

MASTERARBEIT

Titel der Masterarbeit

„Anabole Effekte einer Leucin-Supplementation auf
Senioren“

Systematischer Review und Meta-Analyse

verfasst von

Bernd Komar Bakk. rer. nat.

angestrebter akademischer Grad

Master of Science (MSc)

Wien, 2014

Studienkennzahl lt. Studien-
blatt:

A 066 838

Studienrichtung lt. Studien-
blatt:

Masterstudium Ernährungswissenschaften

Betreut von:

Univ.-Prof. Dr. Georg Hoffmann, Privatdoz.

Inhaltsverzeichnis

Inhalt

Inhaltsverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung und Fragestellung	8
2. Hintergrund	11
2.1. Sarkopenie	11
2.2. Verzweigtkettige Aminosäuren	12
2.3. Molekulare Mechanismen der Muskelproteinsynthese über Aminosäuren	13
2.4. Aminosäuren und die Muskelproteinsynthese beim Menschen	19
2.5. Aminosäuresupplementation und Auswirkungen auf anthropometrische Marker	22
2.6. Proteinaufnahme	30
2.7. Systematische Reviews und Meta-Analysen	32
3. Material und Methoden	34
3.1. Suchstrategie	34
3.2. Einschlusskriterien	34
3.3. Bestimmung der Outcome-Parameter	35
3.4. Qualität der Studien	36
3.5. Statistische Analyse	37
3.6. Handhabung fehlender Daten	37
3.7. Berechnung des Leucingehaltes	38
4. Ergebnisse	39
4.1. Studien	39
4.2. Körpergewicht	45
4.3. Lean Body Mass	47
4.4. Body Mass Index	49
4.5. Fettmasse	51
4.6. Körperfettanteil	53
4.7. Nüchtern-Blutglukosespiegel Glucose	55
4.8. Insulin	57
4.9. HOMA-IR	59
4.10. Albumin	61
4.11. Hand Grip Strength	63
4.12. Knee Extension Strength	65
4.13. Heterogenität	67
4.14. Publikation-Bias	67
5. Diskussion	79
5.1. Limitationen	87
5.2. Nachteile einer Leucin-Supplementation	88
6. Schlussbetrachtung	89
7. Zusammenfassung	91
8. Summary	92
9. Literaturverzeichnis	93
10. Eigenständigkeitserklärung	101
11. Lebenslauf	102

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung möglicher zellulärer Mechanismen der Muskelproteinsynthese durch Aminosäuren.....	17
Abbildung 2: Flow Chart zur Auswahl relevanter Studien.....	40
Abbildung 3: Forest Plot Körpergewicht.....	46
Abbildung 4: Forest Plot Lean Body Mass.....	48
Abbildung 5: Forest Plot Body Mass Index.....	50
Abbildung 6: Forest Plot Fettmasse	52
Abbildung 7: Forest Plot Körperfettanteil	54
Abbildung 8: Forest Plot Nüchtern-Blutglukosespiegel.....	56
Abbildung 9: Forest Plot Nüchtern-Insulinkonzentration.....	58
Abbildung 10: Forest Plot HOMA-IR.....	60
Abbildung 11: Forest Plot Albuminkonzentration.....	62
Abbildung 12: Forest Plot Hand Grip Strength.....	64
Abbildung 13: Forest Plot Knee Extension Strength.....	66
Abbildung 14: Funnel Plot Körpergewicht.....	68
Abbildung 15: Funnel Plot Mass Index	69
Abbildung 16: Funnel Plot Lean Body Mass	70
Abbildung 17: : Funnel Plot Körperfettmasse	71
Abbildung 18: : Funnel Plot Körperfettanteil	72
Abbildung 19: : Funnel Plot Nüchternblutglucose	73
Abbildung 20: : Funnel Plot Nüchterninsulinkonzentration.	74
Abbildung 21: : Funnel Plot HOMA-Index.....	75
Abbildung 22: : Funnel Plot Albuminkonzentration	76
Abbildung 23: : Funnel Plot Hand Grip Strength.....	77
Abbildung 24: : Funnel Plot Knee Extension Strength.....	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studiencharakteristika.....	41
Tabelle 2: Qualität der analysierten Studien	43
Tabelle 3: Zusammenfassung der Ergebnisse	79

Abkürzungsverzeichnis

4E-BP1 = 4E binding protein 1

Akt = protein kinase B

Arf = ADP Ribosylation Factors

ASM = appendicular skeletal muscle mass, Muskelmasse der Extremitäten

BCAA = branched chain amino acid, verzweigtkettige Aminosäure

BCAT = branched-chain amino acid Transferase

CaM = Calcium/Calmodulin- Komplex

CD98 = cluster of differentiation 98

CoA = Co-Enzym A

DEXA = Dual-energy X-ray Absorptiometry, Dual-Röntgen-Absorptiometrie

DM Typ 2 = Diabetes mellitus Typ 2

EAA = essential amino acid, essentielle Aminosäure

EAR = estimated average requirement

eEF2 = eukaryotic elongation factor 2

eIF4E = eukaryotic initiation factor 4E

FSR = fractional synthetic rate

Gln = glutamine

GTP = Guanosin Triphosphat

hVps34 = human vacuolar protein sorting-34

KIC = α -Ketoisocaproat

KIV = α -Ketoisovalerat

KMV = α -Keto- β -Methylvalerate

LAT1 = large neutral amino acid transporter

MAP4K3 = mitogen activated protein kinase kinase kinase kinase-3

mRNA = Messenger Ribonucleic acid

mTOR = mammalian Target of Rapamycin

mTORC 1 = Mammalian Target of Rapamycin Complex 1

PI3K = Phosphoinositide 3-kinase

PAT = proton-assisted amino acid transporter

Rab = zur GTPase-Familie Rab gehörend

Rag = Ras-related GTPase

RHEB = Ras homolog enriched in brain

rpS6 = ribosomal protein S6

S6K1 = ribosomal protein S6 kinase 1

SLC3A2 = solute carrier family 3 member 2

SLC7A5 = Solute carrier family 7 member 5

SMD = standard mean difference, standardisierte mittlere Differenz

SMI% = Percentage of skeletal muscle mass index, Index des Anteils der Skelettmuskelmasse

SNAT2 = Sodium-coupled neutral amino acid transporter 2

Ste20 = Sterile 20 gene

Vps34 = vacuolar protein sorting-34

WMD = weighted mean difference, gewichtete mittlere Differenz

Zur einfachen Lesbarkeit wurde eine geschlechtsneutrale Schreibweise verwendet. Bei Nennung der männlichen Form gilt diese immer gleichwertig für Frauen und Männer.

1. Einleitung und Fragestellung

Der Anteil der älteren Personen in der Bevölkerung nimmt weltweit rapide zu. Die WHO schätzt, dass sich die Zahl der Personen über 60 Jahre zwischen den Jahren 2000 und 2050 von derzeit 600 Millionen auf über 2 Milliarden entwickeln wird. Das entspricht einer Verdoppelung des Anteils der Personen älter als 60 Jahre von 11% auf 22% der Gesamtbevölkerung [WHO 2008]. Laut Statistik Austria liegt der Anteil an Personen über 65 Jahre im Jahr 2012 in Österreich bei 17,9% [StatistikAustria 2012]. Es gibt keine genaue Abgrenzung, ab wann eine Person als „alt“ oder „Senior“ zu definieren ist. In vielen Ländern ist diese Bezeichnung ab einem Alter von 65 Jahren üblich, die Vereinten Nationen verwenden als Grenze 60 Jahre und die WHO definiert Personen zwischen 60 und 74 Jahren als „elderly“, Personen über 75 Jahren als „aged“ [Fukagawa 2013]. Da die in Österreich üblicherweise verwendeten DACH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr Personen ab 65 Jahren und älter als älteste eigenständige Personengruppe führen, wurde in dieser Masterarbeit ein Cut-Off-Point von 65 Jahren verwendet, um eine Person als „alt“ zu definieren, wobei die verwendeten Begriffe „Senior“, „ältere Person“ etc. als untereinander austauschbar verwendet wurden. Während der Literaturrecherche hat sich dieser Cut-Off-Point als sinnvoll erwiesen, da es nahezu keine Studien gab, deren Probanden den Cut-Off-Point knapp verpassten. Probanden in Studien mit zu jungen Teilnehmern lagen zu meist mindestens 10 Jahre unter dem Cut-Off-Point.

In dieser Altersgruppe ist Sarkopenie, der altersbedingte Verlust an Muskelmasse, besonders stark ausgeprägt. Mit fortschreitender Sarkopenie verschlechtert sich nicht nur der allgemeine Gesundheitszustand, es stellt sich auch eine Abhängigkeit von anderen Personen ein, um die Aufgaben des täglichen Lebens zu meistern. Gebrechliche Senioren sind stark auf die Hilfe anderer angewiesen, was zu einem Verlust an Lebensqualität führt [Manders, et al. 2012]. Bedingt durch die verringerte Muskelmasse steigt ebenso die Gefahr von Stürzen mit Komplikationen wie Knochenbrüchen und in Folge dessen Krankenhausaufenthalt. Diese Tatsachen haben nicht nur Auswirkungen auf das einzelne Individuum, sondern stellen auch eine große Belastung für das Gesundheitssystem dar [Morley 2008]. Seit Jahren wird nach einer effektiven Prävention gegen Sarkopenie und Muskelmasseverlust intensiv geforscht. Bis jetzt haben nur Ausdauer- und Krafttraining präventive Wirkungen durch erhöhte Muskelmasse und verbesserte Kraftwerte zeigen können [Forbes, et al. 2012]. In den letzten Jahren rückte vermehrt die Ernährung in den Fokus der Un-

tersuchungen, und hier vor allem der Makronährstoff Protein. Die Proteinaufnahme mit der täglichen Ernährung steht in engem Zusammenhang mit der Proteinsynthese in Muskeln und anderen Geweben. Diskutiert wird unter anderem, ob beziehungsweise welches Protein ähnlich anabole Effekte auf die Muskulatur hat wie körperliches Training, ob Protein die anabolen Effekte eines körperlichen Trainings noch steigern oder unterstützen kann und ob die tägliche Aufnahmemenge bei Senioren ausreichend ist, um diese Effekte zu erzielen. Besonders in den Mittelpunkt der Forschung gerückt ist dabei die verzweigtkettige Aminosäure Leucin. Leucin kann die Proteinsynthese in der Muskulatur sowie die Insulinausschüttung stimulieren, was zusätzlich zu einer Erhöhung der Muskelproteinsynthese beitragen könnte. Längerfristige Studien über anabole Effekte von Leucin geben allerdings keinen eindeutigen Hinweis, ob die gesteigerte Proteinsynthese auch auf anthropometrische Marker Einfluss hat. In der Theorie sollte durch eine längerfristig erhöhte Einnahme von Leucin das Körpergewicht und der BMI ansteigen, vorausgesetzt, die Körperfettmasse bleibt in dieser Zeit unbeeinflusst: Es sollte sich eine positive Entwicklung der Muskelmasse und damit der Lean Body Mass durch erhöhte Leucinaufnahme einstellen. Im Hinblick auf eine Sarkopenieprävention wäre allerdings der reine Erhalt der Lean Body Mass über einen längeren Zeitraum auch bereits ein Erfolg.

Bis jetzt gibt es noch keine Meta-Analyse, die diese Thematik bearbeitet hat. Um diese Lücke in der Forschung zu schließen, wurde für die vorliegende Masterarbeit die Fragestellung konzipiert, ob eine erhöhte Aufnahme von Leucin (2 g oder mehr pro Tag) in Form einer Supplementation von reinem Leucin oder verschiedenen Leucinreichen Proteinen, anabole Effekte auf Personen der Alterskategorie 65 Jahre und älter hat. Zur Beantwortung dieser Frage wurde ein systematischer Literaturreview inklusive einer Meta-Analyse durchgeführt. Um eine Aussage über die Präventionswirkung einer Leucinsupplementation machen zu können, beschränkte sich diese Meta-Analyse auf Studien, die an gesunden oder sarkopenischen Probanden durchgeführt wurde und schloss all jene Studien aus, deren Probanden auf Grund von Krankheiten dramatisch veränderte Stoffwechselzustände aufwiesen.

1.1 Arbeitshypothesen und Fragestellung der vorliegenden Masterarbeit

Erste Hypothese:

H0: Eine Supplementation von 2 oder mehr Gramm Leucin pro Tag bei Senioren (Alter > 65 Jahre) zeigt in kontrollierten Studien keine anabolen Effekte und damit keine Auswirkungen auf die anthropometrischen Größen Körpergewicht, Body Mass Index, Lean Body Mass, Körperfettmasse und Körperfettanteil sowie auf die Maximalkraft (Hand Grip Strength und Knee Extension Strength).

H1: Eine Supplementation von 2 oder mehr Gramm Leucin pro Tag bei Senioren (>65 Jahre alt) wirkt sich in kontrollierten Studien positiv auf die anthropometrischen Größen Körpergewicht, Body Mass Index, Lean Body Mass, Körperfettmasse und Körperfettanteil sowie auf die Maximalkraft (Hand Grip Strength und Knee Extension Strength).

Zweite Hypothese:

H0:

Eine Supplementation von 2 oder mehr Gramm Leucin pro Tag bei Senioren (>65 Jahre alt) zeigt in kontrollierten Studien keine anabolen Effekte und damit keine Auswirkungen auf Biomarker des Proteinanabolismus im Körper (Glucose, Insulin und HOMA-Index sowie Albumin).

H1:

Eine Supplementation von 2 oder mehr Gramm Leucin pro Tag bei Senioren (>65 Jahre alt) wirkt sich in kontrollierten Studien positiv auf Biomarker des Proteinanabolismus im Körper (Glucose, Insulin und HOMA-Index sowie Albumin) aus.

2. Hintergrund

2.1. Sarkopenie

Sarkopenie ist der graduelle Verlust an Muskelmasse und Kraft während des Alterungsprozesses. Kraft nimmt allerdings nicht proportional zur Muskelmasse ab, sondern sinkt in alternden Muskeln an sich stärker, auch wenn die beiden Faktoren Muskelmasse und Kraft eng miteinander in Verbindung stehen [Narici and Maffulli 2010]. Klinisch definiert wird Sarkopenie zumeist mit einem Skelettmuskelmasseindex, der aus der appendicular skeletal muscle mass (ASM) dividiert durch die quadrierte Körpergröße gebildet wird (ASM/ht^2). Die ASM wird dabei mit einem Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA)-Scan ermittelt. Personen, die in diesem Index eine Standardabweichung unter dem Durchschnitt von jungen Kontrollen gleichen Geschlechts liegen, werden mit Sarkopenie Klasse I diagnostiziert. Personen, welche 2 Standardabweichungen oder weiter unter den Kontrollen liegen, werden mit Sarkopenie Klasse II diagnostiziert [Janssen, et al. 2002]. Eine andere gebräuchliche Definition bezieht den Anteil des Skelettmuskelindex ein ($SMI\%, \text{ absolute Muskelmasse/Körpermasse} * 100$) [Janssen, et al. 2000].

Jedes Individuum verliert mit fortschreitendem Alter langsam und stetig an Muskelmasse, was in letzter Konsequenz zu Einschränkungen der Muskelfunktionalität und des allgemeinen Gesundheitszustandes führt. Personen werden gebrechlich und sind auf Hilfe oder Pflege angewiesen. Ebenso steigt das Risiko für chronische Krankheiten des Stoffwechsels wie Diabetes Mellitus Typ II, Adipositas und auch kardiovaskuläre Erkrankungen mit sinkender Muskelmasse an. Muskelgewebe spielt eine tragende Rolle bei der Oxidation und Lagerung von Glucose im Körper, die umso größer ist, je mehr Muskelmasse vorhanden ist [Wolfe 2006], sowie für die Fettoxidation nach Nahrungsaufnahme [DeFronzo, et al. 1992] und die Thermogenese [Johnstone, et al. 2005].

Wann der Zeitpunkt der Pflegebedürftigkeit erreicht ist, hängt in Bezug auf die Sarkopenie von der individuellen maximal erreichten Muskelmasse und der Geschwindigkeit des Muskelabbaus sowie dem Zeitpunkt ab, zu dem der Muskelabbau einsetzt. Die altersabhängige Sarkopenie setzt zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr ein [Narici and Maffulli 2010]. Der Verlust beträgt ab diesem Zeitpunkt 0,6% der Muskelmasse jährlich [Janssen 2010] und steigt während Phasen, in denen die Muskulatur nicht belastet wird, rapide an. So ist zum Beispiel der Muskelabbau während Krankenhausaufenthalten oder Krankheiten, die zur Bettruhe zwingen, besonders

stark ausgeprägt [Suetta, et al. 2009] und Patienten haben große Probleme, diesen Verlust wieder wettzumachen [Krogh-Madsen, et al. 2010].

Besonders hoch ist der Verlust an Typ II Muskelfasern während des Alterungsprozesses. Bei sarkopenischen Patienten ist nicht nur die Größe der Muskelfasern verringert, sondern auch die Anzahl. In dieser Hinsicht unterscheidet sich der sarkopenische Zustand von einer Atrophie bedingt durch Inaktivität, wo nur die Muskelfasergröße, nicht aber die Anzahl, abnimmt [Narici and Maffulli 2010]. In einer Studie von Andersen war der Querschnitt von Typ II Fasern bei Probanden älter als 85 Jahre um 57% kleiner als in der Kontrollgruppe der 25jährigen, Typ I Fasern zeigten mit 25% gegenüber der Kontrollgruppe einen kleineren Rückgang [Andersen 2003].

Der Rückgang der Lean Body Mass ist sowohl bei Frauen als auch bei Männern stärker in den unteren Extremitäten ausgeprägt als in den oberen [Janssen, et al. 2000]. Der Muskelquerschnitt des M. vastus lateralis schrumpft zwischen dem 20. und 80. Lebensjahr um bis zu 40% [Lexell 1995], der Durchschnittsverlust an Muskelquerschnitt beträgt 25% zwischen der 2. und 7. Dekade [Young, et al. 1985].

Sarkopenische Patienten leiden zusätzlich an einem Verlust an Qualität des Muskelgewebes. Es kommt zu einer Einwanderung von Fett und Bindegewebe in die Muskulatur, genannt Myosteatosis, was die Menge an kontraktilen Gewebe weiter schrumpfen lässt. Ergebnisse einer Muskelquerschnittsmessung können dadurch zu irreführenden Ergebnissen kommen und den Anteil kontraktiler Elemente überschätzen, wenn während der Messung nicht auf diese Fetteinlagerungen Rücksicht genommen wird. Bis zu 15% des Muskelquerschnitts können bei sarkopenischen Personen durch Fetteinlagerungen eingenommen werden, mehr als doppelt so viel wie bei jungen Menschen [Taaffe, et al. 2009]. Ein effektives Mittel, um dieses Problem zu lösen, scheint körperliche Bewegung zu sein. Eine Verdoppelung des Physical Activity Levels (PAL) kann das Ausmaß der Fetteinlagerungen in den Muskel nahezu halbieren [Kent-Braun, et al. 2000].

2.2. Verzweigtkettige Aminosäuren

Leucin gehört wie Isoleucin und Valin zu den verzweigtkettigen Aminosäuren (branched chain amino acids, BCAAs). Alle drei BCAAs sind essentielle Aminosäuren (EAA), die vom Körper nicht selbst synthetisiert werden können und deshalb mit der Nahrung zugeführt werden müssen. Verzweigtkettige Aminosäuren machen 14-18% des Aminosäuregehaltes der Skelettmuskulatur aus [Layman and Baum 2004,

Riazi, et al. 2003]. Die amerikanischen Dietary Reference Intakes gehen von einem Estimated Average Requirement (EAR) von 34g/kg KG/d Leucin für erwachsene Personen aus, die Recommended Dietary Allowance liegt bei 42mg/kg KG/d. Dies würde bei einem 70 kg schweren Erwachsenen einer täglichen Aufnahmemenge von 2,9 g Leucin entsprechen. Die tatsächliche durchschnittliche Menge an täglich aufgenommen Leucin liegt laut Daten der NHANES III Studie aber mit 6,1g/d deutlich höher, was wahrscheinlich auf die gegenüber der allgemeinen Empfehlung erhöhte Proteinzufuhr zurückzuführen ist [NRC 2005].

Das Enzymsystem zur Verarbeitung verzweigtkettiger Aminosäuren befindet sich, anders als bei den meisten anderen essentiellen Aminosäuren, außerhalb der Leber. Im Stoffwechsel werden verzweigtkettige Aminosäuren zuerst mit Hilfe von Branched-chain amino acid transferase (BCAT) reversibel transaminiert, was zu den Produkten α -Ketoisocaproat (KIC) aus Leucin, α -Keto- β -Methylvalerat (KMV) aus Isoleucin und α -Ketoisovalerat (KIV) aus Valin führt. Diese Ketosäuren werden dann durch den Katalysator Branched-chain ketoacid dehydrogenase (BCKAD) oxidativ decarboxyliert. BCKAD findet sich vornehmlich in Mitochondrienmembranen. Dieser Schritt ist irreversibel. Aus den daraus entstehenden Produkten werden durch weitere Umwandlungen Acetyl-CoA, Propionyl-CoA, Acetoacetat und Succinyl-CoA. Der Körper ist damit in der Lage, sowohl Ketosäuren als auch Glucose aus verzweigtkettigen Aminosäuren herzustellen. BCAA werden deswegen sowohl zu den ketogenen als auch den glucogenen Aminosäuren gezählt.

2.3. Molekulare Mechanismen der Muskelproteinsynthese über Aminosäuren

Nahrungsproteine liefern mit Aminosäuren den Baustoff für Gewebe und Zellen. Aminosäuren wirken aber auch eigenständig als Signalgeber für diverse zelluläre Prozesse [Kimball and Jefferson 2001]. Die Verfügbarkeit von Aminosäuren im Körper scheint sich direkt auf die Muskelproteinsynthese auszuwirken: Sind mehr Aminosäuren durch Nahrungsaufnahme oder Supplementation verfügbar, steigt die Muskelproteinsynthese an und die Proteolyse im Muskel wird gleichzeitig gehemmt. Diese Effekte sind durch in-vitro-Studien gut dokumentiert [Garlick and Grant 1988, Guillet, et al. 2004, Kimball and Jefferson 2002, Paddon-Jones, et al. 2004, Volpi, et al. 1996]. Ursprünglich wurde angenommen, dass bereits eine erhöhte Verfügbarkeit von Aminosäuren im Blut ausreicht, um die Muskelproteinsynthese zu stimulieren

[Bohe, et al. 2003], neuere Daten deuten aber darauf hin, dass die intrazelluläre Aminosäurekonzentration - und hier besonders die Konzentration an Leucin - ausschlaggebend für die Muskelproteinsynthese ist [Glynn, et al. 2010].

Diese Effekte können auf den Anteil an essentiellen Aminosäuren in den verwendeten Aminosäuremischungen zurückgeführt werden, wobei besonders Leucin, neben den beiden anderen verzweigtkettigen Aminosäuren, einen anabolen Effekt unabhängig von anderen Faktoren auslöst. Einige Humanstudien zeigen, dass eine zusätzliche Leucinaufnahme zu hochwertigem Protein oder einer Aminosäuremischung keine weitere Steigerung der Muskelproteinsynthese mehr erzielen kann [Glynn, et al. 2010, Katsanos, et al. 2006, Koopman, et al. 2005]. Ungeklärt bleibt die Frage, ob die anabole Wirkung von Leucin tatsächlich durch einen Proteinaufbau oder nur durch eine Verhinderung des Proteinabbaus erreicht wird [Glynn, et al. 2010].

Die genauen Mechanismen, über die Leucin und die anderen essentiellen Aminosäuren auf die Muskelproteinsynthese wirken, sind auf zellulärer Ebene noch nicht exakt geklärt. Eine erhöhte Leucinkonzentration in der Zelle aktiviert gemeinsam mit einer erhöhten Insulinausschüttung, die auch durch die Leucinaufnahme verursacht werden kann [Anthony, et al. 2000, Glynn, et al. 2010], Signalwege, die am Mammalian Target of Rapamycin Complex 1 (mTORC 1) zusammenführen [Anthony, et al. 2000, Atherton, et al. 2010]. Eine Aktivierung von mTORC 1 führt zur Phosphorylierung von Ribosomal protein S6 kinase 1 (S6K1) und 4E binding protein 1 (4E-BP1), was die mRNA-Translation stimuliert. Die Hyperphosphorylierung von 4E-BP1 durch mTORC1-Kinase stimuliert die Freisetzung des eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E) aus 4E-BP1, welcher an eIF4G und eIF4A bindet und mit diesen den eIF4F translation initiation complex bildet [Wang and Proud 2006]. Die Bildung des eIF4F Komplex konnte durch Leucin, sowohl mit als auch ohne Insulineinwirkung, stimuliert werden [Anthony, et al. 2000, Kimball and Jefferson 2006]. Dies deutet darauf hin, dass die Muskelproteinsynthese durch Leucin über eine erhöhte Bindungsfähigkeit von mRNA während dem Beginn der Translation stimuliert wird. Weiters scheint die Leucinwirkung direkt vom mTORC1-Signalweg abhängig zu sein, da bei gleichzeitiger Gabe von Rapamycin, welches stark inhibitorische Eigenschaften auf mTORC1 hat, die Leucinwirkung nicht mehr gegeben ist [Anthony, et al. 2000].

Die Mechanismen nach der Aktivierung von mTORC1 sind damit relativ gut bestätigt, wie Aminosäuren allerdings zur Aktivierung von mTORC1 führen, ist nicht restlos geklärt. Studien an Tiermodellen und in vitro weisen auf eine Reihe von Effektoren

hin, die mTORC1 vorgelagert sind, Humanstudien liegen hierzu jedoch bislang nicht vor.

Einer dieser Effektoren ist das Klasse III PI3K-Protein hVps34 (human vacuolar protein sorting-34), welches während Aminosäuremangel verminderte Aktivität aufweist, dessen Aktivität aber durch Aminosäuregabe stark ansteigt [Byfield, et al. 2005, Nobukuni, et al. 2005]. Diese Aktivitätssteigerung geht einher mit erhöhter Phosphorylierung von S6K1, was auf einen Einfluss von hVps34 auf mTORC1 schließen lässt. Die Aminosäuren selbst scheinen dabei keine direkte Wirkung auf hVps34 zu haben, vielmehr soll ihre Verfügbarkeit zu einem Anstieg von intrazellulärem Calcium führen. Eine erhöhte Calciumkonzentration erhöht die Bindungsfähigkeit von Calcium/Calmodulin (CaM) an hVps34, welches dadurch aktiviert wird und dann zur erhöhten Signalgebung von mTORC1 beiträgt [Gulati, et al. 2008]. Diese Beobachtungen konnten in einer in vivo- Studie an Drosophila-Mücken nicht nachvollzogen werden. Hier war kein Zusammenhang zwischen der Aktivität von Vps34 und der Aktivierung von mTORC1 zu sehen [Juhasz, et al. 2008]. Weitere in vivo Untersuchungen sind notwendig, um den Zusammenhang zwischen hVps34 und mTORC1 zu erklären, da die Unterschiede in den oben präsentierten Ergebnissen auch durch Studiendesign oder beobachtete Zelltypen erklärbar sind [Dickinson and Rasmussen 2011].

Ein weiteres Protein, das als Aminosäuresensor für mTORC1 diskutiert wird, ist MAP4K3 (mitogen activated protein kinase kinase kinase kinase-3), welches zur Familie der Ste20-Kinasen gehört. Dieses Enzym zeigte Sensitivität gegenüber der Aminosäureverfügbarkeit und war für die Phosphorylierung von S6K1 nach Aminosäuregabe notwendig. Während die Behandlung von Zellen mit Rapamycin die durch MAP4K3 induzierte Phosphorylierung von S6K1 und 4E-BP1 stoppte, blieb die Aktivität von MAP4K3 selbst durch die Gabe von Rapamycin unbeeinflusst. Dies deutet daraufhin, dass MAP4K3 vorgelagert von mTORC1 wirkt und abhängig von mTORC1 zur Phosphorylierung von S6K1 und 4E-BP1 führt. Auch konnte die Dephosphorylierung von S6K1 während eines Aminosäuremangels durch Überexpression von MAP4K3 verhindert werden [Findlay, et al. 2007], was mit hVps34 nicht möglich war [Nobukuni, et al. 2005]. Es gibt allerdings noch keine in-vivo-Studien, die die Rolle von MAP4K3 als Aminosäuresensor beim Menschen bestätigen können.

Neuere Daten weisen auf einen Zusammenhang zwischen Rag (Ras-related

GTPase) –small GTPase-Proteinen und erhöhter mTORC1-Aktivität hin [Kim, et al. 2008, Sancak, et al. 2008]. Rag-Proteine sind Heterodimere, die in menschlichen Zellen aus RagA oder RagB und RagC oder RagD bestehen. Diese wirken auf mTORC1 über eine Assoziation mit Raptor. Die erhöhte Aminosäureverfügbarkeit in der Zelle erhöht die Affinität des Rag-Heterodimers gegenüber Raptor durch stärkere Ladung von GTP an RagA und RagB [Sancak, et al. 2008]. Bei verstärkter Expression von aktiven Rag-GTPasen wird in der Zelle die mTORC1-Kaskade nicht nur aktiviert, sondern bleibt auch unempfindlich gegenüber einem Aminosäuremangel [Kim, et al. 2008, Sancak, et al. 2008]. Zudem war in einem Gen-Knock-Out Experiment an Drosophila-Mücken die Phosphorylierung von S6K1 nach Aminosäurezufuhr durch verminderte Expression von RagA oder RagC stark gehemmt und die Insulin-abhängige Phosphorylierung von S6K1 konnte durch Knock-Down von RagB oder RagC stark vermindert werden [Kim, et al. 2008].

Zwar lässt sich aus diesen Daten ein Zusammenhang zwischen Rag-Proteinen und mTORC1 herleiten, Rag scheint aber nicht direkt auf mTORC1 zu wirken. Vielmehr führen Rag-Proteine zu einer Re-Lokalisation von mTORC1 in der Zelle, hervorgerufen durch erhöhte Aminosäurelevel und verstärkte GTP-Ladung auf RagA und RagB. Gleichzeitig verlagert sich das Rheb-Protein, welches direkt für die Aktivierung von mTORC1 verantwortlich ist, in dieselbe Region der Zelle. Rag könnte damit indirekt zu einer Aktivierung der mTORC1-Kaskade führen, in dem es die Interaktion von Rheb und mTORC1 unterstützt [Sancak, et al. 2008]. Um anabole Signale über Rheb auf mTORC1 zu übertragen, scheint die durch Aminosäuren ausgelöste Re-Lokalisation von mTORC1 innerhalb der Zelle notwendig zu sein. Ebenso scheint die Präsenz von Aminosäuren notwendig, um die Insulin-abhängige Aktivierung von mTORC1 zu ermöglichen, was die Theorie der Re-Lokalisation von mTORC1 unterstützt [Dickinson and Rasmussen 2011].

Um überhaupt anabole Signale von Aminosäuren über mTORC1 weiterleiten zu können, scheint eine reibungslose intrazelluläre Kommunikation notwendig zu sein. So war bei unkontrollierter Aktivität von Rab5 und Arf1 eine anabole Signaltransduktion über mTORC1 während Aminosäurebelastung nicht mehr möglich. Rab5 und Arf1 gehören zu Rab- beziehungsweise Arf- GTPasen, die zentrale Rollen bei der Re-Lokalisation von Vesikeln in der Zelle spielen. Die inhibitorische Wirkung von Rab5 bleibt auch in Gegenwart von aktivem RagA bestehen, was darauf schließen lässt,

dass die Aktivierung von mTORC1 über Rag-GTPasen nur bei normaler Funktion von Rab5 gewährleistet ist [Li, et al. 2010].

Die Lokalisierung von mTORC1 und möglicherweise auch anderen Proteinen in der Zelle scheint direkte Auswirkungen auf die Aktivierung von mTORC1 in der Gegenwart von Aminosäuren zu haben. Die möglichen zellulären Mechanismen der Muskelproteinsynthese über Aminosäuren wurden von Dickinson und Rasmussen in folgender Grafik (Abbildung 1) zusammengefasst:

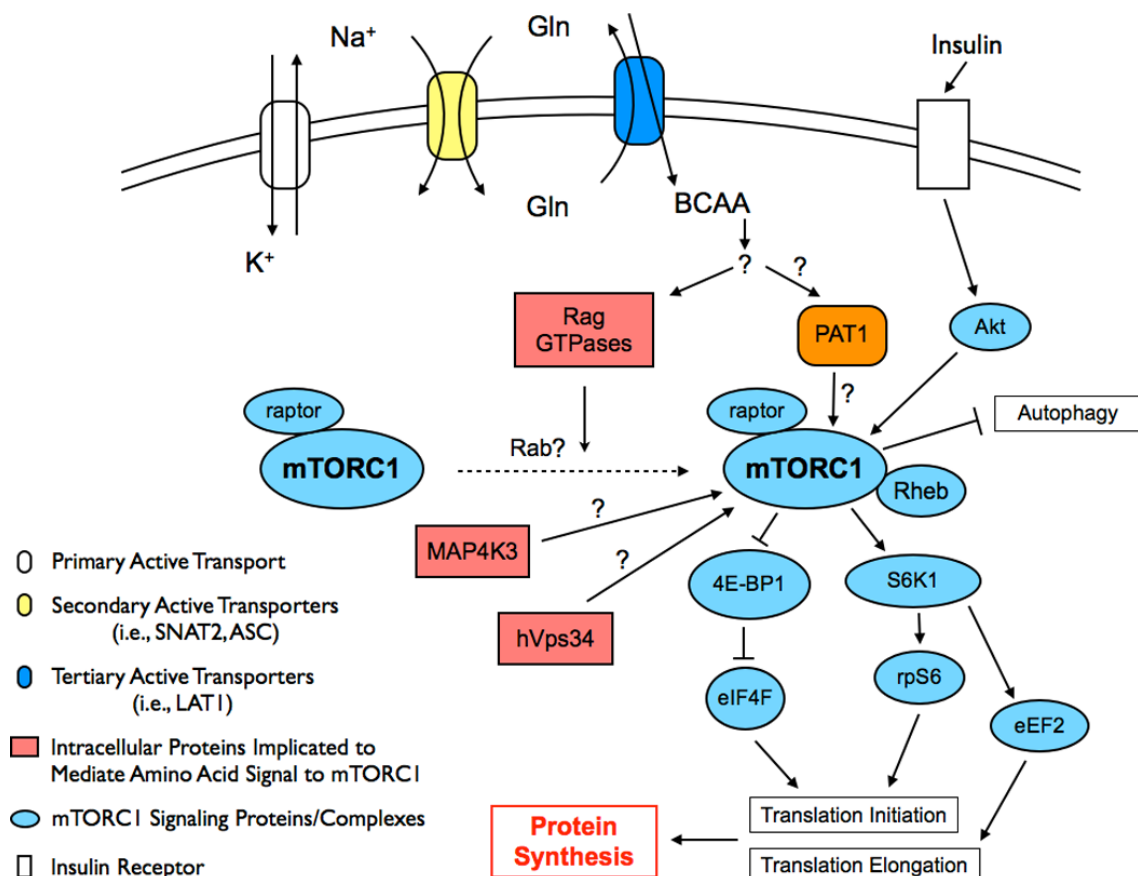


Abbildung 1: Schematische Darstellung möglicher zellulärer Mechanismen der Muskelproteinsynthese durch Aminosäuren. Gln, glutamine; BCAA, branch chain amino acids; RAG, Ras-related GTPase; PAT1, proton-assisted amino acid transporter 1; Akt, protein kinase B; mTORC1, mammalian target of rapamycin complex 1; Rab, member of the Rab family of GTPases; Rheb, ras-homologue enriched in brain; MAP4K3, mitogen activated protein kinase kinase kinase-3; 4E-BP1, 4E binding protein 1; S6K1, p70 ribosomal S6 kinase 1; hVps34, human vacuolar protein sorting-34; eIF4F, eukaryotic initiation factor 4F; rpS6, ribosomal protein S6; eEF2, eukaryotic elongation factor 2. [Dickinson and Rasmussen 2011]

Neben den Proteinen der zellulären Signalkaskade spielen auch Transportproteine für Aminosäuren eine Rolle in der Aktivierung von mTORC1 und der darauffolgenden Proteinsynthese. Der Einfluss spezifischer Aminosäuretransporter auf den Aminosäu-

redurchtritt durch die Zellmembran und Akkumulierung in der Zelle wurde in einigen Studien mit dem Proteinstoffwechsel in Verbindung gebracht [Drummond, et al. 2010, Heublein, et al. 2010, Nicklin, et al. 2009]. Die beiden Transportsysteme mit dem stärksten Einfluss auf mTORC1 waren dabei System A- und System L-Aminosäuretransporter. Zu den System L-Transportern gehört unter anderem der large neutral amino acid transporter (LAT1). Den Hauptteil des LAT1 macht das Glykoprotein CD98 aus, welches ein Heterodimer von SLC3A2 und SLC7A5 ist. Die Hauptaufgabe von System L-Transportern ist der Austausch von BCAA mit zytoplasmatischen Aminosäuren über die Zellmembran und damit der Transport von zum Beispiel Leucin in die Zelle. Dadurch kann LAT1 eine Aminosäure in der Zelle akkumulieren, ohne den absoluten Aminosäuregehalt der Zelle zu verändern. System A-Transporter wie SNAT2 haben dagegen die Aufgabe, die Aminosäurekonzentration in der Zelle zu erhöhen. Dies wird durch sekundären Transport der Aminosäuren gemeinsam mit Na⁺ in die Zelle bewerkstelligt [Dickinson and Rasmussen 2011].

Diese beiden Systeme arbeiten eng zusammen, um den Transport von BCAA in die Zelle zu ermöglichen. Durch die Aktivität von System A-Transportern wird Glutamin in der Zelle angereichert, welches durch System L-Transporter dann mit Leucin ausgetauscht wird. So kommt es zu einer Anreicherung an Leucin in der Zelle, wobei intrazelluläres Glutamin vorher notwendig ist, um als Substrat für den Austausch mittels System L-Transportern zu fungieren [Baird, et al. 2009]. Beide Transportsysteme scheinen für die Aktivierung von mTORC1 notwendig zu sein, da durch knockdown von einem oder beiden Systemen die Aktivität von mTORC1 und auch das Zellwachstum stark beeinträchtigt war. Dieser Effekt war auch während einer Aminosäurebelastung beobachtbar [Nicklin, et al. 2009]. Der genaue Mechanismus, wie die Aminosäuretransporter die Aktivität von mTORC1 beeinflussen, konnte allerdings noch nicht geklärt werden.

Proton-assisted amino acid transporters (PATs) und ihr Einfluss auf mTORC1 sind eine weitere Klasse an Transportsystemen, die die Aufmerksamkeit der Forschung auf sich ziehen [Goberdhan, et al. 2005, Heublein, et al. 2010, Reynolds, et al. 2007]. Zwei der PATs, PAT1 und PAT4, waren in einem Experiment notwendig, um mTORC1 über Aminosäuren zu stimulieren. Dabei konnte allerdings gezeigt werden, dass PAT1 nicht in der Zellmembran sondern im Zellinneren lokalisiert ist. Die Forscher ziehen daraus den Schluss, dass PATs nicht am Transport der Aminosäuren in

die Zelle beteiligt sind, sondern die Sensitivität von mTORC1 gegenüber intrazellulären Aminosäuren erhöhen [Heublein, et al. 2010].

Gleichzeitig verstärkt die Aktivierung von mTORC1 die Expression einiger dieser Aminosäuretransportsysteme [Adams 2007]. In einer Humanstudie konnten Drummond et al. zeigen, dass eine Stunde nach Gabe von 10g essentiellen Aminosäuren, die Expression von mRNA für LAT1, CD98, SNAT2 und PAT1 in Skelettmuskeln erhöht war. Dem folgend erhöhten sich auch die Proteinlevels von LAT1 und SNAT2. Die verstärkte Expression von mRNA ging Hand in Hand mit verstärkter Aktivität von mTORC1, was darauf hindeutet, dass die erhöhte Expression der mTORC1 Kaskade nachgelagert bedingt wird. Dies könnte ein Mechanismus zur Anpassung der Zellsensitivität gegenüber später verfügbaren Aminosäuren sein [Drummond, et al. 2010].

2.4. Aminosäuren und die Muskelproteinsynthese beim Menschen

Die in Abschnitt 2.3. beschriebenen molekularen Wirkmechanismen liefern eine Rationale für Supplementationsstudien mit dem Ziel, durch die Gabe von Leucin oder Leucin-reichen Proteinmischungen einen anabolen Effekt auszulösen. In zahlreichen Tierstudien, die hauptsächlich an Ratten durchgeführt wurden, konnte eine solche Steigerung der Muskelproteinsynthese durch Leucinsupplementation tatsächlich beobachtet werden [Anthony, et al. 2000, Anthony, et al. 1999, Anthony, et al. 2000, Bolster, et al. 2004, Crozier, et al. 2005, Vary 2007]. In weiteren Studien wurde daraufhin versucht, diese Effekte auch beim Menschen nachzuweisen. Katsanos et al. verglichen zum Beispiel die Aufnahme zweier Mischungen mit 6,7g an EAA. Eine der Mischungen enthielt 26% Leucin, was der Aminosäurezusammensetzung von Molkenprotein entspricht, die andere Mischung war mit Leucin auf einen Gehalt von 41% angereicht. Beide Mischungen wurden an jungen (Ø 30 Jahre) und älteren (Ø 66 Jahre) Probanden getestet. Um auf die Muskelproteinsynthese in Form der fractional synthetic rate (FSR) rückschließen zu können, wurden Muskelbiopsien des M. vastus lateralis durchgeführt, sowie eine Infusion mit L-[ring-2H5]Phenylalanine angelegt und arteriovenöse Blutproben genommen. Bei jungen Probanden erzielte sowohl die Aufnahme der 26%igen Leucinmischung (basal: $0,048 \pm 0,005\%/h$; post-EAA: $0,063 \pm 0,007\%/h$) als auch die 41%ige Mischung (basal: $0,036 \pm 0,004\%/h$; post-EAA: $0,051 \pm 0,007\%/h$) eine Steigerung der FSR ($p < 0,05$). Bei älteren Probanden war es nur mit dem höheren Anteil an Leucin möglich, die FSR positiv zu beeinflussen (ba-

sal: $0,038 \pm 0,007\%/h$; post-EAA: $0,056 \pm 0,008\%/h$, $p < 0,05$), die 26%ige Aminosäuremischung hatte keine Auswirkungen auf die FSR (basal: $0,044 \pm 0,003\%/h$; post-EAA: $0,049 \pm 0,006\%/h$; $p > 0,05$) [Katsanos, et al. 2006]. Ähnliches beobachteten Rieu et al., die erst durch die zusätzliche Gabe von Leucin zu einer ausgewogenen Ernährung eine Steigerung der FSR bei älteren Personen beobachten konnten [Rieu, et al. 2006].

Volpi et al. hingegen konnten durch die orale Gabe von Aminosäuren sowohl bei jungen (≈ 30 Jahre) als auch bei älteren Probanden (≈ 71 Jahre) die Muskelproteinsynthese gleich stark steigern ($p < 0,01$). Dafür waren allerdings 40 g gemischte Aminosäuren notwendig, deren Zusammensetzung der von tierischem Fleisch entsprach [Volpi, et al. 1999]. Auch mit der Gabe von 15 g EAAs, davon 2,79 g Leucin, war es in einem Experiment möglich, die Muskelproteinsynthese sowohl bei jungen (≈ 34 Jahre) als auch älteren (≈ 67 Jahre) Probanden signifikant zu steigern ($p < 0,05$). Die Phenylalaninkonzentration im Blut stieg bei älteren Probanden langsamer an, blieb dafür aber länger erhöht als bei jungen Probanden [Paddon-Jones, et al. 2004].

Auch durch die Gabe von intaktem Protein ließ sich in Experimenten die Muskelproteinsynthese bei jungen und alten Menschen steigern. 35 g Kaseinprotein steigerte die Muskelproteinsynthese bei jungen (≈ 23 Jahre) und älteren (≈ 64 Jahre) Probanden, die Ergebnisse der beiden Altersgruppen unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,27$) [Koopman, et al. 2009]. Auch durch Rindfleisch war die Muskelproteinsynthese gesteigert, nämlich um 50% durch eine mittlere Portion von 113 g, was 30 g Protein entspricht. Eine große Portion von 340 g Rindfleisch (90 g Protein) konnte die Muskelproteinsynthese weder bei alten (≈ 68 Jahre) noch bei jungen (≈ 34 Jahre) Studienteilnehmern weiter steigern [Symons, et al. 2009].

Zahlreiche weitere Studien beschäftigen sich mit der Supplementation von Leucin (allein oder in Kombination mit essentiellen Aminosäuren, Proteinen oder Kohlenhydraten) während oder nach einem körperlichen Training. Dreyer et al. konnten zeigen, dass eine mit Leucin angereicherte Mischung aus EAA+CHO die FSR bei jungen, körperlich aktiven Probanden 2 Stunden nach einer Krafttrainingseinheit stärker ansteigen lässt ($p < 0,05$) als ein Placebo [Dreyer, et al. 2008]. Die Muskelproteinsyntheseraten waren nach einem Krafttraining der Beine und anschließendem Konsum von EAA sowohl in älteren ($\approx 70,0$ Jahre) als auch jüngeren Probanden ($\approx 29,7$ Jahre) erhöht, der Effekt trat allerdings bei älteren Probanden verzögert auf [Drummond, et al. 2008, Drummond, et al. 2008]. Unterschiede in der Muskelproteinsynthese zwi-

schen alten (Ø 74 Jahre) und jungen (Ø 21 Jahre) Probanden konnten auch Pennings et al. nicht feststellen. Sie testeten die Muskelproteinsynthese nach Gabe von 20 g Kaseinprotein in Ruhe und nach Belastung und fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Probandengruppen [Pennings B 2011].

Tipton et al. beobachteten eine erhöhte Netto-Protein-Balance aus Muskelauf- und abbau bei untrainierten Probanden, die vor einer Krafttrainingseinheit 16,6 g Molkenprotein kombiniert mit 3,4 g Leucin konsumierten, verglichen mit Wasser als Placebo [Tipton, et al. 2009]. Derselbe Effekt konnte allerdings auch durch den Konsum von 20 g Molkenprotein ohne zusätzliche Gabe von Leucin erzielt werden [Tipton, et al. 2007]. Damit scheint die Zufuhr eines qualitativ hochwertigen Proteins ausreichend, um die Muskelproteinsynthese in der Regenerationsphase nach einem Krafttraining maximal zu stimulieren. Leucin scheint diesen Effekt nicht noch weiter steigern zu können. Diese These wird von Ergebnissen einer Studie von Koopman et al. gestützt, in der ältere Probanden (Ø 73 Jahre) Getränke mit Kohlenhydraten und Molkenproteinen (CHO+PRO) oder dasselbe Getränk mit zusätzlichem Leucin (CHO+PRO+Leu) nach einer 30 minütigen Trainingseinheit konsumierten. Der CHO+PRO-Drink enthielt 69 g Protein, davon 4,7 g Leucin, während im mit Leucin versetzten Getränk 17,6 g Leucin und 69 g Protein enthalten waren. Durch beide Getränke konnte die Muskelproteinsynthese gesteigert werden, wobei kein zusätzlicher Nutzen durch das zugesetzte Leucin erkennbar war [Koopman, et al. 2008].

Moore et al. verwendeten in ihrer Studie Eiprotein als hochwertige Leucinquelle und verglichen die Muskelproteinsyntheseraten nach Gabe von 0 g, 5 g, 10 g, 20 g und 40 g Eiprotein in der Regenerationsphase nach einem intensiven Krafttraining. Probanden waren junge, gesunde Männer (Ø 22 Jahre). Die größte Steigerung der Muskelproteinsynthese konnte durch die Gabe von 20 g Eiprotein erzielt werden, was 9 g EAA entspricht. Der Effekt war dosisabhängig und es kam zu verstärkter Leucin-oxidation, sobald die Proteingabe 20 g überstieg, ohne dass eine weitere Steigerung der Muskelproteinsynthese beobachtet werden konnte. Die Autoren schließen daraus, dass 20 g Eiprotein beziehungsweise 9 g EAA ausreichend sind, um die Muskelproteinsynthese maximal zu stimulieren und Proteingaben darüber hinaus nicht mehr ins Gewebe eingebaut werden können, was zu einer irreversiblen Oxidation des überschüssigen Proteins führt [Moore, et al. 2009]. In einer Studie von Cuthbertson und Mitarbeitern war ebenfalls eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen aufgenommenen EAAs und der Muskelproteinsynthese zu beobachten. Hier waren

10 g EAAs ausreichend, um die Muskelproteinsynthese in Ruhe maximal zu stimulieren [Cuthbertson, et al. 2005]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine Gabe von 10 g EAAs beziehungsweise eine Gabe von 20 g hochwertigen Proteins nach einer Belastung und in Ruhe bei gesunden, jungen Männern ausreichend ist, um die Muskelproteinsynthese maximal zu stimulieren [Pasiakos and McClung 2011].

Um den Effekt unterschiedlicher Leucinkonzentrationen zu testen, analysierten Glynn et al. die Wirkung zweier EAA-Getränke mit unterschiedlichem Leucingehalt bei jungen Frauen und Männern. Beide Getränke enthielten 10 g EAA und den gleichen Stickstoffgehalt. Das Kontrollgetränk enthielt 1,8 g Leucin, was dem Aminosäureprofil eines hochwertigen Proteins entspricht. Das experimentelle Getränk war mit Leucin angereichert und enthielt 3,5 g Leucin. Um Confounder zu vermeiden, enthielten beide Getränke neben den EAAs keine weiteren Nährstoffe. Der Leucingehalt im Blut und der Transport der Aminosäure in die unteren Extremitäten war durch beide Getränke erhöht und durch das Getränk mit erhöhtem Leucingehalt signifikant stärker ausgeprägt. Der Transport von Aminosäuren in die Zelle und die intrazelluläre Verfügbarkeit waren bei beiden Behandlungen gleich, ein Vorteil durch den größeren Leucingehalt im experimentellen Getränk konnte nicht festgestellt werden. Die Muskelproteinsynthese wurde durch beide Getränke in gleicher Weise positiv beeinflusst. Die Studienautoren folgern daraus, dass intrazelluläres Leucin für die Stimulierung der Muskelproteinsynthese verantwortlich ist und die Plasmakonzentration in dieser Hinsicht keine Auswirkungen hat. Weiters gehen die Autoren davon aus, dass der Leucintransport in die Zelle bei übermäßig erhöhten Plasmakonzentrationen einen Sättigungseffekt zeigt, wodurch die Leucinkonzentration in der Zelle bei beiden Behandlungen gleich ist [Glynn, et al. 2010].

2.5. Aminosäuresupplementation und Auswirkungen auf anthropometrische Marker

Um langfristige Auswirkungen auf anabole Prozesse bei Senioren durch Supplementation von Leucin zu testen, sind andere Studiendesigns notwendig, die nicht nur die akute Änderung der Muskelproteinsynthese in Betracht zieht, sondern auch Veränderungen bei anthropometrischen Markern. Der aussagekräftigste Marker ist hier sicherlich die Muskelmasse, deren Veränderung über die Zeit Aufschlüsse über die Sinnhaftigkeit einer solchen Supplementation geben sollte.

So führten zum Beispiel Bos et al. im Jahr 2001 eine Studie an 23 unterernährten Patienten während eines Krankenhausaufenthaltes durch, die durchschnittlich 79 Jahre alt waren. Diese Patienten wurden während ihres Krankenhausaufenthaltes über 10 Tage hinweg mit einem kommerziell erhältlichen Nahrungsergänzungsmittel versorgt, welches unter anderem 2,3 g zusätzliches Leucin lieferte. Supplementierte Patienten legten mit 1,3 kg im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant mehr Fett-freie Masse ($p < 0,02$) zu. Auch der BMI erhöhte sich in der supplementierten Gruppe stärker ($0,5$; $p < 0,005$). Andere Marker, die auf anabole Effekte hinweisen, wie das Körpergewicht oder die Hand-Grip-Strength, zeigten einen Trend zur Verbesserung, blieben aber im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant [Bos, et al. 2001]. In einer aktuellen Studie von Kim und Lee wurden ebenfalls ältere Personen mit einem Energie-Protein-Supplement versorgt. Dies waren 87 gebrechliche Personen mit einem Durchschnittsalter von 78,6 Jahren, von denen 43 die Intervention in Form des Supplements erhielten. Über dieses Supplement nahmen die Probanden 7,8 g Leucin pro Tag zusätzlich auf. Innerhalb von 12 Wochen konnten in dieser Studie keine signifikant positiven Auswirkungen auf das Körpergewicht der supplementierten Studienteilnehmer im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden werden ($p = 0,822$). Die supplementierte Gruppe schnitt aber in Tests zur physischen Leistungsfähigkeit ($p = 0,052$) und in der „Short Physical Performance Battery“ ($p = 0,039$) besser ab, als Probanden in der Kontrollgruppe [Kim and Lee 2013].

Tieland et al. testeten die Auswirkungen einer Proteinsupplementation auf gebrechliche ältere Personen (Ø 65 Jahre) und gaben ihren Probanden zweimal täglich ein Milchproteinkonzentrat, welches täglich 30 g zusätzliches Protein mit einem Leucin-gehalt von 2,8 g lieferte. 65 Probanden wurden nach 24-wöchiger Supplementation auf Veränderungen anthropometrischer Marker und Kraftwerte getestet. Körpergewicht und Lean Body Mass blieben sowohl in der Interventions- als auch in der Placebogruppe nahezu konstant, signifikante Auswirkungen der Supplementation konnten nicht festgestellt werden. Genauso blieb die Skelettmuskelmasse in beiden Gruppen unverändert. Die Muskelkraft war nach 24 Wochen bei beiden Gruppen erhöht ($p < 0,1$), der einzige durch die Proteinsupplementation stärker beeinflusste Parameter war die Maximalkraft in der Kniestreckung, aber auch dieses Ergebnis war nicht statistisch signifikant ($p = 0,59$) [Tieland, et al. 2012]. In einer mit 2 Jahren langfristig angelegten Studie supplementierten Hodgson et al. 219 ältere Frauen (Ø 74,3 Jahre) mit 30 g Molkenprotein täglich, welches 3,39 g Leucin pro Tag lieferte. Das

primäre Ziel dieser Studie war, langfristige Auswirkungen einer Molkenproteinsupplementierung auf Blutdruckparameter zu beobachten. Gleichzeitig wurde auch das Körpergewicht der Probandinnen erhoben, welches sich nach 2 Jahren nicht veränderte (Molkenprotein 67,4 kg Baseline, 67,5 kg nach 2 Jahren; Kontrolle 69,7 kg Baseline, 69,7 kg nach 2 Jahren). Auch die Auswirkungen der Proteinsupplementierung auf Blutdruckparameter unterschieden sich in dieser Studie nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen [Hodgson, et al. 2012]. Chale et al. verwendeten ebenfalls Molkenprotein als Supplement in ihrer Studie zur Unterstützung eines Krafttrainingsprogrammes bei 80 Senioren, welche durchschnittlich 77,65 Jahre alt waren. 6 Monate lang erhielten Probanden das Supplement mit 40 g Molkenprotein (4,8 g Leucin) täglich, die Kontrollgruppe erhielt eine Kohlenhydratlösung als Placebo. Das Körpergewicht stieg bei beiden Gruppen an (Molkenprotein von 73,5 kg auf 75,5 kg; Kontrolle von 73,7 kg auf 75,7 kg), wahrscheinlich durch das Krafttraining, das beide Gruppen absolvierten, Unterschiede zwischen den Gruppen ließen sich aber nicht feststellen. Die Lean Body Mass stieg in der supplementierten Gruppe um 1,3% an, in der Kontrollgruppe hingegen nur um 0,6%. Der Muskelquerschnitt war nach 6 Monaten um 4,6% in der Proteingruppe und um 2,9% in der Kontrollgruppe gestiegen. Allerdings war keiner dieser Marker zwischen den Gruppen statistisch signifikant unterschiedlich [Chalé, et al. 2012]. Björkman et al. konnten in ihrer Studie hingegen das Körpergewicht durch eine Supplementierung von Molkenprotein signifikant gegenüber der Kontrollgruppe steigern. Diese Studie wurde an Bewohnern eines Altersheimes durchgeführt, die täglich 20 g Molkenprotein mit 2 g Leucin zusätzlich mit einem Fruchtsaft zu den Mahlzeiten konsumierten. Die supplementierte Gruppe legte über 6 Monate 2,1% an Körpergewicht zu und konnte ihre Lean Body Mass erhalten, während die Kontrollgruppe 1,9% Körpergewicht verlor ($p=0,001$) und auch einen Rückgang der Lean Body Mass um 1,2 kg verzeichnete [Björkman, et al. 2012]. Aleman-Mateo et al. verwendeten in ihrer Studie kein klassisches Supplement zur Erhöhung der Proteinzufuhr, sondern gaben ihren Probanden täglich 210 g Ricottakäse, welcher zusätzliche 2 g Leucin pro Tag lieferte. Probanden waren ältere, gebrechliche Personen ($\bar{x}$ 76 Jahre), die über 3 Monate mit dem Ricottakäse versorgt und anschließend mit einer Kontrollgruppe verglichen wurden. Signifikante Auswirkungen auf Körpergewicht und Lean Body Mass konnten durch diese Intervention nicht festgestellt werden [Aleman-Mateo, et al. 2012].

In einer kleinen Studie von Hays et al. wurde die Wirksamkeit zweier Proteinsupplemente auf Senioren getestet. 9 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 71 Jahren wurde eine standardisierte Diät verordnet, die ungefähr die empfohlenen 0,8 g/kg Körpergewicht Protein pro Tag lieferte. Die Hälfte des täglichen Proteins bestand dabei aus Supplementen, ein Molkenprotein und ein Kollagenprotein in Pulverform. Die Probandinnen hatten durch die Aufnahme von Molkenprotein eine tägliche Proteinaufnahme von 0,81 g/kg/Tag und eine gesamte Leucinmenge von 4,0 g/d, mit dem Kollagenprotein kamen Probanden auf 0,85 g/kg/Tag und eine Leucinmenge von 1,18 g/d. Trotz des höheren Anteils an Leucin in dem supplementierten Molkenprotein war es für die Probanden nicht möglich, ihr Körpergewicht über 15 Tage konstant zu halten. Sie verloren 0,81 kg an Körpergewicht ($p=0,02$). Während der Supplementation mit Kollagenprotein konnte hingegen kein signifikanter Verlust an Körpergewicht beobachtet werden, dieser war mit 0,5 kg allerdings ähnlich hoch. Keine Unterschiede konnten in den Veränderungen der Lean Body Mass beobachtet werden, beide Gruppen verloren innerhalb von 15 Tagen an Lean Body Mass (Molkenprotein -0,38 kg; Kontrolle -0,31 kg) [Hays, et al. 2009]. Diese Ergebnisse könnten ein Hinweis auf die Bedeutsamkeit einer höheren Proteinaufnahme bei Senioren sein, da in dieser Studie eine Aufnahme von 0,85 g/kg Körpergewicht nicht als ausreichend erscheint, um Körpergewicht und Lean Body Mass zu erhalten (siehe Kapitel 2.6.). Ob 15 Tage als Beobachtungszeitraum ausreichend ist, um Unterschiede in diesen Markern sinnvoll abzubilden, bleibt offen. Ebenfalls über einen Zeitraum von 2 Wochen wurden Probanden in der Studie von Bonnefoy et al. beobachtet. Hier erhielten unterernährte Senioren ($\bar{x}$ 81 Jahre) ein kommerziell erhältliches Proteinsupplement, welches ca. 0,4 g/kg Körpergewicht an Protein lieferte, davon ca. 0,2 g/kg Körpergewicht in Form von BCAAs. Abhängig von ihrem Körpergewicht erhielten Probanden über diese Supplemente zwischen 3,5 g und 6 g Leucin pro Tag zusätzlich. Körpergewicht, Lean Body Mass und Body Mass Index blieben nach der 14-tägigen Beobachtungsphase unverändert und unterschieden sich auch zwischen den Gruppen nicht [Bonnefoy, et al. 2010]. Bei Patienten, die auf eine Hämodialyse angewiesen waren, konnten Hiroshige et al. durch die Gabe von 12 g BCAAs täglich, davon 5,7 g Leucin, die Lean Body Mass ($p<0,05$) und das Körpergewicht ($p<0,01$) über 6 Monate hinweg steigern. Diese Studie wurde an 28 Patienten älter als 70 Jahre durchgeführt. In einem Crossover-Design wurden zuerst 14 Patienten für 6 Monate mit BCAAs supplementiert, danach die andere Gruppe. In beiden Gruppen kam es zu

Zuwächsen an Lean Body Mass und Körpergewicht während der 6-monatigen Supplementationszeit, die zuerst supplementierte Gruppe war außerdem in der Lage, diese Zuwächse während der anschließenden 6 Monate mit dem Placebo, nahezu zu erhalten [Hiroshige K 2001]. In einer Crossover-Studie von Solerte et al. war es hingegen nicht möglich, durch eine Supplementation das Körpergewicht positiv zu beeinflussen. Hier wurden Senioren (> 65 Jahre), die an Typ 2 Diabetes Mellitus (DM Typ 2) erkrankt waren, mit 8 g einer Aminosäuremischung supplementiert. Diese enthielt 2,5 g Leucin pro Tag. Die Supplementation wurde über 16 Wochen aufrechterhalten und im Crossover-Design mit einer 16-wöchigen Placebogabe verglichen. Auswirkungen auf das Körpergewicht konnten in keiner der Gruppen festgestellt werden [Solerte, et al. 2004]. Mit derselben Aminosäuremischung führten Solerte et al. noch zwei weitere Studien durch. In der ersten Studie wurde dasselbe Crossover-Design verwendet, anschließend wurde allerdings eine 26-wöchige Phase durchgeführt, in der beide Gruppen mit dem Supplement versorgt wurden. Auch hier konnte am Ende der Studie an den 34 Teilnehmern (65-83 Jahre), die alle an DM Typ 2 erkrankt waren, keine Veränderung des Körpergewichtes beobachtet werden. Andere anthropometrische Marker wurden hier nicht untersucht [Solerte, et al. 2008]. In der zweiten Studie aus dem Jahr 2008 wurden 41 gebrechliche Probanden (66-84 Jahre) mit dem oben bereits angeführten Supplement versorgt. Der Interventionszeitraum lag hier bei 4 Monaten für Supplementation und Placebogabe, mit einer Wash-Out-Phase zwischen den Interventionen von 15 Tagen. Abschließend wurden beide Gruppen 8 Monate lang mit der Aminosäuremischung supplementiert. Nach Ende der Studie (16 Monate) konnte ein leichter, aber signifikanter Anstieg des Körpergewichtes bei beiden Gruppen nachgewiesen werden. Der Body Mass Index stieg in Gruppe A von $20,9 \pm 1,2 \text{ kg/m}^2$ auf $22,3 \pm 1,7 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,05$), in Gruppe B von $20,6 \pm 1,4 \text{ kg/m}^2$ auf $22,5 \pm 1,9 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,01$) [Solerte, et al. 2008].

Dillon et al. gelang es, durch eine Mischung an 15 g essentieller Aminosäuren mit einem Gehalt von 2,78 g Leucin pro Tag die Lean Body Mass bei älteren Frauen (Ø 68 Jahre) signifikant zu steigern (+1,7kg; $p < 0,05$). In der Placebogruppe zeigte sich keine signifikante Veränderung der Lean Body Mass (+0,3kg; $p > 0,05$). Das Körpergewicht änderte sich über die 3-monatige Beobachtungsdauer in beiden Gruppen nicht signifikant (jeweils +1kg) [Dillon, et al. 2009]. Kim et al. führten ebenfalls eine Studie an älteren Frauen (Ø 79 Jahre) durch, welchen mit 2,52 g pro Tag eine ähnliche Menge an Leucin supplementiert wurde. Das Supplement bestand hier allerdings

aus nur 6 g essentiellen Aminosäuren pro Tag. In dieser Studie wurden 155 gebrechliche Frauen randomisiert in 4 Gruppen eingeteilt: Training + Aminosäuren (EX+AA), nur Training (EX), nur Aminosäuren (AA) und eine Kontrollgruppe, die eine Schulung zu gesundem Lebensstil bekam. Hier konnte ein Vorteil einer kombinierten Intervention von Training und gleichzeitiger Gabe von Aminosäuren auf die Muskelmasse der Beine und Leistungssteigerung in der Kniestreckung beobachtet werden. Das Odds Ratio zur Verbesserung der beiden Parameter gemeinsam war 4-mal höher als in der Kontrollgruppe (OR 4,89; 95% CI: [1,89; 11,27]). Signifikante Auswirkungen auf den Body Mass Index oder andere anthropometrische Marker konnten in dieser Studie nicht identifiziert werden [Kim, et al. 2012]. An nur einer Gruppe testeten Borsheim et al. ein Supplement aus 11 g EAAs und Arginin. Zwölf Probanden mit einem Durchschnittsalter von 67 Jahren und nachgewiesener Glukoseintoleranz bekamen das Supplement zweimal pro Tag zwischen den Mahlzeiten über einen Zeitraum von 16 Wochen. Die Lean Body Mass konnte dadurch signifikant gesteigert werden ($p=0,038$), der stärkste durchschnittliche Zuwachs wurde nach Woche 12 mit 1,14 kg festgestellt, am Ende der Studie war ein Zuwachs von 0,6 kg gegenüber dem Studienbeginn zu verzeichnen. Ein leichter Zuwachs war auch beim Körpergewicht zu beobachten, dieser blieb allerdings statistisch nicht signifikant. Die Maximalkraftwerte dagegen zeigten eine deutliche Verbesserung am Ende der Beobachtungsperiode ($p<0,001$), obwohl körperliches Training kein Teil des Studiendesigns war [Borsheim, et al. 2008].

Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und daraus resultierender Gebrechlichkeit scheinen von einer Supplementation mit Aminosäuren besonders stark zu profitieren. Dal Negro et al. beobachteten 2010 die Auswirkungen einer Supplementation mit 8 g essentiellen Aminosäuren, davon 2,5 g Leucin pro Tag, auf 16 Probanden mit COPD und verglichen diese mit Placebo. Probanden in der Interventionsgruppe verzeichneten einen Gewichtszuwachs nach 12 Wochen der Intervention von 6 kg ($p=0,002$), die FFM war um 3,6 kg ($p=0,05$) erhöht. Die Werte der Probanden in der Placebogruppe hingegen änderten sich während der Interventionszeit nicht [Dal Negro, et al. 2010]. Diese Ergebnisse wurden von Dal Negro et al. in einer größeren Studie im Jahr 2012 bestätigt. Hier wurden 44 Probanden, die an COPD erkrankt waren und an daraus resultierender Gebrechlichkeit litten, über 12 Wochen mit derselben Mischung essentieller Aminosäuren versorgt und mit einer Placebogruppe verglichen. Auch hier war das Körpergewicht und die FFM nach 12

Wochen bei supplementierten Probanden signifikant höher als zuvor (+5,5 kg, $p=0,001$ bzw. +3,6 kg, $p=0,04$). In der Placebogruppe gab es dagegen keine signifikanten Unterschiede in diesen beiden anthropometrischen Markern. Außerdem konnte durch die Supplementation die körperliche Aktivität in Form von durchschnittlich gemachten Schritten innerhalb einer Woche ($p=0,02$) und die Lebensqualität ($p < 0.01$), die mit dem St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) erhoben wurde, verbessert werden, was bei Placebogabe nicht der Fall war [Dal Negro, et al. 2012]. Anders reagierten die Patienten von Björkman et al. auf eine Supplementation. Hier wurden Patienten, die an Polymyalgia rheumatica erkrankt waren, während eines Trainingsprogrammes mit Leucin-angereicherter Milch versorgt und mit einer Kontrollgruppe verglichen, die normale Milchprodukte nach ihrem Training konsumierten. Diese Studie wurde im Crossover-Design durchgeführt, mit 8-wöchigen Interventionsphasen, unterbrochen von einer 4-wöchigen Wash-Out-Periode. An dieser Studie nahmen 47 ältere Personen teil, das Durchschnittsalter lag bei 69,5 Jahren. Ein Vorteil der angereicherten Milch gegenüber dem Kontrollsupplement konnte hier nicht gefunden werden. Probanden konnten hier sogar mit dem Kontrollsupplement stärker an Körpergewicht zulegen (+0,9 kg; $p<0,05$), als es mit der Intervention (+0,2 kg; $p>0,05$) möglich war. Signifikante Unterschiede ergaben sich in keinem der gemessenen Parameter zwischen den beiden Gruppen, auch wenn Probanden mit dem Interventionssupplement zu einer geringeren Zunahme der Fettmasse tendierten ($p=0,021$) [Bjorkman, et al. 2011].

Um die Auswirkungen einer Supplementation von essentiellen Aminosäuren auf inaktive, hospitalisierte Probanden zu beobachten, führten Ferrando et al. eine Studie an bettlägerigen Probanden durch. Diese erhielten eine Mischung essentieller Aminosäuren (45 g/d, 16,1 g Leucin/d) aufgeteilt zwischen den Mahlzeiten und wurden mit Probanden, die ein Placebo erhielten, verglichen. 21 Probanden mit einem Durchschnittsalter von 69,5 Jahren nahmen an dieser Studie teil und wurden für 10 Tage beobachtet, während denen strikte Bettruhe verordnet war. Es konnten keine Vorteile einer Supplementation gegenüber einer Placebogabe auf die LBM gefunden werden. Auch wenn die supplementierte Gruppe mit 2,0% weniger an LBM einbüßte als die Placebogruppe (2,9%), blieb der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant. Bei beiden Gruppen blieb die Fettmasse unverändert, was die Studienautoren auf eine adäquate Energiezufuhr zurückführen. Auswirkungen auf das Körpergewicht wurden in dieser Studie nicht gemessen [Ferrando, et al. 2010].

Schließlich gibt es auch Studien, in denen reines Leucin als Supplement Verwendung findet. Verhoeven et al. versorgten 15 gesunde, ältere Männer mit 7,5 g Leucin pro Tag über 3 Monate und kontrollierten Auswirkungen auf die Lean Body Mass und die Fettmasse, verglichen mit Placebo. Beide Gruppen gewannen 0,4 kg an Lean Body Mass während des Beobachtungszeitraumes und unterschieden sich nicht voneinander. Während die Fettmasse bei der Interventionsgruppe konstant blieb, konnte die Placebogruppe einen leichten Rückgang von 0,6 kg verzeichnen. Auch bei Maximalkraftwerten der Beinpresse und der Kniestreckung konnten keine Verbesserung während des Beobachtungszeitraumes festgestellt werden [Verhoeven, et al. 2009]. Leenders et al. supplementierten in ihrer Studie 7,5 g Leucin pro Tag, hier an 30 ältere Patienten (Ø 71 Jahre), die an DM Typ 2 erkrankt waren. 30 Patienten erhielten ein Placebo. Nach 6-monatiger Supplementation konnten keine Veränderungen im Körpergewicht, der Lean Body Mass und der Fettmasse gefunden werden. Eine signifikante Verbesserung nach 6 Monaten ließ sich allerdings in den Maximalkraftwerten der Beinpresse und der Kniestreckung finden (jeweils $p < 0,05$), Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab es allerdings nicht [Leenders, et al. 2011]. In der Studie von Kobayashi et al. wurde versucht, durch die Gabe von Leucin eine bereits bestehende Sarkopenie zu therapieren. Dafür wurden japanische Frauen über 75 Jahre mit 3 g Leucin zwei Mal am Tag versorgt ($n=23$) und mit einer Kontrollgruppe verglichen, die nur einmal im Monat eine Schulung zur Gesundheitsförderung bekamen ($n=27$). Nach 3 Monaten Interventionszeit war die Lean Body Mass der supplementierten Gruppe signifikant angestiegen ($+1,39 \pm 0,22$ kg, $p < 0,001$), während die LBM der Kontrollgruppe unbeeinflusst blieb ($0,42 \pm 0,41$ kg). Auch die Werte der normalen Ganggeschwindigkeit und der maximalen Ganggeschwindigkeit waren nur in der Interventionsgruppe erhöht [Kobayashi, et al. 2010].

In einer Studie von Coker et al. wurde getestet, ob durch die Gabe von Molkenprotein mit angereichertem Leucin der Muskelmasseverlust während des Abnehmens eingeschränkt werden kann. 12 Probanden mit einem Durchschnittsalter von 69 Jahren wurden auf eine experimentelle Gruppe mit einer gesamten Leucinaufnahme von 9,7 g pro Tag und eine Kontrollgruppe, die mit Kaseinprotein versorgt wurde, aufgeteilt. 8 Wochen lang wurden diese Probanden auf eine kalorienreduzierte Diät mit 1200 kcal/d gesetzt. Die Supplemente lieferten davon jeweils 400 kcal. Beide Gruppen verloren so wie geplant 7% des Körpergewichtes. Verglichen mit der Kontrollgruppe verloren Probanden mit dem Testsupplement signifikant mehr Fettmasse

($p < 0,05$). Der Verlust an Lean Body Mass war allerdings in beiden Gruppen gleich groß ($p = 0,26$), es war also durch zusätzliches Leucin nicht möglich, die Lean Body Mass während einer Gewichtsreduktion zu schützen [Coker, et al. 2012].

2.6. Proteinaufnahme bei Senioren

Nach den vielversprechenden, aber nicht eindeutigen Ergebnissen zur anabolen Wirkung von Leucinsupplementationen bei Senioren rückte die übergeordnete Frage nach der Proteinaufnahme bei Senioren in den Mittelpunkt der Diskussion. Aufnahmedaten aus Österreich bestätigen, dass der Verzehr von Protein in der Bevölkerungsgruppe der 65-80 Jährigen mit 0,9 g/kg Körpergewicht bei beiden Geschlechtern die Empfehlung von 0,8 g/kg Körpergewicht knapp übertrifft und dadurch die Bevölkerung ausreichend mit Protein versorgt sein sollte [Elmadfa, et al. 2012]. Auch amerikanische Daten lassen den Schluss zu, dass die Bevölkerung über 65 Jahre in Amerika zumindest die Empfehlungen zur Proteinaufnahme erreichen, die sowohl bei den DACH-Referenzwerten als auch bei den RDAs bei 0,8 g/kg Körpergewicht liegen, wenn nicht sogar übertreffen [Fulgoni 2008].

Sowohl die DACH-Referenzwerte als auch die RDAs sind darauf ausgelegt, mit ihren Empfehlungen den Bedarf von nahezu allen Personen der Bevölkerung (97-98%) abzudecken. Zuletzt wurden allerdings Stimmen laut, die Vorteile in einer höheren Proteinaufnahme bei Senioren im Hinblick auf Muskelmasse und allgemeinem Gesundheitszustand sehen und damit eine Erhöhung der Empfehlungen zur Diskussion stellen [Volpi, et al. 2013, Wolfe 2012].

Auf Grund der großen Streuung innerhalb amerikanischer Aufnahmedaten kommt Fulgoni zu dem Schluss, dass 10-25% aller Senioren weniger Protein als durch die RDAs empfohlen aufnehmen, 5-9% fallen sogar unter die Schwelle des EAR und nehmen damit weniger als die durchschnittliche Proteinmenge auf, die in einer gesunden Bevölkerung notwendig ist [Fulgoni 2008]. Kritik wurde auch an den Nitrogen Balance Studies geäußert, die zur Bestimmung der Proteinempfehlungen durchgeführt wurden. Diese sind notwendigerweise kleine Studien, die möglicherweise nicht in der Lage sind, den Proteinbedarf zur Optimierung der Körperfunktionen abzubilden, da der Körper Mechanismen zur Schonung von Stickstoffreserven in Notsituationen aktiviert. Die Möglichkeit, dass eine erhöhte Proteinaufnahme zu positiven Auswirkungen auf den Gesundheitszustand führt, wird in diesen Studien ebenfalls nicht in Betracht gezogen. [Volpi, et al. 2013]. Tatsächlich gibt es Hinweise auf eine

Reduktion der Muskelmasse bei chronischer Einnahme des RDA für Protein, Körpergewicht und Muskelfunktion blieben bei diesen älteren Personen dagegen unbeeinflusst [Campbell, et al. 2001]. Unterstützt wird dies durch Daten aus der Health, Aging and Body Composition Kohorte, die eine Verbindung zwischen geringerer Proteinaufnahme und einem höheren Verlust an Lean Body Mass über 3 Jahre hinweg beobachtete [Houston, et al. 2008], sowie den Kohorten der InChianti-Studie und der Women's Health Initiative Studie, die eine höhere Proteinaufnahme mit einem geringeren Risiko für Kraftverlust und Gebrechlichkeit assoziierten [Bartali, et al. 2012, Beasley, et al. 2010].

Daten von Paddon-Jones und Rasmussen legen nahe, dass bei älteren Personen eine einmalige Aufnahme von 25-30 g hochwertigen Proteins notwendig ist, um die Muskelproteinsynthese zu stimulieren. Dies entspricht einer ungefähren Menge von 3 g Leucin, was die Muskelproteinsynthese kurzfristig stark ansteigen lässt, allerdings nur über einen Zeitraum von 2-3 Stunden [Paddon-Jones and Rasmussen 2009]. Volpi et al. haben aus diesen Daten geschlossen, dass jede Mahlzeit, die weniger Protein enthält, kaum Auswirkungen auf die Proteinsynthese hat und daraus die Theorie abgeleitet, dass die durchschnittliche, ältere Bevölkerung nur eine Mahlzeit aufnimmt, die tatsächlich die Muskelproteinsynthese signifikant steigern kann. Aus dem National Health and Nutrition Examination Survey III geht hervor, dass ältere Personen bei einer Aufnahme von 0,9 g/kg Körpergewicht an Protein 50% ihres täglichen Proteins mit dem Abendessen einnehmen [Rhodes, et al. 2010]. Daraus wurde berechnet, dass eine durchschnittliche ältere Person mit 70 kg nur mit dem Abendessen 31 g Protein aufnimmt, alle anderen Mahlzeiten enthalten nach dieser Berechnung nicht genug Protein zur Stimulation der Muskelproteinsynthese [Volpi, et al. 2013]. Die Umverteilung von Nahrungsprotein auf mehrere Mahlzeiten des Tages beziehungsweise die Erhöhung der Proteinaufnahme innerhalb anderer Mahlzeiten könnte eine Strategie zur Bekämpfung von Sarkopenie bedeuten [Paddon-Jones and Rasmussen 2009], dies wurde allerdings bis jetzt noch nicht wissenschaftlich untersucht.

Dies wirft ein neues Licht auf die unterschiedlichen Ergebnisse von längerfristigen Supplementationstudien mit Leucin auf Senioren. Denkbar wäre, dass Studien, die keine Steigerung des Körpergewichtes oder der Lean Body Mass feststellen konnten, an Personen durchgeführt wurden, die bereits ausreichend Nahrungsprotein und damit Leucin aufnehmen und ein weiterer Zusatz von Leucin keine zusätzliche Wir-

kung mehr entfaltet. So argumentieren auch Verhoeven et al., die in ihrer Arbeit keinen Nutzen einer Leucinsupplementation entdecken konnten. Deren Probanden konsumierten bereits 78 g Protein pro Tag, was einer Aufnahme von 1,0 g/kg Körpergewicht beziehungsweise 6,3 g Leucin pro Tag entsprach. Diese Proteinaufnahme mit der Nahrung scheint ausreichend gewesen zu sein, um die Muskelproteinsynthese maximal zu stimulieren und eine weitere Aufnahme von Leucin kann keinen zusätzlichen Effekt mehr erzielen [Verhoeven, et al. 2009].

2.7. Systematische Reviews und Meta-Analysen

Durch eine narrative Darstellung von Einzelstudien wie in Kapitel 2.5. vorgenommen können keine Schlussfolgerungen über die Sinnhaftigkeit einer Supplementation mit Leucin oder entsprechend Leucin-haltigen Proteinmischungen bei älteren Personen gewonnen werden. Die Aussagekraft einzelner Studien bleibt hier unwesentlich und kann nicht zueinander in Kontext gesetzt werden.

In einem systematischen Review soll die große Fülle an Information gesammelt und überschaubar dargestellt werden, um evidenz-basierte Entscheidungen vereinfachen zu können. [Mulrow 1994]. Zu diesem Zweck wird versucht, alle empirischen Daten zu einer vordefinierten Fragestellung zu sammeln und mit exakten, systematischen Methoden aufzuarbeiten, wodurch eine Minimierung des Bias angestrebt wird. Dazu gehören eine eindeutige Fragestellung und klar definierte Einschlusskriterien für verwendete Studien, eine reproduzierbare Vorgehensweise und eine systematische Suchstrategie, die es ermöglicht, alle den Suchkriterien entsprechenden Studien zu finden. Daten aus gefundenen Studien müssen durch eine Einschätzung des Risk of Bias auf ihre Validität geprüft werden und schlussendlich übersichtlich präsentiert werden, gemeinsam mit den Charakteristika der gefundenen Studien [Higgins and Green 2011].

In vielen systematischen Reviews, wie auch in diesem, wird zusätzlich eine Meta-Analyse der gefundenen Daten durchgeführt. Dies erhöht die statistische Power und damit die Chance, einen vorhandenen Effekt als statistisch signifikant zu erkennen. Viele Einzelstudien sind zu klein, um sehr kleine aber reale Effekte aufzuzeigen, im Kontext mehrerer Studien steigt die Wahrscheinlichkeit, diese Effekte aufzuspüren. Außerdem können durch eine Meta-Analyse präzisere Ergebnisse für den Effekt einer Intervention gefunden werden, da mehr Information zur Verfügung steht. Genau so können durch eine Meta-Analyse Fragestellungen, die nicht in den Einzelstudien

behandelt wurden, überprüft werden. So kann zum Beispiel ein nachgewiesener Effekt innerhalb einer spezifischen Subgruppe bei anderen Gruppen überprüft werden, was Hinweise auf die Beständigkeit von Interventionen in verschiedenen Populationen liefert. Dadurch ist mit Meta-Analysen auch möglich, gegensätzliche Ergebnisse ähnlicher Studien neu zu interpretieren und daraus neue Hypothesen zu formulieren. Mit den statistischen Methoden, die Meta-Analysen verwenden, können Diskrepanzen zwischen Studienergebnissen begründet und quantifiziert werden [Higgins and Green 2011].

Es ist daher das Ziel der vorliegenden Masterarbeit, Daten aus allen geeigneten Interventionsstudien in Form eines systematischen Reviews zu synthetisieren und bei entsprechender Ausbeute über eine Meta-Analyse zu einer zusammenfassenden Schlussfolgerung zu kommen, ob eine Supplementation mit Leucin bei älteren Menschen Sinn macht oder nicht.

3. Material und Methoden

3.1. Suchstrategie

Die methodische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, SportDiscus und dem Cochrane Central Register of Trials. Es gab keine Einschränkungen bezüglich des Publikationsjahres. Die verwendeten Suchanfragen waren „leucin* OR isoleucin* OR valin* OR bcaa* OR branched chain amino acid* OR branched-chain amino acid* OR essential amino acid* OR eaa*“ beziehungsweise “Protein OR whey* OR milk*“. Zusätzlich wurde in den Quellenverzeichnissen gefundener Publikationen an Hand der Studientitel nach weiteren möglicherweise geeigneten Studien gesucht.

3.2. Einschlusskriterien

Gesucht wurde nach randomisierten, kontrollierten Humanstudien oder Cross-Over-Studien. Vorab festgelegte Einschlusskriterien waren:

- Alter der Probanden: 65 Jahre oder älter,
- Supplementation von 2g Leucin pro Tag oder mehr, egal in welcher Form,
- Dauer der Studie mindestens 7 Tage.

Ausgeschlossen wurden Studien an Probanden mit chronischen und stark belastenden Erkrankungen, wie chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Dialyse oder Hämodialyse, Krebs und Erkrankungen der Leber. Auf Grund des hohen Confounders wurden Studien, die die Effekte körperlichen Trainings mit der Aufnahme von Leucin oder Aminosäuren oder Protein verglichen, ebenfalls ausgeschlossen. Studien, in denen sowohl Interventions- als auch Kontrollgruppe körperliches Training zusätzlich absolvierten, wurden hingegen einbezogen, da hier der Confounder keine Rolle spielen sollte.

Um die Fragestellung beantworten zu können, wurden vorab die zu analysierenden Messgrößen festgelegt. Als primäre Outcome-Parameter wurden die anthropometrischen Marker Körpergewicht, Body Mass Index, Lean Body Mass und Körperfettmasse festgelegt. Sekundär wurde nach Biomarkern gesucht, die Rückschlüsse auf den Körperanabolismus zulassen, dies waren Albumin- und Prealbuminkonzentration im Blut und IGF-1. Weitere sekundäre Outcome-Parameter waren Biomarker, die durch Leucin im Körper beeinflusst werden: Insulin- und Glucosekonzentration, HbA_{1c} und HOMA-Index. Abschließend wurden Maximalkrafttests (Hand Grip

Strength und Knee Extension Strength) als Parameter definiert, die Aussagen über die Muskelmasse des Körpers zulassen.

3.3. Bestimmung der Outcome-Parameter

Zu beachten ist, dass nicht alle Studien exakt angeben, welche Messmethoden für einzelne Parameter verwendet werden:

Körpergewicht

Gemessen mit einer geeichten Waage, barfuß und leicht bekleidet.

Body Mass Index

Berechnet aus der bekannten Formel $(\text{Körpergewicht in kg})/(\text{Körpergröße})^2$, wobei Körpergewicht und Körpergröße vorab gemessen wurden.

Marker der Körperzusammensetzung (Lean Body mass, Körperfettmasse, Körperfettanteil).

Gemessen mit Bod Pod, Dual-energy X-ray Absorptiometry (DEXA), Bioimpedanz-Analyse (BIA), doppelt stabil markiertem Wasser oder Kalipermessungen.

Blutproben wurden in nüchternem Zustand abgenommen. Plasmaproben wurden bei 1000 x g bei 4°C für 10 Minuten zentrifugiert, Serumproben bei 18°C für 15 Minuten und bei -20°C (beziehungsweise -80°C bei Insulinmessungen) eingefroren.

Nüchternblutglucose wurde mit semiautomatischen Kits gemessen, die Nüchterninsulinkonzentration durch Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) oder Radioimmunassay (RIA)

Der HOMA-Index und das Homeostasis Model Assessment wurde aus den gemessenen Größen nach der Formel: $\text{Insulin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Glukose (mmol/l)} / 22,5$ [Matthews, et al. 1985] berechnet.

Albumin

Gemessen mittels Nephelometrie.

Hand Grip Strength

Gemessen mit einem Hand Grip Dynamometer.

Knee Extension Strength

Gemessen an Hand der willentlich maximal möglichen Kontraktionskraft mit Trainingsgeräten, teilweise pneumatisch. Maximalkraft der Beinmuskulatur wurde mit isometrischen und/oder isokinetischen Methoden gemessen.

3.4. Qualität der Studien

Die Qualität der Studien und das Risiko für Bias wurde mit dem „Cochrane Tool for Assessing Risk of Bias“ der Cochrane Collaboration durchgeführt, welches im Programm Review Manager enthalten ist. Mit diesem Tool wird das Risiko für Bias in fünf Kategorien bewertet.

Jede dieser Kategorien wird mit niedrigem, unklarem oder hohem Risiko bewertet, wobei eine Bewertung mit unklarem Risiko meist durch fehlende Angaben im Artikel zu Stande kommt.

1. Random Sequence Generation:

Bewertet die verwendete Methode der Randomisierung. Mit niedrigem Risiko wird eine zufällige Methode wie zum Beispiel ein Würfelwurf bezeichnet, von hohem Risiko wird bei nicht-zufälligen Methoden wie zum Beispiel der Zuteilung an Hand von geraden oder ungeraden Geburtsdaten ausgegangen.

2. Allocation Concealment:

Bewertet, ob die Zuweisung zu einer spezifischen Gruppe vorhersehbar ist oder nicht.

3. Blinding of Participants and Personnel:

Bewertet, ob sichergestellt wurde, das Personal und Studienteilnehmer Gruppenzugehörigkeiten nicht kennen.

4. Incomplete Outcome Data:

Bewertet die Vollständigkeit analysierter Daten sowie Beschreibung ausgeschlossener und ausgeschiedener Probanden.

5. Selective Reporting:

Bewertet, ob Autoren Maßnahmen gegen gezieltes Veröffentlichen von Einzelergebnissen getroffen haben beziehungsweise ob Daten bewusst in der Analyse ausgelassen wurden.

[Higgins and Green 2011]

3.5. Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde das Programm Review Manager 5.2.4 der Cochrane Collaboration verwendet. Es wurden die post-Mittelwerte der Leucin-supplementierten Gruppen mit jenen der Kontrollgruppen und die dazugehörigen Standardabweichung verglichen. Hierfür wurde ein nicht standardisiertes Random-Effects-Modell verwendet. Als Ergebnisse wurden die gepoolten Effekte als gewichtete mittlere Differenz (WMD) oder standardisierte mittlere Differenz (SMD) ermittelt und in Form von Forest Plots dargestellt. Zur Überprüfung der Heterogenität (I^2) der Studien wurde der Chi-Square-Test verwendet: $I^2 = [(Q-d.f.)/Q] \times 100\%$, wobei Q das Ergebnis des Chi-Square-Tests darstellt und d.f. die zugehörigen Freiheitsgrade angibt. Ein Wert für $I^2 > 50\%$ wird dabei mit erheblicher Heterogenität gleichgesetzt. Um einen möglichen Publikations-Bias identifizieren zu können, wurden Funnel Plots angefertigt. Ein Publikations-Bias beschreibt eine mögliche Verzerrung der Datenlage auf Grund der bevorzugten Veröffentlichung von positiven oder signifikanten Ergebnissen in wissenschaftlichen Zeitschriften. Mit einer Funnel-Plot-Grafik lässt sich im Rahmen einer Meta-Analyse der Verdacht auf Publikations-Bias überprüfen. Dargestellt wird ein Funnel Plot als Kartesisches Koordinatensystem, in dem der Behandlungseffekt auf der x-Achse gegen den Standardfehler auf der y-Achse aufgetragen wird. Eine symmetrische Verteilung deutet auf eine ausgewogene Studienveröffentlichung hin, welche die Ergebnisse im Rahmen der natürlichen statistischen Streuung abbildet. Größere Studien sollten daraus folgernd präzisere Ergebnisse bringen, die näher am Mittelwert aller Studienergebnisse liegen.

3.6. Handhabung fehlender Daten

Im Falle fehlender Daten wurde versucht, mit den jeweiligen Autoren Kontakt aufzunehmen, um die benötigten Daten einzuholen. Bei fehlenden Standardabweichungen konnte diese in den meisten Fällen aus dem Standardfehler mit dem Review Manager berechnet werden. Im Falle einer Publikation [Björkman, et al. 2012] konnten die benötigten Mittelwerte und Standardabweichungen nicht eingeholt werden. Daraufhin wurde der Median als Mittelwert angenommen und die Standardabweichung aus der Formel $\text{Range}/6$ berechnet. In einer Publikation von Hozo et al. wurde diese Methode als die beste beschrieben, wenn die Probandenzahl hoch (größer als 70) ist [Hozo, et al. 2005].

3.7. Berechnung des Leucingehaltes

Einige Studien, vor allem jene, die Protein oder Protein-Energie supplementierten, war der jeweilige Leucingehalt des Produktes nicht angegeben. Meistens war es möglich, den Leucingehalt an Hand der Proteinmenge und der Art des verwendeten Proteins zu berechnen. Zusätzlich wurde versucht, Informationen über den Leucingehalt beziehungsweise die Art des verwendeten Proteins bei den Studienautoren oder den jeweiligen Herstellern des Produktes einzuholen. So hat laut einer Stellungnahme von Nestle Whey Protein Isolate einen typischen Leucingehalt von 10,7%. Die tägliche Leucinaufnahme mit Supplementen anderer Proteinquellen wurde mit dem Bundeslebensmittelschlüssel (BLS II.3.1) berechnet.

4. Ergebnisse

4.1. Literaturrecherche und Beschreibung der Studien

Die einzelnen Schritte des systematischen Reviews von der Literaturrecherche bis zur Festlegung der für die Meta-Analyse verwendeten Studien ist in einem Flow Chart auf Abbildung 2 dargestellt. Es konnten insgesamt 16 Studien mit 999 Studienteilnehmern identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprachen. Davon waren 10 Studien mit insgesamt 602 Teilnehmern an gesunden Probanden vorgenommen worden [Björkman, et al. 2012, Chalé, et al. 2012, Dillon, et al. 2009, Godard, et al. 2002, Hays, et al. 2009, Hodgson, et al. 2012, Rondanelli, et al. 2011, Scognamiglio, et al. 2004, Verhoeven, et al. 2009]. Die anderen 6 Studien mit 397 Teilnehmern wurden an sarkopenischen Senioren durchgeführt [Aleman-Mateo, et al. 2012, Bonnefoy, et al. 2010, Bos, et al. 2001, Kim and Lee 2013, Kim, et al. 2012, Tieland, et al. 2012].

Auffällig war die große Heterogenität innerhalb der Studien. Die Studienlaufzeit lag zwischen 10 Tagen [Bos, et al. 2001] und 2 Jahren [Hodgson, et al. 2012]. Die tägliche Leucinaufnahme lag zwischen 2 g Leucin pro Tag und 7,8 g Leucin pro Tag. Die gewählte Form der Supplementation war entweder reines Leucin, verschiedene Formulierungen von Aminosäuren (BCAA, EAA), Proteinsupplemente in Form von Molkenprotein oder Kasein, kommerziell erhältliche Trinkaufbaunahrungen oder in einem Fall zusätzlich zugeführter Ricotta-Käse. Als Kontrolle beziehungsweise Placebos wurden keine Supplementation, Kohlenhydratmischungen oder Proteinmischungen mit geringem Leucingehalt verwendet. Die allgemeinen Charakteristika der in die Meta-Analyse inkludierten Studien sind in Tabelle 1 zusammengefasst, Tabelle 2 zeigt die Bewertung der Qualität der Einzelstudien vorgenommen anhand des „Cochrane Tool for Assessing Risk of Bias“.

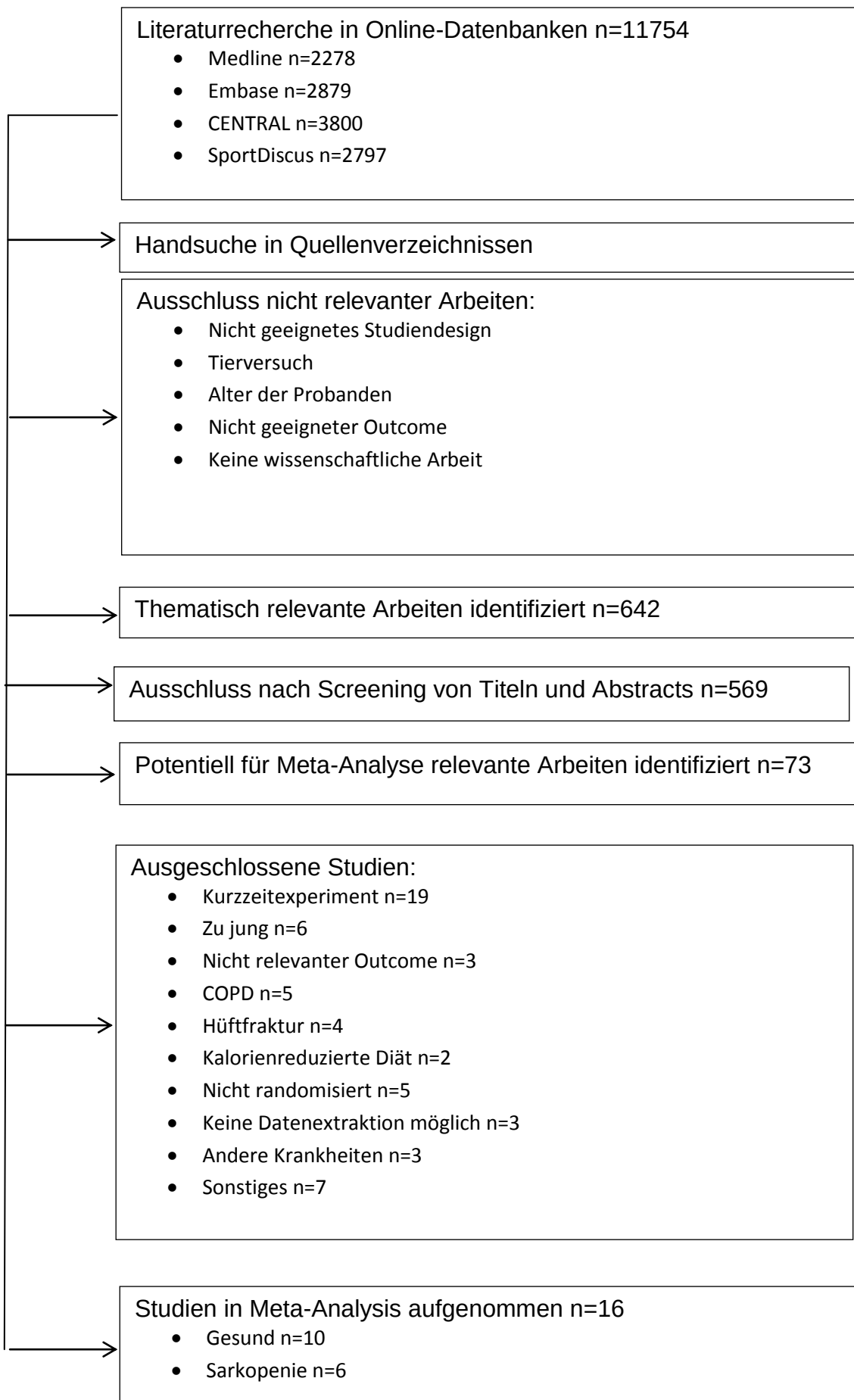


Abbildung 2: Flow Chart zur Auswahl relevanter Studien

Tabelle 1: Studiencharakteristika

Referenz	Probandenanzahl Charakteristika	Alter (Mittelwert) ± SD % weiblich % männlich	Dauer	Studiendesign Art der Intervention	Supplementationsmenge
Aleman-Mateo et al. 2012	40 Sarkopenie	76 ± 5,4 Jahre 57,5% weiblich 42,5% männlich	3 Monate	RCT Ricotta Käse vs Kontrolle	210g/d Ricotta Käse 2g/d Leu
Björkman et al. 2012	106 Seniorenheimbewohner	83,5 ± 8,2 Jahre 75,5 weiblich 24,5männlich	6 Monate	RCT Fruchtsaft vs. Fruchtsaft+Molkeprotein	20g/d Molkenprotein 2g/d Leu
Bonnefoy et al. 2010	30 Unterernährt, kataboler Status (MNA Wert<24)	80,95 ± 7,5 Jahre 57,1% weiblich in Kontrollgruppe 61,5% weiblich in Interventionsgruppe	2 Wochen	RCT Protein Supplement vs. übliche Kost Supplement: Hyperprotidine	<50kg: 11,025g/d PRO, 3,615g/d Leu 50-59kg: 14,7g/d PRO, 4,082g/d Leu >60kg: 18, 375g/d PRO, 6,025g/d Leu
Bos et al. 2001	23 Betagt, hospitalisiert, unterer- nährt	78 ± 6,5 Jahre 56% weiblich 43% männlich	10 Tage	RCT Protein-Energie Supplement vs. Kontrolle Supplement: Nutrigil HP	30g/d Milchprotein 2.3g/d Leu
Chalé et al. 2012	80 Eingeschränkte Mobilität	77,65 ± 3,9 Jahre 59% weiblich 41% männlich	6 Monate	RCT Molkenproteinkonzentrat vs. Kohlenhydrat	40g/d PRO 4.8g/d Leu
Dillon et al. 2009	14 Gesund	68 ± 7,4 Jahre 100% weiblich	3 Monate	RCT EAA vs. Plazebo	15g/d EAAs 2,78g/d Leu
Godard et al. 2002	17 Ältere Männer	71,5 ± 7 Jahre 100% männlich	12 Wochen	RCT AA Supplement + Kohlenhydrate vs.Kontrolle	12g/d EAA 2,24g/d Leu
Hays et al. 2009	11 Gesund	71.3 ± 3,3 Jahre 100% weiblich	15 Tage	Cross-Over Molkenprotein Supplement vs.Kollagenprotein Supplement	38g/d Molkenprotein 4.066g/d Leu 38g/d Kollagenprotein 1.178g/d Leu
Hodgson et al. 2012	181	74.3 ± 2,6 Jahre 100% weiblich	2 Jahre	RCT Molkenprotein Supplement vs Kohlenhydrate	30g/d Pro 3.39g/d Leu
Kim and Lee, 2013	84 Gebrechlich, niedriges Einkom- menl	78,65 ± 5,7 Jahre 79,35% weiblich 20,65% männlich	12 Wochen	RCT Protein-Energie Supplement vs. Kontrolle	25g/d Pro 7,832g/d Leu
Kim et al. 2012	155 Sarkopenie	79,1 ± 2,9 Jahre 100% weiblich	3 Monate	RCT Sport+AA vs. Sport vs. AA vs. Kontrolle	6g/d AA 2,52g/d Leu
Leenders et al. 2011	57 Diabetes mellitus Typ 2	71 ± 7,5 Jahre 100% männlich	24 Wochen	RCT Leucin vs. Plazebo	7,5g/d Leu
Rondanelli et al. 2011	41	81,7 ± 6,9 Jahre	8 Wochen	RCT	8g/d EAAs

	Gesund	59% weiblich 41% männlich		EAAs vs. PLazebo	2,5g/ Leu ^d
Scognamiglio et al. 2004	65 Diabetes mellitus Typ 2	65,5 ± 7 Jahre 29% weiblich 71% männlich	12 Wochen	Cross-Over AA Supplement vs. Plazebo	12g/d AA 3,8g/d Leu
Tieland et al. 2012	65 Gebrechlich	79,5 ± 5,6 Jahre 55% weiblich 45% männlich	24 Wochen	RCT Protein vs.Plazebo	2,8g/d Leu
Verhoeven et al. 2009	30 Gesund	71 ± 21,8 Jahre 100% männlich	12 Wochen	RCT Leucin vs. Plazebo	7,5g/d Leu

AA = Aminosäuren, EAA = essentielle Aminosäuren, Leu = Leucin, Pro = Protein, RCT = randomised controlled trial

Tabelle 2: Qualität der analysierten Studien

	Random Sequence Generation	Allocation Concealment	Blinding of Participants and Personnel	Incomplete Outcome Data	Selective Reporting
[Aleman-Mateo, et al. 2012]	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
[Björkman, et al. 2012]	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
[Bonney, et al. 2010]	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
[Bos, et al. 2001]	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko
[Chalé, et al. 2012]	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
[Dillon, et al. 2009]	Niedriges Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
[Godard, et al. 2002]	Niedriges Risiko	Unklares Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
[Hays, et al. 2009]	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
[Hodgson, et al. 2012]	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
[Kim and Lee 2013]	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
[Kim, et al. 2012]	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
[Leenders, et al. 2012]	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko

2011]					
[Rondanelli, et al. 2011]	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
[Scognamiglio, et al. 2004]	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko
[Tieland, et al. 2012]	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
[Verhoeven, et al. 2009]	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko

Beurteilung der Qualität der Einzelstudien nach dem „Cochrane Tool for Assessing Risk of Bias“ der Cochrane Collaboration [Higgins and Green 2011]

4.2. Körpergewicht

Die Ergebnisse für das Körpergewicht sind als Forest Plot in Abbildung 3 dargestellt. Es konnte im Vergleich zu Kontrollen eine signifikant stärkere Erhöhung des Körpergewichtes in den mit Leucin supplementierten Gruppen festgestellt werden (WMD 1.02 kg; 95% CI [0,19, 1,85]; $p=0.02$). In einer Subgruppenanalyse zeigten sich bei gesunden Probanden keine derartigen Unterschiede (WMD 0,35 kg; 95% CI [-1.90, 2.61]; $p=0.76$), bei sarkopenischen Probanden hingegen konnte eine signifikant deutlichere Gewichtszunahme von 0,75 kg in den Leucin-Gruppen beobachtet werden (WMD 0,75 kg; 95% CI [0.22, 1.28]; $p=0.005$).

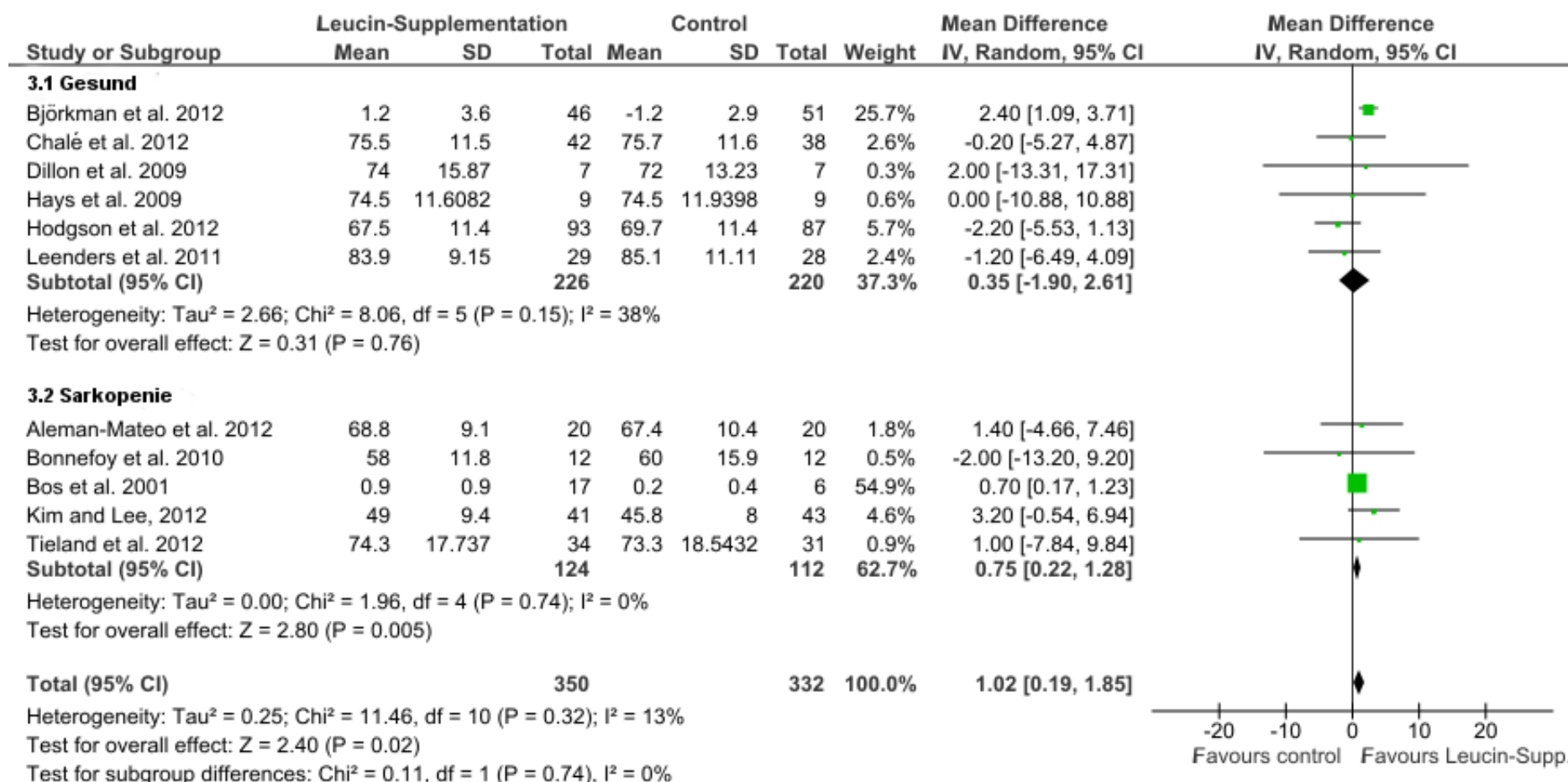


Abbildung 3: Forest Plot mit aggregierten WMD und zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen für das Körpergewicht aus 11 randomisiert-kontrollierten Studien zum Vergleich des Effektes zwischen Leucin-Supplementation gegenüber Kontrolle. Für jede Studie wird durch das grüne Quadrat der Punktschätzer der Intervention mit Leucin angegeben, die horizontale Linie durch das grüne Quadrat repräsentiert das 95%-Konfidenzintervall dieses Effekts. Durch die Fläche des Quadrats wird das relative Gewicht der einzelnen Studie innerhalb der Meta-Analyse wiedergegeben. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer für die untersuchten Subgruppen bzw. den Gesamt-Effektschätzer über alle Studien hinweg (Total) an.

4.3. Lean Body Mass

Die Ergebnisse für die Lean Body Mass sind als Forest Plot in Abbildung 4 dargestellt. Durch Leucinsupplementation konnte ein signifikanter Anstieg der Lean Body Mass gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (WMD 0,99 kg; 95% CI [0,43, 1,55]; $p=0,0005$). Eine Subgruppenanalyse gesunder Probanden zeigte einen leichten Verlust an Lean Body Mass, dieser Effekt war allerdings nicht signifikant (WMD -0,05 kg; 95% CI [-1,55, 1,46]; $p=0,95$). Eine signifikante Zunahme der Lean Body Mass um mehr als ein Kilogramm konnte demgegenüber in der Gruppe sarkopenischer Probanden festgestellt werden (WMD 1,14 kg; 95% CI [0,55, 1,74]; $p=0,0002$)

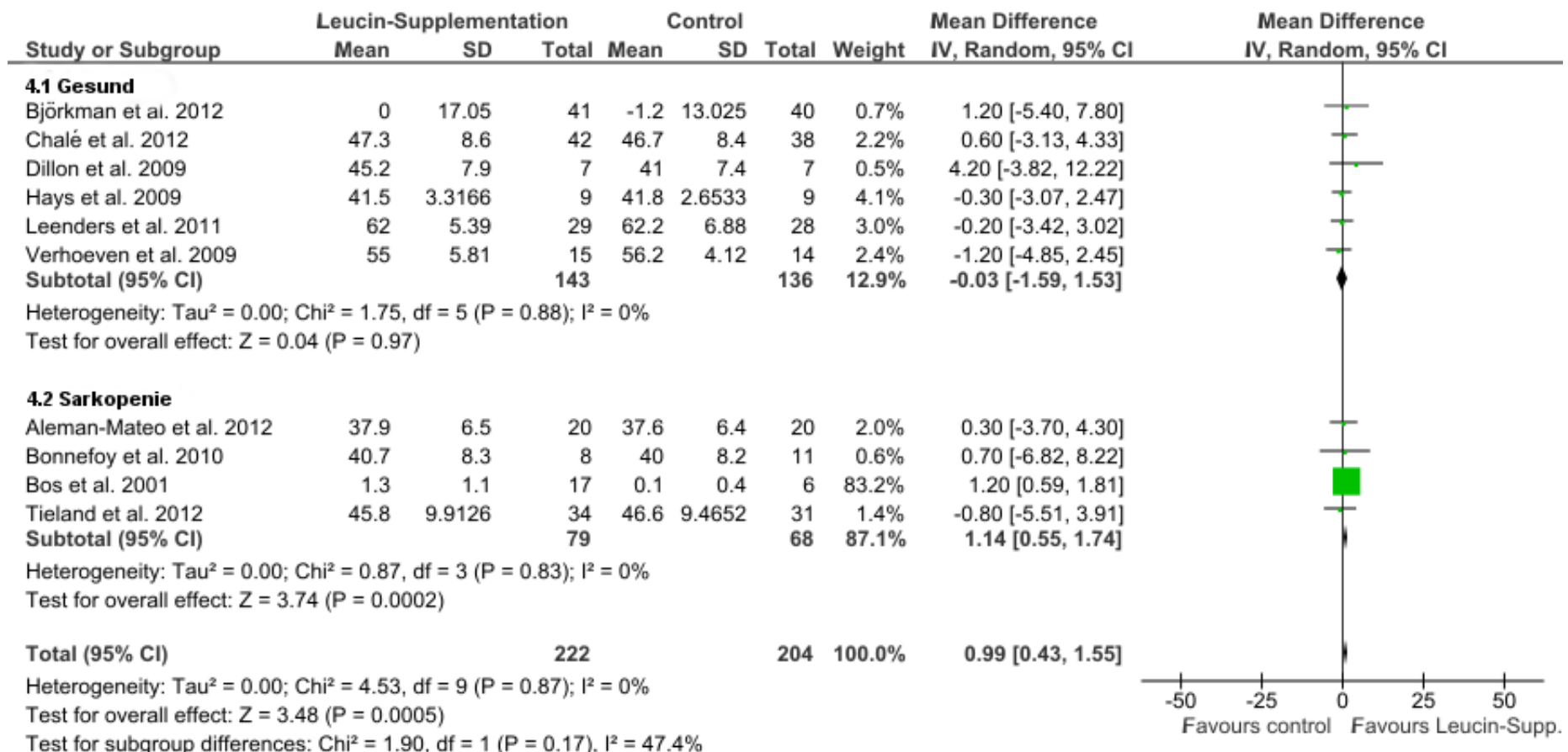


Abbildung 4: Forest Plot mit aggregierten WMD und zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen für die Lean Body Mass aus 10 randomisiert-kontrollierten Studien zum Vergleich des Effektes zwischen Leucin-Supplementation gegenüber Kontrolle. Für jede Studie wird durch das grüne Quadrat der Punktschätzer der Intervention mit Leucin angegeben, die horizontale Linie durch das grüne Quadrat repräsentiert das 95%-Konfidenzintervall dieses Effekts. Durch die Fläche des Quadrats wird das relative Gewicht der einzelnen Studie innerhalb der Meta-Analyse wiedergegeben. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer für die untersuchten Subgruppen bzw. den Gesamt-Effektschätzer über alle Studien hinweg (Total) an.

4.4. Body Mass Index

Die Ergebnisse für den Body Mass Index sind als Forest Plot in Abbildung 5 dargestellt. Der Body Mass Index erhöhte sich durch Leucinsupplementation um 0,33 kg/m² (WMD 0,33kg/m²; 95% CI: [0,13; 0,53], p=0,001) gegenüber der Kontrollgruppe. In einer Subgruppenanalyse konnte allerdings kein signifikanter Effekt, weder für gesunde (WMD -0,16; 95% CI [-1,13; 0,82]; p=0,75) noch für sarkopenische (WMD 0,22; 95% CI [-0,23; 0,67] p=0,33) Probanden ermittelt werden.

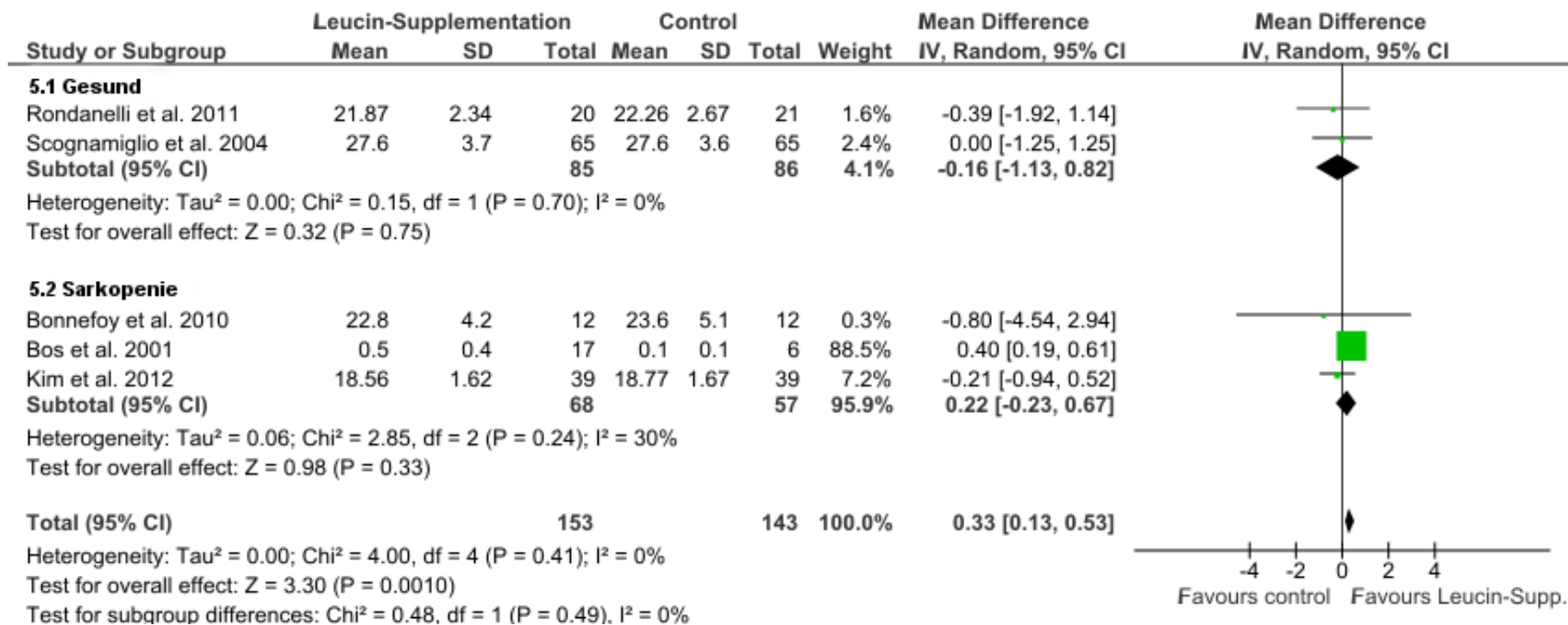


Abbildung 5: Forest Plot mit aggregierten WMD und zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen für den Body Mass Index aus 5 randomisiert-kontrollierten Studien zum Vergleich des Effektes zwischen Leucin-Supplementation gegenüber Kontrolle. Für jede Studie wird durch das grüne Quadrat der Punktschätzer der Intervention mit Leucin angegeben, die horizontale Linie durch das grüne Quadrat repräsentiert das 95%-Konfidenzintervall dieses Effekts. Durch die Fläche des Quadrats wird das relative Gewicht der einzelnen Studie innerhalb der Meta-Analyse wiedergegeben. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer für die untersuchten Subgruppen bzw. den Gesamt-Effektschätzer über alle Studien hinweg (Total) an.

4.5. Fettmasse

Die Ergebnisse für die Fettmasse sind als Forest Plot in Abbildung 6 dargestellt. Signifikante Auswirkungen einer Leucinsupplementation auf die Fettmasse von Probanden konnten nicht nachgewiesen werden, ein leichter Trend in Richtung Reduktion der Fettmasse war allerdings gegeben (WMD -0,51 kg; 95% CI [-1,04; 0,02], $p=0,06$). In beiden Subgruppen ließ sich dieser Trend beobachten, in der sarkopenischen Gruppe war er ausgeprägter (WMD -0,53 kg; 95% CI [-1,08, 0,02]; $p=0,06$) als in der Gruppe gesunder Probanden (WMD -0,29 kg; 95% CI [-2,16, 1,59] $p=0,77$).

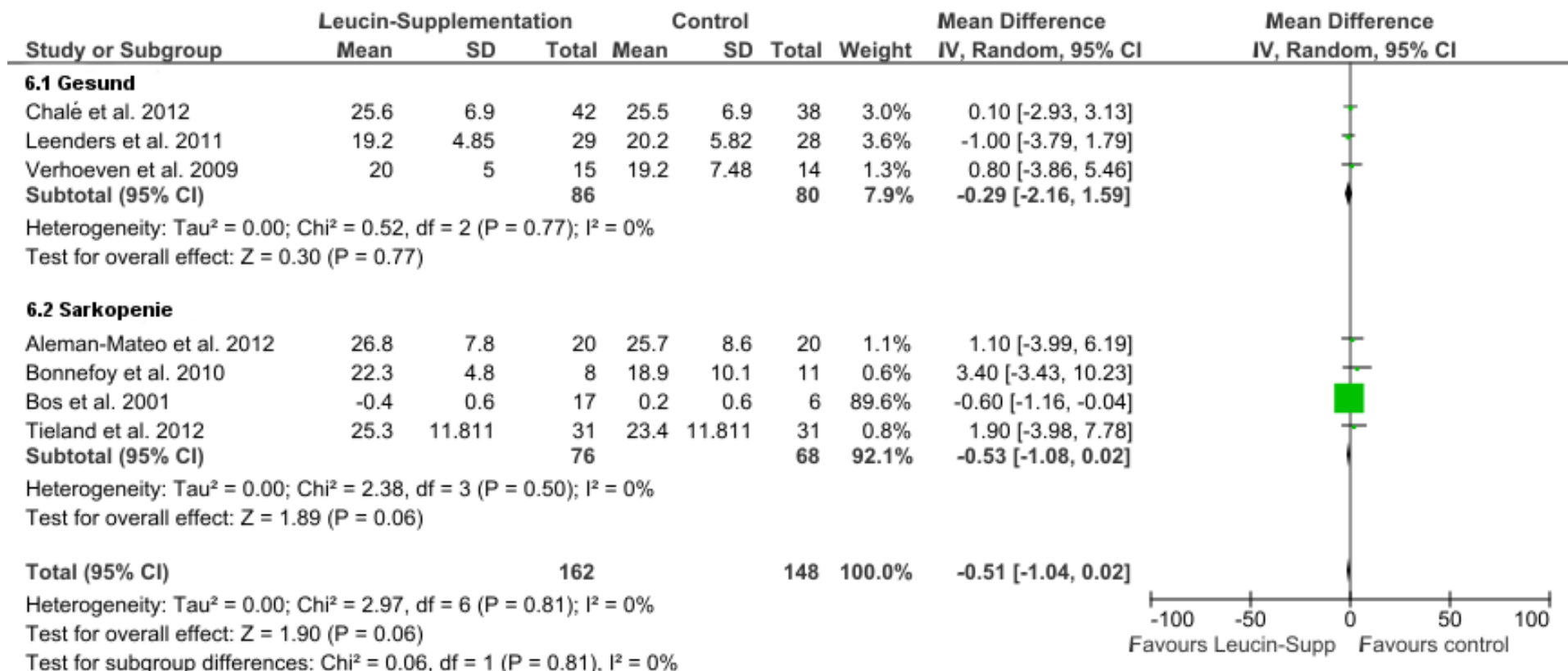


Abbildung 6: Forest Plot mit aggregierten WMD und zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen für die Fettmasse aus 7 randomisiert-kontrollierten Studien zum Vergleich des Effektes zwischen Leucin-Supplementation gegenüber Kontrolle. Für jede Studie wird durch das grüne Quadrat der Punktschätzer der Intervention mit Leucin angegeben, die horizontale Linie durch das grüne Quadrat repräsentiert das 95%-Konfidenzintervall dieses Effekts. Durch die Fläche des Quadrats wird das relative Gewicht der einzelnen Studie innerhalb der Meta-Analyse wiedergegeben. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer für die untersuchten Subgruppen bzw. den Gesamt-Effektschätzer über alle Studien hinweg (Total) an.

4.6. Körperfettanteil

Die Ergebnisse für den Körperfettanteil sind als Forest Plot in Abbildung 7 dargestellt. Daten zum Körperfettanteil lagen nur in Studien an gesunden Probanden vor, hier konnte kein signifikanter Effekt zwischen einer Leucinsupplementation und der Kontrollgruppe ermittelt werden (WMD -0,57%; 95% CI [-2,27, 1,12]; $p=0,51$).

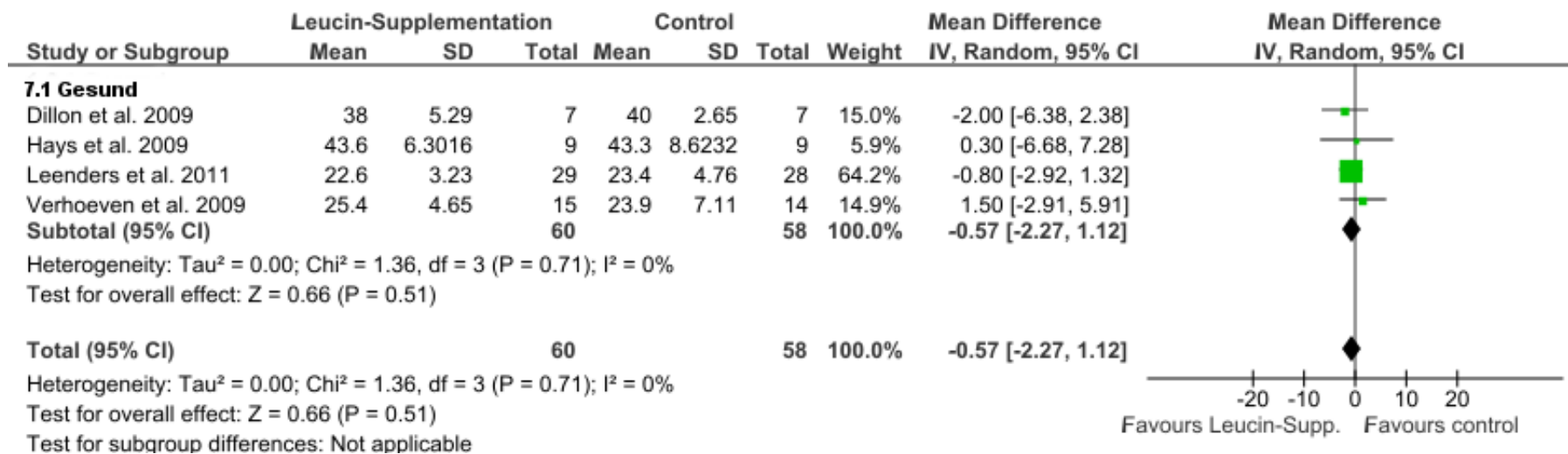


Abbildung 7: Forest Plot mit aggregierten WMD und zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen für den Körperfettanteil aus 4 randomisiert-kontrollierten Studien zum Vergleich des Effektes zwischen Leucin-Supplementation gegenüber Kontrolle. Für jede Studie wird durch das grüne Quadrat der Punktschätzer der Intervention mit Leucin angegeben, die horizontale Linie durch das grüne Quadrat repräsentiert das 95%-Konfidenzintervall dieses Effekts. Durch die Fläche des Quadrats wird das relative Gewicht der einzelnen Studie innerhalb der Meta-Analyse wiedergegeben. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer für die untersuchten Subgruppen bzw. den Gesamt-Effektschätzer über alle Studien hinweg (Total) an.

4.7. Nüchtern-Blutglukosespiegel Glucose

Die Ergebnisse für den Nüchtern-Blutglukosespiegel sind als Forest Plot in Abbildung 8 dargestellt. Signifikante Effekte auf den Nüchtern-Blutglukosespiegel konnten durch eine Leucin-Supplementation nicht gezeigt werden, obwohl sich ein Trend zur geringfügigen Reduktion ablesen lässt (WMD -0,12mmol/L; 95% CI [-0,25, 0,01]; $p=0,07$). Subgruppenanalysen zeigen hier einen größeren Vorteil einer Leucinsupplementation in der Gruppe der gesunden Probanden (WMD -0,14 mmol/L; 95% CI [-0,3, 0,02]; $p=0,09$) beim Vergleich mit der Gruppe sarkopenischer Probanden (WMD -0,07 mmol/L; 95% CI [-0,31, 0,16], $p=0,54$).

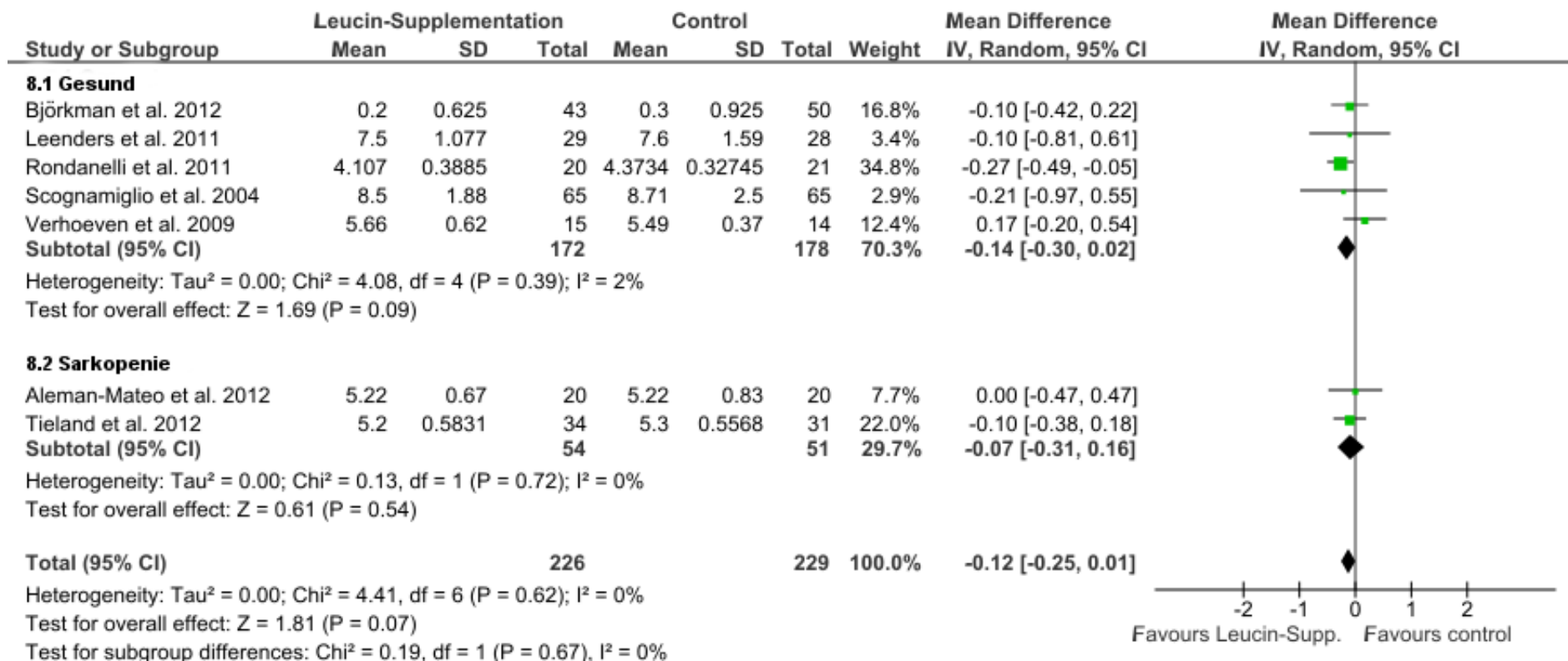


Abbildung 8: Forest Plot mit aggregierten WMD und zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen für den Nüchtern-Blutglukosespiegel aus 7 randomisiert-kontrollierten Studien zum Vergleich des Effektes zwischen Leucin-Supplementation gegenüber Kontrolle. Für jede Studie wird durch das grüne Quadrat der Punktschätzer der Intervention mit Leucin angegeben, die horizontale Linie durch das grüne Quadrat repräsentiert das 95%-Konfidenzintervall dieses Effekts. Durch die Fläche des Quadrats wird das relative Gewicht der einzelnen Studie innerhalb der Meta-Analyse wiedergegeben. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer für die untersuchten Subgruppen bzw. den Gesamt-Effektschätzer über alle Studien hinweg (Total) an.

4.8. Insulin

Die Ergebnisse für den Nüchtern-Insulinspiegel sind als Forest Plot in Abbildung 9 dargestellt. Es konnten keine signifikanten Effekte auf die Nüchtern-Insulinkonzentration gemessen werden, weder insgesamt (WMD 0,38mU/L; 95% CI [-0,74, 1,50]; $p=0,51$), noch nach Subgruppen getrennt in Bezug auf gesunde (WMD 0,28mU/L; 95% CI [-1,34, 1,89]; $p=0,74$) oder sarkopenische Probanden (WMD 0,47mU/L; 95% CI [-1,08, 2,02]; $p=0,55$).

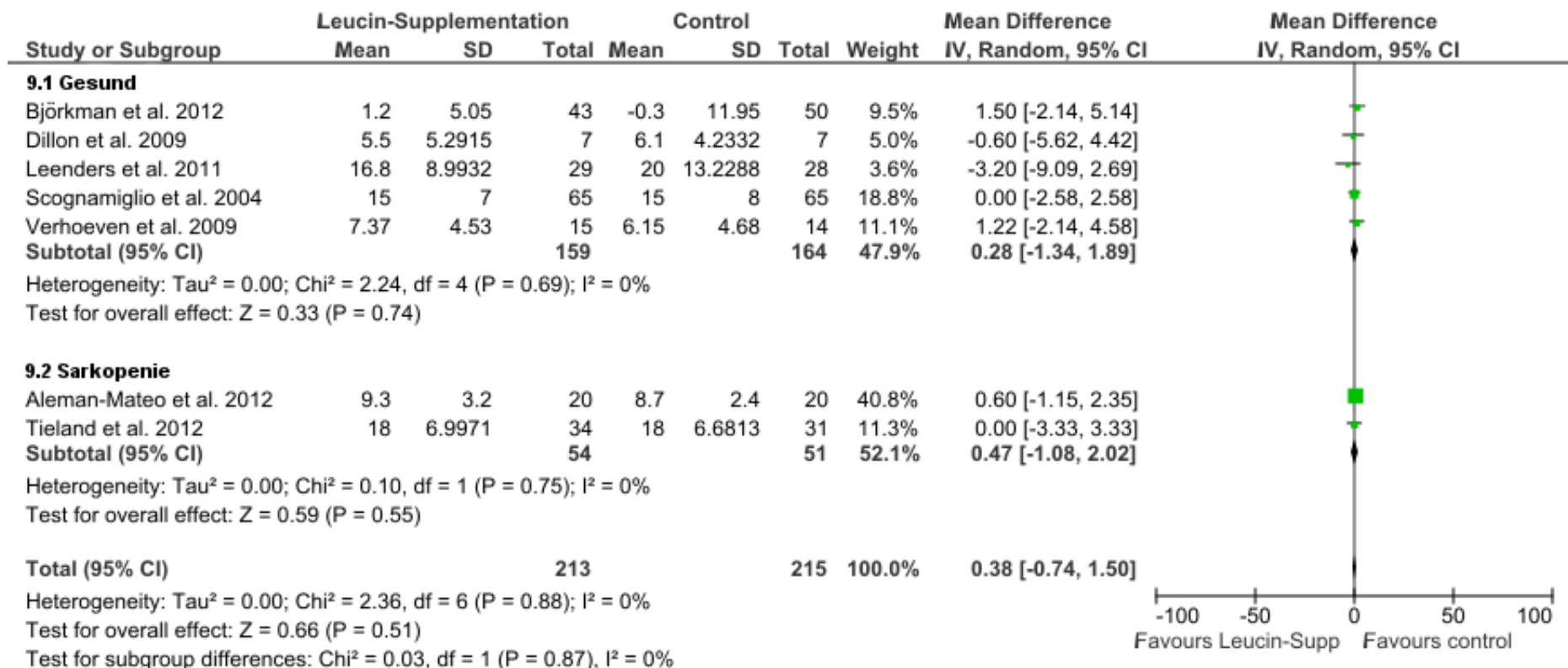


Abbildung 9: Forest Plot mit aggregierten WMD und zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen für die Nüchtern-Insulinkonzentration (mU/L) aus 7 randomisiert-kontrollierten Studien zum Vergleich des Effektes zwischen Leucin-Supplementation gegenüber Kontrolle. Für jede Studie wird durch das grüne Quadrat der Punktschätzer der Intervention mit Leucin angegeben, die horizontale Linie durch das grüne Quadrat repräsentiert das 95%-Konfidenzintervall dieses Effekts. Durch die Fläche des Quadrats wird das relative Gewicht der einzelnen Studie innerhalb der Meta-Analyse wiedergegeben. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer für die untersuchten Subgruppen bzw. den Gesamt-Effektschätzer über alle Studien hinweg (Total) an.

4.9. HOMA-IR

Die Ergebnisse für den HOMA-Index sind als Forest Plot in Abbildung 10 dargestellt. Auf den HOMA-Index konnten keine signifikanten Auswirkungen durch eine Leucin-supplementation gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt werden (WMD 0,08; 95% CI [-0,32, 0,47]; $p=0,71$). Auch eine Subgruppenanalyse von gesunden (WMD 0,05; 95% CI [-0,51; 0,61]; $p=0,86$) und sarkopenischen Probanden (WMD 0,10; 95% CI [-0,46, 0,66]; $p=0,73$) konnte keine eindeutigen Auswirkungen aufzeigen.

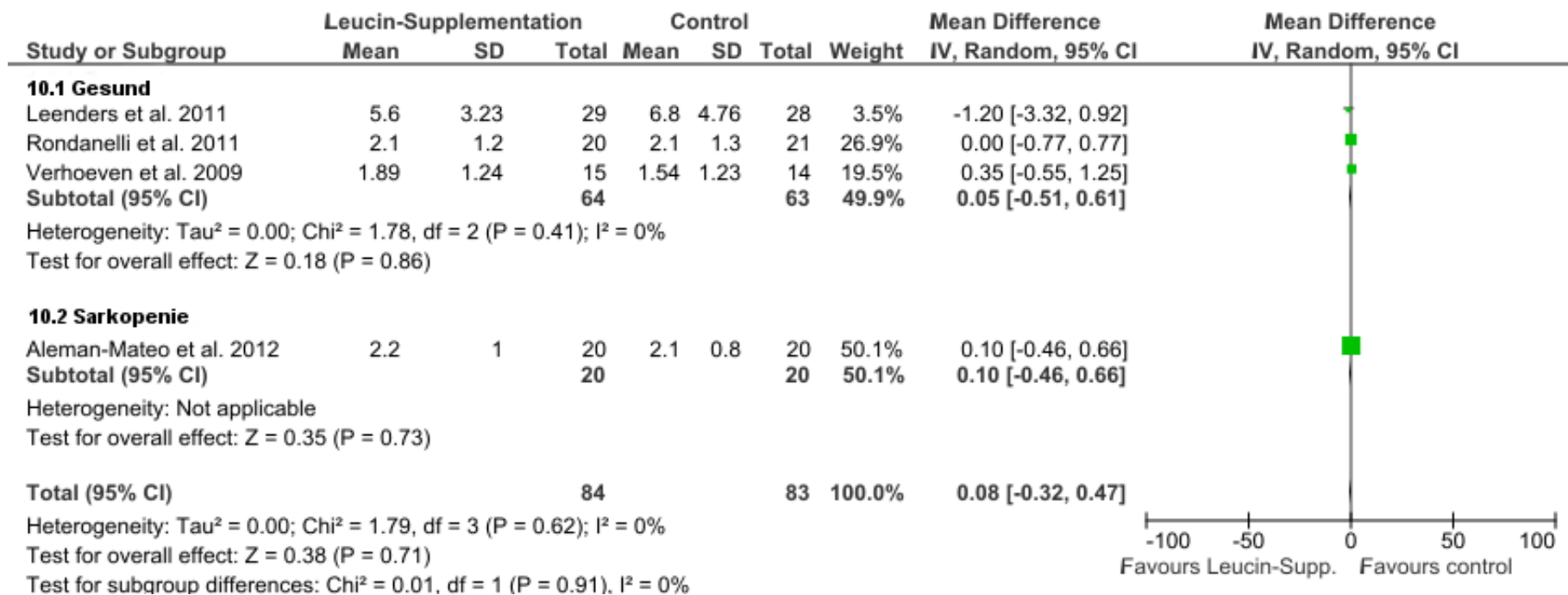


Abbildung 10: Forest Plot mit aggregierten WMD und zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen für den HOMA-IR aus 4 randomisiert-kontrollierten Studien zum Vergleich des Effektes zwischen Leucin-Supplementation gegenüber Kontrolle. Für jede Studie wird durch das grüne Quadrat der Punktschätzer der Intervention mit Leucin angegeben, die horizontale Linie durch das grüne Quadrat repräsentiert das 95%-Konfidenzintervall dieses Effekts. Durch die Fläche des Quadrats wird das relative Gewicht der einzelnen Studie innerhalb der Meta-Analyse wiedergegeben. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer für die untersuchten Subgruppen bzw. den Gesamt-Effektschätzer über alle Studien hinweg (Total) an.

4.10. Albumin

Die Ergebnisse für die Albuminkonzentration sind als Forest Plot in Abbildung 11 dargestellt. Die Albuminkonzentration im Blut ließ sich durch Leucinsupplementation im Vergleich zu Kontrollgruppen nicht signifikant beeinflussen (WMD 0,58g/L; 95% CI [-0,59, 1,74]; $p=0,33$). Bei sarkopenischen Probanden war eine nicht signifikante Verringerung der Albuminkonzentration nachweisbar (WMD -0,59g/L; 95% CI [-3,69, 2,51]; $p=0,71$), einen leicht positiven Effekt hatte die Leucinsupplementation auf gesunde Probanden (WMD 0,91g/L; 95% CI [-0,76, 2,58]; $p=0,29$).

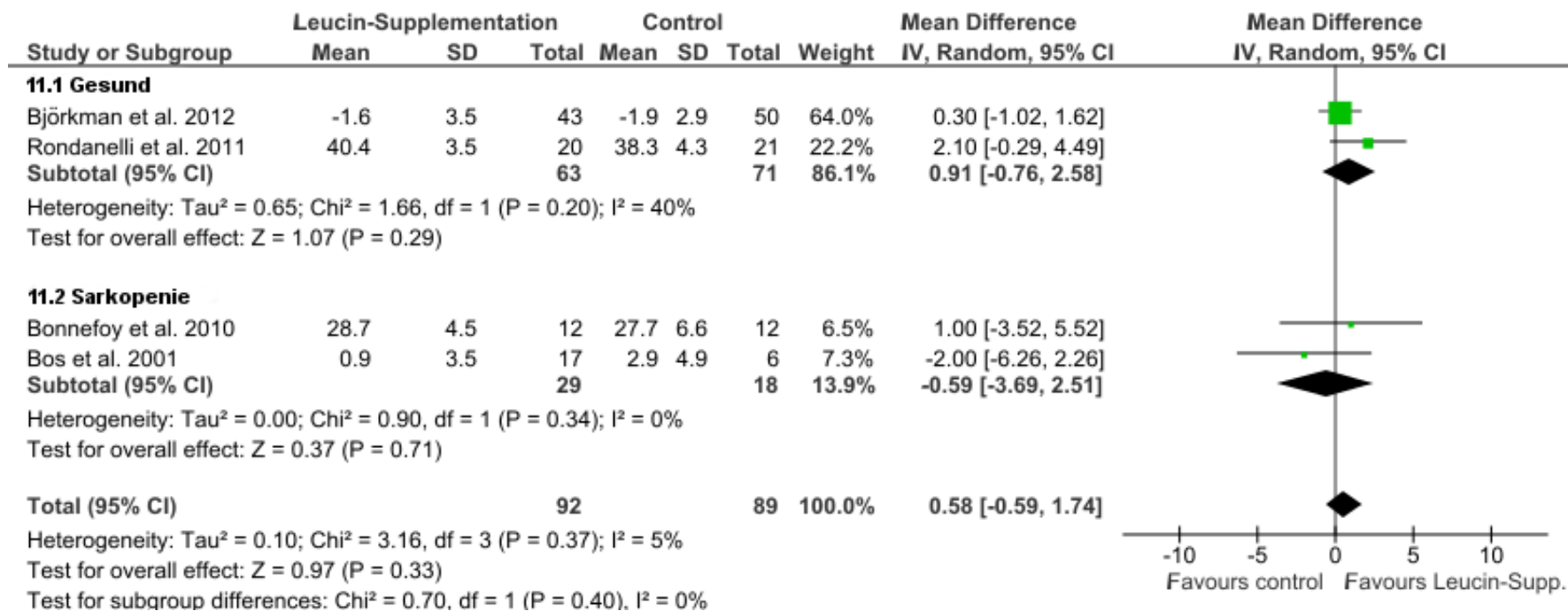


Abbildung 11: Forest Plot mit aggregierten WMD und zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen für die Albuminkonzentration (g/L) aus 4 randomisiert-kontrollierten Studien zum Vergleich des Effektes zwischen Leucin-Supplementation gegenüber Kontrolle. Für jede Studie wird durch das grüne Quadrat der Punktschätzer der Intervention mit Leucin angegeben, die horizontale Linie durch das grüne Quadrat repräsentiert das 95%-Konfidenzintervall dieses Effektes. Durch die Fläche des Quadrats wird das relative Gewicht der einzelnen Studie innerhalb der Meta-Analyse wiedergegeben. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer für die untersuchten Subgruppen bzw. den Gesamt-Effektschätzer über alle Studien hinweg (Total) an.

4.11. Hand Grip Strength

Die Ergebnisse für die Hand Grip Strength sind als Forest Plot in Abbildung 12 dargestellt. Es konnten keine signifikanten Auswirkungen auf die maximale Hand Grip Strength festgestellt werden (SMD 0,23; 95% CI [-0,26, 0,73]; $p=0,36$). Auch Subgruppenanalysen lieferten kein signifikantes Ergebnis, weder für gesunde (SMD 0,47; 95% CI [-0,27, 1,20]; $p=0,21$) noch für sarkopenische Probanden (SMD -0,07; 95% CI [-0,64, 0,50]; $p=0,81$).

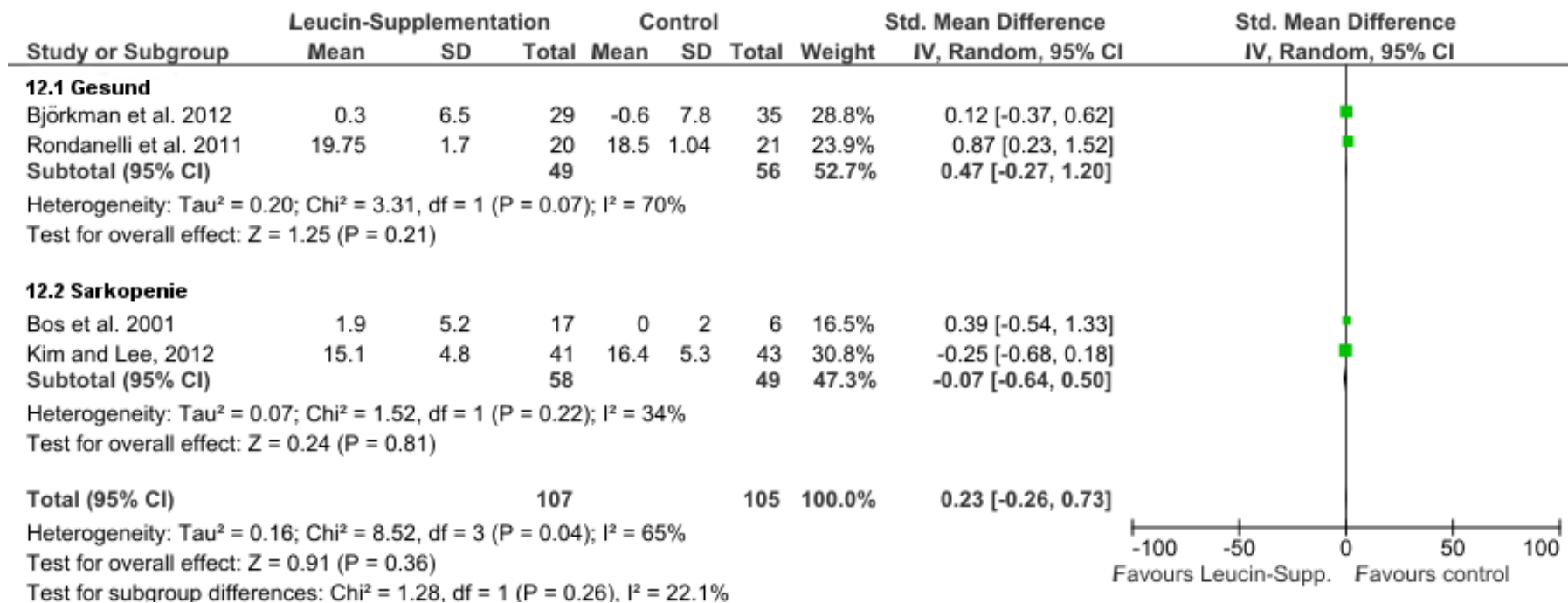


Abbildung 12: Forest Plot mit aggregierten WMD und zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen für die Hand Grip Strength aus 4 randomisiert-kontrollierten Studien zum Vergleich des Effektes zwischen Leucin-Supplementation gegenüber Kontrolle. Für jede Studie wird durch das grüne Quadrat der Punktschätzer der Intervention mit Leucin angegeben, die horizontale Linie durch das grüne Quadrat repräsentiert das 95%-Konfidenzintervall dieses Effekts. Durch die Fläche des Quadrats wird das relative Gewicht der einzelnen Studie innerhalb der Meta-Analyse wiedergegeben. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer für die untersuchten Subgruppen bzw. den Gesamt-Effektschätzer über alle Studien hinweg (Total) an.

4.12. Knee Extension Strength

Die Ergebnisse für die Knee Extension Strength sind als Forest Plot in Abbildung 13 dargestellt. Es konnten keine durch Leucinsupplementation verursachten, signifikanten Effekte auf die Knee Extension Strength gemessen werden (SMD 0,07; 95% CI [-0,26, 0,40]; $p=0,68$). Auch in Subgruppenanalysen waren die Ergebnisse von gesunden (SMD -0,10; 95% CI [-0,47, 0,28]; $p=0,62$) und sarkopenischen Probanden (SMD 0,28; 95% CI [-0,25, 0,81]; $p=0,30$) nicht signifikant verschieden.

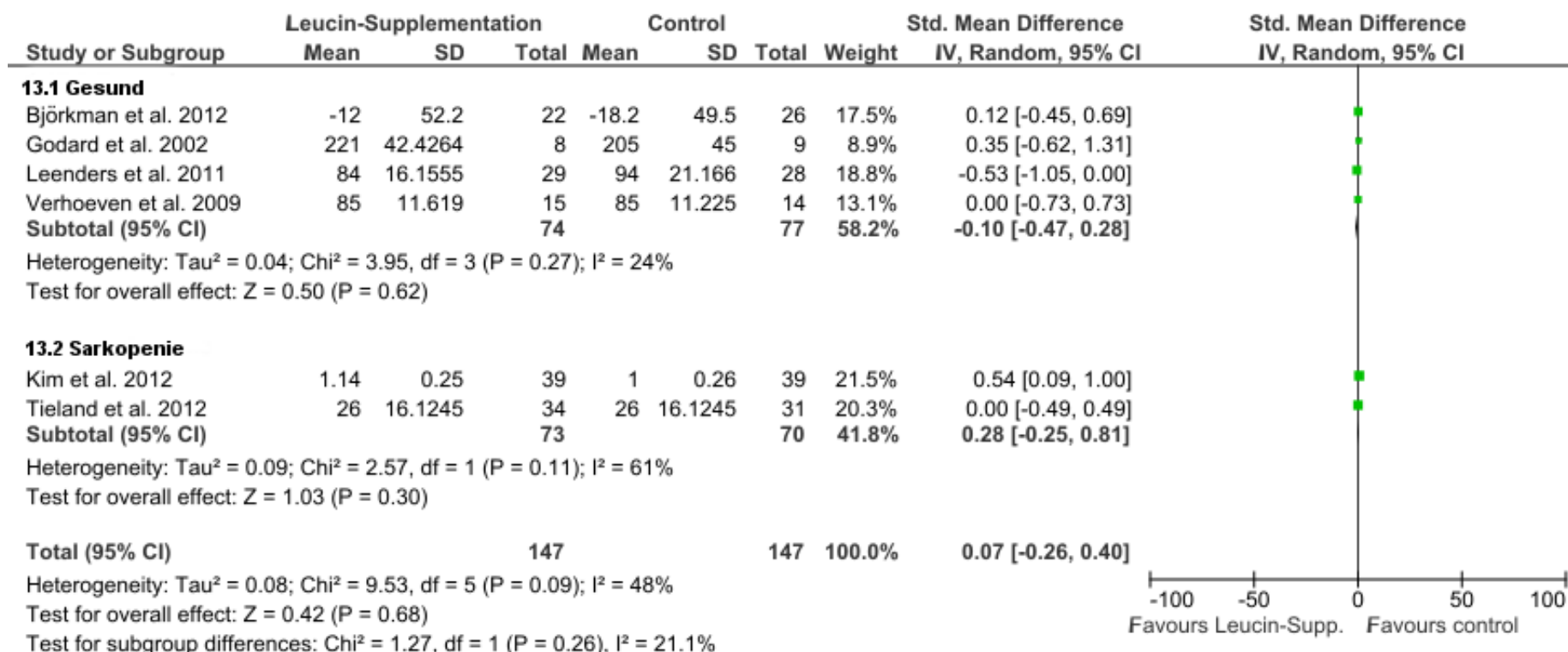


Abbildung 13: Forest Plot mit aggregierten WMD und zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen für die Knee Extension Strength aus 6 randomisiert-kontrollierten Studien zum Vergleich des Effektes zwischen Leucin-Supplementation gegenüber Kontrolle. Für jede Studie wird durch das grüne Quadrat der Punktschätzer der Intervention mit Leucin angegeben, die horizontale Linie durch das grüne Quadrat repräsentiert das 95%-Konfidenzintervall dieses Effekts. Durch die Fläche des Quadrats wird das relative Gewicht der einzelnen Studie innerhalb der Meta-Analyse wiedergegeben. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer für die untersuchten Subgruppen bzw. den Gesamt-Effektschätzer über alle Studien hinweg (Total) an.

4.13. Heterogenität

Die Heterogenität der Daten war insgesamt sehr gering. Die statistisch signifikanten Ergebnisse der Lean Body Mass und des Body Mass Index zeigten eine Heterogenität von $I^2=0\%$, die Ergebnisse des Körpergewichtes wiesen eine Heterogenität von $I^2=13\%$ auf. Ebenso eine geringe Heterogenität zeigten die statistisch nicht-signifikanten Ergebnisse Fettmasse ($I^2=0\%$), Körperfettanteil ($I^2=0\%$), Nüchternblutglucose ($I^2=0\%$), Nüchterinsulin ($I^2=0\%$), HOMA-Index ($I^2=0\%$) und Albuminkonzentration im Blut ($I^2=0\%$). Durchschnittliche Heterogenität konnte bei den Daten der Knee Extension Strength beobachtet werden ($I^2=48\%$), erhebliche Heterogenität konnte nur beim Parameter Hand Grip Strength ($I^2=65\%$) beobachtet werden.

4.14. Publikation-Bias

Um eine Beurteilung des Publikations-Bias zu ermöglichen, wurden für alle Ergebnisse Funnel Plots ermittelt. Diese gaben Hinweise auf nur geringe bis mittlere Wahrscheinlichkeiten für das Vorhandensein eines Publikations-Bias.

Für die statistisch signifikanten Ergebnisse von Körpergewicht und Body Mass Index konnten mittlere Asymmetrien festgestellt werden (Abbildung 12 und Abbildung 13), die Lean Body Mass zeigte kaum Asymmetrien im Funnel Plot (Abbildung 14).

Die nicht statistisch signifikanten Marker Körperfettmasse (Abbildung 15), Körperfettanteil (Abbildung 16), Nüchterninsulinkonzentration (Abbildung 18), HOMA-Index (Abbildung 19), Hand Grip Strength (Abbildung 21) und Knee Extension Strength (Abbildung 22) zeigen geringe Asymmetrien und weisen damit auf eine geringe Wahrscheinlichkeit eines Publikations-Bias hin. Für Nüchternblutglucose (Abbildung 17) und Albuminkonzentration (Abbildung 20) kann eine mittlere Wahrscheinlichkeit eines Publikations-Bias angenommen werden.

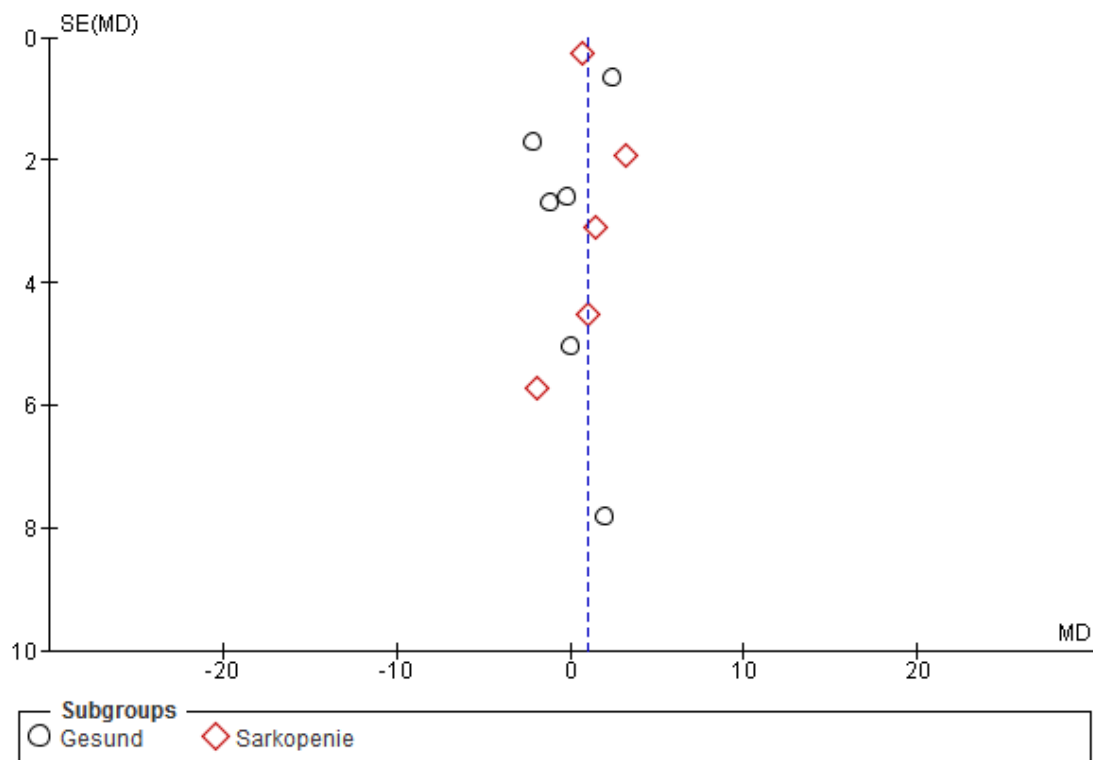


Abbildung 14: Funnel Plot zur Erfassung eines möglichen Publikations-Bias für das Körpergewicht. Aufgetragen sind die Studienpräzision angegeben als Standardfehler (SE) der mittleren Differenz gegen die mittlere gewichtete Differenz geschätzt mit 95% Konfidenzintervall.

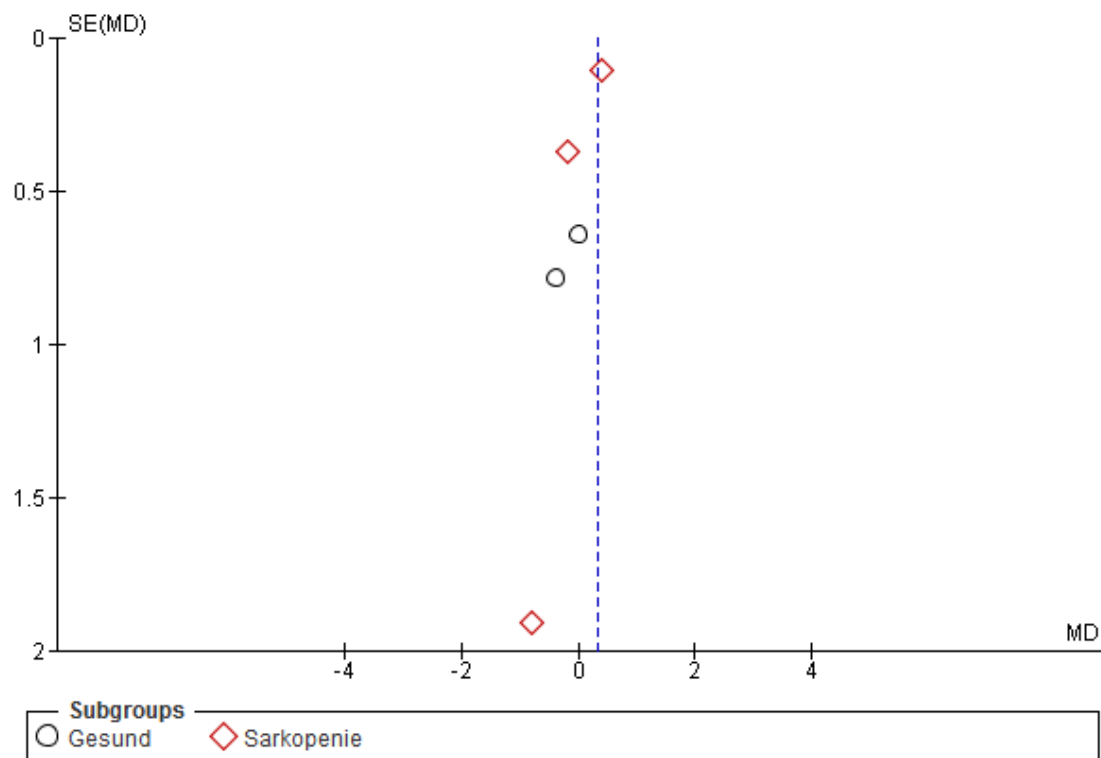


Abbildung 15: Funnel Plot zur Erfassung eines möglichen Publikations-Bias für den Body Mass Index. Aufgetragen sind die Studienpräzision angegeben als Standardfehler (SE) der mittleren Differenz gegen die mittlere gewichtete Differenz geschätzt mit 95% Konfidenzintervall.

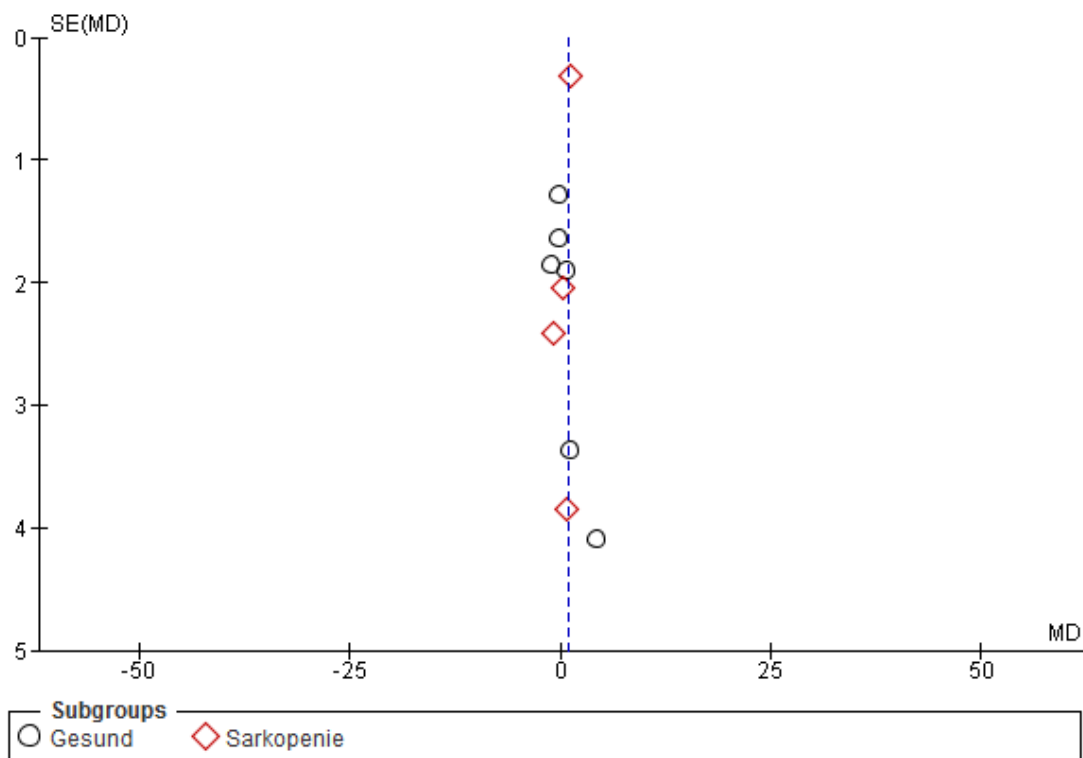


Abbildung 16: Funnel Plot zur Erfassung eines möglichen Publikations-Bias für die Lean Body Mass. Aufgetragen sind die Studienpräzision angegeben als Standardfehler (SE) der mittleren Differenz gegen die mittlere gewichtete Differenz geschätzt mit 95% Konfidenzintervall.

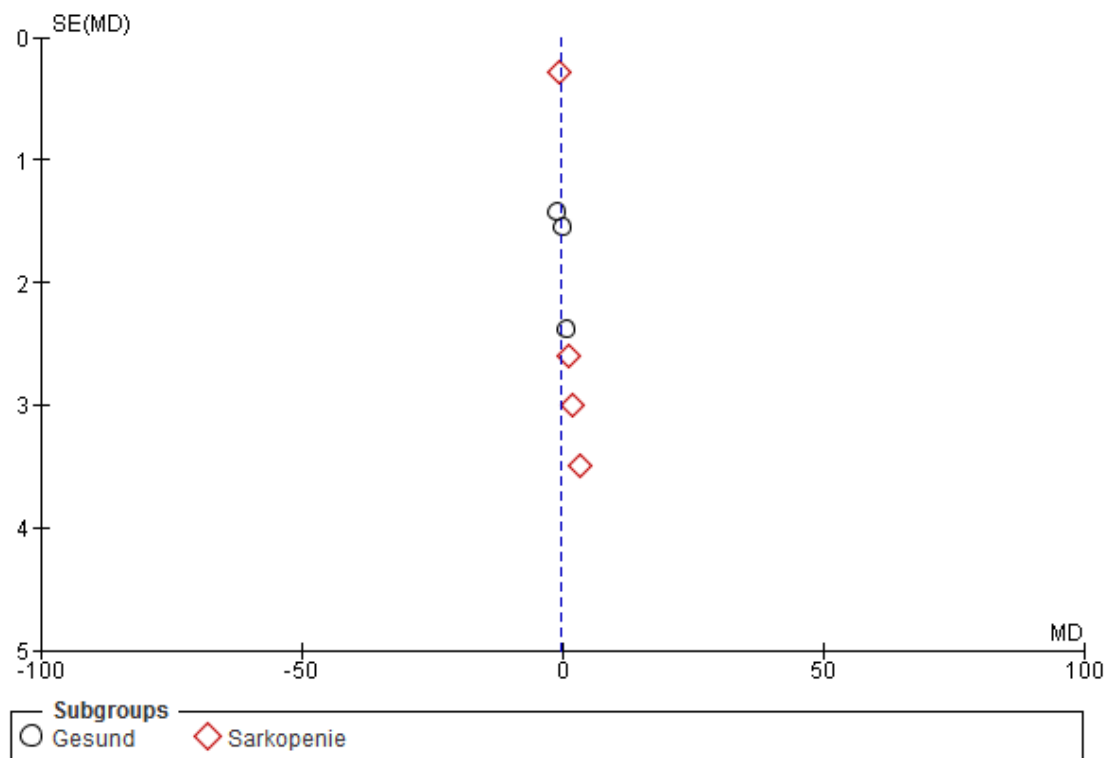


Abbildung 17: Funnel Plot zur Erfassung eines möglichen Publikations-Bias für die Körperfettmasse. Aufgetragen sind die Studienpräzision angegeben als Standardfehler (SE) der mittleren Differenz gegen die mittlere gewichtete Differenz geschätzt mit 95% Konfidenzintervall.

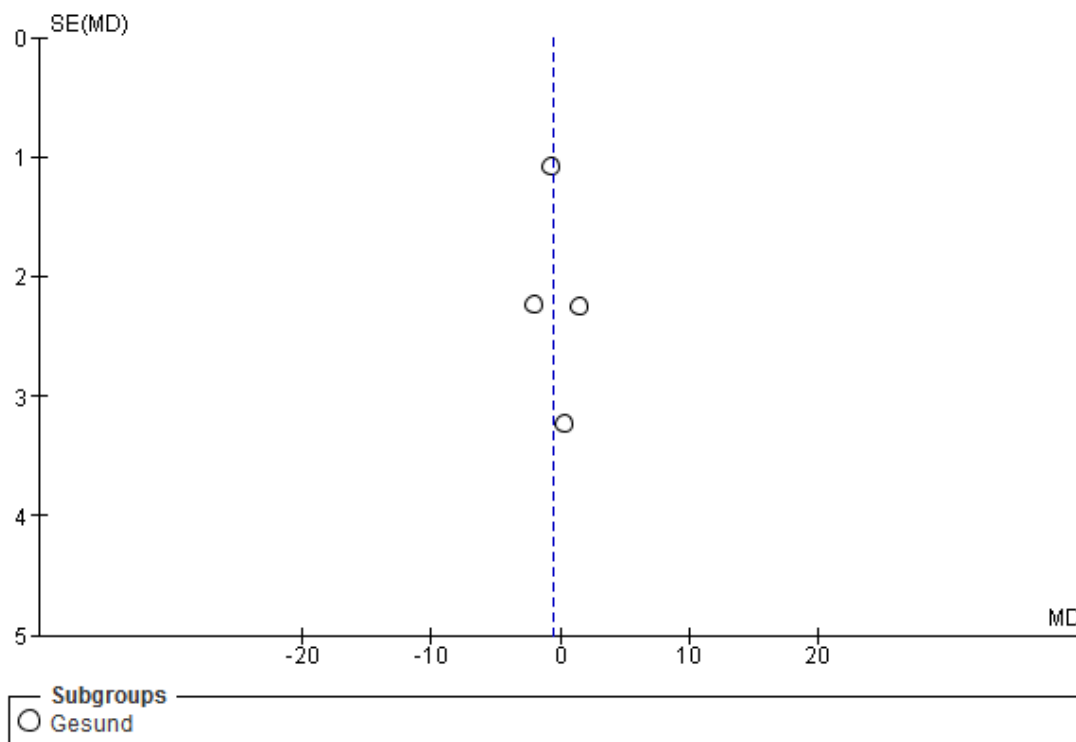


Abbildung 18: Funnel Plot zur Erfassung eines möglichen Publikations-Bias für den Körperfettanteil. Aufgetragen sind die Studienpräzision angegeben als Standardfehler (SE) der mittleren Differenz gegen die mittlere gewichtete Differenz geschätzt mit 95% Konfidenzintervall.

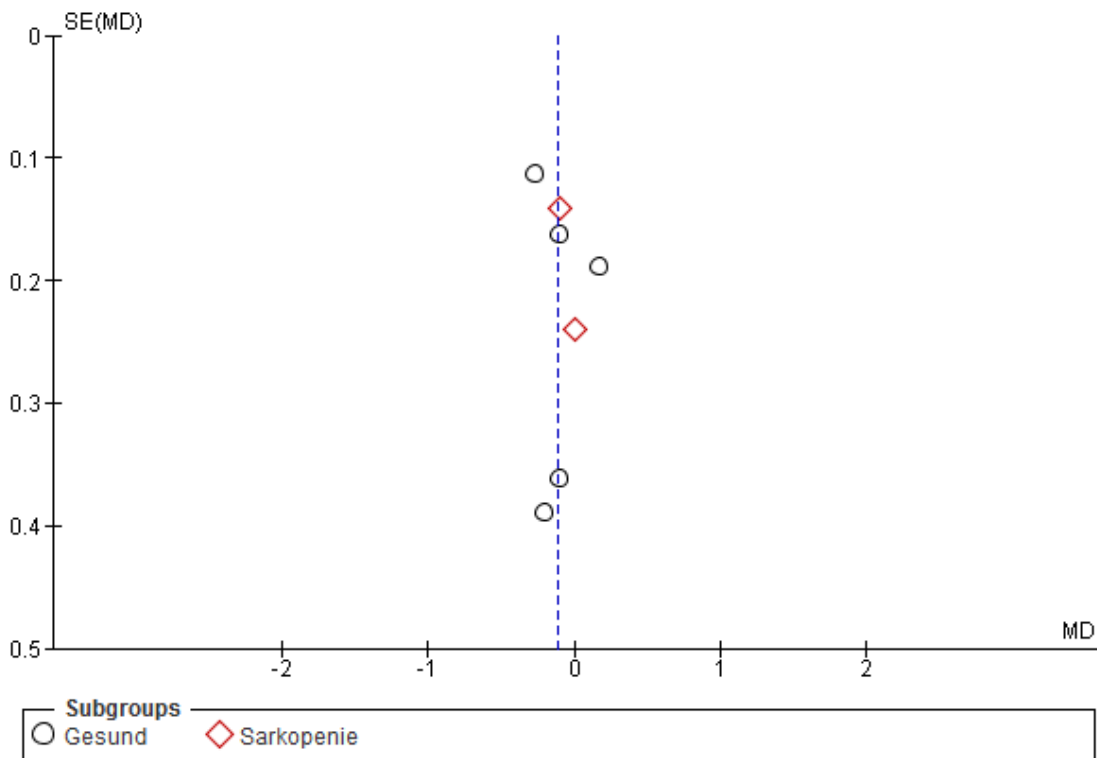


Abbildung 19: Funnel Plot zur Erfassung eines möglichen Publikations-Bias für die Nüchternblutglucose. Aufgetragen sind die Studienpräzision angegeben als Standardfehler (SE) der mittleren Differenz gegen die mittlere gewichtete Differenz geschätzt mit 95% Konfidenzintervall.

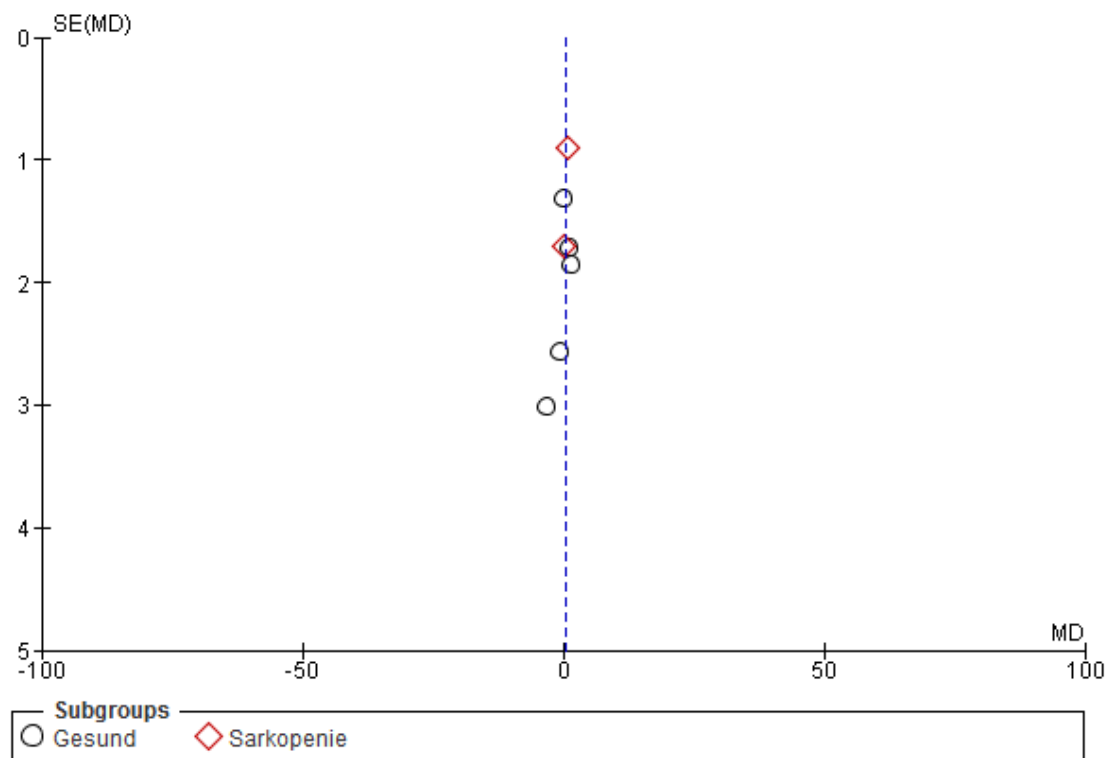


Abbildung 20: Funnel Plot zur Erfassung eines möglichen Publikations-Bias für die Nüchterninsulinkonzentration. Aufgetragen sind die Studienpräzision angegeben als Standardfehler (SE) der mittleren Differenz gegen die mittlere gewichtete Differenz geschätzt mit 95% Konfidenzintervall.

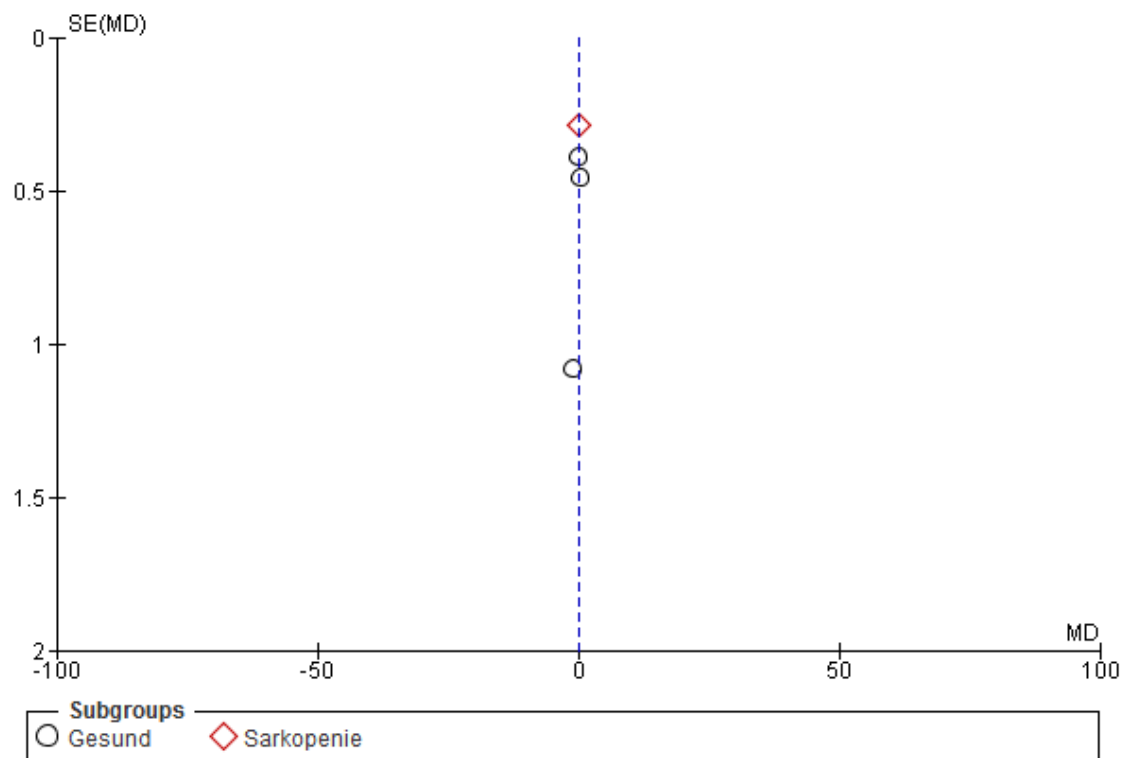


Abbildung 21: Funnel Plot zur Erfassung eines möglichen Publikations-Bias für den HOMA-Index. Aufgetragen sind die Studienpräzision angegeben als Standardfehler (SE) der mittleren Differenz gegen die mittlere gewichtete Differenz geschätzt mit 95% Konfidenzintervall.

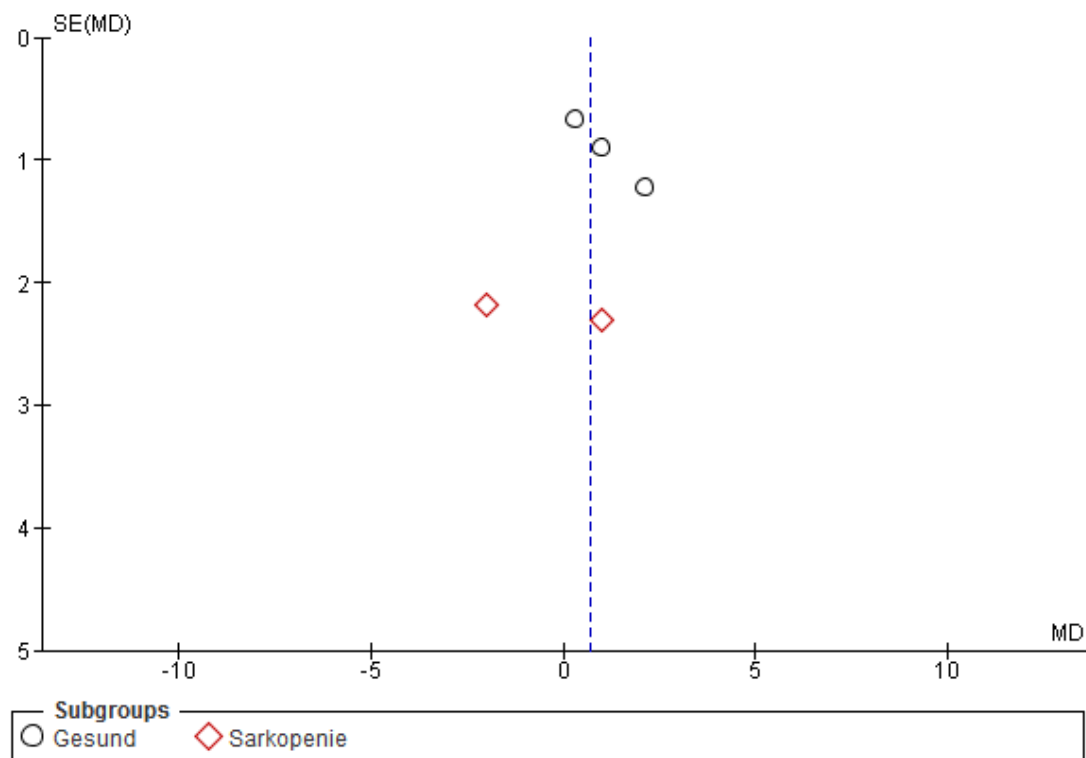


Abbildung 22: Funnel Plot zur Erfassung eines möglichen Publikations-Bias für die Albuminkonzentration. Aufgetragen sind die Studienpräzision angegeben als Standardfehler (SE) der mittleren Differenz gegen die mittlere gewichtete Differenz geschätzt mit 95% Konfidenzintervall.

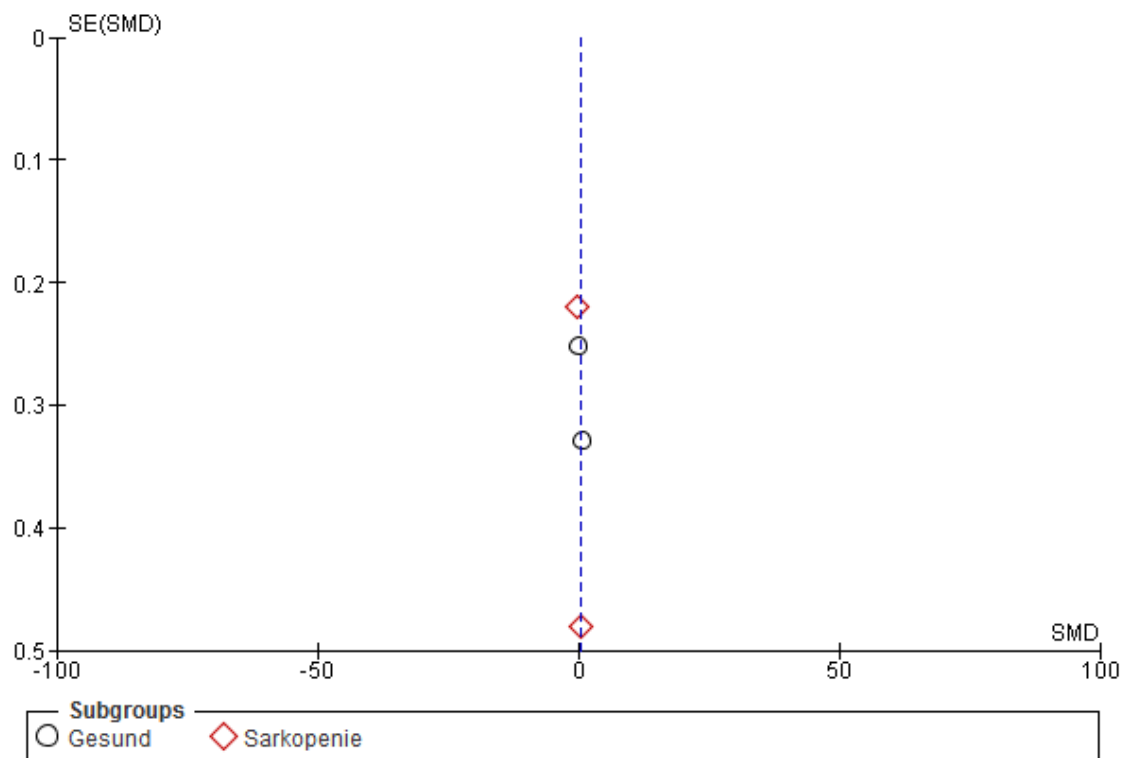


Abbildung 23: Funnel Plot zur Erfassung eines möglichen Publikations-Bias für die Hand Grip Strength. Aufgetragen sind die Studienpräzision angegeben als Standardfehler (SE) der mittleren Differenz gegen die mittlere gewichtete Differenz geschätzt mit 95% Konfidenzintervall.

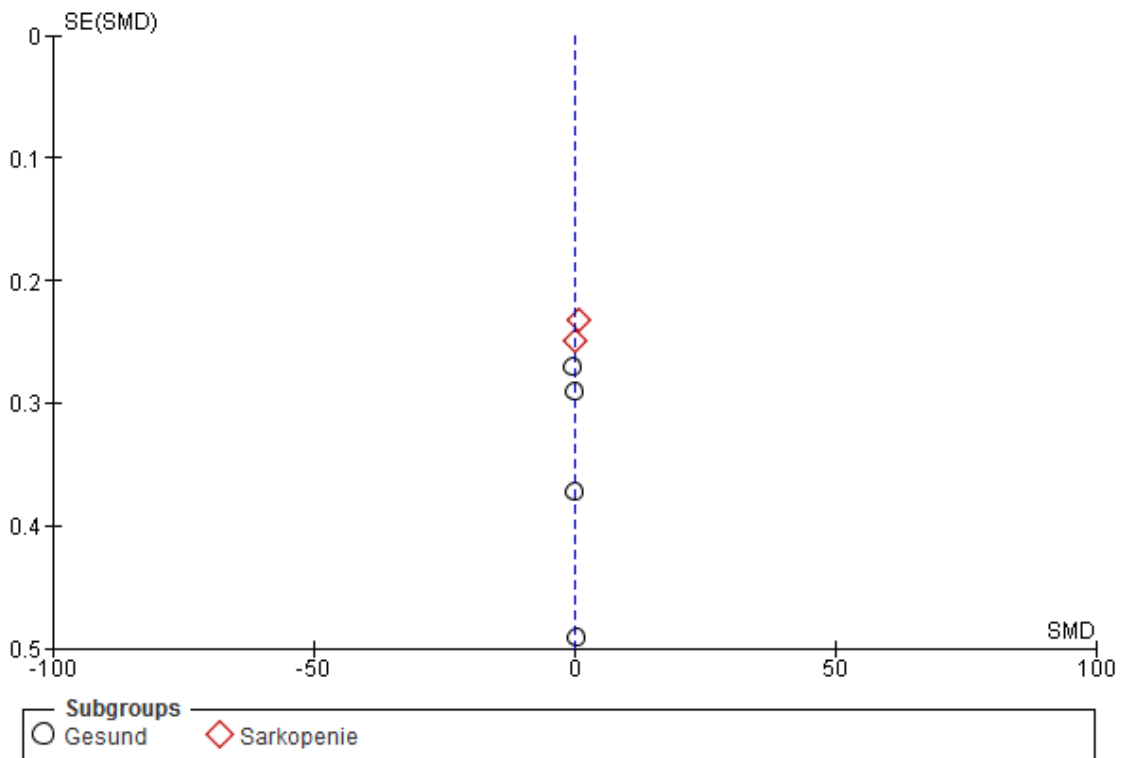


Abbildung 24: Funnel Plot zur Erfassung eines möglichen Publikations-Bias für die Knee Extension Strength. Aufgetragen sind die Studienpräzision angegeben als Standardfehler (SE) der mittleren Differenz gegen die mittlere gewichtete Differenz geschätzt mit 95% Konfidenzintervall.

5. Diskussion

5.1. Diskussion der eigenen Daten

Tabelle 3: Zusammenfassung der Ergebnisse

	Veränderung Leucin gegen Veränderung Kontrolle	
	Sarkopenie	Gesund
Körpergewicht	↑	–
Lean Body Mass	↑	–
Body Mass Index	–	–
Fettmasse	–	–
Körperfettanteil	–	–
Nüchternblutglukose	–	–
Nüchterninsulin	–	–
HOMA-IR	–	–
Albuminkonzentration	–	–
Hand Grip Strength	–	–
Knee Extension Strength	–	–

Übersicht über die Ergebnisse aufgeschlüsselt nach gesunden und sarkopenischen Probanden. ↑ = statistisch signifikante Steigerung des Parameters durch Leucinsupplementation gegenüber Kontrollen, – = keine statistisch signifikante Veränderung des Parameters durch Leucinsupplementation gegenüber Kontrollen, ↓ = statistisch signifikante Verminderung des Parameters durch Leucinsupplementation gegenüber Kontrollen

Nach Kenntnis des Autors ist dies die erste Meta-Analyse, die den Zusammenhang zwischen einer Leucinsupplementation und anabolen Effekten bei Senioren bearbeitet. Die beschriebenen Ergebnisse zeigen einen signifikanten Vorteil einer Leucinsupplementation auf die Entwicklung des Körpergewichtes, vor allem bei bereits untergewichtigen, sarkopenischen Patienten. Diese Ergebnisse gehen mit einer Meta-Analyse von Milne et al. aus dem Jahr 2006 konform, die durch Protein-Energie-Supplementation eine Steigerung des Körpergewichtes bei Patienten über 65 Jahre von 2,13% (95% CI [1,78; 2,49]) beobachten konnten. Einschränkend muss erwähnt werden, dass diese Meta-Analyse mit Studien an chronisch kranken beziehungsweise hospitalisierten Patienten durchgeführt wurde, was den direkten Vergleich mit Er-

gebnissen der vorliegenden Meta-Analyse erschwert. Zudem nahmen Milne und Mitarbeiter keine Limitationen betreffend der Art der Supplementation vor. Weiters ließen sich keine Aussagen über die Verteilung des zugenommenen Körpergewichtes treffen. Zwar nahm bei den Patienten der Meta-Analyse von Milne et al. der Armmuskelumfang statistisch signifikant zu (WMD 1,41%, 95% CI [0,46; 2,35]), klare Aussagen, ob diese Gewichtszunahme durch Muskelmasse, Fett oder Wassereinlagerungen entstanden, lassen sich dadurch jedoch nicht treffen [Milne, et al. 2006].

Positive Effekte einer Proteinsupplementation zeigte auch eine Meta-Analyse von Cawood et al., die eine Steigerung des Körpergewichtes von 1,7 kg (95% CI:[0,8; 2,7]; $p < 0,001$) durch proteinreiche Supplementation im Vergleich zu Kontrollgruppen fand. Diese Meta-Analyse beinhaltet 12 Studien, die an gesunden sowie älteren Probanden mit einer Reihe von Komplikationen durchgeführt wurden. Darunter befanden sich Patienten mit Hüftfraktur, akuten Erkrankungen der Atemwege und des Gastrointestinal-Traktes sowie Dialyse-Patienten. Die Probanden waren zwischen 53 Jahren und 86 Jahre alt (durchschnittlich 72 Jahre). Auch die Hand Grip Strength war bei Probanden nach Proteinsupplementation gegenüber den Kontrollgruppen gesteigert (WMD 1,76 kg, (95%CI [0,36; 3,17]; $p = 0,014$), diese Analyse setzt sich allerdings aus nur 4 Studien mit 219 Probanden zusammen. [Cawood, et al. 2012]. Ältere Personen mit klinischen Komplikationen scheinen damit von einer erhöhten Zufuhr an Protein noch mehr zu profitieren als die gesunden und sarkopenischen Populationen in der hier vorliegenden Arbeit.

Cermak et al. verglichen in ihrer Meta-Analyse den Effekt einer Proteinsupplementation während eines Krafttrainingsprogrammes auf fettfreie Masse, Fettmasse und Kraftwerte bei jungen und älteren Personen. Hier zeigte sich, dass durch die Proteinsupplementation während eines Krafttrainingsprogrammes die fettfreie Masse der Probanden nach der Interventionszeit um 0,69 kg höher war als in den Placebogruppen (WMD 0,69 kg, 95% CI[0,47; 0,91]; $p < 0,00001$). Diese Meta-Analyse wurde über 22 Studien mit 680 Probanden durchgeführt. In einer Subgruppenanalyse der Studien mit älteren Personen (älter als 50 Jahre) war der Effekt etwas geringer, aber immer noch statistisch signifikant (WMD 0,48 kg, 95% CI[0,10; 0,85]; $p < 0,01$). Ein Effekt auf die Fettmasse konnte in dieser Meta-Analyse nicht beobachtet werden (WMD -0,11 kg, 95% CI[-0,50; 0,29]; $p > 0,05$). Die Maximalkraftwerte zeigten eine signifikant stärkere Verbesserung während einer Proteinsupplementation verglichen mit Placebogruppen. Die Analyse von 13 Studien ergab eine um 13,5 kg höhere

Steigerung des Maximalgewichtes in der Beinpresse (WMD: 13,5 kg, 85% CI[6,4; 20,7]; $p < 0,001$), Subgruppenanalysen von jüngeren und älteren Probanden zeigten immer noch signifikante Ergebnisse für beide Gruppen: >50 Jahre: WMD 13,1 kg, 95% CI[0,32; 25,9]; $p < 0,05$, <50 Jahre: WMD 14,4 kg, 95% CI[5,2; 23,6]; $p < 0,01$. [Cermak, et al. 2012]. Alle von Cermak et al. analysierten Studien kombinierten eine Proteinsupplementation mit längerfristigem Krafttraining über mindestens 6 Wochen, wobei Trainingseinheiten zumindest zweimal pro Woche durchgeführt wurden. Trotz des Umstandes, dass alle Probanden bereits vor der Supplementation ausreichend Nahrungsprotein aufnahmen ($\sim 1,2$ g/kg KG/d), konnte hier ein Vorteil beobachtet werden.

Nur drei der in der vorliegenden Arbeit analysierten Studien [Björkman, et al. 2012, Chale, et al. 2012, Godard, et al. 2002] inkludierten körperliches Training während der Supplementationsphase, Kim und Lee hatten eine Gruppe mit Aminosäuresupplementation und Training [Kim and Lee 2013], diese Daten wurden allerdings nicht in die Analyse einbezogen (zur Erklärung: In der Studie von Kim und Lee wurden die Probanden in 4 Gruppen randomisiert; Kontrolle, Training, Supplementation mit Aminosäuren und Training+Supplementation mit Aminosäuren. Es ist im Rahmen einer Meta-Analyse unzulässig, mehrere Studienarme einer RCT gegen jeweils dieselbe Kontrolle zu vergleichen. Für die vorliegende Meta-Analyse wurde die Gruppe der Aminosäure-Supplementierten mit den Kontrollen verglichen). Keine dieser Studien zeigte auffällige Vorteile einer Supplementation während eines Trainingsprogrammes. Zwar konnte die Studie von Chale et al. einen stärkeren Anstieg der Lean Body Mass in der Gruppe mit kombinierter Intervention gegenüber der reinen Trainingsgruppe nachweisen, dieses Ergebnis war aber statistisch nicht signifikant. Positive Effekte waren in diesen Studien durch beide Interventionen zu erkennen, Unterschiede blieben allerdings marginal.

Damit bleibt unklar, ob eine Leucinsupplementation während eines Trainingsprogrammes zusätzliche anabole Wirkungen entfaltet oder Training an sich schon einen ausreichenden anabolen Stimulus darstellt, der durch Leucin nicht mehr oder nur minimal verstärkt werden kann.

Bereits der Erhalt der vorhandenen Muskelmasse kann für ältere Personen ein lohnendes Ziel sein. In einer Meta-Analyse von Laet et al. wurde eine Assoziation zwischen einem höheren Body Mass Index und einem geringeren Risiko für Hüftfrakturen festgestellt. Demnach verringert sich die Wahrscheinlichkeit einer Hüftfraktur mit

jeder zusätzlichen BMI-Einheit um den Faktor 0,93 (Risk Ratio: 0,93, 95% CI[0,91; 0,94]). Dieser Zusammenhang ist allerdings nicht linear, sondern bei niedrigen BMI-Werten stärker ausgeprägt. Nach dieser Analyse haben Personen mit einem BMI von 20 kg/m², verglichen mit einem BMI von 25 kg/m², ein nahezu doppelt so hohes Risiko, eine Hüftfraktur zu erleiden (RR 1,95, 95% CI[1,7;– 2,22]), während eine Steigerung des BMI auf 30 kg/m² nur eine Reduzierung des Risikos um 17% bewirkt (RR 0,83, 95% CI[0,69; 0,99]) [Laet, et al. 2005]. Die Steigerung des BMI durch eine Leucinsupplementation um 0,33 kg/m², wie sie in der vorliegenden Arbeit gefunden wurde, könnte deshalb ein kleiner, aber wichtiger Faktor in einer multidisziplinären Präventionsstrategie sein. Beispielsweise wäre eine Kombination einer Leucinsupplementation mit Trainingsprogrammen auch unabhängig von deren möglicherweise zu Leucin synergistischen Wirkungen auf den Muskelaufbau zur Sturzprävention wünschenswert. Diese zeigen bereits alleine eine signifikante Reduktion von Knochenbrüchen ausgelöst durch Stürze. In einer Meta-Analyse von El-Khoury et al. an sechs Studien verringerte sich das Risiko für Stürze mit Knochenbrüchen um 61% (Rate Ratio: 0,39, 95% CI[0,22; 0,66]; p=0,0006) bei älteren Personen (Ø76,7 Jahre), die Übungen zur Verbesserung der Balance und Kraftübungen durchgeführt haben im Vergleich zu Kontrollgruppen [El-Khoury, et al. 2013]. Ähnlich wie bei Cermak et al. kommt auch eine Meta-Analyse von Peterson et al. zu dem Schluss, dass Kraftwerte auch im höheren Alter noch steigerbar sind. Für diese Meta-Analyse wurden Studien an Personen über 50 Jahren verwendet, deren Probanden ein Krafttraining absolvierten und mit Kontrollgruppen verglichen wurden. Diese Meta-Analyse ergab eine signifikant höhere Steigerung der Maximalkraftwerte in der Beinpresse (WMD 31,63 kg, 95% CI[27,59; 35,67]; p<0,001), Bankdrücken (WMD 9,83 kg, 95% CI[8,42; 11,24]; p<0,001), Kniestreckung (WMD 12,08 kg, 95% CI[10,44; 13,72]; p<0,001) und Latziehen (WMD 10,63 kg, 95% CI[8,59; 12,67]; p<0,001) bei Probanden, die ein Krafttraining zwischen 6 und 52 Wochen lang betrieben haben im Vergleich zu Kontrollen. Vor allem Training in höheren Intensitätsbereichen scheint einen positiven Effekt auf die Maximalkraftwerte zu haben [Peterson, et al. 2010]. Gleichzeitig zeigte Krafttraining auch einen positiven Effekt auf die Entwicklung der Lean Body Mass. In einer weiteren Meta-Analyse von Peterson et al. legten Probanden, die Krafttraining betrieben, um 1,1 kg (95% CI[0,9; 1,2]; p<0,001) mehr Lean Body Mass zu als Probanden in den Kontrollgruppen. Die Probanden der analysierten Studien waren zwischen 50 und 83 Jahre alt und trainierten zwei bis drei Mal pro Woche in einem Zeit-

raum zwischen 10 und 52 Wochen [Peterson, et al. 2011]. Eine Ernährungsintervention war in diesen Studien nicht Teil des Protokolls. Ob eine kombinierte Therapie beziehungsweise Präventionsstrategie bestehend aus Krafttraining, speziellen Übungen zur Sturzprävention und Ernährung noch effektiver ist, wurde wissenschaftlich noch nicht untersucht.

Keine der in der Meta-Analyse inkludierten Studien hatte eine Gewichtsreduktion zum Ziel. Im Gegenteil, die meisten Studien supplementierten Protein beziehungsweise Leucin zusätzlich zur normalen Kost und erreichten damit eine Steigerung der täglichen Energieaufnahme oder hatten zumindest den Anspruch, die für diese Altersgruppe empfohlene Energiemenge pro Tag zu erreichen und das Körpergewicht zumindest zu halten. In dieser Hinsicht ist es nicht verwunderlich, dass die Körperfettmasse keine signifikanten Änderungen im Vergleich zu Kontrollgruppen erfährt.

Die Aufnahme von ausreichend Protein erscheint während einer energiereduzierten Diät auf Grund des erhöhten Sättigungseffektes und dem positiven Effekt auf den Erhalt der fettfreien Masse durchaus sinnvoll [Westerterp-Plantenga, et al. 2009].

Coker et al. haben dies bei einer Gruppe älterer Personen (65-80 Jahre) getestet und stellten während einer kalorienreduzierten Diät unterstützt durch die Supplementation von Molkenprotein gemeinsam mit essentiellen Aminosäuren eine höhere Reduktion adipösen Gewebes im Vergleich zur Kontrollgruppe fest. Beide Gruppen reduzierten dabei ihr Gewicht wie geplant um 7 % [Coker, et al. 2012]. Eine Reduktion der Fettmasse ohne gleichzeitige Reduktion der aufgenommenen Energie erscheint aber sehr unwahrscheinlich. Ähnlich erscheint die Situation des Körperfettanteils. Da die Fettmasse keine Reduktion während einer Supplementation zeigt, bleibt noch die Möglichkeit, durch die Erhöhung der fettfreien Masse den prozentuellen Anteil des Körperfettes zu verringern. Hier war wahrscheinlich die Steigerung der Lean Body Mass nicht ausreichend, um den Körperfettanteil signifikant zu reduzieren.

Nur zwei [Leenders, et al. 2011, Scognamiglio, et al. 2004] der im Hinblick auf Insulin und Glukose analysierten Studien wurden an Probanden durchgeführt, die an Diabetes mellitus erkrankt waren und erhöhte Werte dieser Biomarker im nüchternen Zustand aufwiesen. Probanden aller anderen Studien zeigten keine erhöhten Werte bei Nüchternblutglukose und Nüchterninsulinspiegel. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass sich eine senkende Wirkung einer Leucinsupplementation auf Insulin und Glukose, wie in einer Studie von Solerte et al. [Solerte, et al. 2004] beobachtet, nur bei Patienten mit Diabetes mellitus einstellt und sich bereits im Normal-

bereich befindliche Werte nicht mehr verändern. Diese These sollte durch weitere Arbeiten untersucht werden.

Auch die Albuminwerte bewegen sich in den Studien, die diese erhoben haben, im Normalbereich eines gesunden Menschen, wenn auch bei zwei Studien knapp an der unteren Grenze [Björkman, et al. 2012, Bos, et al. 2001]. Nur in der Studie von Bonnefoy et al. hatten die Probanden einen zu niedrigen Albuminspiegel, wie es hier auf Grund der Mangelernährung und des katabolen Status zu erwarten ist. Möglicherweise gilt auch hier, dass sich im Normalbereich befindliche Werte durch eine Supplementation nicht signifikant verändern, sondern nur leicht schwanken. Es ist nicht wissenschaftlich geklärt, welcher Zeitraum notwendig ist, um eine Verbesserung oder Normalisierung der Albuminwerte zu erreichen. Die wenigen Meta-Analysen von sarkopenischen und mangelernährten Gruppen konzentrieren sich vornehmlich auf Mortalität und Morbidität sowie auf klinische Komplikationen (z.B. [Milne, et al. 2006, Milne, et al. 2009]).

Ob der gewählte Zeitraum für Experimente ausreichend ist, um Auswirkungen auf die Körperzusammensetzung und das Gewicht feststellen zu können, bleibt bei drei Studien fraglich. Bos et al. supplementierten für nur 10 Tage mit Protein-Energie [Bos, et al. 2001], Bonnefoy et al. sowie Hays et al. hatten mit 2 Wochen beziehungsweise 15 Tagen nur eine geringfügig längere Laufzeit [Bonnefoy, et al. 2010, Hays, et al. 2009]. Im Vergleich zu den Laufzeiten aller anderen Studien, die Probanden zumindest für 3 Monate bis zu 2 Jahre beobachteten, ist es denkbar, dass sich in so kurzer Zeit keine signifikante Auswirkungen auf anthropometrische Marker ergeben.

Im Hinblick auf die Gesamtproteinaufnahme wurde nicht in allen Studien Stellung bezogen. Ob Probanden vor der Intervention ausreichend Protein zu sich nahmen oder zu wenig und erst durch die Intervention auf die empfohlenen 0,8 g/kg Körpergewicht oder vielleicht auch mehr kamen, konnte nicht in allen Fällen geklärt werden. Denkbar wäre, dass Probanden, die bereits ausreichend Protein mit ihrer üblichen Ernährung aufnahmen, keine weiteren positiven Effekte durch die Leucinsupplementation erlebten, dieser Faktor aber in den Schlussfolgerungen der vorliegenden Studien nicht ausreichend berücksichtigt wurde. Ebenso könnte es sein, dass positive Effekte der Supplementation innerhalb der Studien allein auf die plötzlich adäquate Zufuhr an Protein rückführbar sind und bereits damit einem katabolen Status vorgebeugt werden kann, was eine Supplementierung mit Leucin überflüssig macht. So

war in der supplementierten Gruppe von Bonnefoy et al. die Proteinaufnahme bereits vor der Intervention deutlich höher als in der Kontrollgruppe, was erklären würde, warum deren Ergebnisse statistisch nicht signifikant blieben. Anderen Studien gelang es, durch die Supplementation die absolute Proteinaufnahme gegenüber der Kontrollgruppe zu steigern, was sich positiv auf die beobachteten Effekte auswirkte [Bos, et al. 2001, Chale, et al. 2012, Kim and Lee 2013].

Godard et al. konnten mit ihrer Supplementation von Aminosäuren weder die tägliche Energieaufnahme noch den Proteinanteil gegenüber der Kontrollgruppe wesentlich steigern. Zwar gelang es hier durch das durchgeführte Trainingsprogramm, sowohl in der mit Aminosäuren supplementierten als auch in der Kontrollgruppe die Maximalkraft der Kniestreckung um ungefähr 30 kg zu steigern ($p < 0,05$), Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigten sich aber nicht. [Godard, et al. 2002]. Dasselbe Bild zeigte sich in der Studie von Verhoeven et al., die mit ihrer Leucinsupplementierung keine Auswirkungen auf die Proteinaufnahme und anthropometrische Marker feststellten. Ob die ausreichende Grundversorgung mit Protein oder die Tatsache, dass beide Studien an gesunden Probanden durchgeführt wurden, verantwortlich für die Wirkungslosigkeit der Supplementation ist, kann hier nicht geklärt werden.

Im Gegensatz dazu konnten Hodgson et al. zwar die tägliche Proteinaufnahme in der experimentellen Gruppe von 1,1 g/kg Körpergewicht auf 1,4 g/kg steigern, was ebenfalls einer Steigerung gegenüber der Kontrollgruppe um 0,3 g/kg Körpergewicht entspricht, Auswirkungen auf das Körpergewicht konnten dadurch aber nicht festgestellt werden. Interessant wären in diesem Fall Effekte auf die Lean Body Mass gewesen, die aber leider nicht Teil der analysierten Marker war [Hodgson, et al. 2012]. Ebenso steigerten Tieland et al. mit ihrer Supplementation die tägliche Proteinaufnahme um 30 g, die Aufnahme vor der Intervention lag hier bei 1,0 g/kg Körpergewicht. Signifikante Auswirkungen konnten Tieland et al. nur auf gemessene Kraftwerte feststellen, die Veränderungen in den anthropometrischen Markern unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen [Tieland, et al. 2012]. Möglicherweise ist dies auf die bereits vorher ausreichende Versorgung mit Nahrungsprotein in diesen Populationen zurückzuführen.

Hays et al. verwendeten standardisierte Diäten mit einer Aufnahme von 0,8 g/Protein pro kg Körpergewicht pro Tag in ihrer Studie und verglichen die Auswirkungen einer Supplementation von Kollagenprotein gegenüber Molkeprotein. Beide Supplementationen machten ca. die Hälfte der täglich aufgenommenen Proteinmenge aus. In die-

sem Experiment konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Leucin-armen Kollagenprotein und dem Leucin-reichen Molkeprotein beobachtet werden. In diesen standardisierten Diäten wurden zusätzlich zu den supplementierten Produkten hochwertige Proteinquellen verwendet, um auf 0,8 g/kg Körpergewicht Protein zu kommen [Hays, et al. 2009]. Dies lässt den Schluss zu, dass diese Ernährungsweise, unabhängig von der zusätzlichen Supplementation, bereits ausreichend war, um eine Prävention gegenüber Körpermasseverlust zu erreichen.

Die aktuelle Literatur beschreibt eine einmalige Gabe von ca. 3 g Leucin als notwendig, um bei Senioren die Muskelproteinsynthese zu stimulieren [Paddon-Jones and Rasmussen 2009]. Diese würde einer Aufnahme von 25-30 g hochwertigen Proteins entsprechen. Volpi et al. kommen auf Grund von Daten zu Verzehrsgewohnheiten zu dem Schluss, dass Senioren nur mit dem Abendessen eine ausreichende Menge an Protein zu sich nehmen, um die Muskelproteinsynthese maximal zu stimulieren und andere Mahlzeiten nicht genug Protein enthalten, um diesen Effekt zu gewährleisten [Volpi, et al. 2013]. Eine gleichmäßige Verteilung der Proteinaufnahme über mehrere Mahlzeiten pro Tag, bei der jede Mahlzeit die vorher angeführte, notwendige Menge Protein enthält, würde möglicherweise ein Mittel zur Prävention von Sarkopenie darstellen, dies ist allerdings wissenschaftlich noch nicht ausreichend gesichert [Paddon-Jones and Rasmussen 2009]. In den in dieser Arbeit analysierten Studien wurden Supplemente vorrangig zur Anreicherung der Hauptmahlzeiten verwendet oder als Snacks zwischen den Hauptmahlzeiten. Drei Studien machten keine Angabe zum Zeitpunkt der Supplementeinnahme [Godard, et al. 2002, Hodgson, et al. 2012, Rondanelli, et al. 2011], die Probanden wurden nur angewiesen, die vorgeschriebene Menge täglich zu konsumieren. Da keine Studie bei ihren supplementierten Probanden einen signifikanten Verlust an Körpermaße feststellen konnte, scheinen beide Supplementationstrategien eine sinnvolle Präventionsmöglichkeit gegenüber Sarkopenie darzustellen. An Hand der Studienergebnisse konnte kein Vorteil für die eine oder andere Suppletionsweise festgestellt werden. Es liegen keine Daten zur Zusammensetzung der aufgenommenen Mahlzeiten vor, die in den analysierten Studien angereichert wurden, die Vermutung liegt allerdings nahe, dass durch die Anreicherung nicht nur Abendessen, sondern auch Frühstück oder zumindest Mittagessen genug Protein enthielten, um die Muskelproteinsynthese zu stimulieren. Ob derselbe Effekt mit den als Snacks zwischen den Mahlzeiten zugeführten Supplementen erreicht werden konnte, bleibt fraglich, da die Protein- beziehungsweise Leucindosen

hier eigentlich nicht groß genug waren, um laut Paddon-Jones und Rasmussen eine maximale Proteinsynthese zu gewährleisten [Paddon-Jones and Rasmussen 2009]. Die Ergebnisse in dieser Meta-Analyse lassen hier auch keine weiteren Schlussfolgerungen zu. Nach den Erkenntnissen von Volpi et al. [Volpi, et al. 2013] darf allerdings die Praktik, das Abendessen mit Supplementen anzureichern, angezweifelt werden. Da diese Mahlzeit als einzige bereits beim Großteil der Bevölkerung genug Protein enthält, scheint es nicht sinnvoll, zu diesem Zeitpunkt oder kurz danach noch zusätzliches Protein zuzuführen, da hier keine weiteren positiven Effekte zu erwarten sind. Sinnvoller würde erscheinen, nur die beiden anderen Hauptmahlzeiten mit Protein anzureichern, oder kurz vor dem Zu-Bett-Gehen noch einen proteinreichen Snack zu konsumieren. Um diese Theorie zu stützen, besteht allerdings noch Forschungsbedarf.

Dem gegenüber steht eine rezente Arbeit von Bouillanne et al., die mit einer stark konzentrierten Aufnahme von Protein (80% der täglichen Menge) innerhalb einer Mahlzeit einen Gewinn an Lean Body Mass gegenüber der Kontrollgruppe erreichen konnten ($p=0,010$), welche die tägliche Proteinmenge von 1,29 g/kg Körpergewicht auf 4 Mahlzeiten verteilt zu sich nahmen. In dieser, von den Autoren „protein pulse feeding“ genannten, Ernährungsweise wurde die Proteinaufnahme [auf die bei der](#) Mittagssmahlzeit konzentriert [Bouillanne, et al. 2013].

5.2. Limitationen

Diese Meta-Analyse wurde mit bis ins Jahr 2013 veröffentlichten Studien durchgeführt. Es ist nicht auszuschließen, dass Daten aus nicht veröffentlichten Studien die Ergebnisse dieser Meta-Analyse in die eine oder andere Richtung beeinflussen würden.

Ein großes Problem dieser Arbeit liegt in der Diversität der behandelten Studien. Generell war während der Erstellung dieser Arbeit ein breites Spektrum an Studien- und Supplementationsprotokollen bei Senioren zu beobachten. Es ist daher nicht eindeutig festzustellen, ob die erkannten Effekte eindeutig auf Leucin zurückzuführen sind oder einfach auf die erhöhte Energieaufnahme durch eine Nahrungssupplementation beziehungsweise auf eine synergistische Wirkung zwischen Leucin und anderen Aminosäuren oder Kohlenhydraten. Alle Studien der analysierten Sarkopenie-Subgruppe wurden mit Protein oder Protein-Energie-Supplementation durchgeführt, während in den Studien der normalgewichtigen Population verschiedene Supplemen-

tationen, auch Leucin alleine, verwendet wurden. Für die Zukunft wären Studien an sarkopenischen Probanden mit Leucinsupplementation alleine wünschenswert, um herauszufinden, ob der anabole Effekt alleine auf diesen zusätzlich zugeführten Nährstoff zurückzuführen ist.

Fraglich bleibt auch die Auswahl der Studienpopulation. Die während der Literaturrecherche gefundenen Studien an vermeintlich gesunden Probanden waren in der Minderheit, ebenso Studien, die sarkopenische Probanden ohne weitere Komplikationen beobachteten. Ein Großteil der dem Autor bekannten Studien untersuchten die Supplementation an chronisch kranken oder schwer kranken Patienten beziehungsweise Patienten in post-operativem oder post-traumatischem Zustand. Diese Daten wurden auf Grund des drastisch veränderten Stoffwechselzustandes der Probanden nicht in die Analyse einbezogen, da sie keine Rückschlüsse auf die Vorteile einer Supplementation im Sinne einer Prävention geben können. Die schiere Menge an derartigen Studien im Vergleich zu Studien an Probanden ohne Komplikationen gibt Anlass zu der Frage, wie groß der Anteil „gesunder“ Personen an der Gesamtpopulation über 65 Jahre ist. Entweder ist für Studienautoren eine Untersuchung an kranken Patienten interessanter, oder es gestaltet sich als zu schwierig, genug gesunde Probanden in dieser Altersgruppe für solche Experimente zu finden. Das wirft die Frage auf, ob zukünftige Experimente vermehrt aus der Perspektive der Primärprävention an gesunden Probanden durchgeführt werden sollen, oder aus der Perspektive der Sekundärprävention an Probanden, die bereits an Krankheiten leiden.

5.3. Nachteile einer Leucin-Supplementation

Keine der analysierten Studien konnte gravierende nachteilige Effekte der verabreichten Nahrungssupplementation feststellen. So klagten zum Beispiel in der Studie von Chale et al. 6 von 80 Personen über gastrointestinale Beschwerden, diese wurden aber nicht eindeutig mit der Nahrungssupplementation in Verbindung gebracht [Chale, et al. 2012]. Alle anderen Nebenwirkungen sowie verschiedene Gründe für ein vorzeitiges Ausscheiden aus den Studien (kardiovaskuläre Probleme, Stürze, Operationen, Infektionen) waren eher auf den allgemeinen Gesundheitszustand der Probanden und deren hohes Alter als auf die Nahrungssupplementation zurückzuführen.

Die sichere obere Grenze der Zufuhr an Leucin ist noch nicht exakt geklärt, jedoch weisen Daten darauf hin, dass Leucin auch in relativ hohen Dosen ohne Komplikati-

onen vertragen wird. So wurden in einer Studie von Lorenzo et al. 10 gesunde Männer mit einer Dosis von 14,4 g BCAAs über 30 Tage supplementiert, ohne dabei auf Komplikationen oder Nebenwirkungen zu stoßen [De Lorenzo, et al. 2003]. In einer Untersuchung von Pencharz et al. wurden die akuten Effekte von hohen Leucindosen auf gesunde Männer untersucht. Die Ergebnisse führten zu dem Schluss, dass Leucin erst ab einer Zufuhr von >550 mg/kg KG/d oder ca. 39 g/d gesundheitliche Nebenwirkungen hervorruft. Es wurden hier allerdings keine längerfristigen Untersuchungen betreffend der Leucintoleranz gemacht [Pencharz, et al. 2012]. Keine der in der vorliegenden Meta-Analyse inkludierten Studien verwendete so hohe Dosen wie sie Lorenzo et al. und Pencharz et al. untersuchten, damit kann davon ausgegangen werden, dass kurzfristige Leucinsupplementierungen wie in den analysierten Studien vorliegend, keine negativen Auswirkungen auf die Gesundheit haben. Aktuell werden jedoch die langfristigen Auswirkungen von Leucin auf die Krebspromotion diskutiert. Da Leucin über eine Stimulierung von mTORC1 zur Muskelhypertrophie führt, wurden Bedenken laut, dass derselbe Effekt auch bei Tumorgewebe eintreten und zur ungewollten Vergrößerung von Krebsgeschwüren führen kann. So haben Vogt und Kollegen festgestellt, dass bei manchen Krebsarten der Signalweg über PI3-Kinase und mTORC1, der auch durch Leucin stimulierbar ist, eine erhöhte Aktivität aufweist [Vogt 2001]. Dementsprechend fanden McNurlan et al., dass bei Kolorektalkrebspatienten die Proteinsynthese sowohl in Muskel- als auch in Tumorgewebe durch Infusion von Aminosäuren kurz vor der Operation ähnlich erhöht ist [McNurlan, et al. 1994]. Es besteht allerdings weiterer Forschungsbedarf, um den Zusammenhang zwischen chronisch vermehrter Leucinzufuhr und Krebspromotion klären zu können.

6. Schlussbetrachtung

Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil einer Leucinsupplementation, besonders für sarkopenische Patienten, im Hinblick auf die anthropometrischen Marker Körpergewicht und Lean Body Mass. Damit scheint eine Supplementation von Leucin in der Prävention und Therapie altersbedingten Muskelschwundes gerechtfertigt und sollte als zusätzlicher Therapieansatz neben einer Ernährungs- und Bewegungstherapie in Betracht gezogen werden, um Eigenständigkeit und damit Lebensqualität der älteren Bevölkerung hoch zu halten.

Ein wichtiger Punkt in der zukünftigen Forschung auf diesem Gebiet ist aus Sicht des Autors die Standardisierung der verwendeten Studienprotokolle, die momentan vor

allem in Bezug auf Dauer der Supplementationszeit und Art der verwendeten Supplemente eine sehr starke Varianz aufweisen. Es ist so nicht restlos zu klären, ob tatsächlich das in den diversen Supplementen enthaltene Leucin für die Verbesserung der anthropometrischen Marker verantwortlich war oder zum Beispiel die reine Erhöhung der Energiezufuhr bereits einen ähnlichen Effekt erzielen könnte.

7. Zusammenfassung

Muskelschwund oder Sarkopenie ist ein bedeutender Einflussfaktor auf die Gesundheit vor allem der älteren Bevölkerung und nimmt ab einem Alter von 65 Jahren stark zu. Mit der vorliegenden Masterarbeit sollte überprüft werden, ob sich eine Supplementation mit Leucin beziehungsweise leucinhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln positiv auf anthropometrische Marker und Biomarker der Muskelproteinsynthese bei Senioren auswirkt und damit eine Prävention oder Therapie von Sarkopenie möglich wäre. Berücksichtigt wurden randomisierte, kontrollierte Studien an gesunden und gebrechlichen oder sarkopenischen Probanden älter als 65 Jahre, die mindestens 2 g Leucin pro Tag zusätzlich zur normalen Ernährung in Form einer Supplementation verabreicht bekamen. In die Analyse einbezogene Parameter waren Körpergewicht, Lean Body Mass, Body Mass Index, Fettmasse, Körperfettanteil, Nüchtern-glucose, Nüchterninsulin, HOMA-Index, Albumin, Hand Grip Strength und Knee Extension Strength. Durchgeführt wurde die Analyse mit dem Programm Review Manager 5.2.4 der Cochrane Collaboration.

Eine Supplementation mit Leucin, verglichen mit Placebo oder Kontrollen, zeigte in dieser Meta-Analyse eine Erhöhung des Körpergewichtes um 1,02 kg (WMD 1.02 kg; 95% CI [0,19, 1,85]; $p=0.02$) und der Lean Body Mass um 0,99 kg (WMD 0,99 kg; 95% CI [0,43, 1,55]; $p=0,0005$). Dem entsprechend stieg der Body Mass Index bei Probanden der analysierten Studien um 0,33 (WMD 0,33; 95% CI: [0,13; 0,53], $p=0,001$). Statistisch signifikante Ergebnisse konnten in der Analyse der anderen Parameter nicht beobachtet werden.

Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse lassen den Schluss zu, dass eine Supplementation mit Leucin eine berechtigte Rolle in der Therapie und Prävention von Sarkopenie haben könnte, da sich positive Auswirkungen vor allem für Probanden zeigten, die bereits gebrechlich oder sarkopenisch waren. Auf Grund der großen Heterogenität der Studien kann man allerdings nicht mit Sicherheit schlussfolgern, dass Leucin allein für die Verbesserung der anthropometrischen Marker verantwortlich ist. In Zukunft durchgeführte Studien sollten durch die Angleichung der verwendeten Supplemente und der Interventionszeit besser untereinander vergleichbar gemacht werden.

8. Summary

Sarcopenia and muscular atrophy are major risk factors for overall health and well-being especially in older persons over the age of 65 years and tend to increase in this population. This study was conducted to analyse whether or not a supplementation with leucine or leucine containing supplements influences anthropometric and biological markers of muscle protein synthesis in elderly subjects and can therefore be a means of prevention or treatment of sarcopenia. A meta-analysis of randomized controlled and cross-over trials on healthy and sarcopenic subjects older than 65 years of age, who were supplemented with at least 2 g of leucine per day was performed to test this hypothesis. Outcome parameters of interest were body weight, lean body mass, body mass index, fat mass, body fat percentage, blood glucose and insulin levels, HOMA-index, serum albumin levels, hand grip strength and knee extension strength. The analysis was performed using the Cochrane Collaboration's Review Manager 5.2.4.

Supplementation of leucine compared to placebo or controls showed a significant gain in body weight of 1.02 kg (WMD 1.02 kg; 95% CI [0.19, 1.85]; $p=0.02$) and lean body mass of 0.99 kg (WMD 0.99 kg; 95% CI [0.43, 1.55]; $p=0.0005$). Accordingly, body mass index increased in subjects as well (WMD 0.33; 95% CI: [0.13; 0.53], $p=0.001$). Other parameters showed no statistically significant changes after analysis.

Results found in this meta-analysis suggest a supplementation with leucine can have an impact on muscle protein accretion and therefore may play a supportive role in prevention and therapy of sarcopenia, since the greatest benefits were shown in subjects who were already frail or sarcopenic. However, due to heterogeneity between study designs, one cannot safely assume that leucine alone is responsible for these positive changes in anthropometrical markers. Future studies should be conducted with similar supplementation protocols and intervention periods to improve comparability.

9. Literaturverzeichnis

- Adams CM. Role of the transcription factor ATF4 in the anabolic actions of insulin and the anti-anabolic actions of glucocorticoids. *The Journal of biological chemistry* 2007;282(23):16744-53.
- Aleman-Mateo H, Macias L, Esparza-Romero J, Astiazaran-Garcia H, Blancas AL. Physiological effects beyond the significant gain in muscle mass in sarcopenic elderly men: evidence from a randomized clinical trial using a protein-rich food. *Clinical interventions in aging* 2012;7:225-34.
- Andersen J. Muscle fibre type adaptation in the elderly human muscle. *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 2003;13:40-7.
- Anthony JC, Anthony TG, Kimball SR, Vary TC, Jefferson LS. Orally administered leucine stimulates protein synthesis in skeletal muscle of postabsorptive rats in association with increased eIF4F formation. *The Journal of nutrition* 2000;130(2):139-45.
- Anthony JC, Anthony TG, Layman DK. Leucine supplementation enhances skeletal muscle recovery in rats following exercise. *The Journal of nutrition* 1999;129(6):1102-6.
- Anthony JC, Yoshizawa F, Anthony TG, Vary TC, Jefferson LS, Kimball SR. Leucine stimulates translation initiation in skeletal muscle of postabsorptive rats via a rapamycin-sensitive pathway. *The Journal of nutrition* 2000;130(10):2413-9.
- Atherton PJ, Smith K, Etheridge T, Rankin D, Rennie MJ. Distinct anabolic signalling responses to amino acids in C2C12 skeletal muscle cells. *Amino acids* 2010;38(5):1533-9.
- Baird FE, Bett KJ, MacLean C, Tee AR, Hundal HS, Taylor PM. Tertiary active transport of amino acids reconstituted by coexpression of System A and L transporters in *Xenopus* oocytes. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2009;297(3):E822-9.
- Bartali B, Frongillo EA, Stipanuk MH, et al. Protein intake and muscle strength in older persons: does inflammation matter? *Journal of the American Geriatrics Society* 2012;60(3):480-4.
- Beasley JM, LaCroix AZ, Neuhouser ML, et al. Protein intake and incident frailty in the Women's Health Initiative observational study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2010;58(6):1063-71.
- Björkman M, Finne-Soveri H, Tilvis RS. Whey protein supplementation in nursing home residents. A randomized controlled trial. *European Geriatric Medicine* 2012;3((3)):pp 161-6.
- Bjorkman M, Pilvi T, Kekkonen R, Korpela R, Tilvis R. Similar effects of leucine rich and regular dairy products on muscle mass and functions of older polymyalgia rheumatica patients: A randomized crossover trial. *Journal of Nutrition, Health and Aging* 2011;15(6):pp 462-7.
- Bohe J, Low A, Wolfe RR, Rennie MJ. Human muscle protein synthesis is modulated by extracellular, not intramuscular amino acid availability: a dose-response study. *The Journal of physiology* 2003;552(Pt 1):315-24.
- Bolster DR, Vary TC, Kimball SR, Jefferson LS. Leucine regulates translation initiation in rat skeletal muscle via enhanced eIF4G phosphorylation. *The Journal of nutrition* 2004;134(7):1704-10.
- Bonnefoy M, Laville M, Ecochard R, et al. Effects of branched amino acids supplementation in malnourished elderly with catabolic status. *The journal of nutrition, health & aging* 2010;14(7):579-84.

- Borsheim E, Bui QU, Tissier S, Kobayashi H, Ferrando AA, Wolfe RR. Effect of amino acid supplementation on muscle mass, strength and physical function in elderly. *Clinical nutrition* 2008;27(2):189-95.
- Bos C, Benamouzig R, Bruhat A, et al. Nutritional status after short-term dietary supplementation in hospitalized malnourished geriatric patients. *Clinical nutrition* 2001;20(3):225-33.
- Bouillanne O, Curis E, Hamon-Vilcot B, et al. Impact of protein pulse feeding on lean mass in malnourished and at-risk hospitalized elderly patients: a randomized controlled trial. *Clinical nutrition* 2013;32(2):186-92.
- Byfield MP, Murray JT, Backer JM. hVps34 is a nutrient-regulated lipid kinase required for activation of p70 S6 kinase. *The Journal of biological chemistry* 2005;280(38):33076-82.
- Campbell WW, Trappe TA, Wolfe RR, Evans WJ. The recommended dietary allowance for protein may not be adequate for older people to maintain skeletal muscle. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2001;56(6):M373-80.
- Cawood AL, Elia M, Stratton RJ. Systematic review and meta-analysis of the effects of high protein oral nutritional supplements. *Ageing research reviews* 2012;11(2):278-96.
- Cermak NM, Res PT, de Groot LC, Saris WH, van Loon LJ. Protein supplementation augments the adaptive response of skeletal muscle to resistance-type exercise training: a meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition* 2012;96(6):1454-64.
- Chalé A, Cloutier GJ, Hau C, Phillips EM, Dallal GE, Fielding RA. Efficacy of Whey Protein Supplementation on Resistance Exercise-Induced Changes in Lean Mass, Muscle Strength, and Physical Function in Mobility-Limited Older Adults. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2012.
- Coker RH, Miller S, Schutzler S, Deutz N, Wolfe RR. Whey protein and essential amino acids promote the reduction of adipose tissue and increased muscle protein synthesis during caloric restriction-induced weight loss in elderly, obese individuals. *Nutrition journal* 2012;11:105.
- Crozier SJ, Kimball SR, Emmert SW, Anthony JC, Jefferson LS. Oral leucine administration stimulates protein synthesis in rat skeletal muscle. *The Journal of nutrition* 2005;135(3):376-82.
- Cuthbertson D, Smith K, Babraj J, et al. Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *FASEB J* 2005;19(3):422-4.
- Dal Negro RW, Aquilani R, Bertacco S, Boschi F, Micheletto C, Tognella S. Comprehensive effects of supplemented essential amino acids in patients with severe COPD and sarcopenia. *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace / Fondazione clinica del lavoro, IRCCS [and] Istituto di clinica fisiologica e malattie apparato respiratorio, Università di Napoli, Secondo ateneo* 2010;73(1):25-33.
- Dal Negro RW, Testa A, Aquilani R, et al. Essential amino acid supplementation in patients with severe COPD: a step towards home rehabilitation. *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace / Fondazione clinica del lavoro, IRCCS [and] Istituto di clinica fisiologica e malattie apparato respiratorio, Università di Napoli, Secondo ateneo* 2012;77(2):67-75.

- De Lorenzo A, Petroni ML, Masala S, et al. Effect of acute and chronic branched-chain amino acids on energy metabolism and muscle performance. *Diabetes, nutrition & metabolism* 2003;16(5-6):291-7.
- DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes care* 1992;15(3):318-68.
- Dickinson JM, Rasmussen BB. Essential amino acid sensing, signaling, and transport in the regulation of human muscle protein metabolism. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2011;14(1):83-8.
- Dillon E, Sheffield-Moore M, Paddon-Jones D, et al. Amino acid supplementation increases lean body mass, basal muscle protein synthesis, and insulin-like growth factor-I expression in older women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009;94(5):pp 1630-7.
- Dreyer HC, Drummond MJ, Pennings B, et al. Leucine-enriched essential amino acid and carbohydrate ingestion following resistance exercise enhances mTOR signaling and protein synthesis in human muscle. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2008;294(2):E392-400.
- Drummond MJ, Dreyer HC, Pennings B, et al. Skeletal muscle protein anabolic response to resistance exercise and essential amino acids is delayed with aging. *Journal of Applied Physiology* 2008;104(5):1452-61.
- Drummond MJ, Glynn EL, Fry CS, Timmerman KL, Volpi E, Rasmussen BB. An increase in essential amino acid availability upregulates amino acid transporter expression in human skeletal muscle. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2010;298(5):E1011-8.
- Drummond MJ, McCarthy JJ, Fry CS, Esser KA, Rasmussen BB. Aging differentially affects human skeletal muscle microRNA expression at rest and after an anabolic stimulus of resistance exercise and essential amino acids. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2008;295(6):E1333-40.
- El-Khoury F, Cassou B, Charles MA, Dargent-Molina P. The effect of fall prevention exercise programmes on fall induced injuries in community dwelling older adults: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* 2013;347:f6234.
- Elmadfa I, Hasenegger V, Wagner K, et al. Österreichischer Ernährungsbericht 2012. 2012;1. Auflage, Wien.
- Ferrando AA, Paddon-Jones D, Hays NP, et al. EAA supplementation to increase nitrogen intake improves muscle function during bed rest in the elderly. *Clinical nutrition* 2010;29(1):18-23.
- Findlay GM, Yan L, Procter J, Mieulet V, Lamb RF. A MAP4 kinase related to Ste20 is a nutrient-sensitive regulator of mTOR signalling. *The Biochemical journal* 2007;403(1):13-20.
- Forbes SC, Little JP, Candow DG. Exercise and nutritional interventions for improving aging muscle health. *Endocrine* 2012;42(1):29-38.
- Fukagawa NK. Protein and amino acid supplementation in older humans. *Amino acids* 2013;44(6):1493-509.
- Fulgoni VL, 3rd. Current protein intake in America: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2004. *The American journal of clinical nutrition* 2008;87(5):1554S-7S.
- Garlick PJ, Grant I. Amino acid infusion increases the sensitivity of muscle protein synthesis in vivo to insulin. Effect of branched-chain amino acids. *The Biochemical journal* 1988;254(2):579-84.

- Glynn EL, Fry CS, Drummond MJ, et al. Excess leucine intake enhances muscle anabolic signaling but not net protein anabolism in young men and women. *The Journal of nutrition* 2010;140(11):1970-6.
- Goberdhan DC, Meredith D, Boyd CA, Wilson C. PAT-related amino acid transporters regulate growth via a novel mechanism that does not require bulk transport of amino acids. *Development* 2005;132(10):2365-75.
- Godard MP, Williamson DL, Trappe SW. Oral amino-acid provision does not affect muscle strength or size gains in older men. *Medicine and science in sports and exercise* 2002;34(7):1126-31.
- Guillet C, Zangarelli A, Gachon P, et al. Whole body protein breakdown is less inhibited by insulin, but still responsive to amino acid, in nondiabetic elderly subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004;89(12):6017-24.
- Gulati P, Gaspers LD, Dann SG, et al. Amino acids activate mTOR complex 1 via Ca²⁺/CaM signaling to hVps34. *Cell metabolism* 2008;7(5):456-65.
- Hays NP, Kim H, Wells AM, Kajkenova O, Evans WJ. Effects of whey and fortified collagen hydrolysate protein supplements on nitrogen balance and body composition in older women. *J Am Diet Assoc* 2009;109(6):1082-7.
- Heublein S, Kazi S, Ogmundsdottir MH, et al. Proton-assisted amino-acid transporters are conserved regulators of proliferation and amino-acid-dependent mTORC1 activation. *Oncogene* 2010;29(28):4068-79.
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration 2011; Available from www.cochrane-handbook.org.
- Hiroshige K ST, Suda T, Kanegae K, Ohtani A. Oral supplementation of branched-chain amino acid improves nutritional status in elderly patients on chronic haemodialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2001; Sep;16(9):1856-62.
- Hodgson JM, Zhu K, Lewis JR, et al. Long-term effects of a protein-enriched diet on blood pressure in older women. *The British journal of nutrition* 2012;107(11):1664-72.
- Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, et al. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *The American journal of clinical nutrition* 2008;87(1):150-5.
- Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC medical research methodology* 2005;5:13.
- Janssen I. Evolution of sarcopenia research. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme* 2010;35(5):707-12.
- Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *Journal of the American Geriatrics Society* 2002;50(5):889-96.
- Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* 2000;89(1):81-8.
- Johnstone AM, Murison SD, Duncan JS, Rance KA, Speakman JR. Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat mass, age, and circulating thyroxine but not sex, circulating leptin, or triiodothyronine. *The American journal of clinical nutrition* 2005;82(5):941-8.

- Juhasz G, Hill JH, Yan Y, et al. The class III PI(3)K Vps34 promotes autophagy and endocytosis but not TOR signaling in *Drosophila*. *The Journal of cell biology* 2008;181(4):655-66.
- Katsanos C, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, A A, RR W. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2006;291(2):381-7.
- Kent-Braun JA, Ng AV, Young K. Skeletal muscle contractile and noncontractile components in young and older women and men. *J Appl Physiol* 2000;88(2):662-8.
- Kim CO, Lee KR. Preventive effect of protein-energy supplementation on the functional decline of frail older adults with low socioeconomic status: a community-based randomized controlled study. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2013;68(3):309-16.
- Kim E, Goraksha-Hicks P, Li L, Neufeld TP, Guan KL. Regulation of TORC1 by Rag GTPases in nutrient response. *Nature cell biology* 2008;10(8):935-45.
- Kim HK, Suzuki T, Saito K, et al. Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: a randomized controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society* 2012;60(1):16-23.
- Kimball S, Jefferson L. Control of protein synthesis by amino acid availability. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2002;5(1):63-7.
- Kimball S, Jefferson L. Signaling pathways and molecular mechanisms through which branched-chain amino acids mediate translational control of protein synthesis. *The Journal of nutrition* 2006;136(1 Suppl):227S-31S.
- Kimball SR, Jefferson LS. Regulation of protein synthesis by branched-chain amino acids. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2001;4(1):39-43.
- Kobayashi H, Kato H, Inoue Y, et al. Small dose high leucine essential amino acids supplementation ameliorates sarcopenia in sarcopenic older Japanese women. *FASEB J* 2010;April 6(24):740.12.
- Koopman R, Verdijk LB, Beelen M, et al. Co-ingestion of leucine with protein does not further augment post-exercise muscle protein synthesis rates in elderly men. *The British journal of nutrition* 2008;99(3):571-80.
- Koopman R, Wagenmakers AJ, Manders RJ, et al. Combined ingestion of protein and free leucine with carbohydrate increases postexercise muscle protein synthesis in vivo in male subjects. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2005;288(4):E645-53.
- Koopman R, Walrand S, Beelen M, et al. Dietary protein digestion and absorption rates and the subsequent postprandial muscle protein synthetic response do not differ between young and elderly men. *The Journal of nutrition* 2009;139(9):1707-13.
- Krogh-Madsen R, Thyfault JP, Broholm C, et al. A 2-wk reduction of ambulatory activity attenuates peripheral insulin sensitivity. *J Appl Physiol* 2010;108(5):1034-40.
- Laet C, Kanis JA, Odén A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporosis International* 2005;16(11):1330-8.
- Layman DK, Baum JI. Dietary protein impact on glycemic control during weight loss. *The Journal of nutrition* 2004;134(4):968S-73S.
- Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, et al. Prolonged leucine supplementation does not augment muscle mass or affect glycemic control in elderly type 2 diabetic men. *The Journal of nutrition* 2011;141(6):1070-6.

- Lexell J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 1995;50 Spec No:11-6.
- Li L, Kim E, Yuan H, et al. Regulation of mTORC1 by the Rab and Arf GTPases. *The Journal of biological chemistry* 2010;285(26):19705-9.
- Manders RJ, Little JP, Forbes SC, Candow DG. Insulinotropic and muscle protein synthetic effects of branched-chain amino acids: potential therapy for type 2 diabetes and sarcopenia. *Nutrients* 2012;4(11):1664-78.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-9.
- McNurlan MA, Heys SD, Park KG, et al. Tumour and host tissue responses to branched-chain amino acid supplementation of patients with cancer. *Clinical science* 1994;86(3):339-45.
- Milne AC, Avenell A, Potter J. Meta-analysis: protein and energy supplementation in older people. *Annals of internal medicine* 2006;144(1):37-48.
- Milne AC, Potter J, Vivanti A, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane database of systematic reviews* 2009(2):CD003288.
- Moore DR, Robinson MJ, Fry JL, et al. Ingested protein dose response of muscle and albumin protein synthesis after resistance exercise in young men. *The American journal of clinical nutrition* 2009;89(1):161-8.
- Morley JE. Sarcopenia: diagnosis and treatment. *The journal of nutrition, health & aging* 2008;12(7):452-6.
- Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *Bmj* 1994;309(6954):597-9.
- Narici MV, Maffulli N. Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance. *British medical bulletin* 2010;95:139-59.
- Nicklin P, Bergman P, Zhang B, et al. Bidirectional transport of amino acids regulates mTOR and autophagy. *Cell* 2009;136(3):521-34.
- Nobukuni T, Joaquin M, Roccio M, et al. Amino acids mediate mTOR/raptor signaling through activation of class 3 phosphatidylinositol 3OH-kinase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005;102(40):14238-43.
- NRC NRC. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients): Washington, DC: The National Academies Press, 2005.
- Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2009;12(1):86-90.
- Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Zhang XJ, et al. Amino acid ingestion improves muscle protein synthesis in the young and elderly. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2004;286(3):E321-8.
- Pasiakos SM, McClung JP. Supplemental dietary leucine and the skeletal muscle anabolic response to essential amino acids. *Nutrition reviews* 2011;69(9):550-7.
- Pencharz PB, Elango R, Ball RO. Determination of the tolerable upper intake level of leucine in adult men. *The Journal of nutrition* 2012;142(12):2220S-4S.
- Pennings B KR, Beelen M, Senden JM, Saris WH, van Loon LJ. Exercising before protein intake allows for greater use of dietary protein-derived amino acids for

- de novo muscle protein synthesis in both young and elderly men. *The American journal of clinical nutrition* 2011; Feb;93(2).
- Peterson MD, Rhea MR, Sen A, Gordon PM. Resistance exercise for muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Ageing research reviews* 2010;9(3):226-37.
- Peterson MD, Sen A, Gordon PM. Influence of resistance exercise on lean body mass in aging adults: a meta-analysis. *Medicine and science in sports and exercise* 2011;43(2):249-58.
- Reynolds B, Laynes R, Ogmundsdottir MH, Boyd CA, Goberdhan DC. Amino acid transporters and nutrient-sensing mechanisms: new targets for treating insulin-linked disorders? *Biochemical Society transactions* 2007;35(Pt 5):1215-7.
- Rhodes D, Clemens J, Goldman J, Moshfegh A. What We Eat in America, NHANES Tables 1–36. US Department of Agriculture, Agricultural Research Service 2010;2007-2008.
- Riazi R, Wykes LJ, Ball RO, Pencharz PB. The total branched-chain amino acid requirement in young healthy adult men determined by indicator amino acid oxidation by use of L-[1-13C]phenylalanine. *The Journal of nutrition* 2003;133(5):1383-9.
- Rieu I, Balage M, Sornet C, et al. Leucine supplementation improves muscle protein synthesis in elderly men independently of hyperaminoacidaemia. *The Journal of physiology* 2006;575(Pt 1):305-15.
- Rondanelli M, Opizzi A, Antonielli N, et al. Effect of essential amino acid supplementation on quality of life, amino acid profile and strength in institutionalized elderly patients. *Clinical nutrition* 2011;30(5):571-7.
- Sancak Y, Peterson TR, Shaul YD, et al. The Rag GTPases bind raptor and mediate amino acid signaling to mTORC1. *Science* 2008;320(5882):1496-501.
- Scognamiglio R, Negut C, Piccolotto R, Dioguardi FS, Tiengo A, Avogaro A. Effects of oral amino acid supplementation on myocardial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *American heart journal* 2004;147(6):1106-12.
- Solerte SB, Fioravanti M, Locatelli E, et al. Improvement of blood glucose control and insulin sensitivity during a long-term (60 weeks) randomized study with amino acid dietary supplements in elderly subjects with type 2 diabetes mellitus. *The American journal of cardiology* 2008;101(11A):82E-8E.
- Solerte SB, Gazzaruso C, Bonacasa R, et al. Nutritional supplements with oral amino acid mixtures increases whole-body lean mass and insulin sensitivity in elderly subjects with sarcopenia. *The American journal of cardiology* 2008;101(11A):69E-77E.
- Solerte SB, Gazzaruso C, Schifano N, et al. Metabolic effects of orally administered amino acid mixture in elderly subjects with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *The American journal of cardiology* 2004;93(8A):23A-9A.
- StatistikAustria. Bevölkerung.
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/index.html
 2012;aufgerufen am 06.08.2013.
- Suetta C, Hvid LG, Justesen L, et al. Effects of aging on human skeletal muscle after immobilization and retraining. *J Appl Physiol* 2009;107(4):1172-80.
- Symons TB, Sheffield-Moore M, Wolfe RR, Paddon-Jones D. A moderate serving of high-quality protein maximally stimulates skeletal muscle protein synthesis in young and elderly subjects. *J Am Diet Assoc* 2009;109(9):1582-6.
- Taaffe DR, Henwood TR, Nalls MA, Walker DG, Lang TF, Harris TB. Alterations in muscle attenuation following detraining and retraining in resistance-trained older adults. *Gerontology* 2009;55(2):217-23.

- Tieland M, van de Rest O, Dirks ML, et al. Protein supplementation improves physical performance in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Medical Directors Association* 2012;13(8):720-6.
- Tipton KD, Elliott TA, Cree MG, Aarsland AA, Sanford AP, Wolfe RR. Stimulation of net muscle protein synthesis by whey protein ingestion before and after exercise. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2007;292(1):E71-6.
- Tipton KD, Elliott TA, Ferrando AA, Aarsland AA, Wolfe RR. Stimulation of muscle anabolism by resistance exercise and ingestion of leucine plus protein. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme* 2009;34(2):151-61.
- Vary TC. Acute oral leucine administration stimulates protein synthesis during chronic sepsis through enhanced association of eukaryotic initiation factor 4G with eukaryotic initiation factor 4E in rats. *The Journal of nutrition* 2007;137(9):2074-9.
- Verhoeven S, Vanschoonbeek K, Verdijk LB, et al. Long-term leucine supplementation does not increase muscle mass or strength in healthy elderly men. *The American journal of clinical nutrition* 2009;89(5):1468-75.
- Vogt PK. PI 3-kinase, mTOR, protein synthesis and cancer. *Trends in molecular medicine* 2001;7(11):482-4.
- Volpi E, Campbell WW, Dwyer JT, et al. Is the Optimal Level of Protein Intake for Older Adults Greater Than the Recommended Dietary Allowance? *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2013;68(6):677-81.
- Volpi E, Lucidi P, Cruciani G, et al. Contribution of amino acids and insulin to protein anabolism during meal absorption. *Diabetes* 1996;45(9):1245-52.
- Volpi E, Mittendorfer B, Wolf SE, Wolfe RR. Oral amino acids stimulate muscle protein anabolism in the elderly despite higher first-pass splanchnic extraction. *The American journal of physiology* 1999;277(3 Pt 1):E513-20.
- Wang X, Proud CG. The mTOR pathway in the control of protein synthesis. *Physiology* 2006;21:362-9.
- Westerterp-Plantenga MS, Nieuwenhuizen A, Tome D, Soenen S, Westerterp KR. Dietary protein, weight loss, and weight maintenance. *Annual review of nutrition* 2009;29:21-41.
- WHO. Ageing (online). <http://www.who.int/ageing/about/facts/en/index.html> 2008;aufgerufen am 06.08.2013.
- Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *The American journal of clinical nutrition* 2006;84(3):475-82.
- Wolfe RR. The role of dietary protein in optimizing muscle mass, function and health outcomes in older individuals. *The British journal of nutrition* 2012;108 Suppl 2:S88-93.
- Young A, Stokes M, Crowe M. The size and strength of the quadriceps muscles of old and young men. *Clinical physiology* 1985;5(2):145-54.

10. Eigenständigkeitserklärung

Hiermit gebe ich die Versicherung ab, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten und nicht veröffentlichten Publikationen entnommen sind, sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde in gleicher oder ähnlicher Form weder im In- noch im Ausland (einer Beurteilerin/ einem Beurteiler zur Begutachtung) in irgendeiner Form als Prüfungsarbeit vorgelegt.

Wien, 09.02.2014

Unterschrift

11. Lebenslauf

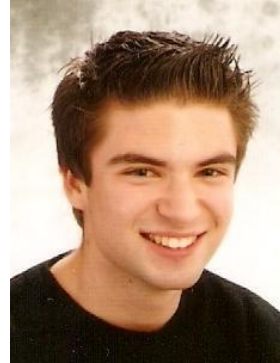
Auhofstraße 164/2/7
1130 Wien
Österreich

Telefon 0676 / 7821127
E-Mail gernot.komar@chello.at

Bernd Komar

Persönliche Informationen

- Familienstand: ledig
- Nationalität: Österreich
- Geburtsdatum: 20. 12. 1987
- Geburtsort: Wien
- Eltern: Mag. Gernot Komar
Eva Komar



Ausbildung

1994 – 1998 Volksschule Ober St. Veit, 1130 Wien
1998 – 2006 Sportrealgymnasium Astgasse 3, 1140 Wien
2004 3-wöchiger Schüleraustausch, Aufenthalt San Francisco, USA
Matura Juni 2006
2005 Führerscheinprüfung B
2005 Ausbildung zum ÖHB C-Trainer
2006 Ausbildung zum Lehrwart für Fitness, BSPA Wien
2007-2011 Bakkalaureatsstudium der Ernährungswissenschaften
2007 Ausbildung zum Lehrwart für Handball, BSPA Linz
März 2009 Teilnahme ÖHB Lizenz Trainerfortbildung 2009, Wien
Ab 2011 Masterstudium der Ernährungswissenschaften, Schwerpunkt „Public Health Nutrition“
2011/12 Trainergrundkurs, BSPA Wien
2013/2014 Trainerspezialkurs Handball, BSPA Wien

Praktika

Juli 2005	Ferialpraxis Wave Solutions Information Technology GmbH
September 2005	eine Woche Work Experience, National Westminster Bank, Norwich, England
August 2006	Ferialpraxis Kronen Zeitung
Juli – August 2009	Praktikum Universität für Bodenkultur
Juli, Sept./Okt. 2010	Praktikum AGES Zentrum für Ernährung und Prävention
Juli/Sept./Okt. 2011	Praktikum AGES Zentrum für Ernährung und Prävention

tion

Juli/Aug./Sept./Okt. 2012 Praktikum AGES Zentrum für Ernährung und Prävention

Sonstige Kenntnisse

Englisch in Wort und Schrift

EDV – Excel und Word

Tätigkeiten neben dem Studium

- Ab 2006 Trainer und Co-Trainer diverser Jugendlichen bei Union West Wien Handball

Wehrdienst

Sept. 2006 bis März 2007 Grundwehrdienst 2. Gardekompanie, Wien