

## **Zum Einfluß von DNS und RNS in Lebensmitteln auf die Harnsäurekonzentration im Serum des Menschen**

**M. Colling und G. Wolfram**

Institut für Ernährungswissenschaft der Technischen Universität München, Freising-Weihenstephan

*Zusammenfassung:* Ernährungsversuche mit Formeldiäten zeigen, daß oral zugeführte DNS die Serum-Harnsäurekonzentration des Menschen nur halb so stark erhöht wie die gleiche Menge RNS. Für ihre Eignung in der Diät des Gichtkranken werden Lebensmittel jedoch nur nach ihrem Gesamtpurin-N-Gehalt beurteilt.

In handelsüblichen rohen Lebensmitteln wurde der Gesamtpurin-N-Gehalt enzymatisch als Harnsäure bestimmt. In den gleichen Proben wurde außerdem der Gehalt an RNS, DNS, Nucleotiden, Nucleosiden und Purinbasen ermittelt. Am Ernährungsversuch nahmen acht gesunde Personen teil, die während einer Vorperiode eine purinarmer Diät einhielten. In der ersten Versuchsphase wurden zusätzlich zu dieser Diät 150 g Kalbsleber, in der zweiten Versuchsphase 80 g Schweinemilz verzehrt. Mit beiden Lebensmittelmengen wurde der gleiche Gesamtpurin-N-Gehalt – bestimmt als Harnsäure – aufgenommen, in der Kalbsleberportion überwog jedoch die RNS, in der Schweinemilzportion die DNS. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Höhe der Serum-Harnsäurekonzentration und der Harnsäureausscheidung im Urin beim Verzehr von Leber oder Milz ergab sich nicht.

*Summary:* Nutritional experiments with formula diets show, that DNA taken orally raises the serum uric acid concentration only half as much as does the same quantity of RNA. In evaluating the suitability of foods used in the diet of patients with gout, however, food is only judged by its total purine-N content.

In commercially available raw food the total purine content was determined enzymatically as uric acid. In the same samples the content of RNA, DNA, nucleotides, nucleosides and bases was determined. Eight healthy persons took part in a nutritional experiment, which began with a diet low in purines. During the first phase of the experiment, the participants ate 150 g veal-liver in addition to the low purine diet; in the second phase, they ate 80 g pork-spleen. In both additional foods, subjects took in an equal amount of total purines, determined as uric acid, but RNA dominated in veal-liver, DNA in pork-spleen. There was no statistically significant difference in the effect on serum uric acid concentration and urinary uric acid excretion between eating liver and spleen, however.

*Schlüsselwörter:* RNS-DNS-Gehalt in Lebensmitteln, Serumharnsäure, Harnsäureausscheidung

### **Einleitung**

Die erbliche Belastung mit primärer Hyperurikämie führt durch Fehlernährung zur Gicht. Nahrungspurine, Alkohol und ein erhöhtes Körper-

gewicht lassen als wichtigste exogene Faktoren die Harnsäurekonzentration im Blut ansteigen. Stoffwechseluntersuchungen mit Formeldiäten am Gesunden und am Patienten ergaben, daß oral zugeführte DNS die Serum-Harnsäurekonzentration nur halb so stark erhöht wie die gleiche Menge RNS (13, 14). Auch mit einzelnen Purinbasen wie Guanin, Xanthin und Hypoxanthin wurden unterschiedliche Einflüsse auf die Harnsäure mit Blut ermittelt (1, 5, 10). Die Beziehung zwischen definierter Purin-N-Zufuhr mit einer Formeldiät und der Höhe der Harnsäurekonzentration im Serum sowie der Harnsäureausscheidung im Urin ist also im wissenschaftlichen Ernährungsexperiment gesichert.

Für die Diät des Gichtkranken werden die einzelnen Lebensmittel nach ihrem Gesamtpurin-N-Gehalt beurteilt und in Lebensmitteltabellen und Diätempfehlungen dementsprechend angegeben (6, 12). Aufgrund der vorliegenden Informationen aus Ernährungsversuchen mit Formeldiäten über den Einfluß von RNS, DNS oder einzelnen Purinbasen auf den Harnsäurestoffwechsel des Menschen ist es denkbar, daß die Harnsäurekonzentration im Serum durch Lebensmittel mit verschiedenen purinhaltigen Verbindungen unterschiedlich beeinflußt wird.

Aus diesem Grund wurden in ausgewählten Lebensmitteln der Gesamtpuringehalt sowie die jeweiligen Gehalte an den Einzelkomponenten RNS, DNS und Purinbasen ermittelt (2). Zur Interpretation der Analyseergebnisse soll ein Ernährungsexperiment mit gesunden Versuchspersonen den Stellenwert unterschiedlicher Anteile von RNS, DNS und Purinbasen in den analysierten Lebensmitteln Kalbsleber und Schweinemilz für den Harnsäurestoffwechsel des Menschen verdeutlichen.

## Methodik

Der Gesamtpuringehalt wurde in handelsüblichen rohen Lebensmitteln enzymatisch als Harnsäure bestimmt (11). RNS, DNS, Nucleotide, Nucleoside und Purinbasen wurden aus den gleichen, jedoch gefrieretrockneten Lebensmittelproben extrahiert. Nucleoside und Purinbasen wurden mit HPLC auf „reversed-phase“ quantitativ bestimmt, die in Nucleotiden gebundenen Purine (ATP, AMP, IMP) als Inosin. RNS und DNS wurden zu ihren Nucleosiden abgebaut, die mit HPLC auf „reversed-phase“ bestimmt wurden (2).

Am Ernährungsversuch nahmen 8 gesunde Personen teil. Die 7 weiblichen Versuchspersonen waren 23 bis 29 Jahre alt, die eine männliche Versuchsperson war 25 Jahre alt. Das Körpergewicht lag zu Beginn des Versuchs zwischen 8% über und 24% unter dem Broca-Referenzgewicht. Die Versuchspersonen nahmen während des Versuchs keine Medikamente ein. Der Ernährungsversuch war in drei Perioden unterteilt: 1.-7. Tag: purinarmer Diät; 8.-15. Tag: purinarmer Diät + Kalbsleber (150 g  $\pm$  2 g pro Tag); 16.-23. Tag: purinarmer Diät + Schweinemilz (82 g  $\pm$  2 g pro Tag). Die ausgewählte Kalbslebermenge entsprach einer normalen Portionsgröße. Die damit verbundene Gesamtpurinzufuhr, bestimmt als Harnsäure, diente als Maß für die Größe der Milzportion. Die tägliche Purin-N-Zufuhr mit der purinarmen Diät und zusätzlich mit Kalbsleber oder Schweinemilz wurde nach eigenen Analysenwerten (2) bzw. nach Nährwerttabellen (6, 12) berechnet (Tab. 1). Die Verteilung der Gesamtenergiezufuhr auf die Hauptnährstoffe enthält Tabelle 1. Die Diät der Woche 2 wurde in Woche 3 wiederholt. Die Vitaminversorgung wurde durch tägliche Gaben von Multibionta-N sichergestellt.

Die Blutproben wurden jeweils im Nüchternzustand entnommen. Der Urin wurde über 24 Stunden gesammelt. Die Bestimmung der Harnsäurekonzentration

Tab. 1. Prozentuale Anteile der Hauptnährstoffe an der Gesamtenergiezufuhr sowie die Purin-N-Zufuhr, berechnet als Harnsäure, in der purinarmen Diät und durch die Zulagen über den Versuchszeitraum von 23 Tagen.

	Tag	Eiweiß %	Fett %	Kohlen- hydrate %	Purin-N (als Harnsäure) mg Diät	mg Zulage
Woche 1 (purinarme Diät)	1	14	34	53	170	—
	2	13	33	54	152	—
	3	12	45	43	147	—
	4	12	38	51	157	—
	5	10	42	47	135	—
	6	14	37	50	159	—
	7	15	32	52	148	—
Woche 2 (purinarme Diät + Leber)	8	15	34	51	147	330
	9	12	42	46	141	330
	10	15	46	39	158	330
	11	16	39	45	153	330
	12	17	43	40	156	330
	13	15	36	49	148	330
	14	16	42	42	158	330
Woche 3 (purinarme Diät + Milz)	15	16	32	51	147	330
	16	13	39	47	141	330
	17	15	46	39	158	330
	18	16	39	45	153	330
	19	16	43	41	156	330
	20	15	37	49	148	330
	21	16	42	42	158	330
	22	16	32	51	147	330
	23	13	39	47	141	330

im Serum und im Urin erfolgte enzymatisch mit der Testkombination der Firma Boehringer (Nr. 124 761). Die Bestimmung des Kreatinins im Urin wurde nach der Methode von Jaffé mit der Testkombination der Firma Merck (Nr. 3385) durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem t-Test für paarweise angeordnete Meßwerte (9).

## Ergebnisse

### Lebensmittelanalysen

Der Gesamtpuringehalt der rohen verwendeten Innereien ist in Tabelle 2 aufgeführt. Durchschnittlich stammen 43% der Purine in der rohen Schweinemilz aus der DNS und 33% aus der RNS. In der rohen Kalbsleber überwiegen dagegen die RNS-Purine mit 36% gegenüber den DNS-Purinen mit 26%.

### Ernährungsversuch

Das Körpergewicht bleibt während der Versuchszeit mit einer Ausnahme bei allen Personen innerhalb  $\pm 1$  kg konstant. Die Serum-Harnsäure-

Tab. 2. Puringehalt, berechnet als Harnsäure, in 150 g roher Kalbsleber und in 80 g roher Schweinemilz.

Purine	Kalbsleber mg Harnsäure/150 g	Schweinemilz mg Harnsäure/80 g
DNS-Purine	85	138
RNS-Purine	118	107
Adenin	0	0
Guanin	0	0
Hypoxanthin	27	4
Inosin	14	18
Xanthin	6	26

rekonzentration sinkt unter dem Einfluß der purinarmen Diät bei 4 Versuchspersonen deutlich ab, bei den Personen 3 und 5 nur geringfügig. Bei den Personen 1 und 6 steigt dagegen die Serum-Harnsäurekonzentration gering an. Die Harnsäureausscheidung im Urin sinkt im Gegensatz dazu bei 7 Versuchspersonen – d. h. auch bei Versuchsperson 6 – deutlich ab. Die Werte pendeln sich am 7. Tag bzw. am 8. Tag nach Diätbeginn auf einem niedrigeren Niveau ein. Die Harnsäureausscheidung im Urin zeigt bei Person 1 keine Veränderung.

Tab. 3. Harnsäurekonzentration im Serum (mg/100 ml), bei 8 Versuchspersonen.

Person vor Versuch		1	2	3	4	5	6	7	8
		3,6	4,0	4,2	3,9	5,0	3,6	4,5	4,9
	Tag								
purinarme Diät	4	3,8	3,6	4,3	3,6	4,9	3,4	–	3,8
	5	–	–	–	–	–	–	–	–
	6	–	–	–	–	–	–	–	–
	7	–	3,5	–	3,3	–	3,8	–	–
purinarme Diät + Leber	8	4,1	3,4	4,0	3,3	4,8	4,0	4,3	4,4
	9	–	–	–	–	–	–	–	–
	10	5,6	4,5	4,7	4,5	5,8	4,8	5,2	4,4
	11	5,0	4,3	5,6	4,7	6,0	4,5	–	4,8
purinarme Diät + Milz	12	5,5	4,6	–	–	–	4,8	5,5	–
	13	–	–	–	–	–	–	–	–
	14	–	–	4,3	–	6,0	–	–	4,5
	15	4,7	4,4	4,8	4,4	5,5	4,4	5,5	4,8
	16	5,1	4,4	4,4	4,2	5,9	–	5,6	4,6
	17	–	–	–	–	–	–	–	–
	18	4,7	4,6	4,8	3,9	5,8	4,1	5,1	5,2
	19	–	–	–	–	–	–	–	–
20	–	–	–	–	–	–	–	–	
21	4,7	4,6	4,8	4,4	5,3	4,5	4,8	4,2	
22	4,1	4,9	5,2	3,9	5,3	3,8	4,5	4,2	
23	4,6	4,8	5,4	3,7	5,7	4,3	4,7	4,2	
24	5,0	4,6	4,8	3,7	5,6	4,4	4,9	4,1	

Tab. 4. Harnsäureausscheidung im Urin mg/24 Stunden bei 8 Versuchspersonen.

Person vor Versuch	1	2	3	4	5	6	7	8
	481	636	447	549	516	491	591	573
	Tag							
purinarmer Diät	5	—	—	—	—	—	—	—
	6	367	359	252	157	353	351	405
	7	492	343	363	282	232	370	437
purinarmer Diät + Leber	8	—	—	—	—	—	—	—
	9	478	455	561	381	481	446	632
	10	697	520	414	633	485	735	677
	11	562	468	488	375	563	622	608
	12	626	621	669	547	474	697	653
	13	731	496	449	489	408	690	646
	14	693	505	369	441	381	725	617
	15	655	621	499	621	552	—	718
purinarmer Diät + Milz	16	—	—	—	—	—	—	—
	17	630	551	495	548	437	548	688
	18	520	559	509	465	661	622	579
	19	462	508	450	527	557	564	585
	20	526	430	532	532	500	509	548
	21	629	485	486	469	—	686	605
	22	530	542	471	526	469	507	587
	23	533	512	702	469	590	597	585
	24	—	—	—	—	—	—	—

Auf die gleiche Gesamtpurinzulage (330 mg Harnsäure pro Tag) in Form von Schweinemilz oder Kalbsleber reagieren die Personen unterschiedlich. Vergleicht man die Mittelwerte der Serum-Harnsäurekonzentration der jeweils letzten 2 Tage unter Zufuhr von Kalbsleber und Schweinemilz, so ändert sich die Serum-Harnsäurekonzentration bei 3 Personen unter Berücksichtigung der individuellen Schwankungsbreite nicht (Tab. 3). Bei 3 weiteren Personen sinkt und bei 2 Personen steigt die Serum-Harnsäurekonzentration unter Zufuhr von Schweinemilz. Ein Vergleich der Mittelwerte der Harnsäureausscheidung im Urin der jeweils letzten 4 Tage einer jeden Versuchsperiode ergibt, daß bei 6 Personen kein Unterschied zwischen der Zufuhr von Schweinemilz oder Kalbsleber besteht. Bei diesem Vergleich muß die große individuelle Schwankungsbreite berücksichtigt werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Harnsäureausscheidung während der Leber- und der Milzzulage ergibt sich nicht. Die Kreatininausscheidung im 24-Stunden-Urin bleibt bei allen Personen während der gesamten Versuchszeit im Bereich der Normalwerte für gesunde Personen.

## Diskussion

Aufgrund der Ergebnisse aus experimentellen Untersuchungen mit Purinen in Formeldiäten (1, 5, 14) ist zu erwarten, daß der Einfluß auf den Harnsäurestoffwechsel nicht allein durch den Gesamtpurinegehalt der

zugeführten Nahrung bestimmt, sondern auch durch die qualitative Zusammensetzung purinhaltiger Verbindungen und Purinbasen modifiziert wird. Zur Abklärung dieser Annahme wird deshalb ein Ernährungsexperiment mit konventionellen Lebensmitteln an gesunden Personen durchgeführt.

Als nucleinsäurereiche Lebensmittel werden Kalbsleber und Schweinemilz ausgewählt. Kalbsleber – bei gleichzeitig guter geschmacklicher Akzeptanz durch die Versuchspersonen – ist geeignet, den Einfluß einer hohen alimentären RNS-Purin-Zufuhr auf den menschlichen Harnsäurestoffwechsel zu überprüfen. In der rohen Schweinemilz überwiegen dagegen die DNS-Purine. So konnte der Bezug zu Formeldiäten mit einer überwiegenden DNS- oder RNS-Zufuhr hergestellt werden.

Unter purinarmer Kost sinkt die Serum-Harnsäurekonzentration auf durchschnittlich 4,03 mg/100 ml. Person 1 ernährte sich vor Versuchsbeginn vegetarisch. Deshalb ändern sich unter purinarmer Diät die Harnsäureausscheidung im Urin und die Serum-Harnsäurekonzentration gegenüber den Werten vor dem Versuch kaum. Unter purinarmer Diät steigt die Serum-Harnsäurekonzentration bei Person 6 ebenfalls an. Die Harnsäureausscheidung im 24-Stunden-Urin sinkt dagegen im gleichen Zeitraum (Tab. 3, Tab. 4). Aus diesem Grund wird Person 6 im Versuch belassen. Mit der täglichen Portion von 150 g Kalbsleber oder 80 g Schweinemilz wird jeweils die gleiche Menge Purin-N (berechnet als Harnsäure) zusätzlich aufgenommen. Die rohe Kalbsleber- oder Schweinemilzportion enthält mit etwa 118 mg bzw. 107 mg nahezu gleich große Mengen Purine (berechnet als Harnsäure) in der RNS gebunden. Die Purinzufuhr aus der DNS ist dagegen bei der Schweinemilz mit 138 mg (berechnet als Harnsäure) höher als bei der Kalbsleber mit 85 mg (Tab. 5).

Nach Erkenntnissen aus Formeldiätversuchen (5, 13, 14) müßten unter Zufuhr von Schweinemilz die Serum-Harnsäurekonzentration und die Harnsäureausscheidung im Urin aufgrund des höheren DNS-Gehalts der zugeführten Schweinemilz stärker ansteigen. Diese postulierte Wirkung könnte dann durch den höheren Gehalt der zugeführten Kalbsleberportion an Hypoxanthin, das stärker harnsäureanhebend wirkt als Xanthin (1), ausgeglichen worden sein.

Die Befunde aus Formeldiätversuchen können jedoch nur bedingt herangezogen werden, um die Ergebnisse dieses Ernährungsversuches zu beurteilen. Über Spaltung und Resorption der Nucleinsäuren auch in Wechselwirkung mit anderen Nahrungsbestandteilen ist wenig bekannt. So bestehen sicherlich Unterschiede, ob RNS und DNS in isolierter Form (Formeldiät) oder in Form von Nucleoproteinen in Lebensmitteln zugeführt werden (4). Ferner werden die Ergebnisse des Ernährungsversuchs mit Analysenwerten der rohen Lebensmittel interpretiert. Über Veränderungen des RNS- und DNS-Gehalts in Lebensmitteln während des Kochprozesses ist wenig bekannt. So wird RNS durch längeres Kochen (5 Stunden bei 100 °C weitgehend hydrolysiert (8). In Schweinefleisch, Rindfleisch und Schweineherz nimmt nach 20minütigem Braten und 100minütigem Kochen sowohl der RNS- als auch der DNS-Gehalt im Vergleich zum Gehalt im rohen Lebensmittel ab (7). Durch die Erhitzung findet eine teilweise Hydrolyse der Nucleinsäuren statt, wobei der Abbau während des Bratens geringer ist als während des Kochens (7).

Eigene Untersuchungen sprechen dafür, daß sowohl die DNS als auch die RNS während des Garens hydrolysiert werden (3). Die Ergebnisse des Ernährungsversuchs können also nicht ausschließlich mit den Ergebnissen der Analysen im rohen Lebensmittel erklärt werden. Die bisherigen Untersuchungen über den Einfluß des Garens lassen jedoch keine Aussage zu, ob DNS und RNS im Lebensmittel durch Temperatureinwirkung im gleichen Verhältnis oder unterschiedlich stark hydrolysiert werden.

Dieser Ernährungsversuch macht über die Ergebnisse der Analysen von RNS, DNS, Inosin und freien Purinbasen in den untersuchten Lebensmitteln hinaus deutlich, daß der Gehalt an RNS und DNS und das Verhältnis der beiden Nucleinsäuren zueinander in keinem der untersuchten Lebensmittel entscheidend wichtig ist. In den rohen Innereien ist der Anteil der freien Purinbasen und des Inosins immerhin so hoch, daß ihre Zusammensetzung den Einfluß geringerer oder höherer DNS-Gehalte modifizieren kann. Diese Überlegungen verdeutlichen, daß der Gesamtpurinegehalt nach wie vor das wesentliche Kennzeichen für die Wirkung von Lebensmitteln auf die Harnsäurekonzentration im Serum und die Harnsäureausscheidung im Urin des Menschen ist. Unterschiedliche Gehalte an RNS und DNS dürften aufgrund der hier erhobenen Befunde nicht die aus ernährungsexperimentellen Untersuchungen mit Formeldiäten erwartete Rolle für die Beurteilung dieser Lebensmittel in der Diät des Gichtkranken spielen.

#### Literatur

1. Clifford AJ, Riumallo JA, Young VR, Scrimshaw NS (1976) Effect of oral purines on serum and urinary acid of normal, hyperuricemic and gouty humans. *J Nutr* 106:428
2. Colling M, Wolfram G. Bestimmung purinhaltiger Verbindungen und Purinbasen in Lebensmitteln. *Z Lebensm Unters Forsch*
3. Colling M, Wolfram G (1987) Änderung der Purinverbindungen durch Garen von Lebensmitteln. *Ernährungsumschau* 34:87
4. Gaebler S (1981) Untersuchungen über den Purinstoffwechsel des Dalmatinerhundes bei erhöhter Aufnahme von Nucleinsäuren. *Diss vet med, Ludwig-Maximilians-Universität, München*
5. Griebisch A, Zöllner N (1974) Effect of ribomononucleotides given orally on uric acid production in man. *Adv Exp Med Biol* 41B:443
6. Haenel H (1979) Energie- und Nährstoffgehalte von Lebensmitteln. *Lebensmittel Tabellen*. VEB Verlag, Berlin
7. Herbel W (1985) Beitrag zur Bestimmung der in Nucleinsäuren und Nucleotiden gebundenen Purin- und Pyrimidinbasen proteinreicher Lebensmittel. *Diss, Universität Hamburg*
8. Lang K, Schäffner E (1964) Die thermische Behandlung von Ribonucleinsäuren und deren ernährungsphysiologische Bedeutung. *Ernährungswiss* 4:235-245
9. Sachs L (1980) *Angewandte Statistik. Statistische Methoden und ihre Anwendungen*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York
10. Spann WK, Gröbner W, Zöllner N (1980) Effect of hypoxanthine in meat on serum uric acid and urinary uric acid excretion. *Adv Exp Med Biol* 122A:215
11. Voijr F, Petuely F (1982) Enzymatische Bestimmung des Gesamtpurinkörpergehaltes in Lebensmitteln mittels eines Zentrifugalanalysators. *Lebensmittelchemie u gerichtl Chemie* 36:73

12. Wolfram G, Reinhardt M, Tick E (1982) Ernährung bei Gicht und Hyperurikämie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
13. Zöllner N, Griebisch A (1974) Diet and Gout. *Adv Exp Med Biol* 41B:435
14. Zöllner N, Griebisch A, Gröbner W (1972) Einfluß verschiedener Purine auf den Harnsäurestoffwechsel. *Ernährungsumschau* 79:79

Eingegangen 27. April 1987

Für die Verfasser:

Prof. Dr. G. Wolfram, Institut für Ernährungswissenschaft der Techn. Universität München, 8050 Freising-Weihenstephan