deel omgezet in het aminodicarbonzuur asparaginezuur. Er zijn geen gegevens beschikbaar over effecten van oraal toegediend van asparagine. Omdat het uit asparagine gevormde asparaginezuur als de werkzame stof wordt beschouwd, bespreekt de commissie de metabole aspecten en de veiligheid van asparagine in de hierop volgende paragraaf over asparaginezuur.

Asparaginezuur

Functie en metabolisme

De absorptie van asparaginezuur in de darm verloopt langzamer dan die van de andere aminozuren. Na absorptie wordt een groot deel van het asparaginezuur door de darm getransamineerd tot alanine. Hierdoor leidt de orale inneming van asparaginezuur nauwelijks tot veranderingen in de concentratie van dit aminozuur in het plasma. Endogeen wordt asparaginezuur gevormd door de transaminering van oxaalazijnzuur, waarbij vitamine B₆ fungeert als co-factor. Deze omzetting is reversibel. Asparaginezuur kan in aanwezigheid van α -ketoglutaarzuur worden omgezet in oxaalazijnzuur. Hierbij komt glutamaat vrij. Omdat oxaalazijnzuur een substraat is van de citroenzuurcyclus, speelt asparaginezuur een rol in de intermediaire stofwisseling. Tegen deze achtergrond is wel gesuggereerd dat suppletie met asparaginezuur de oxidatie van vetzuren en koolhydraten zou bevorderen. Asparaginezuur kan via omzetting in fosfo-enolpyrodruivenzuur bijdragen aan de gluconeogenese. Tevens neemt asparaginezuur deel aan de ureumcyclus waarin het onder opname van citrulline leidt tot de vorming van argininesuccinaat.

Evenals aan glutamaat worden aan asparaginezuur neurotransmitter-eigenschappen toegeschreven. De invloed van asparaginezuur op het centrale zenuwstelsel wordt primair via de hypothalamus gestuurd omdat asparaginezuur de bloed-hersenbarrière van de andere delen van de hersenen niet kan passeren. Vermoed wordt dat de effecten van asparaginezuur verlopen via de NMDA-receptoren.

Cijfers (gram per dag)

Geschatte actuele inname via de voeding (asparagine en asparaginezuur samen): 7,3

Aanbevolen hoeveelheid (asparagine en asparaginezuur samen)

- eiwitaanbeveling Voedingsraad: 4,4

Lichaamsflux: geen waarden gerapporteerd

Waargenomen effecten (FAS92)

- Doseringen tot 8,6 g asparaginezuur per dag leidden bij proefpersonen niet tot een verhoging van de asparaginezuurconcentratie in het plasma noch tot ongewenste bij-

Conclusie FASEB

Onderzoek waarin mensen oraal asparaginezuur kregen toegediend, was over het algemeen van zeer korte duur. In vijf onderzoeken van 1 tot 4 dagen werden doses van 6 tot 8,6 gram natrium-magnesiumaspartaat toegediend. Er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd; bepaling van plasmawaarden van asparaginezuur vond niet plaats. Bij twee onderzoeken werd gedurende 30 dagen een dosis van 15 gram arginine-aspartaat ingenomen. Deze hoeveelheid leverde resp. 8,5 gram arginine en 6,5 gram asparaginezuur per dag. De asparaginezuurspiegel in het plasma bleek onveranderd ten opzichte van de placebo.

Er zijn verschillende onderzoeken gedaan naar de effecten van aspartaam-inneming. Aspartaam is een kunstmatige zoetstof die 40% asparaginezuur bevat. Inneming ervan blijkt niet te leiden tot een stijging van de asparaginezuurconcentratie in het plasma. De dosis in deze onderzoeken was echter gering (ongeveer 1 gram asparaginezuur). Er zijn geen toxische effecten waargenomen.

Er is veel onderzoek gedaan naar de effecten van asparaginezuur na intraveneuze of intraperitoneale toediening bij proefdieren. Dergelijke experimenten resulteerden over het algemeen in lesies in de hypothalamus, vooral ter hoogte van de nuclei arcutus en paraventricularis, met als gevolg een aantal regulatoire afwijkingen resulterend in obesitas, verminderde spiergroei en een verstoorde voortplantingsfunctie. Of en bij welke orale dosis er negatieve ontwikkelingseffecten als gevolg van asparaginezuur optreden bij foeten of jonge dieren is nog onderwerp van discussie.

Totdat meer inzicht is verkregen, ontraadt het panel gebruik van supplementen met asparaginezuur voor baby's, kinderen, adolescenten en zwangere vrouwen.

Nieuwe gegevens

Na het verschijnen van het FASEB-rapport zijn geen nieuwe gegevens beschikbaar gekomen die kunnen bijdragen aan de veiligheidsbeoordeling van asparagine en asparaginezuur

Conclusie van de commissie

De commissie verwacht niet dat asparagine-inneming zal leiden tot andere effecten dan inneming van asparaginezuur, omdat asparagine door de darm voor het grootste deel wordt omgezet in asparaginezuur. Er zijn geen aanwijzingen dat de hoeveelheid asparagine en asparaginezuur die normaal via de voeding wordt ingenomen schadelijke gevolgen heeft. De commissie acht een suppletie met de hoeveelheid asparagine(zuur) zoals aanwezig in de voor vrouwen aanbevolen hoeveelheid eiwit aanvaardbaar: 4,4 gram as-

paragine of asparaginezuur per dag. Deze waarde geldt als maximum voor de combinatie van beide aminozuren.

In verband met de negatieve ontwikkelingseffecten van asparaginezuur die gevonden zijn bij proefdieren sluit de commissie zich aan bij het advies van het FASEB-panel om gebruik van extra asparagine(zuur) door zwangere vrouwen, pasgeborenen en kinderen te ontraden.

Cysteïne en cystine

Functie en metabolisme

Cysteïne wordt gevormd uit methionine en serine. Het komt als zodanig voor in eiwitten en in geoxideerde vorm als cystine, waarin de thiolgroepen van twee moleculen cysteïne geoxideerd zijn tot een disulfidegroep waardoor een covalente binding tussen de beide moleculen ontstaat. Cysteïne wordt via een aantal stappen omgezet in taurine en kooldioxide of in sulfaat, ureum en kooldioxide. Het is een van de aminozuren waaruit glutathion, een belangrijke endogene anti-oxidant, is opgebouwd.

Cijfers (gram per dag)

Geschatte actuele inname (cysteïne incl. cystine) via de voeding: 0,8

Aanbevolen hoeveelheid (cysteïne incl. cystine)

- eiwitaanbeveling Voedingsraad: 0,5

Lichaamsflux cysteïne: 9 tot 11 (Hir94, Sto91, You91)

Waargenomen effecten (FAS92)

- Eenmalige toediening van 5 of 10 gram cysteïne leidde tot een inconsistente stijging van de concentratie prolactine en cortisol in het plasma, misselijkheid, duizeligheid en dissociatie.

Conclusie FASEB

Informatie over effecten van chronische inneming van lagere doses cysteïne of cystine bij de mens was niet beschikbaar. De bijwerkingen van hogere doses die één of meerdere keren werden gegeven, leidden wel tot bezorgdheid over de veiligheid van langdurig of continu gebruik van lagere doseringen cysteïne of cystine. De beschikbare informatie was

onvoldoende om een veilige grenswaarde voor inname van cysteïne of cystine als voedingssupplement te bepalen.

Nieuwe gegevens

In het FASEB-rapport wordt melding gemaakt van een neuro-excitotoxische werking van cysteïne. Er zijn de afgelopen jaren verschillende onderzoeken gedaan waarin dit verschijnsel nader *in vitro* (Puk95, Sch93) of na subcutane injectie (Leh93, Siv92) is bestudeerd. Het is echter niet duidelijk of de neurotoxiciteit door een metaboliet, en zo ja welke, veroorzaakt wordt. Cysteïne bleek na subcutane toediening de bloed-hersenbarrière te passeren evenals die tussen het bloed en de cerebrospinale vloeistof (Leh93). Uit de verkregen resultaten kan echter geen nadere conclusie over de veiligheid van orale inname van cysteïne worden getrokken.

Cysteïne toegevoegd aan voeder in hoeveelheden boven 0,5% veroorzaakte een significante toename van *tibial dischondroplasia*, een skeletafwijking die spontaan voorkomt in snelgroeiend gevogelte zoals slachtkuikens (Bai94, Ort92). De oorzaak van dit verschijnsel is niet bekend.

Conclusie van de commissie

De commissie beschouwt de effecten die zijn gevonden na eenmalige toediening van 5 of 10 gram cysteïne (zie boven) als ongewenst. Zij is van mening dat er geen aanwijzingen zijn dat de hoeveelheid cysteïne die normaal via de voeding (0,8 gram) wordt ingenomen schadelijke gevolgen heeft. Aangezien in het menselijk lichaam dagelijks aanzienlijke hoeveelheden cysteïne circuleren (flux: 9 tot 11 gram) meent de commissie dat een extra inname van 0,5 gram cysteïne per dag geen risico voor de gezondheid vormt. De commissie acht een suppletie met de hoeveelheid cyst(e)ïne zoals aanwezig in de voor vrouwen aanbevolen hoeveelheid eiwit aanvaardbaar.

Glutamine

Functie en metabolisme

Glutamine is het meest voorkomende aminozuur in het menselijk lichaam. De endogene synthese ervan in de spieren geschiedt uit de aminogroep van de vertakte-keten-aminozuren en koolstofskeletten van deze aminozuren en van glutamaat, aspartaat en asparagine. Glutamine gemaakt in spieren wordt naar de darmen en de lever getransporteerd. Na deaminering en transaminering worden de stikstofatomen afgevoerd via ureum. Het koolstofskelet wordt door mucosacellen gebruikt als brandstof. Daarnaast is glutamine een

belangrijke brandstof voor cellen van het immuunsysteem en een stikstofprecursor voor de synthese van de stikstofbasen in DNA en RNA. Dit is vooral van belang voor snel delende cellen zoals mucosacellen en bij proliferatie van cellen van het immuunsysteem. In patiënten met trauma en sepsis ontstaan glutaminetekorten in bloed en spieren. Dit gaat gepaard met atrofie van het darmepitheel en functieverlies en een daling van de immunrespons. In de kliniek worden glutaminesupplementen (tientallen grammen per dag) gebruikt om de darm- en immuunfunctie van patiënten te verbeteren en eiwitafbraak tegen te gaan. Bij langdurig vasten draagt het glutaminemetabolisme in de nieren bij aan de handhaving van het zuur-base-evenwicht en wordt glutamine een belangrijke precursor voor de gluconeogenese in lever en nieren.

Cijfers (gram per dag)

Geschatte actuele inname via de voeding: 9,1

Aanbevolen hoeveelheid

- eiwitaanbeveling Voedingsraad: 5,5

Lichaamsflux: 54 tot 91

Waargenomen effecten (FAS92)

- Bij klinische toepassing tot 40 gram per dag zowel enteraal als parenteraal zijn geen nadelige bijwerkingen gemeld.

Conclusies FASEB

De meeste onderzoeken met glutamine waren gericht op de invloed van glutamine op onderdelen van de intermediaire stofwisseling. Slechts in enkele gevallen zijn ook veiligheidsaspecten in beschouwing genomen en metabole variabelen bij gezonde personen bestudeerd. Het deskundigenpanel van de FASEB heeft geen langdurende onderzoeken gevonden gericht op de veiligheid van orale glutaminesuppletie. Bij gezonde proefpersonen werd glutamine geïnfuseerd in doses die varieerden van 3,4 g gedurende een vier uur durende observatieperiode tot 47 g per dag. Er zijn geen nadelige bijwerkingen gerapporteerd. Het panel merkte op dat alle gegeven belastingen veranderingen veroorzaakten in de stofwisseling die afhankelijk waren van de wijze van toediening en van onderzoeksomstandigheden. Het ging onder meer om veranderingen in metabole brandstoffen, zoals glucose en alanine, hormoonwaarden, lipolyse, concentraties van essentiële en niet-essentiële aminozuren in bloed, en nierfunctie.

Hoewel glutamine onder klinische omstandigheden gunstige effecten kan hebben, is verder onderzoek naar mogelijke nadelige effecten van glutamine-consumptie noodzakelijk.

Nieuwe gegevens

Uit een overzicht uit 1996 blijkt dat er geen nieuwe relevante gegevens over schadelijkheid van dit aminozuur beschikbaar zijn (Buc96).

Conclusie van de commissie

De commissie concludeert dat er geen aanwijzingen zijn dat de hoeveelheid glutamine die normaal via de voeding wordt ingenomen schadelijke gevolgen heeft. Bij het vaststellen van een aanvaardbare dosis moet ook worden betrokken dat in het lichaam dagelijks 20-50 g glutamine wordt gevormd uit vertakte-keten-aminozuren en glutamaat opgenomen uit het bloed en afkomstig van de afbraak van spiereiwitten. Meer dan de helft van het oraal ingenomen glutamine wordt omgezet in lever of darmen en bereikt de grote circulatie niet. In dit licht acht de commissie een suppletie met de hoeveelheid glutamine zoals aanwezig in de aanbevolen hoeveelheid eiwit voor vrouwen aanvaardbaar. Dit komt neer op een extra hoeveelheid glutamine van 5,5 gram per dag.

Glutaminezuur

Functie en metabolisme

Glutaminezuur is een dicarboon-aminozuur dat betrokken is bij veel stofwisselingsprocessen, zoals de gluconeogenese, eiwitsynthese en neurochemische processen, en het fungeert als voorloper van zowel glutamine als glutathion. Bij fysiologische zuurgraad is het aminozuur een anion: glutamaat. Een belangrijke bron voor endogeen glutaminezuur is de afbraak van glutamine. Andere endogene bronnen zijn onder andere arginine, ornithine, proline en histidine. Glutamaat is een aminogroepdonor voor veel transamineringsreacties. Vitamine B₆ speelt een belangrijke rol in de glutamaatstofwisseling, als cofactor bij verschillende enzymen.

In het maagdarmkanaal zijn de absorptie en stofwisseling van glutamaat afhankelijk van de aan- of afwezigheid van andere macronutriënten, in het bijzonder koolhydraten en mogelijk glucose of zetmeel, maar niet van fructose (FAS92).

Er zijn veel gegevens beschikbaar over de veiligheid van het natriumzout van glutaminezuur, mononatriumglutamaat (MSG), een stof die als smaakversterker (Ve tsin) aan voedingsmiddelen mag worden toegevoegd.

Cijfers (gram per dag)

Geschatte actuele inname via de voeding: 8,5

Aanbevolen hoeveelheid

- eiwitaanbeveling Voedingsraad: 5,1

Lichaamsflux: 20 tot 44

Waargenomen effecten (FAS92)

- Eenmalige toediening van 10 gram veroorzaakte een significante stijging in de concentratie prolactine en cortisol in het serum.
- 3 tot 6 gram MSG als bolus veroorzaakte somatische klachten.
- Een klein deel van patiënten met ernstige onstabiele astma reageerde op hoeveelheden van 1,5 tot 2,5 g MSG ingenomen als bolus (bv. via een capsule).

Conclusie FASEB

Er waren onvoldoende gegevens om een veilige waarde voor het toevoegen van glutaminezuur aan de voeding van gezonde mensen vast te stellen. Wegens het ontbreken van overeenstemming met betrekking tot de interpretatie van mogelijke ongunstige effecten van glutaminezuur op de groei en ontwikkeling van pasgeboren proefdieren raadde het panel het gebruik van glutaminezuursupplementen door zwangere vrouwen, baby's en kinderen af. De potentiële endocriene responsen, zoals verhoogde cortisol- en prolactineconcentraties, wijzen mogelijk op neuro-endocriene effecten. Samen met de gevonden verschillen in respons tussen mannen en vrouwen, wijst dit erop dat vrouwen in de vruchtbare leeftijd en individuen met stemmingsstoornissen het gebruik van deze supplementen zouden moeten vermijden.

Nieuwe gegevens

In 1995 is door de FASEB een evaluatierapport uitgebracht over de ongewenste effecten van MSG. Dat rapport bevat een uitgebreide beschrijving van het metabolisme van glutamaat en van de ongewenste effecten in proefdieren en mensen (FAS95).

In het FASEB-rapport uit 1992 werd reeds gesproken over de controverse over effecten gevonden in de hersenen van knaagdieren, met name in de hypothalamus, na enterale en parenterale toediening van MSG. Vergelijkbare histologische veranderingen konden in zoogdieren niet consistent worden aangetoond. Omdat de gerapporteerde gegevens en gebruikte onderzoeksmethoden inconsistent waren, kon de FASEB ook in 1995 geen

conclusie trekken met betrekking tot de vraag of orale inname van glutamaat bij mensen zou kunnen leiden tot histopathologische veranderingen in de hersenen. Daarnaast was weinig bekend over eventuele gevolgen van die veranderingen op bijvoorbeeld het gedrag.

Als proefpersonen meer dan 3 g MSG buiten de maaltijd om innemen, leidt dit bij een subgroep van op het oog gezonde personen tot verschijnselen die het FASEB-rapport omschrijft als 'MSG symptom complex'*. De oorzaak van deze symptomen is niet bekend en vergelijkbare symptomen zijn ook waargenomen na inname van levensmiddelen die geen MSG bevatten.

In de afgelopen jaren is veel onderzoek gedaan naar de werking van glutamaat als neurotransmitter en als excitotoxische stof (Bla96, Fag95, Mal96, Sav95, Vel96, Vor96). In een deel van die onderzoeken werden zenuwcellen (neuronen) *in vitro* aan glutamaat blootgesteld. In andere onderzoeken is glutamaat rechtstreeks in bepaalde hersendelen ingespoten. Ook is onderzoek gedaan naar de remming van de neurotoxiciteit van endogeen glutamaat door andere stoffen (Bro95). De rol van glutamaat toegediend als onderdeel van de voeding of als supplement bij de gevonden neurotoxische effecten blijft onduidelijk. Volgens het FASEB-rapport passeert glutamaat nauwelijks de bloedhersenbarrière.

Conclusie van de commissie

De in het FASEB-rapport beschreven stijging van de prolactine- en cortisolspiegel in serum na eenmalige inname van 10 gram glutaminezuur beschouwt de commissie niet als ernstig. Meer dan 3 gram MSG als bolus in afwezigheid van een maaltijd veroorzaakte bij een subgroep van responders tijdelijk klachten van het 'MSG symptom complex'. Omdat deze klachten slechts van tijdelijke aard zijn en alleen optreden bij 'gevoelige' personen, meent de commissie dat zij er bij het vaststellen van een bovengrens voor glutaminezuur geen rekening mee hoeft te houden. Bij sommige patiënten met ernstige onstabiele astma kunnen bij inname van een vergelijkbare hoeveelheid MSG als bolus tijdelijk klachten optreden.

De commissie acht suppletie met de hoeveelheid glutaminezuur zoals aanwezig in de voor vrouwen aanbevolen hoeveelheid eiwit, dat wil zeggen 5,1 gram per dag, aanvaardbaar. Zij raadt aan etiketten van producten die natriumglutamaat bevatten te voorzien van een waarschuwing.

* Dit is een meer correcte benaming voor wat ook wel het 'Chinese Restaurant Syndrome' wordt genoemd. Verschijnselen zijn hoofdpijn, lichtheid in het hoofd, brandend maagzuur, maagklachten, stijfheid, beklemd gevoel, tinteling, warmte, zwakheid in de ledematen.

Glycine

Functie en metabolisme

Glycine is het enige aminozuur dat geen asymmetrisch koolstofatoom heeft en dus geen optische activiteit vertoont. Met andere woorden, het heeft geen D- en L-isomeer. Het metabolisme is nauw gerelateerd aan dat van serine. Beide verbindingen dienen als bron voor methylgroepen bij het ontstaan van 5,10-methyleentetrahydrofolaat, een stof die een belangrijke rol speelt bij de overdracht van koolstofeenheden. Bij de omzetting van glycine ontstaan ook koolstofdioxide en ammoniak. Van ammoniak en formaat (mogelijk ook een afbraakproduct van glycine) is bekend dat ze toxisch kunnen zijn voor de ogen.

Glycine neemt deel aan de biosynthese van heme, purines, creatine en glycineconjugaten, zoals hippuurzuur. Het is een remmende neurotransmitter in vele delen van het centrale zenuwstelsel.

Cijfers (gram per dag)

Geschatte actuele inname via de voeding: 3,4

Aanbevolen hoeveelheid

- eiwitaanbeveling Voedingsraad: 2

Lichaamsflux: 20 tot 30

Waargenomen effecten (FAS92)

- Orale doses tot 30 gram veroorzaakten geen nadelige effecten.

Conclusie FASEB

Glycine wordt wel toegepast in irrigatievloeistoffen die bij chirurgische ingrepen worden gebruikt. Uit verschillende klinische onderzoeken bleek dat glycine via een verstoring van het zenuwstelsel tijdelijk het gezichtsvermogen en het bewustzijn kan beïnvloeden. Deze effecten traden op bij relatief grote hoeveelheden (meer dan 0,5 g/kg lichaamsgewicht). De relevantie van deze bevindingen voor orale opname van glycine onduidelijk.

Bij orale doses tot 30 gram zijn geen nadelige effecten gerapporteerd. Vanwege het ontbreken van een systematische evaluatie van de effecten van toediening van glycine, kon het panel geen grenswaarde geven voor de inname van glycine.

Nieuwe gegevens

Na het verschijnen van het FASEB-rapport zijn diverse onderzoeken uitgevoerd naar de toxiciteit van verschillende hoeveelheden glycine in irrigatievloeistoffen (Hah96, Ist95, Zha95). De relevantie van de uitkomsten voor de orale inname van glycine is nog steeds onduidelijk.

Conclusie van de commissie

In de meeste onderzoeken die in het FASEB-rapport zijn beschreven, werd glycine via intraveneuze voeding of per injectie toegediend. De daarbij gegeven doses waren over het algemeen zeer hoog. In deze onderzoeken zijn sterke effecten waargenomen op de glycineconcentratie in het plasma en op lokale glycineconcentraties. De resultaten laten zich moeilijk vertalen naar orale toediening.

Er zijn geen aanwijzingen dat de hoeveelheid glycine die normaal via de voeding wordt ingenomen schadelijke gevolgen heeft. Aangezien in het lichaam dagelijks grote hoeveelheden glycine circuleren (flux 20 tot 30 gram), verwacht de commissie niet dat orale inname van 2 gram glycine extra per dag risico's voor de gezondheid met zich meebrengt. De commissie acht daarom een suppletie met de hoeveelheid glycine zoals aanwezig in de voor vrouwen aanbevolen hoeveelheid eiwit aanvaardbaar.

Proline en hydroxiproline

Functie en metabolisme

Proline en hydroxiproline zijn aminozuren die in grote hoeveelheden in het lichaam voorkomen. Proline uit de voeding wordt in lichaamseiwit ingebouwd en vervolgens gehydroxileerd tot hydroxiproline. Hydroxiproline komt wel voor in voedselwitten, maar kan door de mens in gehydrolyseerde vorm niet worden ingebouwd in lichaams-eiwit.

Proline kan uit glutamaat worden gesynthetiseerd via de citroenzuurcyclus of uit ornithine via de ureumcyclus.

Cijfers (gram per dag)

Geschatte actuele inname via de voeding: 7,6

Aanbevolen hoeveelheid

- eiwitaanbeveling Voedingsraad: 4,5

Lichaamsflux: 14 tot 15 (Jak90)

Waargenomen effecten (FAS92)

- 3 tot 10 gram proline per dag gedurende 2 tot 4 jaar veroorzaakte geen nadelige effecten bij 4 patiënten

Conclusie FASEB

Proefdieronderzoeken leverden zeer beperkte informatie over de veiligheid van oraal ingenomen proline of hydroxiproline. Er is slechts één onderzoek met mensen gevonden. Vanwege het ontbreken van gegevens over de effecten van toediening van proline of hydroxiproline kon het panel de veiligheid van proline en hydroxiproline niet beoordelen.

Nieuwe gegevens

Proline is een excitotoxine dat normaal aanwezig is in hersenen. Het is neurotoxisch en mogelijk gerelateerd aan neurologische afwijkingen (Nad88). De vraag is echter in hoeverre prolineconcentraties in de hersenen te beïnvloeden zijn door orale opname.

Conclusie van de commissie

Over de gevolgen van inname van extra hydroxiproline, dat niet in lichaamseiwit kan worden ingebouwd, is weinig bekend. Onderzoek naar de effecten van hoge doses op de hydroxyprolinespiegel in plasma en de nierfunctie zijn niet gedaan.

Er zijn geen aanwijzingen dat de hoeveelheid proline die normaal via de voeding wordt ingenomen schadelijke gevolgen heeft. Aangezien in het lichaam dagelijks 14 tot 15 gram proline circuleert, verwacht de commissie niet dat orale inname van 4,5 gram proline extra per dag risico's voor de gezondheid met zich meebrengt. De commissie acht daarom een suppletie met de hoeveelheid proline zoals aanwezig in de voor vrouwen aanbevolen hoeveelheid eiwit aanvaardbaar.

Serine

Functie en metabolisme

Serine is de belangrijkste bron voor methylgroepen bij de vorming van 5,10-methyleentetrahydrofoliumzuur, dat een essentiële rol speelt bij de overdracht van koolstofeenheden.

Serine en glycine kunnen gemakkelijk in elkaar worden omgezet. Het is dan ook mogelijk dat nadelige effecten van inname van grote hoeveelheden serine worden veroorzaakt door het omzettingsproduct glycine.

Cijfers (gram per dag)

Geschatte actuele inname via de voeding: 5,5

Aanbevolen hoeveelheid

- eiwitaanbeveling Voedingsraad: 3,3

Lichaamsflux: geen waarden gerapporteerd

Waargenomen effecten (FAS92)

- Eenmalig 30 gram oraal veroorzaakte geen nadelige effecten.

Conclusie FASEB

Eenmalige inname van 30 g serine lijkt zonder problemen te worden verdragen, maar de veiligheid van hoge doses kon niet worden vastgesteld op basis van de beschikbare gegevens. Het panel merkte op dat onderzoek naar mogelijke gedrags- en neurochemische effecten van serine overwogen zou moeten worden, gezien de gevonden effecten bij psychotische patiënten. Ook de langdurige toediening van hoge doseringen verdient nader onderzoek, gezien de in dierproeven gevonden nefrotoxiciteit.

Nieuwe gegevens

Er zijn na het verschijnen van het FASEB-rapport geen nieuwe gegevens over schadelijkheid van dit aminozuur beschikbaar gekomen.

Conclusie van de commissie

Eenmalige opname van 30 g serine veroorzaakte geen ongewenste effecten. Effecten van langdurige blootstelling aan lagere doseringen zijn echter niet bekend. Er zijn geen aanwijzingen dat de hoeveelheid serine die normaal via de voeding wordt ingenomen (5,5 gram) schadelijke gevolgen heeft. De commissie acht een suppletie met de hoeveelheid serine zoals aanwezig in de voor vrouwen aanbevolen hoeveelheid eiwit aanvaardbaar: bij inname van maximaal 3,3 gram serine extra per dag verwacht zij geen schadelijke gevolgen.

Tyrosine

Functie en metabolisme

Tyrosine is het minst in water oplosbare α -aminozuur. Vorming van tyrosine uit fenylalanine vindt plaats in de lever en in geringe mate in de hersenen. De verhouding tussen de concentraties tyrosine en die van de overige neutrale aminozuren beïnvloedt opname van tyrosine in de hersenen. Tyrosine is een voorloper van verschillende biologisch actieve verbindingen, waaronder catecholamine-neurotransmitters (perifeer en centraal), hormonen en melanine-huidpigmenten.

Cijfers (gram per dag)

Geschatte actuele inname via de voeding 4,1

Aanbevolen hoeveelheid

- eiwitaanbeveiling Voedingsraad: 2,5

Lichaamsflux: 6 tot 11

Waargenomen effecten (FAS92)

- Eenmalig 100 mg per kg lichaamsgewicht (= 7 gram voor een persoon van 70 kg) veroorzaakte effecten op gedrag en emotionele variabelen. De subjectieve symptomen werden maar in één van verschillende onderzoeken gevonden.

Conclusie FASEB

Hoge doseringen tyrosine bij een laag-eiwitvoeder blijken ernstigere effecten bij dieren te veroorzaken dan dezelfde hoeveelheden tyrosine bij hoog-eiwitvoeder.

Biochemische en gedragsveranderingen bij nakomelingen van ratten die tyrosine ontvingen tijdens de zwangerschap leidden tot de veronderstelling dat vrouwen geen tyrosine zouden moeten innemen tijdens de zwangerschap of lactatie. Een mogelijk verband tussen tijdelijke neonatale tyrosinemie als gevolg van een hoge eiwitinname en verminderde intellectuele prestaties zou kunnen betekenen dat tyrosine niet als voedingssupplement gegeven moet worden aan zuigelingen en kinderen. Tyrosine verhoogde de hoeveelheid cytochroom P₄₅₀ in de lever van ratten. Mogelijk leidt dit tot interactie met sommige geneesmiddelen. Stoffen die het cytochroom P₄₅₀ bevattende stofwisselingsstelsel voor geneesmiddelen stimuleren, bleken de acute toxiciteit van tyrosine bij ratten te verhogen.

Dit zou kunnen betekenen dat tyrosine niet moet worden gegeven aan personen die geneesmiddelen gebruiken die cytochroom P₄₅₀ stimuleren.

Hoewel de meeste onderzoekers ervan uit gaan dat toxische effecten van tyrosine ontstaan door interacties in de lever, zijn tot nu toe de effecten van tyrosine op de leverfunctie niet onderzocht.

Op basis van de beschikbare gegevens kon het panel niet vaststellen dat langdurige inname van tyrosine als voedingssupplement voor volwassenen veilig is. De geringe oplosbaarheid van tyrosine leidde bij het panel tot bezorgdheid over de mogelijkheid van lokale nadelige effecten in de dunne darm of in de ooglens bij chronische blootstelling aan tyrosine.

Aangetoonde farmacologische effecten van enkelvoudige, orale doses van 100 mg tyrosine per kg lichaamsgewicht (7 gram voor mens van 70 kg) op de catecholsynthese en -afgifte in gestimuleerde catecholaminergische neuronon van de rat, evenals effecten op het gedrag van mensen die werden blootgesteld aan stressvolle omstandigheden, leverden geen bewijs voor de veiligheid van tyrosine voor dit niveau van inname. Onderzoeken waaruit de veiligheid van inname van kleinere hoeveelheden tyrosine blijkt, waren niet bekend.

Nieuwe gegevens

Er zijn geen relevante nieuwe gegevens over de veiligheid van tyrosine.

Conclusie van de commissie

De commissie meent dat de stimulerende werking van tyrosine op de catecholaminesynthese en turnover zwak is en weinig functionele consequenties heeft. In sommige onderzoeken veroorzaakte een vergelijkbare hoeveelheid zonder voeding maagdarmklachten; waarschijnlijk is dit te verklaren door osmotische effecten in de darm.

Er zijn geen aanwijzingen dat de hoeveelheid tyrosine die normaal via de voeding wordt ingenomen (4,1 gram) schadelijke gevolgen heeft. In het lichaam circuleert dagelijks 6 tot 11 gram tyrosine. De commissie verwacht niet dat orale inname van 2,5 gram extra tyrosine per dag risico's voor de gezondheid met zich meebrengt en acht daarom een suppletie met de hoeveelheid tyrosine zoals aanwezig in de voor vrouwen aanbevolen hoeveelheid eiwit aanvaardbaar.

Samenvatting van het FASEB-rapport

Hierna volgt de 'executive summary' van het FASEB-rapport 'Safety of amino acids used as dietary supplements' (FAS92).

The eosinophilia-myalgia syndrome (EMS) associated with the use of L-tryptophan has raised concerns about the safety of use of amino acids sold as dietary supplements. Even though investigation suggest that the EMS may be associated with one or more impurities in one specific product, this occurrence raised generic questions about the safety of prolonged daily ingestion of large quantities of amino acids as dietary supplements*.

This report provides an assessment by an Expert Panel of current knowledge regarding safety of amino acids as dietary supplements and their recommendations on guidelines for the evaluation of safety of these substances. It includes a summary of information on the extent of use of amino acids as dietary supplements, a review of the scientific literature on safety of free amino acids, and a recommended strategy for evaluation of the safety of amino acids used as dietary supplements. The report was prepared in response to a request from the Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN) of the Food and Drug Administration (FDA) which is responsible for ensuring safe use of nutritional supplements. Public input into the process was obtained at an Open Meeting held on February 4, 1991.

* In accordance with the Scope of Work in the Task Order Contract, this report provides an assessment of the adequacy of the available information on L-tryptophan for evaluation of the safety of the amino acid when used as dietary supplements. The report does not include a review of information on the safety of L-tryptophan products containing 1,1'-ethylidene-bis (tryptophan) (EBT) which has been investigated extensively as a cause of EMS.

Study approach

The LSRO ad hoc Expert Panel was charged with the development of guidelines for the evaluation of the safety of amino acids marketed as dietary supplements. However, this charge included the caveat that the Panel should not consider whether the amino acids were consumed for purposes consistent with the definition of a dietary supplement, i.e., for nutritional purposes. That is, amino acids are marketed and used as dietary supplements, as nutrients for the fortification of proteins, as components of medical foods for nutritive and technical effects, as food ingredients for their nutritive and technical effects, and as drugs for their pharmacological effects. These uses are based, in part, on studies that address efficacy for intended effects and, occasionally, safety of use for the intended purpose.

The use as dietary supplements created a dilemma in safety evaluation because amino acid dietary supplements are, in fact, used primarily for pharmacological purposes or enhancement of physiological function rather than for nutritional purposes. This dilemma also encompassed a regulatory incongruity. That is, dietary supplements are currently regulated as foods and as such, they are evaluated only for safety because, from a regulatory perspective, foods are considered efficacious as sources of nutrients. In contrast, evaluation of drugs required consideration of pharmacological efficacy and potential for adverse effects. If evaluation of amino acids were to include consideration of efficacy, regulatory considerations would require that supplemental amino acids be considered drugs, not foods. Except for uses in protein fortification, medical foods, and food ingredients added for technical effects, the manner of current use appears to be more consistent with the definition of drugs rather than foods. Because of these issues, the Expert Panel focused solely on safety of use of amino acids as dietary supplements and examined published scientific literature related to the several purposes (nutritional, physiological, and pharmacological) of consuming or administering amino acids. However, the conclusion of Expert Panel pertain only to the use of amino acids as dietary supplements.

The amino acids considered by the Expert Panel were those commonly found in proteins:

alanine	glycine	proline and hydroxyproline
arginine	histidine	serine
aspartic acid	isoleucine	threonine
asparagine	leucine	tryptophan
cysteine and cystine	lysine	tyrosine
glutamic acid	methionine	valine
glutamine	phenylalanine	

Two additional amino acids sold as dietary supplements (ornithine and citrulline) were also included. The Panel focused its evaluation on individual amino acids, with the exception of mixtures of the

branched-chain amino acids (BCAA). Leucine, isoleucine, and valine were considered individually and as mixtures of BCAA. Both D- and L- isomers were considered in this review.

Most of the published studies on nutritional effects of added amino acids are investigations of amino acids incorporated into foods to improve protein quality. Little scientific literature was found on most amino acids ingested as single or multiple boluses as dietary supplements, in capsule, tablet, or liquid forms. While the improvement of protein quality by addition of specific amino acids has been well established by scientific investigators, the Expert Panel was not aware of scientific literature that demonstrated a sound rationale for nutritional benefits of supplementation of the diets of healthy individuals with amino acids. Likewise, the members of the Panel were aware of few reports in the scientific literature addressing the safety of amino acid supplementation despite use of large quantities for purported health benefits. However, the published literature is replete with articles reporting or refuting efficacy of ingestion of supplements of amino acids as therapeutic aids or ergogenic aids in a variety of situations. The Expert Panel regarded these types of uses of amino acids not as nutritional uses, but as pharmacological applications to attempt to prevent or ameliorate specific physiological or psychological conditions. Nevertheless, the Panel interpreted its charge as the assessment of the safety of ingesting amino acids, either singly or as mixtures, regardless of intended use. To this end, they reviewed studies in which amino acids were administered by an oral route for evidence of safety, without commenting on the rationale or efficacy of such uses.

Consumer exposure and label information

For persons using amino acid supplements, total exposure to amino acids consists of the amounts consumed as dietary protein plus the quantities contained in supplements. However, the effects of an amino acid supplement may not be a simple additive effect of the amount contained in the supplement plus the amount contained in dietary protein. Growth depression, food intake reduction, and other adverse effects are more severe in animals fed diets low in protein than in animals fed diets containing adequate protein. Thus, greater risk for adverse effects of amino acid supplements would be expected in individuals consuming diets low in protein. The Expert Panel regarded consumption of *foods* supplying adequate amounts of protein as the preferred means of obtaining the quantities of amino acids needed to meet the nutritional needs of the healthy, general population and viewed attempts to compensate for inadequate protein intake with supplements consisting of single amino acids or incomplete mixtures as an unproven nutritional and potentially harmful practice. The Expert Panel was not aware of evidence for adverse health effect of amino acids when consumed as dietary protein by healthy individuals.

Data on amounts of amino acids sold in the U.S. were provided by the Council for Responsible Nutrition (CRN). These data indicated that amino acids were sold as single amino acids, mixtures containing two or more amino acids, protein powders including intact proteins and partially predigested protein products, and chelated amino acids consisting of complexes of amino acids with metal ions such as zinc,

copper, magnesium, or manganese. The largest quantity of amino acids sold was marketed as single amino acids. Mixtures of amino acids accounted for the next largest portion, followed by protein powders. Chelated amino acids, either as single entities or as mixtures of amino acids, were sold in relatively small amounts and were most likely used as sources of the metal ion rather than the amino acid(s) component. Use of chelated forms as sources of supplemental amino acids contribute large and potentially excessive loads of the metal ions.

Information on quantities of individual amino acids sold by member companies of CRN was calculated by the Life Sciences Research Office from data provided by that organization for the years 1988, 1989, and 1990. These figures do not represent total poundage of amino acids sold as human dietary supplements in the United States because the CRN represents about 50 percent of the companies supplying nutritional supplements in this country. The relative contribution of these companies to overall total quantities of amino acids sold as dietary supplements in the U.S. is unknown. Nevertheless, the data indicated that L-lysine and L-tryptophan were the only individual amino acids sold in quantities greater than 100,000 lb/year. (Figures for L-tryptophan were for 1988 and 1989 only.) One hundred thousand pounds of each of these compounds would provide about 45,000,000 1-g doses of each amino acid yearly. More than 20,000 lb/year of methionine and 10,000 to 20,000 lb/year of arginine/ornithine and glutamate/glutamine were sold; the remaining amino acids were sold in quantities of less than 7000 lb/year. This poundage information could not be used to generate an estimate of per capita exposure to amino acids used as dietary supplements because the fraction of the population using these products is unknown and the actual total quantity used is unknown.

The Expert Panel concluded that the most useful sources of information for estimating probable exposure were the doses suggested on product labels. The information compiled by the LSRO does not include all amino acid products on the market; however, all preparations identified during the course of this study were included. Suggested daily doses ranged from 250 to 4500 mg for single amino acids and from about 1g to about 15g for partially predigested protein blends. This compilation was made with the assumptions that persons consumed the products every day and that they adhered to dosage recommendations. Exposure could be much greater for persons not adhering to the suggested doses, as illustrated by reported daily consumption of as much as 15g of L-tryptophan. The suggested doses may not be much greater than amounts of amino acids provided by generous dietary protein intakes; however, the effects of supplements of amino acids, particularly a single amino acid or a mixture of a few amino acids taken apart from meals, remain to be determined.

Amino acid dietary supplement products sold as single amino acids or as mixtures in capsule, tablet, or powder forms which were available in grocery, drug, and health food stores in the metropolitan Washington, DC area were examined for label information. No effort was made to obtain a comprehensive listing; however, a broad selection of available products was used to examine label information. Overall, labels of amino acid supplement products provided limited information to

consumers. Amino acid components and their isomeric and chemical forms were usually specified but rarely was information about the source, grade, or chemical purity of the amino acid(s) included. Dosage suggestions were listed but labels usually did not include information relating the dosage amounts to requirements for indispensable amino acids or rationale for use for dispensable amino acids. Quality control and safety information were not uniformly included. Similarly, information on possible side effect or contraindications for use was rarely found.

Review of the scientific literature on safety of amino acids as dietary supplements

The Expert Panel examined the scientific literature on amino acids and assessed the adequacy of those data for making an evaluation of the safety of amino acids used as dietary supplements by humans. The Expert Panel attempted to focus on well controlled studies that involved chronic oral administration of amino acids in amounts that exceeded the World Health Organization (1985) requirements for adults for indispensable amino acids and in amounts of 0.5 g or more for dispensable amino acids. The Panel concentrated on the sufficiency of available data on healthy adults in regard to amino acid safety. In its opinion, such an effort was required to undergird any regulatory effort to determine whether amino acids are safe for use as dietary supplements for persons who might take amino acids for reasons other than diagnosed medical need.

Epidemiological information collected after the occurrence of EMS associated with consumption of L-tryptophan supplements indicated that some individuals had used L-tryptophan for as long as 8 to 10 years. Thus, published reports of controlled animal or human studies in which amino acids were administered orally over a long term in amounts that exceeded dietary requirements of adults for indispensable amino acids and in amounts of 0.5 g or more for dispensable amino acids were regarded as most directly applicable to the safety of amino acids used as dietary supplements. For the majority of amino acids, these types of studies were not available, necessitating consideration of studies in which amino acids were given in single doses or by other routes of administration and studies that lacked adequate controls.

General information on the absorption, transport, and metabolism of amino acids is provided in Chapter IV. The Expert Panel concluded that separate reviews were needed for individual amino acids because of their unique structural properties, metabolic roles, and functions as stimuli for release or precursors of biologically active substances such as hormones and neurotransmitters. Each individual review in Chapter V consists of background information, selected animal and human studies, and summary and conclusions. When available, the experimental endpoints in the models developed in Chapter VII were considered in evaluation of data on each amino acid. Thus, endpoints for animal studies include investigations of changes in food intake, nitrogen balance, and body weight; biochemical, hematologic, endocrine, and behavioral changes; vitamin B6 status; acute pharmacokinetic studies; functional assessments and gross pathology studies; and teratology and developmental studies. Similarly, endpoints

for human studies include investigation of changes in food intake and body weight; biochemical, hematologic, endocrine, and behavioral studies; vitamin B6 status; acute pharmacokinetic studies; functional assessments; and studies of inborn errors of metabolism. The summary and conclusions section presents the opinion of the Expert Panel on the adequacy of the information reviewed for evaluation of the safety of the amino acids taken as dietary supplements and for specification of safe levels of intake where possible. In general, there is a paucity of scientific literature addressing safety of amino acid supplements and some evidence of adverse health effects associated with use of some amino acids. The Expert Panel was not able to identify a safe upper level of intake for dietary supplements of amino acids for any of the amino acids reviewed in this report. Use of D-amino acids as dietary supplements is inappropriate as they have not been shown to have nutritional function in humans. Certain D-amino acids, e.g., D-serine and D-proline are potentially quite toxic. Additional conclusions and recommendations are provided in Chapter VIII.

For the most part, the available data with respect to safety of amino acids used as dietary supplements by normal, healthy adult males was considered and the Expert Panel found reason for particular concern about the use of dietary supplements of amino acids by several subgroups of the general healthy population and by patients with certain diseases. The groups considered to be at higher risk for possible adverse effects included all woman of childbearing age, particularly those who are pregnant or lactating; infants, children, and adolescents; the elderly; persons homozygous or heterozygous for inherited disorders of amino acid metabolism; individuals who smoke; and persons with low dietary protein intakes. The rationale for concern about use of amino acid supplements by these groups is detailed in Chapter VI.

In addition, the use of amino acids by patients with various diseases in the absence of responsible medical supervision presents a myriad of potential problems with regard to the safety of amino acid supplements. These range from effects of the amino acids on the disease condition to interactions of amino acids with medications or treatment regimens. For example, administration of methionine has been shown to exacerbate symptom expression in psychotic patients. Tyrosine metabolism has been shown to be abnormal in patients with hepatic cirrhosis and methionine has been implicated in precipitating episodes of hepatic encephalopathy. In addition, several interactions of amino acids with drugs have been identified. The potential gamut of consequences of unrestricted use of amino acid supplements by both healthy and patient population subgroups has not been investigated. Because the Expert Panel did not find sufficient data to be comfortable in establishing safe levels of intake in healthy individuals, it concluded that amino acid supplement use by these special population groups would require responsible medical advice and supervision.

Proposed strategy for evaluation of safety of amino acids as dietary supplements

Because the fragmentary nature of the available data provided only a limited basis for the evaluation of the safety of amino acids as dietary supplements, the Expert Panel concluded that a systematic approach to safety testing is needed. Evaluation of safety of amino acids used as dietary supplements either singly or in mixtures should be considered within the larger context of the assessment of safety of food ingredients and nutrients. In general, components for evaluation of the safety of food ingredients include estimation of human exposure, acute and chronic toxicity in animals, and assessment of human responses to exposures at proposed usage levels or higher doses. These latter studies are typically predicated on results of the animal feeding trials. While studies of chronic toxicity in animals usually include reproductive or multigenerational studies, the extent to which mutagenicity, carcinogenicity, and hypersensitivity studies are conducted depends in part on the chemical nature of the substance.

In addition to the general components for evaluation of safety of food ingredients, special considerations that are unique to the assessment of the safety of nutrients include the adequacy of analytical methodology, the availability of appropriate populations for study, and the ethical considerations in such studies. A nutrient-by-nutrient approach would be required for safety evaluation of nutrients and, when possible, consideration should be given to the identification of predictive indicators rather than diagnostic endpoints of toxicity in humans.

The Expert Panel concluded that testing in both animals and humans is needed for evaluation of the safety of amino acids as dietary supplements. Implementation of the components of the testing system would follow evaluation of information in the extant scientific literature. They proposed a two-tiered approach for safety testing of individual or mixtures of amino acids in animals. Studies of acute and chronic effects of ingestion of amino acids and studies of teratologic and developmental effects comprised the first-tier components of the schema. The components of the first tier were viewed as a screening mechanism for identifying adverse effects and as an indicator of the need for further testing. The specialized studies comprising the second tier included functional assessment and gross pathological examinations of organs and systems reflecting adverse effects in the first tier. In some instances, endpoints for second-tier investigations may be suggested in previously published studies. However, for the most part, necessity and endpoints for second-tier studies would be indicated by results of the first-tier studies.

Testing in humans was also viewed as requiring a two-tiered approach. Amino acid supplements eligible for testing would be those for which no serious adverse effects were observed in the animal studies. Epidemiological studies may provide useful information on exposure and populations potentially at risk of adverse effects. Information derived from the literature on effects of large doses of amino acids in humans plus data from safety testing in animals would form the basis for acute and chronic screening

studies in the first tier. Outcomes of the screening studies would determine the need for specialized functional studies. This approach is similar to clinical protocols required for Phase 1 testing of investigational new drugs. The general principles for the conduct of clinical trials for drugs apply to the study of the safety of high doses of amino acids.

The proposed strategy for safety evaluation of individual amino acids did not include direct study of mutagenicity and carcinogenicity, endpoints of toxicity of universal significance, nor did it include hypersensitivity testing. The rationale for treatment of these specific endpoints is discussed.

Referentie-eiwit

Volgens de gegevens van de landelijke Voedselconsumptiepeilingen is het eiwit in de Nederlandse voeding voor ongeveer eenderde deel van plantaardige en voor tweederde van dierlijke oorsprong (VCP98). Voor een schatting van de aminozuursamenstelling van het eiwit in de gebruikelijke voeding neemt de commissie caseïne als referentie voor dierlijk eiwit en soja-eiwit als referentie voor plantaardig eiwit. In tabel E.1 is te zien tot welke aminozuursamenstelling dit leidt. In tabel E.2 is vervolgens voor volwassen mannen en vrouwen de aminozuurinname berekend die voortvloeit uit de consumptie van uitsluitend dit eiwit in een hoeveelheid die overeenkomt met de door de Voedingsraad aanbevolen hoeveelheid eiwit (VR92).

Tabel E.1 Schatting van de aminozuursamenstelling van het eiwit in de Nederlandse voeding.

aminozuur	gram per 100 gram eiwit		
	soja-eiwit (FASEB92)	caseïne (Ren83)	eiwit in NI voeding (1/3 soja en 2/3 caseïne)
<i>essentieel</i>			
histidine	1,6	2,8	2,4
isoleucine	5,2	5,7	5,5
leucine	7,4	10,4	9,4
lysine	5	8,3	7,2
fenylalanine	4,6	5,1	4,9
methionine	1,4	2,8	2,3
threonine	4	4,6	4,4
tryptofaan	0,8	1,4	1,2
valine	4,8	6,6	6
<i>niet-essentieel</i>			
alanine	5,8	3,1	4
arginine	5,4	4	4,5
asparagine	7,4		
asparaginezuur ^a	3,2	7,3	8,4
citrulline	?	n.a. ^c	
cysteïne	2,2	0,3	0,9
glutamine ^b	9,6	11,5	10,5
glutaminezuur	8	11,5	9,8
glycine	7,6	2,1	3,9
ornithine	?	n.a. ^c	
proline	5,6	10,2	8,7
serine	7,2	5,8	6,3
tyrosine	2,2	6	4,7

^a inclusief asparagine

^b Renner (Ren83) geeft alleen de hoeveelheid glutaminezuur in caseïne. Bij chemische analyse van eiwitten wordt glutamine in glutaminezuur omgezet. Glutamine is niet apart aan te tonen. Met behulp van gene sequencing is bepaald dat caseïne op basis van de aantallen aminozuren 8,9% glutamine en 8,4% glutaminezuur bevat (Lac90). Omdat de molecuulmassa's van deze aminozuren vrijwel gelijk zijn, gaat de commissie uit van een verdeling van 50% glutamine en 50% glutaminezuur.

^c n.a. = niet aanwezig

Tabel E.2 Aminozuuriname per sekse, leeftijdsgroep 22-50 jaar, bij consumptie van het gebruikelijke eiwit in de Nederlandse voeding in de door de Voedingsraad aanbevolen hoeveelheid.

aminozuur	inname (gram per dag)	
	mannen: 0,85 g/kg lg ^a x 75 kg = 63,75 gram eiwit	vrouwen: 0,8 g/kg lg x 65 kg = 52 gram eiwit
<i>essentieel</i>		
histidine	1,5	1,2
isoleucine	3,5	2,9
leucine	6	5
lysine	4,6	3,7
fenylalanine	3,1	2,6
methionine	1,5	1,2
threonine	2,8	2,3
tryptofaan	0,8	0,6
valine	3,8	3,1
<i>niet-essentieel</i>		
alanine	2,6	2,1
arginine	2,8	2,3
asparagine		
asparaginezuur ^b	5,4	4,4
citrulline		
cysteïne	0,6	0,5
glutamine	6,7	5,5
glutaminezuur	6,2	5,1
glycine	2,5	2
ornithine		
proline	5,5	4,5
serine	4	3,3
tyrosine	3	2,5

^a lg = lichaamsgewicht

^b inclusief asparagine