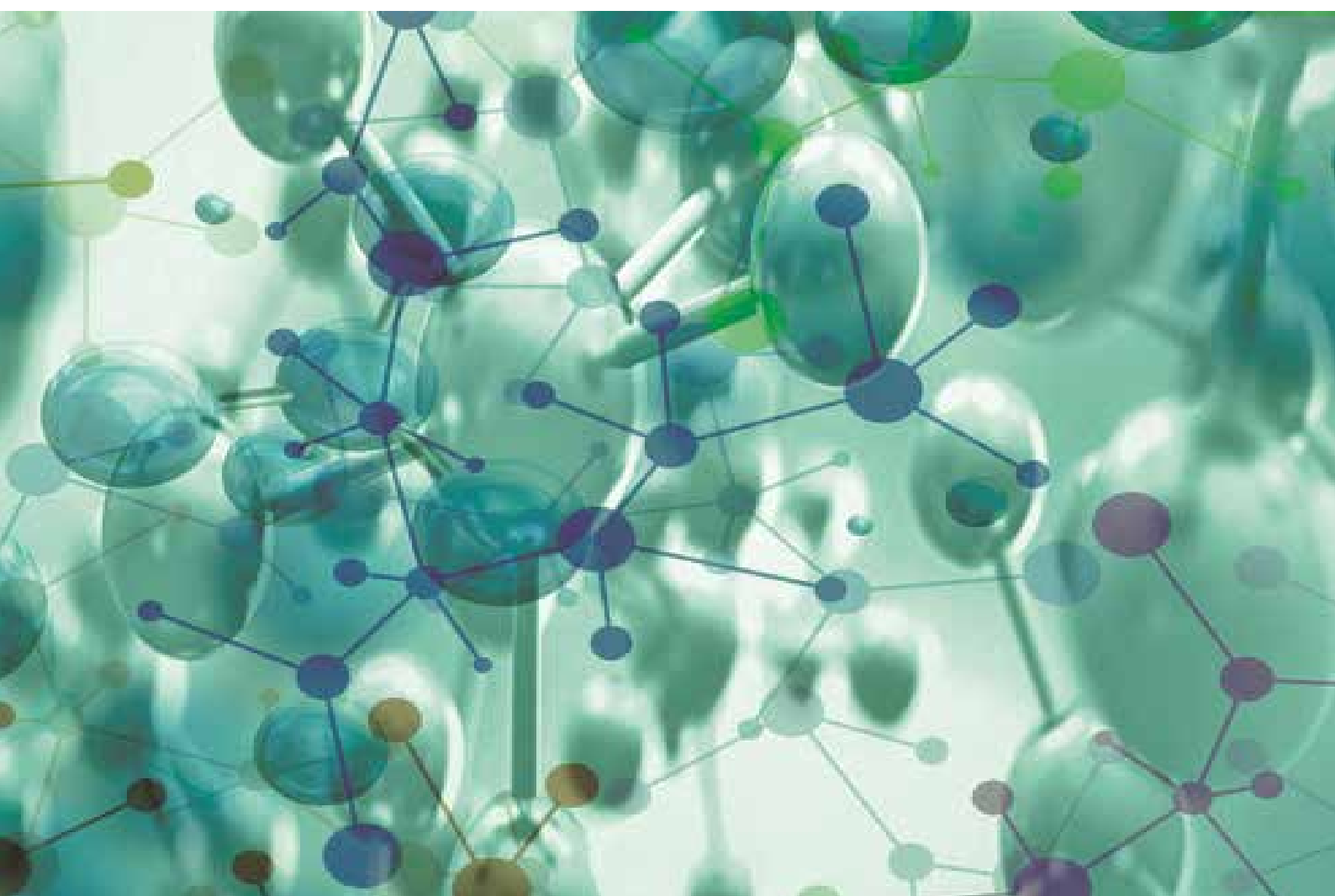


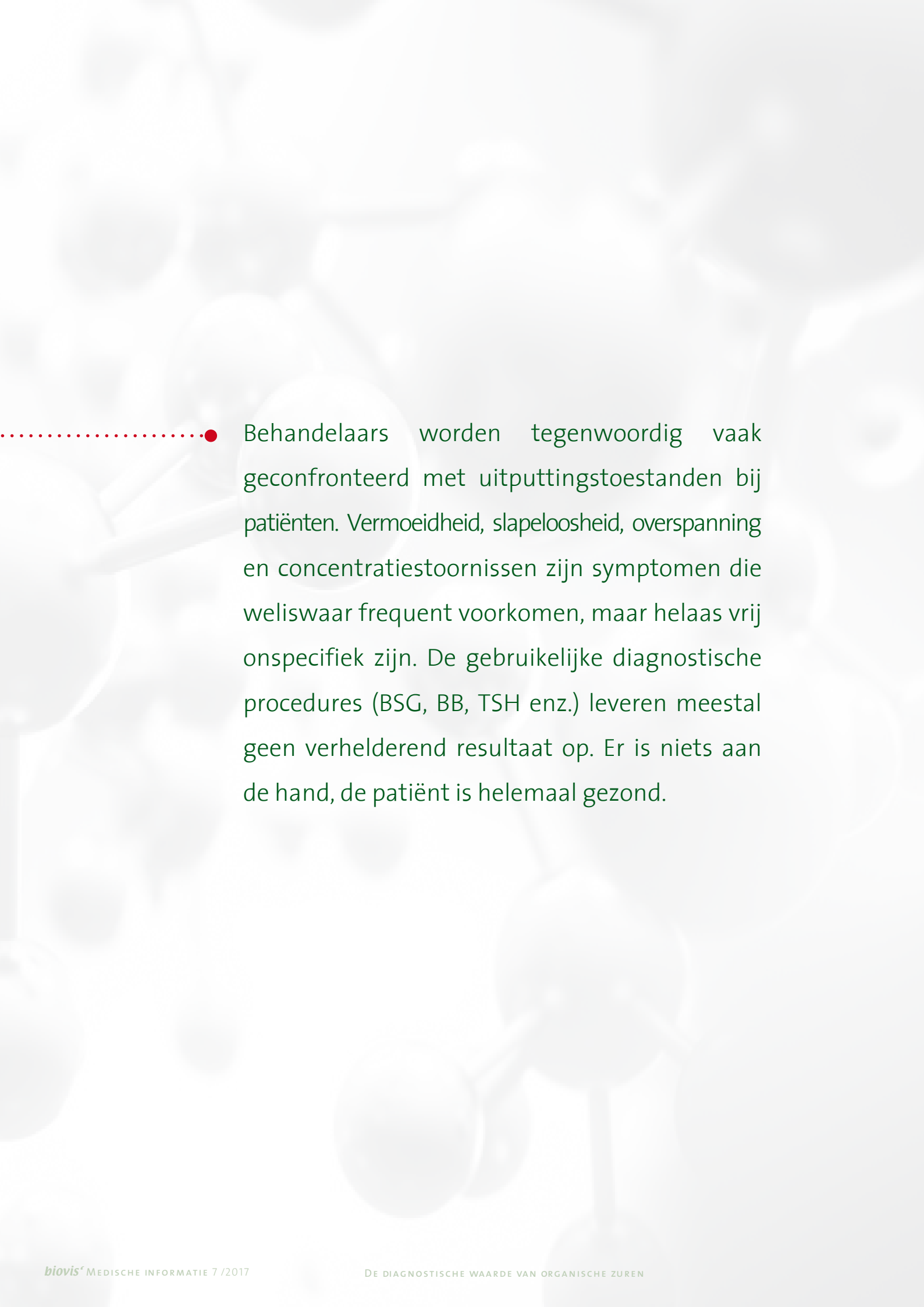
De diagnostische waarde van organische zuren



Een screeningtool voor de energiestofwisseling

De diagnostische waarde van organische zuren





● Behandelaars worden tegenwoordig vaak geconfronteerd met uitputtingstoestanden bij patiënten. Vermoeidheid, slapeloosheid, overspanning en concentratiestoornissen zijn symptomen die weliswaar frequent voorkomen, maar helaas vrij onspecifiek zijn. De gebruikelijke diagnostische procedures (BSG, BB, TSH enz.) leveren meestal geen verhelderend resultaat op. Er is niets aan de hand, de patiënt is helemaal gezond.

Soms is er sprake van een lage ijzerspiegel, maar verhoging daarvan levert geen aanzienlijke verbetering op. Het vervolg is in de meeste gevallen al net zo onbevredigend: het verstrekken van goede adviezen. De patiënt wordt aangeraden meer vers fruit en sla te eten, op voldoende lichaamsbeweging te letten door te gaan sporten, liefst in de buitenlucht, en misschien zelfs psychotherapeutische interventie te overwegen, zodat hij of zij beter opgewassen is tegen de eisen die binnen het gezinsleven of op de werkvloer aan hem of haar worden gesteld. Deze maatregelen leiden in het ideale geval tot enige verbetering, maar een bepaald gevoel van uitputting blijft aanwezig. In het meest ongunstige geval kunnen deze goedbedoelde therapeutische adviezen het gebrek aan energie bij de betrokkene echter nog verergeren, omdat de patiënt misschien wel te veel heeft gesport en het lactaat dat daarbij wordt gevormd leidt tot een nog ernstiger energietekort. Misschien kan de persoon in kwestie niet goed tegen fruit, omdat er sprake is van een fructosemalabsorptie, en met psychotherapie wordt geen enkel resultaat geboekt, wat uitermate frustrerend is. In de meeste gevallen zijn tussen het initiële consult en dit tijdstip alweer enkele maanden verstreken. De jaargetijden wisselen, maar de patiënt klaagt nog steeds. En dat hij nog steeds klaagt, is eigenlijk alleen maar goed. Veel patiënten met uitputtingsverschijnselen keren zich af van hun behandelaar, omdat ze na weken zonder resultaat het gevoel hebben dat ze niet serieus worden genomen. Ze kloppen elders aan en dan begint het hele “spel” opnieuw. Of erger nog: deze patiënten zoeken helemaal geen medische hulp meer en komen pas later - wellicht te laat - weer in beeld met een complete burn-out of klinische symptomen die met geen mogelijkheid te negeren zijn.

Bij deze groep patiënten kan een onderzoek van de organische zuren in urine nieuwe aanknopingspunten opleveren voor de therapeut en de patiënt. Een enkel monster (ochtendurine) kan gefundeerde informatie verschaffen over de stofwisselingsprocessen bij de patiënt en levert tal van aanwijzingen op voor het samenstellen van een zinvol therapieconcept. Maar niet alleen deze groep patiënten heeft baat bij dit onderzoek. Ook bij chronische aandoeningen, darmklachten, onvoldoende stressresistentie, een eenzijdig voedingspatroon en meer is het zinvol om goed te kijken naar de stofwisseling en patiënten op basis daarvan een therapie aan te reiken die bijdraagt aan het verbeteren van de levenskwaliteit.

Omdat de monsters heel gemakkelijk af te nemen zijn, is een analyse van organische zuren vooral ook voor kinderen een geschikte onderzoeksmethode.

De volgende conclusies kunnen op basis van een analyse van de organische zuren van de citroenzuurcyclus worden getrokken:

Organisch zuur	Uitslag	Mogelijk tekort aan...	Aanwijzing voor...
Cis-aconitaat	verhoogd	Magnesium, mangaan	Tekort aan voedingsstoffen
Citroenzuur (= citraat)	verhoogd	Vitamine B12	Nitrosatieve stress
Citroenzuur (= citraat)	verlaagd	Magnesium, vitamine B12	Nitrosatieve stress, tekort aan voedingsstoffen
Isocitroenzuur (= isocitraat)	verhoogd	Magnesium, mangaan	Tekort aan voedingsstoffen
Bernsteinsäure (=Succinate)	verhoogd	Vitamine B2, B3, B12, biotine	Tekort aan voedingsstoffen
Bernsteinsäure (=Succinate)	verlaagd	Vitamine B3	Tekort aan voedingsstoffen
α -ketoglutaaraat (=2-oxoglutaarzuur)	verhoogd	α -liponzuur, vitamine B1, B2, B3, B5, B6, magnesium	Tekort aan voedingsstoffen
Fumaarzuur (= fumaraat)	verhoogd		Katabolische stofwisselingssituatie
Fumaarzuur (= fumaraat)	verlaagd	Vitamine B12, carnitine	Tekort aan voedingsstoffen
Appelzuur (= malaat)	verhoogd	Vitamine B3, co-enzym Q10	Tekort aan voedingsstoffen

De volgende conclusies kunnen op basis van een analyse van de organische zuren pyruvaat en lactaat worden getrokken:

Organisch zuur	Uitslag	Mogelijk tekort aan...	Aanwijzing voor...
Pyruvaat	verhoogd	α -liponzuur, vitamine B1, B2, B3, B5	gestoorde mitochondriale functie, gebrekkige zuurstofvoorziening
Lactaat (= melkzuur)	verhoogd	α -liponzuur, biotine, vitamine B1, B2, B3, B5, co-enzym Q10, carnitine	anaerobe energiewinning, ketoacidose, zuur-base-disbalans
3-hydroxybutaanzuur (= β -hydroxybutyraat)	verlaagd	Vitamine B12, biotine, choline, chroom,	Insulineresistentie, diabetes, koolhydraatarm dieet, reductiedieet, vasten

De volgende conclusies kunnen op basis van een analyse van de organische zuren 3-hydroxy-3-methylglutaaraat worden getrokken:

Organisch zuur	Uitslag	Mogelijk tekort aan...	Aanwijzing voor...
3-OH-3 methylglutaaraat (HMG)	verhoogd	Co-enzym Q10	Tekort aan voedingsstoffen

De betekenis van zuren voor de stofwisseling

Zuren spelen bij de stofwisseling van de mens een belangrijke rol. Als tussen- en afbraakproducten kunnen zij voor diagnosedoeleinden worden gebruikt, want ze duiden bijvoorbeeld op tekorten aan cofactoren van de omzettende enzymen of een katabole stofwisselingssituatie, nitrosatieve stress of een darmdysbiose die behandeld moet worden. Een disfunctionele stofwisseling van koolhydraten, vetten en neurotransmitters kan worden aangetoond en vervolgens gericht worden behandeld.

De benutting van koolhydraten

Iedere geneeskundige denkt bij organische zuren meteen aan de citroenzuurcyclus. De analyse van de tussenproducten van deze centrale stofwisselingskringloop is natuurlijk een belangrijke signaalgever voor de benutting van koolhydraten en de omzetting ervan in de reductie-equivalenten NADH en FADH. Daarnaast is de citroenzuurcyclus een belangrijke leverancier van de uitgangproducten voor de aminozuursynthese en dus voor tal van andere stofwisselingstrajecten van betekenis. Het onderzoek van de organische zuren van de citroenzuurcyclus laat dan ook zien of de kringloop “rond” is dan wel op welke plaatsen belemmeringen optreden, welke enzymen eventueel niet goed werken en welke zuren zich ophopen, omdat ze door een katabole stofwisselingssituatie ook nog eens opgaan in de kringloop.

Aanvullende informatie over de afbraak van koolhydraten kan worden verkregen via de organische zuren pyruvaat (pyrodruivenzuur) en lactaat (melkzuur). Pyruvaat is het eindproduct van de glycolyse in cytosol, moet naar de mitochondriën worden getransporteerd en daar als acetyl-CoA in de citroenzuurcyclus opgaan. Bij een verhoogde waarde voor pyruvaat is de werking ervan niet optimaal. Het afbrekende enzym (pyruvaatdehydrogenase-multi-enzymcomplex, PDH) kan door ontbrekende cofactoren belemmerd worden. Dan wordt meer pyruvaat anaeroob afgebroken tot lactaat en stijgt de spiegel daarvan. Om die reden is ook de onderlinge verhouding tussen de twee zuren vanuit diagnostisch oogpunt van betekenis.

Al deze gegevens over de benutting van koolhydraten geven daarnaast ook een algemeen inzicht in de fysiologie van de mitochondriën en de mogelijkheden van de vorming van ATP bij de patiënt. Zodra stoornissen de kop opsteken, moet ervan uit worden gegaan dat de ATP-productie niet optimaal is. De gevolgen zijn de bovengenoemde uitputtingsverschijnselen. Door toediening van de ontbrekende cofactoren en opheldering van de mogelijke verbanden kan de enzymfunctie worden geoptimaliseerd, wat de situatie van de patiënt aanzienlijk kan verbeteren.

3-hydroxy-3-methylglutaraat (HMG) is een voorlopermolecuul binnen de synthese van cholesterol en co-enzym Q₁₀. Bij een verhoogde waarde in urine kan worden geconcludeerd dat de elektronentransporteur van de ademhalingsketen, het co-enzym Q₁₀, niet in voldoende mate beschikbaar is in de mitochondriën en suppletie nodig is (vooral bij gebruik van statines [2]).

β-hydroxybutyraat is een organisch zuur dat ook een ketongroep draagt. β-hydroxybutyraat is een ketonlichaam dat bij cellulaire benutting van vet dienst doet als energieleverancier. Het kan daarom worden gebruikt als indicator voor een gebrekkige voorziening van de cellen met koolhydraten, iets wat voorkomt bij uithongering en insulinetekort/ -resistentie en consumerende ziektes. Het kan echter ook een teken zijn voor een tekort aan vitaminen of mineralen, omdat het een tussenproduct is van de ketosynthese, het omzettende enzym fosfatidylcholine als cofactor nodig heeft resp. de insulinesynthese zonder chroom en vanadium niet kan plaatsvinden.

De volgende conclusies kunnen op basis van een analyse van de organische zuren adipaten, suberaten en ethylmalonaten worden getrokken:

Organisch zuur	Uitslag	Mogelijk tekort aan...	Aanwijzing voor...
Adipinezuur (= adipaten)	verhoogd	Carnitine, vitamine B2	Tekort aan voedingsstoffen
Kurkzuur (= suberaten)	verhoogd	Carnitine, vitamine B2	Tekort aan voedingsstoffen
2-ethylmalonzuur (= ethylmalonaten)	verhoogd	Carnitine, vitamine B2	Tekort aan voedingsstoffen

De volgende conclusies kunnen op basis van een analyse van de organische zuren methylmalonaat, xanthurenaat en α-keto-isovaleraat worden getrokken:

Organisch zuur	Uitslag	Mogelijk tekort aan...	Aanwijzing voor...
Methylmalonzuur (= methylmalonaat) [4]	verhoogd	Vitamine B12	Tekort aan voedingsstoffen, nitrosatieve stress
Xanthureenzuur (= xanthurenaat) [5]	verhoogd	Vitamine B6	Tekort aan voedingsstoffen, eiwitrijke voeding
α-keto-isovaleraat [6] (= 2-oxo-isobaldriaanzuur)	verhoogd	Vitamine B1, B2, B3, B5, B6, α-liponzuur, magnesium	Tekort aan voedingsstoffen

Benutting van vetzuren

Om vetzuren als energieleveranciers te kunnen benutten (β -oxidatie), moeten deze naar de mitochondriën worden getransporteerd. Daarvoor is carnitine nodig. Bij een tekort aan carnitine ontstaat een stuwings van vetzuren in het cytoplasma van de cel. De vetzuren worden daar weliswaar ook afgebroken, maar leveren in dat geval andere eindproducten op: hierbij ontstaan bijvoorbeeld dicarbonsuren adipinezuur, suberinezuur en ethylmalonzuur, die een indicatie zijn voor deze stoornis [3]. Ook een tekort aan riboflavine (vitamine B₂) vormt een belemmering voor de β -oxidatie. Riboflavine is noodzakelijk voor de afbraak van vetten in de mitochondriën. Bij een tekort ontstaat een ophoping van vetzuren in de mitochondriën die op haar beurt weer de nieuwe aanvoer belemmert en daardoor bijdraagt aan de vorming van de genoemde dicarbonsuren.

Vitaminegebrek

Een gebrek aan bepaalde vitamines leidt al gauw tot een accumulatie van organische zuren die via een urineanalyse aantoonbaar zijn. Cobalaminen (vitamine B₁₂) zijn bijvoorbeeld essentieel bij de tweeledige afbraak van propionzuur, dat bijvoorbeeld overblijft na de β -oxidatie van vetzuren. Bij een tekort aan B₁₂ ontstaat een accumulatie van het tussenproduct methylmalonzuur, waarvoor dan in de urine een verhoogde waarde wordt gevonden. Mocht een B₁₂-tekort worden vastgesteld, dient absoluut in aanmerking te worden genomen welke andere rollen cobalamine nog vervult in het kader van de stofwisseling, bijvoorbeeld de methylering van homocysteïne, de erythropoëse, de DNA-synthese en de rol van methylgroepdonor. Bij pyridoxine (vitamine B₆) is xanthureenzuur de indicator. De waarde voor dit zuur is verhoogd, omdat voor de afbraak van tryptofaan B₆ nodig is en zonder deze cofactor de omzetting van kynurenine wordt gestaakt, dat vervolgens wordt omgezet in xanthureen- en kynureninezuur. Ook voor een B₆-tekort geldt, dat de andere functies van B₆ in aanmerking moeten worden genomen, zoals de synthese van noradrenaline, dopamine en GABA, de vorming van myeline en fosfolipiden voor de myelinescheden, de heemsynthese, de kruisverbinding van collageen en meer. Een ander organisch zuur dat verband houdt met verschillende vitaminetekorten is α -keto-isovaleriaanzuur. Dit zuur ontstaat bij het afbreken van aminozuren met vertakte ketens (valine, leucine, isoleucine) en stapelt zich bij verschillende vitaminetekorten op.

Marker neurotransmitterafbraak

Bij het afbreken van de stresshormonen worden verschillende organische zuren gevormd: Vanillineamandelzuur bij het afbreken van adrenaline en noradrenaline, homovanillineamandelzuur door het afbreken van dopamine, 5-hydroxyindolacetaat is een serotonineafbraakproduct. Als voor deze organische zuren een naar boven toe afwijkende waarde in urine wordt gevonden, kan altijd worden uitgegaan van acute stressprocessen die de vorming van neurotransmitters bevorderen. Chronische stress kan daarentegen leiden tot uitputting van het systeem, wat af te lezen is aan een verlaagde waarde voor de indicatieve zuren (uitputting, bijnierinsufficiëntie, burn-out). Kynureninezuur (kynurenaten) is tekenend voor de afbraak in het kader van de tryptofaanstofwisseling bij vitamine-B6-gebrek en fungeert als NMDA- en acetylcholinereceptorantagonist. Sterk verhoogde waarden kunnen de cognitieve functies belemmeren. Aan fysiologische hoeveelheden van kynurenaat wordt echter een neuroprotectieve en antioxidatieve werking toegeschreven [7]. Een interventie met ondersteunende voedingsstoffen kan in ieder geval zeer goede resultaten opleveren. Er moet in de eerste plaats worden gestreefd naar een optimale voorziening met eiwitten, aangezien tyrosine en tryptofaan de uitgangsstoffen voor de synthese van neurotransmitters zijn en als zij ontbreken wordt ofwel de synthese geremd of bij stress een overmatige hoeveelheid verbruikt.

De volgende conclusies kunnen op basis van een analyse van de organische zuren methylmalonaat, xanthurenaat en α -keto-isovaleraat worden getrokken:

Organisch zuur	Uitslag	Mogelijk tekort aan...	Aanwijzing voor...
Vanillineamandelzuur (= vanillinaat, VMS)	verhoogd	Calcium, aminozuren	Stress, hypertonie, cafeïne-abusus
Vanillineamandelzuur (= vanillinaat, VMS)	verlaagd	Aminozuren (vooral tyrosine), magnesium, B-vitamine	Tekort aan stresshormonen, bijnierinsufficiëntie
Homovanillineamandelzuur (= homovanillinezuur)	verhoogd	Calcium, koper, ijzer, vitamine C, essentiële aminozuren	Stress, hypertonie, verhoogde dopamine-omzetting
Homovanillineamandelzuur (= homovanillinezuur)	verlaagd	Vitamine B3, B6, magnesium, tyrosine	Stress, hypertonie, verhoogde dopamine-omzetting
5-hydroxyindolazijnzuur (= 5-OH-indolacetaten)	verhoogd	essentiële aminozuren	overproductie van serotonine (antidepressiva)
5-hydroxyindolazijnzuur (= 5-OH-indolacetaten)	verlaagd	Vitamine B6, B3, foliumzuur, magnesium, aminozuren (vooral tryptofaan)	Serotoninetekort
Kynureninezuur (= kynurenaten)	verhoogd	Vitamine B6, magnesium	Te hoog eiwitaanbod, disbalans binnen het dopaminerge systeem, allergieën, ontstekingen

Marker darmdysbiose

Ook een darmdysbiose kan de oorzaak zijn van onspecifieke vermoeidheids- en uitputtingsklachten. Een darmdysbiose gaat vaak gepaard met voorzieningstekorten en om die reden is een aanwijzing voor een intestinale dysbiose een belangrijk aanknopingspunt voor de therapie. Omdat bacteriën een andere stofwisseling hebben dan de mens duiden bepaalde microbiële stofwisselingsproducten in de urine van de patiënt op een darmdysbiose. Zo wordt bijvoorbeeld D-arabinitol gevormd door candidastammen die weliswaar in geringe aantallen in de darm fysiologisch zijn, maar in grote aantallen als candidiasis een klinische betekenis krijgen. Vooral bij een systemische candidabesmetting wordt een verhoogde waarde voor D-arabinitol in urine aangetroffen. Hydroxybenzoëzuur is een afbraakproduct van tyrosine en fenylalanine door coliforme bacteriën en citramalaat wordt door anaerobe bacteriën gevormd. Indien voor een of meer van deze microbiële afbraakproducten een verhoogde waarde wordt gevonden in urine, is een dysbiosetherapie met een aangepast voedingspatroon, geschikte pro- en prebiotica en toediening van antimycotica zinvol.

De volgende conclusies kunnen op basis van een analyse van microbiële producten worden getrokken:

Organisch zuur	Uitslag	Aanwijzing voor...
D-arabinitol [8,9]	verhoogd	systemische candida-infectie
OH-benzoëzuur [10]	verhoogd	te sterke microbiële groei
Citramalaat [11]	verhoogd	Besmetting met anaerobe bacteriën, vooral na een behandeling met antibiotica.

Via een onderzoek van de organische zuren in urine kunnen ook de essentiële onderdelen van de stofwisseling van de patiënt in kaart worden gebracht. De resultaten leiden al gauw naar nieuwe therapeutische opties die gericht daar ingrijpen waar een stoornis aanwezig is en vaak ook meteen de oorzaken ervan kunnen verhelpen dan wel aanknopingspunten leveren voor aanvullende diagnostische stappen. Op die manier kan een echte biochemische genezing worden geïnitieerd, een verslechtering worden voorkomen en kunnen medicamenteuze of andere behandelingen worden omzeild.

BRONVERMELDING:

[1] Kuklinski, B.: Mitochondrien – Symptome, Diagnose und Therapie; Aurum Verlag 2015

[2] Marcoff, L, Thompson, P. D.: The Role of Coenzyme Q10 in Statin-Associated Myopathy, Journal of the American College of Cardiology Vol. 49, No. 23, 2007 doi:10.1016/j. jacc.2007.02.049

[3] Albert Lehninger, Michael Cox und David L. Nelson: Lehninger Principles of Biochemistry. W H Freeman & Co; 5. Auflage 2008; S. 664

[4] Stabler SP, et al., Assay of methylmalonic acid in the serum of patients with cobalamin deficiency using capillary gas chromatography-mass spectrometry. J Clin Invest 1986; 77:1606–12

[5] Greenberg, L. D., Bohr, D. F., McGrath, H., Rinehard, J. F.: Xanthurenic acid excretion in the human subject on a pyridoxine-deficient diet. Arch. Biochem., 21: 237–239, 1949

[6] Sweetman L, Williams JC, Branched chain organic acidurias. in Abnormalities in amino acid metabolism in clinical medicine, W Nyhan 1984. Appleton-century-crofts, Norwalk: 1387–1422

[7] Gulaj E., Pawlak K., Bien B., Pawlak D.: Kynurenine and its metabolites in Alzheimer's disease patients. Adv Med Sci. 2010;55(2):204-11. doi: 10.2478/v10039-010-0023-6

[8] Christensson B., Sigmundsdottir G., Larsson L.: D-arabinitol – a marker for invasive candidiasis. Med Mycol. 1999 Dec;37(6):391–6

[9] Richard S. Lord, PhD, and J. Alexander Bralley, PhD: Clinical Applications of Urinary Organic Acids. Part 2. Dysbiosis Markers Alternative Medicine Review Volume 13, Number 4 2008

[10] Gonthier MP, Verny MA, Besson C, et al.: Chlorogenic acid bioavailability largely depends on its metabolism by the gut microflora in rats. J Nutr 2003;133:1853–1859

[11] Shaw W, Kassen E, Chaves E.: Increased urinary excretion of analogs of Krebs cycle metabolites and arabinose in two brothers with autistic features. Clin Chem 1995;41:1094–1104

biovis'

Diagnostik MVZ GmbH

Justus-Staudt-Straße 2
65555 Limburg
Tel.: +49/64 31/2 12 48-0
Fax: +49/64 31/2 12 48-66
info@biovis.de
www.biovis.de