



Vitenskapskomiteen for mattrygghet
Norwegian Scientific Committee for Food Safety

Risikogruppering av aminosyrer

Uttalelse fra Faggruppe for ernæring, dietetiske produkter, ny mat og allergi i Vitenskapskomiteen for mattrygghet

Dato: 28.11.11
Dok. nr.: 09-703-endelig
ISBN: 978-82-8259-031-0



Bidragsytere

Bjørn Steen Skålhegg har vært referanseperson for arbeidet med denne vurderingen, og bidratt til tekst i kapitler om ernæringsmessig behov for aminosyrer og om kunnskapshull i forskningen på aminosyrer. VKM takker for hans verdifulle bidrag til arbeidet.

Den som utfører arbeid for VKM, enten som oppnevnte medlemmer eller på *ad hoc*-basis, gjør dette i kraft av sin egen vitenskapelige kompetanse og ikke som representanter for den institusjon han/hun arbeider ved. Forvaltningslovens habilitetsregler gjelder for alt arbeid i VKM-regi.

Vurdert av

Faggruppe for ernæring, dietetiske produkter, ny mat og allergi:

Margaretha Haugen (leder), Wenche Frølich, Livar Frøyland, Ragnhild Halvorsen, Per Ole Iversen, Jan Ludvig Lyche, Azam Mansoor, Helle Margrete Meltzer, Judith Narvhus.

Koordinator fra sekretariatet:

Bente Mangschou

Sammendrag

På oppdrag fra Mattilsynet har Faggruppen for ernæring, dietetiske produkter, ny mat og allergi i VKM foretatt en gruppering av omlag 30 aminosyrer og aminosyreforbindelser i forhold til hvor stor potensiell risiko det er forbundet med høyt inntak av disse aminosyrene for eksempel fra kosttilskudd. Mattilsynet har varslet at de i etterkant av denne grupperingen vil vurdere å be VKM om ordinære risikovurderinger, og i første omgang for de aminosyrene som blir gruppert med høyest risiko. Det er ikke fastsatt øvre tolerable grenser for inntak av noen av aminosyrene fordi det ikke er tilstrekkelig vitenskapelig dokumentasjon til å fastsette slike grenser.

Faggruppen ble bedt om å gruppere aminosyrene i lav, moderat og høy risikogruppe. Grupperingen av aminosyrene er gjort etter følgende kriterier:

- Høy risiko: Direkte organeffekt eller effekt på sentralnervesystemet eller økt risiko for utvikling av sykdom.
- Moderat risiko: Endringer i biomarkører med kjente negative helseeffekter.
- Lav risiko: Endringer i biomarkører uten kjente negative helseeffekter eller ingen kjente bivirkninger.

Et bredt litteratursøk i MEDLINE ble foretatt og faggruppen finner at det for de fleste av aminosyrene og aminosyreforbindelsene er gjort få studier som er relevante for å belyse eventuelt potensielt negative helseeffekter. Som prinsipp har faggruppen lagt til grunn at aminosyrer som ikke er studert i humanstudier eller med svært liten dokumentasjon må vurderes å kunne representere moderat risiko på grunn av sitt bioaktive potensiale.

Faggruppen har foreslått følgende risikogruppering:

Høy risiko: Histidin, metionin, S-adenosylmethionin og tryptofan.

Moderat risiko: Arginin, asparagin/asparaginsyre, leucin, isoleucin, valin^{*}, cystein^{*}, cystin^{*}, fenyilalanin^{*}, glutamat, glysin^{*}, hydroksey-metyl-butyrat^{*}, karnitin, lysin, N-acetyl-L-cystein^{*}, ornitin^{*}, prolin^{*}, serin^{*}, spermidin^{*}, taurin, teanin^{*}, threonin^{*} og tyrosin^{*}.

Lav risiko: Beta-alanin, glutamin, glutation og karnosin.

Forskningen på potensielt negative helseeffekter ved bruk av aminosyretilskudd er generelt svært mangelfull.

VKM understreker at dette ikke er en fullverdig risikovurdering, blant annet fordi VKM ikke har beregnet hvor mye befolkningen får i seg av de ulike aminosyrene eller hvor store doser av aminosyrene som faktisk finnes i kosttilskuddene som selges.

* For disse aminosyrene gjelder at det ikke foreligger konklusjon til å konkludere på et vitenskapelig grunnlag. Det er derfor ikke mulig å foreta en risikovurdering av disse aminosyrene før det foreligger flere studier.

English summary

The Norwegian Scientific Committee for Food Safety (VKM) has on request from the Norwegian Food Safety Authority conducted a risk categorisation of about 30 amino acids and amino acid compounds based on potential health risks related to high intakes of the amino acids.

The task has been conducted by the VKM Panel on Nutrition, Dietetic Products, Novel Food and Allergy.

The Norwegian Food Safety Authority asked VKM to categorise the amino acids into low, moderate or high risk groups. The three categories are identified by the following criteria:

- High risk: Direct effect on organs or effect on the central nervous system or increased risk of disease development.
- Moderate risk: Changes in biomarkers with known negative health effects.
- Low risk: Changes in biomarkers without known negative health effects or no known adverse effects.

A broad literature search was conducted in the MEDLINE database. VKM found few relevant studies focusing on potential negative health effects for most of the amino acids.

Amino acids have a high bioactive potential, and thus VKM concluded that amino acids that are not included in human studies or that are poorly studied may represent a moderate risk.

No tolerable upper intake levels are established for the individual amino acids. The Panel has suggested the following categories:

High risk: Histidine, methionine, S-adenosyl methionine and tryptophane.

Moderate risk: Arginine, asparagine/aspartic acid, leucine, isoleucine, valine^{*}, cysteine^{*}, cystine^{*}, phenylalanine^{*}, glutamate, glycine^{*}, hydroxy-methyl-butyrates^{*}, carnitine, lysine, N-acetyl-L-cysteine^{*}, ornithine^{*}, proline^{*}, serine^{*}, spermidine^{*}, taurine, theanine^{*}, threonine^{*} and tyrosine^{*}.

Low risk: Beta-alanine, glutamine, glutathione and carnosine.

The Norwegian Food Safety Authority has announced that they will request risk assessments of the amino acids that may represent a high risk according to this grouping.

The scientific literature on potential negative health effects from high intakes of amino acids in supplements is in general scarce.

* No conclusion can be drawn on a scientific basis due to lack of adequate scientific literature. Nor will it be possible to conduct a risk assessment until further studies are available.

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	3
English summary	4
Bakgrunn	6
Oppdrag fra mattilsynet	6
Ernæringsmessig behov for aminosyrer – kort oppsummering	6
Risikogruppering	7
1 Litteratursøk	7
1.1 Metode for litteratursøk	7
1.1.1 Søkerstrategi	7
1.1.2 Studiedesign.....	8
1.1.3 Seleksjon av studier	8
2 Resultater fra artiklene	8
3 Kriterier for høy, moderat og lav risiko	8
4 Risikogruppering av aminosyrene	9
5 Begrensninger i risikogrupperingen	10
6 Kunnskapshull	11
Vedlegg 1 Liste fra Mattilsynet over aminosyrer/forbindelser de ønsker gruppert i høy, moderat og lav risikogruppe	12
Vedlegg 2 Resultater fra relevante studier	13
Vedlegg 3 Kort oppsummering av de ulike aminosyrene	18
Referanser	31

Bakgrunn

Tilsetning av stoffer med ernæringsmessig og/eller fysiologisk effekt (for eksempel planter/planteekstrakter, koffein, fettsyrer, aminosyrer, antioksidanter, etc.) til kosttilskudd er vanlig, men er ikke spesifikt regulert i Norge eller EU.

Norge har som følge av restriktiv legemiddelforvaltningen som ble praktisert inntil 2009, tidligere hatt et relativt høyt beskyttelsesnivå for bruk av stoffer med fysiologisk eller farmakologisk effekt i kosttilskudd og andre næringsmidler. Stoffe og urter som er klassifisert som legemiddelstoffer/urter var tidligere ikke tillatt å bruke i næringsmidler. Derfor har det fram til 2009 ikke vært behov for å etablere et næringsmiddelregelverk for bruk av disse stoffene og plantene i Norge. Med endringen i legemiddelforvaltningen har det forsvunnet en barriere mot omsetning av produkter som er tilsatt stoffer med ernæringsmessig og/eller fysiologisk effekt, og som potensielt kan være helseskadelige. Mattilsynet vurderer på denne bakgrunnen å etablere regler for bruk av denne typen stoffer i kosttilskudd og andre næringsmidler.

Tilsetning av aminosyrer til næringsmidler er regulert nasjonalt i flere av EU-landene. I Norge var alle renframstilte aminosyrer klassifisert som legemiddelstoffer inntil høsten 2008. Aminosyrer brukes i dag hovedsakelig i kosttilskudd¹ og i leskedrikker/energisdrikker.

Oppdrag fra Mattilsynet

VKM har mottatt følgende bestilling fra Mattilsynet:

Mattilsynet ønsker en gruppering av aminosyrene i forhold til hvor stor potensiell risiko det er forbundet med et høyt inntak av aminosyrene. Ønsket er at aminosyrene som er oppgitt i vedlegg 1 grupperes i gruppene høy – moderat – lav risiko. Aminosyrene som er listet i vedlegg 1 er oppgitt brukt i Norge eller er regulert i enkelte EU-land.

Mattilsynet vil etter dette vurdere å be VKM om ordinære risikovurderinger, i første omgang for de aminosyrene det er forbundet høyest risiko med.

Bestillingen ble første gang presentert på møte i faggruppen for ernæring, dietetiske produkter, ny mat og allergi 30. mai 2011. Det ble der besluttet at faggruppen skulle besvare bestillingen, og at Bjørn Skålhegg skulle involveres i arbeidet som referanseperson.

Ernæringsmessig behov for aminosyrer – kort oppsummering

Proteiner er den viktigste kilden til nitrogen og essensielle aminosyrer i vårt kosthold. Alle proteiner i kroppen er bygd opp av ca 20 ulike aminosyrer. I tillegg til aminosyrer fra protein så inneholder også maten aminosyrer som ikke inngår i proteiner, som for eksempel aminosyren taurin. I forbindelse med et måltid vil inntatt proteinet brytes ned til frie aminosyrer i tarmen, tas opp gjennom en aktiv transport og fraktet til leveren for videre fordeling til de ulike vevene i kroppen. Behovet for essensielle aminosyrer varierer med alder og aktivitet og er beregnet for en voksen mann og kvinne til 0,8 g per kilogram kroppsvekt,

¹Opplysninger fra Bransjerådet for naturmidler

eller henholdsvis 50 og 60 g for en person som veier 65 eller 75 kg. Behovet for den enkelte aminosyren varierer. Dagsbehovet for en voksen person for leucin, fenylalanin eller tyrosin er ca. 14 mg/kg kroppsvekt, mens det er anslått at vi trenger 10 mg valin, 7 mg treonin og 3,5 mg tryptofan. Dessuten kan personer som utsettes for stress og sykdom eller hardt fysisk arbeid få ekstra behov for enkelte aminosyrer. Aminosyrer har en komplisert omsetning i kroppen, og det er svært mye en ikke kjenner til av aminosyrers omsetning og funksjon utover å danne grunnlaget for proteinsyntese. For eksempel har taurin ulike mer eller mindre godt definerte funksjoner, og lysin inngår i karnitinsyntesen som igjen er nødvendig for fettstoffsiftet.

Risikogruppering

Institute of Medicine (IOM) i USA har gjort et forsøk på å etablere øvre tolerable grenser for inntak (UL) for individuelle aminosyrer (IOM, 2005). IOM konkluderer i sin vurdering med at det ikke finnes konkluderende dokumentasjon for at et høyt inntak av protein fra kosten representerer en helserisiko, og har derfor fokusert på inntak av L-formen av aminosyrer som forekommer i protein- eller aminosyrepreparater (tilskudd). Selv ikke for de best studerte aminosyrene var det gode dose-respons data, verken fra human eller dyrestudier, og IOM har derfor ikke fastsatt UL for noen av de individuelle aminosyrene. IOM konkluderer videre med at dette imidlertid ikke betyr at potensielle negative helseeffekter ved høyt inntak av aminosyrer fra tilskudd ikke kan forekomme. Ettersom potensielle negative helseeffekter av høye inntak av aminosyrer fra tilskudd er lite studert, er det berettiget å utvise varsomhet ved bruk av slike tilskudd (IOM, 2005).

Faggruppen for ernæring, dietetiske produkter, ny mat og allergi har ikke tidligere foretatt noen former for risikorangering av stoffer innenfor samme kjemiske stoffgruppe (risikogruppering). Faggruppen har tolket oppdraget slik at denne grupperingen eller inndelingen i såkalt høy, moderat eller lav risikogruppe vil danne grunnlaget for en videre vurdering/behandling av disse aminosyrene/forbindelsene. Dersom termer fra risikovurderingsterminologien skal benyttes, kan dette oppdraget anses å være en kvalitativ risikokarakterisering. I praksis har faggruppen gjort et relativt bredt litteratursøk og valgt ut studier som omhandler negative helseeffekter fra oralt inntak. Faggruppen betegner dette som en screening.

1 Litteratursøk

1.1 Metode for litteratursøk

1.1.1 Søkerstrategi

Det er utført litteratursøk i MEDLINE med følgende søkerord:

High dose OR high dosage OR high intake OR adverse effect* OR adverse event* OR toxic* OR risk assessment (alle disse i fritekst) OR Drug Toxicity/or Acute Toxicity/or Toxicity Tests, Chronic/ or Toxicity Tests OR Dietary Supplements (bare inkludert subheadings Adverse Effects OR Toxicity) OR Risk Assessment (disse siste som emneord, altså Medical Subject Heading (MeSH)). Denne søkerstrengen er deretter kombinert med (AND) de ulike angjeldende aminosyrene og forbindelsene listet i vedlegg 1. Der det finnes, er det brukt MeSH emneord for aminosyrene/forbindelsene, og for de aminosyrene/forbindelsene med flest treff i søket, er det krysset av for Focus. Søkene er deretter begrenset til Human og

Animal, og dansk, engelsk norsk og svensk språk. Litteratursøket ga 6900 treff samlet for alle aminosyrene (dubletter kan forekomme).

1.1.2 Studiedesign

To hovedtyper studier ble vurdert som aktuelle for inklusjon i denne risikogrupperingen:

Humanstudier: Ingen begrensninger ut over at studiene skulle være utført på friske personer og relevante for å avdekke risiko samt inkludere oral eksponering for aminosyrene/forbindelsene.

Dyrestudier: Kun studier der dyremodeller er brukt hovedsakelig for å belyse fysiologiske, biokjemiske eller andre hypoteser/mekanismer i menneske og som har rapportert om negative helseeffekter.

Cellestudier er ikke inkludert i denne risikogrupperingen.

1.1.3 Seleksjon av studier

For de fleste aminosyrene var det betydelig antall treff i litteratursøket.

Aminosyrene/forbindelsene med flest antall treff ble delt opp i humanstudier og dyrestudier. Litteratursøkene ble fordelt mellom medlemmer i faggruppen som hver for seg gjennomgikk resultatene basert på titler og abstraktene. Koordinator i sekretariatet gikk igjennom litteratursøkene for fenylalanin, glutamat, glutamin, glutation, tryptofan og tyrosin. Artikler som ut fra tittel eller abstrakter er vurdert å omhandle negative helseeffekter ved oralt inntak av angjeldende aminosyrer ble gjennomgått i fulltekst. For de aminosyrene/forbindelsene der det foreligger tilstrekkelig dokumentasjon for potensielle negative helseeffekter i humanstudier, er dyrestudier ikke inkludert i vurderingen.

2 Resultater fra artiklene

Resultater fra de ulike studiene som er inkludert i denne risikogrupperingen er gitt i vedlegg 2, og kort oppsummering for hver enkelt aminosyre er gitt i vedlegg 3.

Følgende aminosyrer/forbindelser er ikke blitt vurdert spesifikt fordi det ikke er funnet relevante studier i litteratursøket eller fordi det ikke har vært mulig å skille den spesifikke forbindelsen fra selve aminosyren: Cystein, cystin, L-karnitin hydroklorid, L-arginin L-aspartat, citrullin, lysinacetat, L-lysin aspartat, L-lysin glutamat, N-acetyl L-metionin, ornitin- α -ketoglutarat.

For flere av studiene gjelder at flere aminosyrer er studert samtidig eller i blanding med andre bioaktive komponenter, og at det derfor er vanskelig å si noe om hvilke stoffer som medvirker til eventuelle positive eller negative helseeffekter. Svært få studier er designet for primært å avdekke eventuelle negative helseeffekter.

3 Kriterier for høy, moderat og lav risiko

Det finnes ikke fastsatte kriterier for hva som skal anses som høy, middel eller lav risiko forbundet med eksponering fra aminosyrer. Kriterier som er benyttet i denne grupperingen av aminosyrer er derfor utarbeidet av faggruppen for ernæring, dietetiske produkter, ny mat og allergi spesielt for dette arbeidet. Følgende kriterier er brukt for humanstudier:

Høy risiko: Direkte organeffekt eller effekt på sentralnervesystemet eller økt risiko for utvikling av sykdom.

Moderat risiko: Endringer i biomarkører med kjente negative helseeffekter.

Lav risiko: Endringer i biomarkører uten kjente negative helseeffekter eller ingen kjente bivirkninger.

Dyrestudier har blitt vurdert individuelt uten fastsatte kriterier, da flere av disse er eksperimentelle og med andre doseringer enn det som er relevant for mennesker.

4 Risikogruppering av aminosyrene

På bakgrunn av de foreslåtte kriteriene og resultater fra de inkluderte studiene i vedlegg 2 har faggruppen for ernæring, dietetiske produkter, ny mat og allergi foreslått gruppering av aminosyrene i høy, middels og lav risikogruppe som beskrevet i tabell 4.1. Som prinsipp har faggruppen lagt til grunn at aminosyrer som ikke er studert i humanstudier eller med svært liten dokumentasjon må vurderes å kunne representere moderat risiko på grunn av sitt bioaktive potensiale.

Tabell 4.1 Inndeling av aminosyrer i høy, middels og lav risiko.

	Høy risiko	Moderat risiko	Lav risiko	Ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å konkludere ²
Arginin		X		
Asparagin/asparginsyre		X		
BCAA (leucin, isoleucin og valin i blanding)		X		
Leucin		X		
Isoleucin		X		
Valin		X		X
Beta-alanin			X	
Cystein/cystin³		X		X
Fenylalanin		X		X
Glutamat		X		

²For de aminosyrene med kryss i denne kolonnen gjelder at det ikke foreligger dokumentasjon til å konkludere på et vitenskapelig grunnlag. Det er derfor ikke mulig å foreta en grundig risikovurdering for disse aminosyrene før det foreligger flere studier.

³Kun basert på tekst fra IOM, 2001. Ikke funnet relevante studier i litteratursøket i denne risikogrupperingen.

	Høy risiko	Moderat risiko	Lav risiko	Ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å konkludere ²
Glutamin			X	
Glutation			X	
Glysin		X		X
Histidin	X			
Hydroksey-metyl-butyrat		X		X
Karnitin		X		
Karnosin			X	
Lysin		X		
Metionin	X			
N-acetyl-L-cystein		X		X
Ornitin		X		X
Prolin		X		X
S-adenosylmethionin			X	
Serin		X		X
Spermidin		X		X
Taurin		X		
Teanin		X		X
Threonin		X		X
Tryptofan	X			
Tyrosin		X		X

5 Begrensninger i risikogrupperingen

Det er et omfattende oppdrag å vurdere grad av risiko for så mange aminosyrer, og faggruppen ser det som svært viktig å belyse begrensningene som ligger i denne risikogrupperingen.

- Det har ikke vært tid til å vurdere om selve søkerstrategien for litteratursøket burde vært annerledes – altså om det burde vært benyttet andre søkerord. Litteratursøket har med andre ord ikke blitt tilstrekkelig kvalitetssikret.

- Det har bare vært én person som har gått igjennom hvert av de ulike søkeresultatene.
- Som nevnt eksisterer det ikke kriterier for høy, middels og lav risiko fra aminosyrer. Det er usikkert om kriteriene som er valgt for høy, middels og lav risiko i denne risikogrupperingen er god nok for oppdraget. Dette har ikke vært evaluert.
- Den viktigste begrensningen ligger imidlertid i at det ut fra resultatene i litteratursøket er svært få relevante studier for flere av aminosyrene, og for en rekke av forbindelsene er det ikke funnet noen relevante studier.
- Det er ikke foretatt noen vurdering av aktuell eksponering i befolkningen eller hvilke grupper i befolkningen som kan være utsatt for høye doser.
- Det er brukt emneord (Medical Subject Headings=MeSH) i litteratursøket. Det innebærer at de seneste studiene ikke kommer med.
- Faggruppen ser det som svært viktig at denne risikogrupperingen leses som en screening, og at resultatene ikke kan brukes alene til å konkludere om risiko for negative helseeffekter ved inntak av de enkelte aminosyrene/forbindelsene.

6 Kunnskapshull

Frie aminosyrer har vært brukt terapeutisk i mange land i lang tid, og har vært kategorisert som legemidler i Norge frem til fra 2008. Etersom aminosyrer er bioaktive komponenter, bør fritt salg av frie aminosyrer i tablett- eller pulverform eller som berikning i matvarer/drikker utløse krav til dokumentasjon på at det er trygt å bruke. For en rekke av de angjeldende aminosyrene/forbindelsene Mattilsynet ønsker risikogruppert er det ikke funnet relevante studier i det beskrevne litteratursøket.

Det mangler relevante dyre- og humanstudier som omhandler risiko ved bruk av enkeltstående renframstilte aminosyrer i kosttilskudd. For de fleste aminosyrene mangler det toksikologiske dyrestudier. Det er videre mangel på gode kontrollerte intervensjonsstudier som er designet for å avdekke negative helseeffekter i ulike aldersgrupper i befolkningen og relevante brukergrupper som for eksempel idrettsutøvere.

Vedlegg 1 Liste fra Mattilsynet over aminosyrer/forbindelser de ønsker gruppert i høy, moderat og lav risikogruppe

Beta-alanin
Fenylalanin
Fenylalanin-tyrosin⁴
Arginin
L-arginin-L-aspartat
Asparagin
Asparaginsyre
Citrulin
Cystein
N-acetyl-L-cystein
Cystin
Metionin
Metionin-cystein⁴
N-acetyl-L-metionin
Glutamin
Glutaminsyre
Glutation
Glycin
Histidin
Isoleucin
Karnitin
L-karnitinhydroklorid
L-karnitin-L-tartrat
Leucin
Lysin
Lysinacetat
L-lysin-L-aspartat
L-lysin-L-glutamat
Ornitin
Prolin
Serin
Teain
Threonin
Tryptofan
Tyrosin
Valin
Taurin
Karnosin
Hydrokso-metyl-butyrat
Ornitin-alfa-ketoglutarat
S-adenosylmethionin
Spermidin-polyamin

⁴Disse er ikke klassifiserte kjemiske forbindelser, og det er derfor ikke gjort egne litteratursøk for disse.

Vedlegg 2 Resultater fra relevante studier

Aminoacid/compound	Study, year	Human/Animal	N=subjects	Dose (daily)	Reported effects/ adverse effects
Arginine	Blazejewski <i>et al.</i> , 2009	Healty men		30 g/day	Reduced IGF-1 and IGFBP
	Shao and Hathcock, 2008 review	Human	Review		No adverse effects documented. Observed safe level (OSL) was set to 20 g/day but also higher doses may be safe
	De Aloysio <i>et al.</i> , 1982	Men, hypofertil	130	9 and 18 g/day	Weight increase, digestive problems, sleepiness
	Barbul <i>et al.</i> , 1990	Healthy men	36	20-30 g/day	Gastrointestinal disturbances
Asparagine	Stegink, 1976	Newborn mouse		High dose	Variety of neurotoxic effects
	Tada <i>et al.</i> , 2008	Rats	10 males/10 females	0.05%-5 %	Increased weight in kidney glands and hypertrophy in salivary glands. Increased incidence of urinary ketone and proteinuri in both sexes.
	Yokohira <i>et al.</i> , 2008	Rats	10 males/10 females	1.25-5%	Changes in organ weights. Clinical blood values changes
BCAA (leucine, isoleucine and valine in mixture)	Zhang <i>et al.</i> , 2011	Men	5	BCAA 1 and 5g (bolus)	5g dosage resulted in reduced methionin, increased insulin and free fatty acids
Leucine	Matsuzaki, 2005	Rats	6x6	0-2.7g-9.3g-19g-25g-34g	Alpha keto isocaproic acid, alanine transferase: possible indicator for kidney damage. It appears that, in this study, most of the dose-dependent increases in the physiological and toxicological variables with leucine excess can be explained in terms of the excess of the final metabolites of leucine catabolism, nitrogen, and acetyl Co-A
	Verhoeven <i>et al.</i> , 2009	Elderly men	15+15	2.5gx3/day	Significant reduction in valine concentration. Not-significant increase in plasma insulin
Isoleucine	Kawabe <i>et al.</i> , 1996	Rats	8x5	0-8%	Increased urine pH, variation in serum electrolytes. Increased urine volume and kidney weight. The authors concluded: Minimal toxicity at 5 and 8% and no toxicity below 2.5 (approx 1g/kg/dag)
	Kawabe <i>et al.</i> , 2006	Rats	(50X3)xgender	0, 1.1g and 2.2g/kg body weight/day	No change in biomarkers or increased weight compared to controllers. No carcinogenic effect in F344 rats
Valine	No relevant studies found				

Aminoacid/compound	Study, year	Human/Animal	N=subjects	Dose (daily)	Reported effects/ adverse effects
	Harris <i>et al.</i> , 2006	Human		400 mg/kg	Short lived parasthesia at peak blood concentration
Cysteine/cystine	No relevant studies found				
Phenylalanine	Pohle-Krauza <i>et al.</i> , 2008	Overweight/obese, RCT	32	10 and 5 g before a meal	None on energy intake, more nausea with 10 g.
Glutamate	(Walker & Lupien, 2000) review	Human	Review	10 g/day	Authors cocncluded in this safety evaluation that 10 g/day could be considered safe. However, sensitive subgroups may exist.
	Hermanussen <i>et al.</i> , 2006	Pregnant rats		2.5 and 5 mg/day of MSG	Reduced growth hormone (GF) and IGF-1 in offspring. Reduced birth weight in offspring p<0.01. Increased food and water consumption. Affects regulation of appetite in hypothalamus.
	Baad-Hansen <i>et al.</i> , 2010	Men, double-blinded, placebo-controlled crossover study	14	75 and 150 mg/kg MSG bolus	Significant increase in headaches and pericranial muscle tenderness. Increased systolic blood pressure at highest dosage.
	He <i>et al.</i> , 2011	Epidemiological longitudinal study	10 095 humans	Calculated intake in quartiles	Significant increased risk for overweight in the fourth quartile compared to lowest quartile.
Glutamine	Shao & Hathcock, 2008 review	Human	Review	14g /day	Observed safe level was defined as 14g glutamine per day.
Glycine	No relevant studies				
Histidine	Ikezaki <i>et al.</i> , 1996	Rats	50males/50 females	0.47-1.1 g/kg bw/dag	No increase in any tumours for both sexes. Male rats (0.96 g/kg bw/day) increase in red blood cell count, haemoglobin concentration and hematocrit.
	Zlotkin, 1989	Newborn infants	14	95-165 mg/kg bw/day	Increased urinary zinc excretion.
	Geliebter <i>et al.</i> , 1981	Humans		4, 24, 64 g/day	At the lower dose (4 g/day) adverse effects such as headaches, weakness, drowsiness and nausea were reported, while at higher dose (24 and 64 g/day) anorexia, sensations in the eyes and changes in visual acuity were reported in two females.
Hydroxy-methyl-butyrate	No relevant studies found				
Carnitine	Van Oudheusden <i>et al.</i> , 2002	Boys 6-10 years	10	0.1g/kg/bw	Fishy smell
	Villiani <i>et al.</i> , 2000	Overweight/obese women	36	4g/day	5 out of 18 (28%) in carnitine-goup ended treatment due to nausea.

Aminoacid/compound	Study, year	Human/Animal	N=subjects	Dose (daily)	Reported effects/ adverse effects
	Galloway, 2011	Lean and overweight/obese men	8+8	3g/dag	Increased glucose and insulin response in obese men, not in lean
Carnosine	No relevant studies found				
Lysine	Racusen <i>et al.</i> , 1985	Rats	8	500 mg/day	Increased creatinine and serum urea nitrogen. Pathological changes in kidney. When given in a dose of 600 mg/rat over 4 hours, produced persisting acute renal failure which at 48 hours was characterized morphologically by a picture similar to that in human "acute tubular necrosis"--little overt tubular necrosis, but a focal loss of individual tubular cells with regenerative changes and mitotic figures
	Edmonds and Baker, 1987	Pig		2.5 g/kg/day supplemental lysine	Reduced growth
	Abe <i>et al.</i> , 2001	Calves	30	0.5 g/kg/day	Diarrhoea. Increased fecal excretion of free lysine and ornithine
	Asanuma <i>et al.</i> , 2006	Dog		4.5 g/kg/day	Lysine is nephrotoxic in dogs. Nephrotoxicity of lysine may relate to direct tubular toxicity and to tubular obstruction.
	Luiking and Deutz, 2007 review	Rats	Review		Reduce NO production induced by arginine. Lysine inhibit intracellular arginine transport and glomerular reuptake of arginine
	(Lakhan & Vieira, 2010) review	Humans	137	3 g lysine + 3 g arginine	Lysine reduces absorption of arginine, and therefore arginine was given together with lysine
Methionine	Abe <i>et al.</i> , 2000	Calves	24	Trial I: 0 to 24 g/day, trial II- 0 to 32 g/day	Weight loss, reduced food intake during methionine administration>18g. Upper limit of the safe level of DL-methionine supplementation may be between 6-12g/day. Toxic level >12g/day. Methionine toxicity is due to an increase in the concentration of methane thiol and hydrogen sulfide.
	(Benevenga, 1974) review				The author suggests that methionine toxicity may be a result of an increase in the concentration of serum methyl mercaptan during methionine loading. Change in the concentration of several amino acids during

Aminoacid/compound	Study, year	Human/Animal	N=subjects	Dose (daily)	Reported effects/ adverse effects
					methionine administration. The author suggests that an increased intake of methionine will create an unbalance in transport of several amino acids at cellular level
	Hardwick <i>et al.</i> , 1970	Guinea pigs		3.3 mmol/kg or 6.6mmol/kg	Hypothermia, hypoglycemia, aminoacidemia, fatty liver or death. Hepatic ATP concentration decreased after 4 hours of methionine loading. Serum concentration of blood glucose, ATP, S-adenosyl homocysteine and SAM changed. Death of guinea pigs 42 hours after a dose of 10 mmol/kg.
	(Dever & Elfarra, 2010) review	Humans and animals			Methionine is toxic in animal models. The authors suggest that methionine may be toxic in humans because hypermethionemia has an impact on methionine metabolic pathways. Mixed disulfides, products in methionine metabolism may be associated with methionine toxicity
	Garlick, 2006 review	Humans		0.1mg/kg	Methionine dose does not seem to be related to any adverse events in healthy subjects. Concentration of plasma total homocysteine increases. In infants, methionine dose 200 to 500 mg/kg resulted in impaired growth and extremely high plasma methionine.
N-acetyl-L-cysteine	(Liu <i>et al.</i> , 2010)	Healthy subjects, cross over study	24	600 mg	1 subject had increased concentration of bile acid which was not considered to be related to NAC.
Ornithine	Meaume <i>et al.</i> , 2009	Humans	60+(85)	10 g/day	Mild gastrointestinal events. Diarrhoea, vomiting
Proline	Popa <i>et al.</i> , 1977	Sexually immature children	5 boys and 4 girls	500 mg/kg bw	Growth hormone (GH) release
S-adenosyl methionine	Kim <i>et al.</i> , 2009	Humans	67		Adverse events were recorded in 18 subjects; GI, cardiopulmonary, systemic and skin
	Goren <i>et al.</i> , 2004	Healthy subjects	15	400mg/day for 2 days, 800mg/day for 2 days and then 1600mg/day	Concentration of SAM in plasma was different after treatment. Risk of mania, mild symptoms of central nervous system and gastro intestinal symptoms. One subject was withdrawn from the study due to serious manic state.

Aminoacid/compound	Study, year	Human/Animal	N=subjects	Dose (daily)	Reported effects/ adverse effects
	(Soeken <i>et al.</i> , 2002) meta analysis	Humans	Meta analysis	400mg/day, 400 mg/day, 600 mg/day and 1200 mg/day	Two studies reported side effects
	Konig, 1987	Humans	97	600mg/day 2 weeks, and 400mg/day,	Non specific side effects were observed in 20 patients (Nausea, stomachache, heartburn)
Serine	Soto <i>et al.</i> , 2008	Rats		500 mg/kg	Increased pancreas fibrosis
Spermidine	(Jeevanadam <i>et al.</i> , 1997)	Rats	3X8 =24	54 or 108µmol/day	Decreased plasma amino acid and increased muscle concentration in the higher intake group.
Taurine	(SCF, 2003) (EFSA, 2009)				No adverse effects for up to 1000 mg of taurine per kilogram of body weight per day
	Shao and Hathcock., 2008 Review	Humans			3g/dayof taurine evaluate as safe according to the definition of observed safe level (OSL)
Theanine	Borzelleca <i>et al.</i> , 2006	Rats	20	1500, 3000 or 4000 mg/kg bw/day	The kidney-to-body weight percentages were significantly increased in males given 1500, 3000, or 4000 mg/kg/day. Renal tubular cell adenomas and renal tubular cell hyperplasia were seen in two high dose females (4000 mg/kg/day); renal tubular cell hyperplasia was seen in one mid-dose female (3000 mg/kg/day) after standard single sectioning.
Threonine	No relevant studies found				
Tryptophan	Guerin <i>et al.</i> , 1992	Case-report	4		Cutaneous scleroderma-like changes reported in four patients with history of tryptophan ingestion.
	Banner and Borochoviz, 1991	Case report, women	2	500 mgx3	Severe respiratory failure and diffuse pulmonary infiltrates in two patients with history of tryptophan ingestion. One patient exhibited several features of the eosinophilia-myalgia syndrome.
	Gordon <i>et al.</i> , 1991	13		0.2-4.0 g/day	High-dose tryptophan before the onset of clinical EMS symptoms. Authors suggest that previously diagnosed cases of eosinophilic fasciitis may represent variants of tryptophan-associated eosinophilia-myalgia syndrome.
Tyrosine	No relevant studies found				

Vedlegg 3 Kort oppsummering av de ulike aminosyrene

Dokumentasjonen for nesten samtlige aminosyrer er mangelfull. Det er få studier, særlig humanstudier, og de få studiene som er publisert har inkludert få forsøkspersoner eller har inadekvat design (blant annet ikke randomisert, mangler kontrollgruppe). Ofte er det ikke enkelt-aminosyrer som er studert, men flere aminosyrer i blanding eller sammen med andre bioaktive komponenter. I tillegg vanskeliggjøres tolkningene av at de ulike aminosyrene forekommer i ulike kjemiske forbindelser i de enkelte studiene. Nedenfor følger en kort oppsummering for de ulike aminosyrene og de negative helseeffektene som er funnet i litteratursøket i denne risikogrupperingen.

Arginin

Virkning/kostkilde

Arginin har vært hevdet å være en essensiell aminosyre for barn, men er en ikke-essensiell aminosyre som inngår i syntesen av andre aminosyrer. Arginin inngår i dannelsen av nitrogenoksid. L-arginin omdannes i kroppen til L-ornitin og videre til L-prolin som inngår i dannelsen av kollagen og elastin. Arginin er nødvendig for normal vekst, utvikling av muskelmasse og muskelstyrke, samt reduksjon av kroppsfett.

Gode kostkilder er rødt kjøtt, fjærkre, fisk og meieriprodukter, men også kornprodukter. Gjennomsnittlig inntak via kosten og tilskudd for alle aldersgrupper og kjønn er 4,2 g/dag. Menn 51-70 år har det høyeste inntaket på 10 g arginin daglig.

Negative helseeffekter

De Aloysio *et al.* har vist dose-relatert reversible effekter i humanstudier etter doser på 5 og 10 g arginin som argininaspartat som økt vekt, gastrointestinale forstyrrelser og søvnighet (De Aloysio *et al.*, 1982).

Barbul *et al.* har også vist gastrointestinale forstyrrelser i humanstudier ved daglig inntak av 20 og 30 g argininhydroklorid fra 7 til 14 dager (Barbul *et al.*, 1990).

Blazejewsky *et al.* har vist redusert IGF-1 og IGFBP hos unge menn ved doser på 30 g arginin daglig i 21 dager (Blazejewski *et al.*, 2009).

Oppsummering: Ingen humanstudier i litteratursøket har fokusert på eventuelle negative helseeffekter fra oralt tilskudd med arginin. Humanstudiene er korte og er gjort på få personer. På nåværende stadiet har observed safe level (OSL)⁵ blitt satt til 20 g/daglig (Shao & Hathcock, 2008).

Endring i biomarkører med ukjent negativ helseeffekt (IGF-1 og IGFBP), og rapportert vektendring og søvnighet samt gastrointestinale forstyrrelser i humanstudier i doser på 5-30 g/dag tilsier at arginin bør grupperes som aminosyre med moderat risiko.

⁵Observed Safe Level (OSL) blir i en artikkel til Shao og Hathcock (2008) foreslått brukt som begrep for stoffer hvor det ikke foreligger UL. Fastsettelse av en UL forutsetter at man har foretatt en risikovurdering hvor man har funnet en NOAEL eller LOAEL. Dette foreligger ikke for de fleste av våre næringsstoffer, inklusive aminosyrene. En OSL innebærer at man vurderer studier med kjent dosering av et stoff og setter grensen der hvor man ikke ser noen negative helseeffekter.

Asparagin

Virkning/kostkilde

Asparagin er en ikke-essensiell, og er en av de vanligste aminosyrene. Den omdannes raskt til dikarboksyliert aminosyren asparaginsyre.

Gjennomsnittlig inntak av asparaginsyre for hele befolkningen og begge kjønn er beregnet til 6,5 g daglig, og personer mellom 31 og 50 år har det høyeste daglige inntaket på 15,4 g.

Negative helseeffekter

Selv om det i dag ikke eksisterer noen UL for asparagin, har man ved inntak på opp til 8 g asparagin daglig, tilsvarende 120 mg pr kg kroppsvekt og dag, ikke sett noen negative effekter hos mennesker. Studier på mennesker hvor det er gitt høye doser av asparaginsyre eller aspartam har ikke gitt signifikante økninger i plasma av asparaginsyre (IOM, 2005).

Stegink har rapportert om ulike nevrotoksiske effekter med høye doser asparaginsyre hos nyfødt mus (Stegink, 1976).

Tada *et al.* fant toksisk effekt på nyrer og forekomst av hypertrofi i spyttkjertler hos rotter som hadde fått 2,5% eller høyere av L- asparagine (Tada *et al.*, 2008).

Yokohira *et al.* fant en reduksjon i kroppsvekt hos hannrotter som hadde fått 5% L- asparagine. Det ble videre funnet signifikant økning i relativ vekt av organer som hjerne, nyre og testis hvor hannrottene hadde fått 5% doser av L-asparagine. NOAEL ble beregnet til 2,5% av kosten (Yokohira *et al.*, 2008).

Oppsummering: Funn i dyrestudier i kombinasjon med lite dokumentasjon i humanstudier tilsier at asparagin bør grupperes som aminosyre med moderat risiko.

BCAA (branched-chain amino acids=forgrenede aminosyrer)

De essensielle forgrenede aminosyrene er leucin, isoleucin og valin. Tilskudd med BCAA i blanding blir brukt blant annet av idrettsutøvere gjerne i forholdet leucin:isoleucin:valin 2:1:1.

Tilførsel av BCAA (leucin, isoleucin og valin) før og etter fysisk aktivitet har i noen studier vist å redusere muskelskader ved stor fysisk belastning samt å øke restitusjon og muskeltilvekst (Shimomura *et al.*, 2004).

BCAA konkurrerer med tryptofan om opptak til hjernen. Tryptofan omsettes til serotonin som stimulerer følelsen av utmattelse. Ved økt konsentrasjon av BCAA hindres opptaket av tryptofan og dette gir øket motivasjonseffekt.

Negative helseeffekter

Fem unge friske menn fikk 5g BCAA i en løsning i blandingsforhold 1:2.3:1.2 av isoleucin, leucin og valin. Etter 3 timer målte man en tendens til redusert konsentrasjon av metionin, tyrosin, tryptofan og fenylalanin. Videre fant man økt insulinkonsentrasjon og en økning av frie fettsyrer, men ingen påvirkning på glukose eller ureakonsentrasjoner (Zhang *et al.*, 2011).

Oppsummering: Man anbefaler at de tre BCAA skal gis samtidig for ikke å forstyrre balansen, men BCAA (altså leucin, isoleucin og valin i blanding) må grupperes som moderat risiko på grunn av funn i nyere studie.

Nedenfor følger en kort oppsummering av de enkelte forgrenede aminosyrene.

Leucin

Virkning/kostkilder

Leucin er den mest alminnelig forekommende aminosyre i protein. Leucin er nødvendig for optimal vekst i barndommen. Den er dessuten viktig i oppbygningen av muskulaturen. Gode kilder er fullkorn, melk og melkeprodukter, egg, svinekjøtt, oksekjøtt, kylling, soyabønner og grønnsaker.

Negative helseeffekter

Høy dose av leucin gitt til rotter (34g/100g fôr) viste økning av urea og α -ketoisocaproatekonsentrasjoner. Dette tydet på for høyt nitrogeninntak totalt (Matsuzaki *et al.*, 2005).

Ved inntak av 2,5g x 3 per dag av leucin fant man en signifikant reduksjon i valinkonsentrasjon hos eldre menn (Verhoeven *et al.*, 2009).

Oppsummering: Ettersom det finnes svært lite dokumentasjon for leucin og aminosyrer generelt er bioaktive komponenter grupperes leucin som moderat risiko.

Isoleucin

Virkning/kostkilder

Isoleucin er en hydrofob essensiell α -aminosyre. I likhet med leucin, er isoleucin viktig for oppbygging av muskulatur. Gode kilder er egg, soya, kylling, kalkun, fisk og lamme kjøtt.

Negative helseeffekter

Rotter som fikk fôr hvor isoleucin utgjorde 8% av vekten, fikk en økning av pH i urin og en forandring i serum elektrolytter (Kawabe *et al.*, 1996). Det ble ikke observert forandringer hos rotter som fikk 5% av isoleucin i fôr. Kawabe *et al.* gjennomførte en studie på rotter med 0 g, 1.1 g og 2.2 g L-isoleucin/ kg kroppsvekt i 104 uker (Kawabe *et al.*, 2006). De fant ikke noen forandringer i hematologiske eller kliniske variabler, og konkluderte også med at L-isoleucin ikke var cancerogent.

Oppsummering: Ettersom det finnes svært lite dokumentasjon for isoleucin, og aminosyrer generelt er bioaktive komponenter, grupperes isoleucin som moderat risiko.

Valin

Virkning/kostkilder

Er en essensiell aminosyre som sammen med leucin og isoleucin utgjør 20% av aminosyrene som tas opp fra tarmen og fraktes til leveren via vena portae. Valin er viktig for muskelbevaring (lean body mass) og regulering av proteinsyntesen. Valin finnes i de fleste viktige proteinkilder som ost, fisk, kylling, peanøtter, sesamfrø og belgvekster.

Det er publisert flere humanstudier med høye doser valin uten rapporterte negative helseeffekter, men disse studiene er imidlertid ikke designet for å vurdere risiko.

Oppsummering: Ettersom det finnes svært lite dokumentasjon for valin, og aminosyrer generelt er bioaktive komponenter, grupperes valin som moderat risiko.

Beta-alanin

Virkning/kostkilder

Beta-alanin er en ikke-essensiell aminosyre som finnes naturlig i kroppen og fås gjennom kosten via kylling, oksekjøtt, svin og fisk. Beta-alanin inngår ikke i den vanlige proteinsyntesen, men inngår i syntesen av pantotensyre som er en bestanddel av koenzym A. Beta-alanin øker syntesen av karnosin som er en "super"antioksidant. Brukes i idretten for å bedre prestasjonene.

Negative helseeffekter

Beta-alanin gitt i gelatin kapsler i doser på > 10 mg/kg kroppsvekt/dag førte til parestesier hos forsøkspersonene. Doser på 10 mg/kg førte til svake parestesier, 20 mg/kg sterkere og 40 mg/kg til signifikante parestesier. Dette var et overgangsfenomen og parestesier opptrådte ikke hvis beta-alanin ble inntatt i doser tilsvarende 40 mg/kg kroppsvekt/dag sammen med histidin, altså som dipeptidet karnosin, i kyllingbuljong (Harris *et al.*, 2006).

Oppsummering: Beta-alanin er relativt godt studert og det er ikke rapportert om betydningsfulle negative helseeffekter. Beta-alanin kan følgelig grupperes som lav risiko.

Cystein og cystin

Cystein er en ikke-essensiell aminosyre som metaboliseres fra metionin og serin. Cystein er interkonvertibel med cystin, og vurderes samlet i denne risikogrupperingen.

Gjennomsnittlig inntak i befolkningen fra kost og tilskudd er anslått til 1 g/dag. Orale doser på 5 og 10 g L-cystein har forårsaket kvalme og svimmelhet i humanstudier (IOM, 2005).

Oppsummering: Ettersom det finnes svært lite dokumentasjon for cystein og cystin og aminosyrer generelt er bioaktive komponenter grupperes disse som moderat risiko.

Fenylalanin

Virkning/kostkilde

Fenylalanin er en essensiell aminosyre som deltar i en rekke biokjemiske reaksjoner og er en forløper for aminosyren tyrosin. Fenylalanin inngår som bestanddel i søtningsstoffet aspartam. Kjøtt, melkeprodukter og linser inneholder en del fenylalanin.

Negative helseeffekter

Det er ingen sikre holdepunkter for at fenylalanin har negative helseeffekter. I en randomisert kontrollert studie med 32 overvektige eller kvinner med fedme, ble det rapportert kvalme ved inntak av 10 g fenylalanin/dag (Pohle-Krauzza *et al.*, 2008).

Oppsummering: Ettersom det finnes svært lite dokumentasjon for fenylalanin og aminosyrer generelt er bioaktive komponenter grupperes fenylalanin som moderat risiko.

Glutamat

Virkning/kostkilder

Glutamat dannes ved deaminering av glutamin. Glutamat kan så metaboliseres videre til prolin, ornitin og arginin. Glutamat inngår i proteinsyntesen og er en bestanddel i glutation. Glutamat er en viktig neurotransmitter som spiller en nøkkelrolle for læring og minne. Glutamat i formen mononatriumglutamat (MSG) utgjør smaken umami og brukes mye som smaksforsterker i matlaging og har vært forbundet med ”kinarestaurant-syndrom”. Glutamat ble godkjent som tilsetningsstoff i 1988 i JECFA. Walker og Lupien foretok i 2010 en ny sikkerhetsvurdering av glutamat, og konkluderte med at 10 g/dag kan vurderes som trygt, men at det ikke kan utelukkes at det finnes spesielt sensitive personer (Walker & Lupien, 2000). Gode kilder er kjøtt, fjærkre, fisk, egg og meieriprodukter.

Negative helseeffekter

I 30 drektige rotter som fikk 5 g MSG per dag fikk avkommet signifikant lavere fødselsvekt $p < 0.01$ og lavere konsentrasjon av veksthormon (GF) og IGF-1. Avkommet fikk økt mat- og vanninntak på grunn av hypotalamuspåvirkning (Hermanussen *et al.*, 2006).

I en randomisert kontrollert studie på 14 friske menn som fikk 75 eller 150 mg glutamat per kg kroppsvekt erfarte en signifikant økning i hodepine, og perikraniell muskelsårhet, og økt systolisk blodtrykk ved den høyeste dosen (Baad-Hansen *et al.*, 2010).

Nyere litteratur har indikert at MSG kan bidra til overvekt (He *et al.*, 2011).

Oppsummering: Usikkerhet rundt glutamat som neurotransmitter og studier som har vist effekt på overvekt og fedme tilsier moderat risiko for glutamattilskudd.

Glutamin

Virkning/kostkilder

Glutamin er en ikke-essensiell aminosyre som inngår i proteinsyntesen, og som det er høyest konsentrasjon av i blod og hjernevæske. Glutamin er utgangspunktet for andre molekyler som fungerer som signalstoffer mellom nerveceller. Glutamin er viktig for energiomsetningen i kroppen og for kroppens nitrogenomsetning, og finnes nesten i alle matvarer. Glutamin kan brukes direkte som energikilde og brukes spesielt av enterocytene. Glutamintilskudd blir brukt blant enkelte idrettsutøvere og mosjonister for å bygge opp muskler, og blir anbefalt i doser på 2,5-10 g/dag. Shao and Hathcock vurderte at et trygt inntaksnivå (OSL) lå på 10g/dag.

Negative helseeffekter

Glutamin har vist å kunne øke tilvekst av kreftceller. Kreftcellene bryter selv ned kroppens eget protein for å kunne bygge opp seg selv. Imidlertid har ikke supplementering med glutamin i dyre- eller humanstudier vist økt tumorvekst, snarere tvert om (IOM, 2005).

Oppsummering: Glutamin er en relativt godt studert aminosyre uten rapporterte endringer i kjente biomarkører og organeffekter i humanstudier. Glutamin grupperes som lav risiko.

Glutation

Virkning/kostkilder

Tripeptidet glutation (GSH) blir syntetisert endogent fra aminosyrene glutamat, cystein og glysin og utgjør kroppens viktigste antioksidant. Det er ikke vist at glutation som inntas oralt kan tas opp intakt i tarmen (Allen & Bradley, 2011).

Det hevdes i markedsføring av glutationtilskudd at oralt glutation er effektivt som antioksidant i tarm, men dette er ikke dokumentert og har dessuten ikke betydning for denne risikogrupperingen.

Oppsummering: Glutation tas ikke opp, men blir brutt ned av peptidaser i tarmen, og kan grupperes som lav risiko.

Glysin

Virkning/kostkilder

Glysin er en ikke-essensiell aminosyre, den minste av alle, smaker søtt og brukes blant annet som søtstoff. Glysin virker som en inhibitorisk neurotransmitter i sentralnervesystemet ved å binde seg til glysinreseptorer i de postsynaptiske neuronmembranene i ryggmargen. Glysin kan redusere oksidative stress ved mange patologiske tilstander. En oversiktsartikkel fra 2003 beskriver glysin som antiinflammatorisk og immunmodulerende (Zhong *et al.*, 1996). Det reises viktige spørsmål om bruk av glysin ved infeksjoner på grunn av den antiinflammatoriske effekten.

Negative helseeffekter

En rapport fra 2001 beskriver dødsfall under prostataoperasjon der glysin ble brukt som tilsetning i væsketilførselen (Byard *et al.*, 2001). Ved tilførsel av glysin intravenøst i saltvann eller sterilt vann til 100 mus var overlevelsen 21 og 29% mens etter saltvann alene var overlevelsen 100% (Olsson & Hahn, 1999). Dosene brukt i denne studien var 50 ganger høyere enn i de fleste andre studier, og er ikke relevante for oral tilførsel fra glysintilskudd.

Oppsummering: Ettersom det finnes svært lite dokumentasjon for glysin og aminosyrer generelt er bioaktive komponenter grupperes glysin som moderat risiko.

Histidin

Virkning/kostkilde

Histidin er en essensiell aminosyre og er en viktig komponent i hemoglobin (8%).

Dipeptidet karnosin som finnes i skjelettmuskler tjener som lagringsorgan for histidin. På grunn av det store kroppslagret vi har for histidin, tar det lang tid før en voksen person tappes for histidin (mer enn 60 dager). Tidligere mente man at histidin bare var essensielt for barn, men langtidsstudier har vist at den også er essensiell for voksne.

De beste kildene til histidin er rødt kjøtt, fjærkre, fisk og meieriprodukter. Man finner også histidin i soya, men generelt er plantematvarer dårlige kilder enn animalske. Gjennomsnittlig inntak fra mat og tilskudd for alle aldersgrupper og kjønn er 2,2 g/dag.

Negative helseeffekter

Geliebter *et al.* fant at lave doser på 4 g/dag histidin ga bivirkninger som hodepine, svakhet, tretthet og oppkast. Ved høyere doser, 24 og 64 g/dag, ble det rapportert om tap av matlyst, smerter i øynene og endring i synets skarphet (Geliebter *et al.*, 1981).

Zlotkin viste en 70% økning i sinkutskillelse hos nyfødte som fikk 165 mg histidin/kg kroppsvekt/dag med parental ernæring (Zlotkin, 1989). Studien kan tyde på at høye doser histidin kan føre til en interaksjon mellom sink og histidin som igjen kan resultere i

Korttidsforsøk (7- 46 dager) med rotter har vist veksthemming, hepatomegali (forstørret lever) og hyperkolesterolemi ved L-histidininntak på 2-4 g/kg kroppsvekt/dag (IOM, 2005). I samme studien fant man også signifikant reduserte konsentrasjoner av kobber og sink i plasma, og redusert konsentrasjon av kobber i lever ved foring med 8% L-histidin (ca 4 g/kg kroppsvekt/dag) i 46 dager.

I langtidsstudier ble L-histidine monohydrochloride (HMHC) studert hos 50 hannrotter og 50 hunnrotter (Ikezaki *et al.* 1996). Hannrotter ble gitt 0,47 og 0,96 g HMHC /kg kroppsvekt/d og hunnrotter ble gitt 0,56 og 1,1 g HMHC /kg kroppsvekt /d i 104 uker. Ingen signifikant økning i tumører ved sammenligning av tilsvarende kontroller. Hos hannrotter som fikk 0,96 HMHC/kg kroppsvekt/d ble det påvist økning i antall røde blod celler, hemoglobin konsentrasjon og hematocrit (Ikezaki *et al.*, 1996).

Oppsummering: Ingen studier med histidintilskudd på 4-4,5 g/dag har vist negative helseeffekter, men ingen humanstudier har vært designet for å studere negative helseeffekter. Studie med høye doser har vist effekt på syn, hodepine og oppkast.

Histidin grupperes som høy risiko på grunn av direkte organeffekt i øye i en studie med høye doser.

Hydrokso-metyl-butyrat

Virkning/kostkilde

Hydrokso-metyl-butyrater et nedbrytningsprodukt av leucin (som forekommer i en rekke av kroppens proteiner). Melk og melkeprodukter inneholder en del leucin.

Helseeffekter

I følge en metaanalyse av 30 oversiktsartikler og 25 studier fant man ikke sikre holdepunkter for at hydrokso-metyl-butyrat skulle redusere kroppsvekt (Pittler & Ernst, 2004).

Oppsummering: Ettersom det finnes svært lite dokumentasjon for hydrokso-metyl-butyrat og aminosyrer generelt er bioaktive komponenter grupperes hydrokso-metyl-butyrat som moderat risiko.

Karnitin

Virkning/kostkilder

Karnitin er en ikke-essensiell aminosyre som er viktig for transport av de lange fettsyrene inn i mitokondrier. De lange fettsyrene trenger karnitin for å komme gjennom den indre mitokondriemembranen. Transport av fettsyrene er avgjørende for utnyttelse i β -oksidasjonen. Gode kilder er rødt kjøtt og melkeprodukter.

Negative helseeffekter

Fiskelukt fra kroppen (Van Oudheusden & Scholte, 2002).

Kvalme og diaré hos kvinner ved 4g/dag (Villani *et al.*, 2000).

Økt insulin og glukose respons ved inntak av 3g/dag hos overvektige/obese menn (Galloway *et al.*, 2011).

Få studier har studert negative helseeffekter. En review av Hathcock og Shao konkluderer med en observed safe limit (OSL) eller (upper level for supplements) ULS på 2g/dag (Hathcock & Shao, 2006).

Oppsummering: Økt insulin- og glukoserespons hos overvektige/fete menn som ellers var friske ved karnitintilskudd på 3 g/dag. Endring i biomarkør med kjent negativ helseeffekt i 2 studier i doser på 2-3 g/dag medfører at karnitin grupperes som moderat risiko.

Karnosin

Virkning/kostkilder

Karnosin er en dipeptid av beta-alanin og histidin. Karnosin gelaterer toverdige metallioner, og anses for å ha antioksidant-effekter (scavenger). Karnosin kan tas opp i tarmen men brytes raskt ned i plasma til beta-alanin og histidin ved hjelp av karnosinase. Karnosin syntetiseres i muskel, og den begrensende aminosyren er beta-alanin. For å øke konsentrasjon av karnosin i plasma gis det tilførsel med beta-alanin, ikke karnosin. Humanstudier er derfor utført med beta-alanin. Gode kilder til karnosin er kjøtt, fisk (laks og tunfisk). Vanlig inntak via kosten er 50-250 mg/dag.

Oppsummering: Det er ikke funnet relevante studier for karnosin i litteratursøket. Karnosin bør grupperes som moderat risiko på grunn av at dipeptidet brytes ned til beta-alanin og histidin i tarm. Histidin er gruppert som høy risiko på grunn av funn i humanstudie med høye doser. Beta-alanin er gruppert som lav risiko.

Lysin

Virkning/kostkilder

Lysin er en essensiell aminosyre som foruten å utgjøre en viktig byggestein i proteiner også er nødvendig for endogen produksjon av karnitin sammen med metionin. Viktige kilder er kjøtt, fisk og belgvekster, og et vanlig kosthold tilsvarer ca 5g lysin per dag.

Negative helseeffekter

Rotter som fikk 500 mg lysin per dag fikk økt konsentrasjon av kreatinin og urea og patologiske forandringer i nyrene (Racusen *et al.*, 1985).

Griser som fikk fôr supplementert med 2,5 g/kg/dag lysin vokste dårligere (Edmonds & Baker, 1987).

Kalver supplementert med 0,5 g lysin per kg kroppsvekt per dag fikk diaré (Abe *et al.*, 2001).

Lysin var nevrotoksisk hos hunder som fikk 4,5 g lysin per kg kroppsvekt per dag (Asanuma *et al.*, 2006).

Lysin hemmer intracellulær arginin transport og glomerulært reopptak av arginin hos rotter (Luiking & Deutz, 2007).

Flere humane supplementeringsstudier med doser fra 0,2 til 3 g/dag har ikke gitt noen negative helseeffekter, men studiene er små og av kort varighet. 3g/dag av lysin i kombinasjon med 3 g/dag med arginin gitt som behandling mot depresjon (anxiety) rapporterte ikke noen negative helseeffekter, men reduserte absorpsjon av arginin (Lakhan & Vieira, 2010).

Oppsummering: 3g/dag i kombinasjon med arginin virker trygt. Lysin grupperes som moderat risiko på grunn av hemming av argininopptak og patologiske endringer i nyrene hos rotter.

Metionin, S-adenosylmetionin og N-acetyl L-cystein

Virkning/kostkilder

I cellen omdannes metionin til cystein via homocystein. Cystein er en komponent av tripeptidet glutathionin. Nedbrytningen av glutathion gir peptidene glutamylcysteine og cysteinylglysin. Det finnes minst tre former aminotioler i plasma; redusert fri, oksidert fri og proteinbundet. Det er påvist at det finnes en sammenheng mellom konsentrasjoner av redusert fri, oksidert fri og proteinbundne tioler i plasma hos friske personer. Hos pasienter med arvelige sykdommer endrer den sammenhengen seg.

Inntak av S-adenosylmetionin (SAM) eller N-acetyl L-cystein (NAC) øker konsentrasjonen av total cystein. Inntak av metionin øker homocystein-konsentrasjonen og reduserer konsentrasjoner av cystein og cysteinylglysin i plasma. Konsentrasjonen av redusert form cystein øker ved metionin belastning (100mg/kg kroppsvekt). Det er også påvist at metioninbelastning reduserer konsentrasjonen av serum-folat. Dette på grunn av at økt metionininntak øker SAM, som reduserer aktiviteten av enzymet metyltetrahydrofolat-reduktase (MTHFR). MTHFR styrer konsentrasjonen av serum-folat. I undersøkelsene hvor studiedeltakere har inntatt store mengder SAM er målingene om serum-folat utelatt. Kunnskap mangler også i forhold til effekt på ulike former aminotioler i plasma. Undersøkelser tyder på at inntak av metionin, SAM eller NAC i små mengder kan ha gunstig helseeffekt, men store doser, spesielt metionin, kan ha negative helseeffekter (Dever & Elfarra, 2010).

Vi vet lite om hvorvidt tiolgrupper (-SH-grupper) på aminotioler kan reagere med cystein og lipoic syre som er en del av enzymer eller proteiner, både intracellulært og ekstracellulært. Det finnes data som tyder på at en økt konsentrasjon av en aminotiol kan påvirke en annen redusert eller oksidert, fri eller protein-bundet, aminotiol i plasma. Da er faren tilstede for at et økt inntak av metionin, SAM eller NAC kan endre aminotiolhomeostasen i blodet. Det er også lite kjent hvordan økt inntak av metionin, SAM eller NAC vil endre eller påvirke konsentrasjonene av B-vitamine B₆, B₁₂, B₂ og folat i plasma (Benevenga, 1974). Som kjent deltar B-vitamine B₆, B₁₂, B₂ og folat i metioninmetabolismen.

Negative helseeffekter

Metionin

I en studie med kalver har tilskudd med metionin ført til redusert matinntak og vektreduksjon (Abe *et al.*, 2000). I en annen studie med marsvin har ulike høye doser medført hypotermi, hypoglykemi, aminoacide mi, fettlever og død i den høyeste doseringen (Hardwick *et al.*, 1970).

I humanstudier har metionin blant annet gitt økte konsentrasjoner av plasma homocystein (Garlick, 2006).

Oppsummering: Endring i kjente biomarkører (blant annet økte konsentrasjoner av homocystein i plasma) som er assosiert med økt risiko for hjerte- karsykdom medfører at metionin grupperes som høy risiko.

SAM

Til tross for at absorpsjonen av SAM er dårlig, er det vist ulike negative helseeffekter i humanstudier med SAM som gastrointestinale plager (Goren *et al.*, 2004; Kim *et al.*, 2009; König, 1987), og effekt på sentralnervesystemet (mania) er vist i en studie (Goren *et al.*, 2004).

Oppsummering: SAM absorberes i liten grad, men en studie viser økt plasmakonsentrasjon etter tilskudd samt negative helseeffekter i mennesker. SAM grupperes som høy risiko på grunn av effekt på sentralnervesystemet i en studie.

NAC

Brukes som behandling av paracetamolforgiftning, KOLS, cystisk fibrose og andre alvorlige tilstander i relativt lave doser.

Oppsummering: Ettersom det finnes svært lite dokumentasjon for NAC som kosttilskudd grupperes NAC som moderat risiko.

Ornitin og citrullin

Arginin, ornitin og citrullin er beslektede aminosyrer. De to sistnevnte dannes fra arginin. Ornitin spiller en viktig rolle i urea-syklusen, og kan sees på som en katalysator ettersom den resirkuleres. Ornitin er følgelig ikke en essensiell aminosyre. Det er svært begrenset antall relevante studier på både ornitin og citrullin.

Meaume *et al.* studerte eldre over 60 år som fikk tilskudd av 10 g ornitin daglig i 6 uker og observerte milde gastrointestinale problemer (Meaume *et al.*, 2009).

Oppsummering: Ornitin er lite studert, men humanstudie har vist at doser på 5-10 g ornitin per dag kan gi gastrointestinale plager. Ornitin grupperes som moderat risiko.

Prolin

Virkning/kostkilder

Prolin er ikke noen essensiell aminosyre og dannes fra glutamin. Prolin inkorporeres i protein og finnes i høy konsentrasjon i kollagen. Inntak gjennom kosen beregnes til ca. 5 g/dag. God kilde er kjøtt.

Negative helseeffekter

En dose på 500 mg/kg kroppsvekt økte utskillelse av veksthormon hos barn (Popa *et al.*, 1977).

Oppsummering: Resultater fra ulike studier er usikre. Ettersom det finnes lite dokumentasjon for prolin og aminosyrer generelt er bioaktive komponenter grupperes prolin som moderat risiko.

Serin

Virkning/kostkilde

Dette er en ikke-essensiell aminosyre som deltar i en rekke biokjemiske reaksjoner. Blant annet er den viktig i fosforylering av en rekke proteiner, og er viktig for hjernens funksjon. Linser og bønner inneholder en del serin.

Negative helseeffekter

Soto et al. fant at tilskudd til rotter ga endringer i en rekke faktorer som påvirker fibrosedannelse i nyrer (Soto *et al.*, 2008).

Oppsummering: De foreliggende dyrestudier har ikke påvist overdødelighet eller spesielle toksisitet. Humane studier mangler for å kunne avgjøre eventuelle negative helseeffekter. Ettersom det finnes lite dokumentasjon for serin, og aminosyrer generelt er bioaktive komponenter, grupperes serin som moderat risiko.

Spermidin

Virkning/kostkilder

Spermidin (N-(3-aminopropyl)butan-1,4-diamin) er et polyamin som finnes i nesten alle eukaryote celler. Den intracellulære konsentrasjonen er nøye regulert. Biosyntesen av spermidin involverer en rekke reaksjoner hvor utgangspunktet er to aminosyrer, arginin og metionin og mellomproduktene er putresin og spermin. Spermidin og andre polyaminer binder seg til fosfatgruppen i nukleinsyrer. Denne interaksjonen består av elektrostatiske bindinger mellom positivt ladede ammoniumgrupper i polyaminene og de negativt ladede fosfatgrupper i nukleinsyrene. Spermidin og to andre polyaminer (putresin og spermin) er involvert i en rekke cellulære prosesser som for eksempel DNA-stabilisering, transkripsjon, translasjon, celledeling og celledifferensiering samt apoptose.

I følge en fersk svensk undersøkelse er kjøtt og visse grønnsaker en god kilde til spermidin i svensk kosthold. I tillegg fant man spermidin i mager melk og i modne oster.

Negative helseeffekter

Matinntak, vektøkning og nitrogenutskillelse ble signifikant redusert i en rottestudie med 108 µmol spermidin per dag (Jeevanadam *et al.*, 1997).

Oppsummering: Relevante humanstudier ble ikke identifisert i litteratursøket. Ettersom det finnes lite dokumentasjon for spermidin, og aminosyrer generelt er bioaktive komponenter, grupperes spermidin som moderat risiko.

Taurin

Virkning/kostkilder

Taurin er en ikke essensiell svovelholdig aminosyre som ikke inkorporeres i proteiner, men som har viktige funksjoner ved gallesyrekonjugering, nevrologisk utvikling, osmoseregulering og immunfunksjon. Taurin syntetiseres i leveren fra cystein, og kan passere blod-hjernebarrieren. Nyrene ser ut å regulere taurinkonsentrasjonen i blod. Kjøtt, fisk og morsmelk er gode taurinkilder.

Negative helseeffekter

Flere studier med 0,5-10 g taurin per dag har vært utført, og man har observert noen få negative helseeffekter, men studiene har ikke vært designet primært for å se på negative helseeffekter. Shao og Hathcock konkluderer i sin review med en NOAEL på 10g/dag og en OSL (observed safe limit) eller (upper level for supplements) ULS på 3g/dag (Shao & Hathcock, 2008).

Scientific Committee on Food og EFSA har vurdert taurin i henholdsvis 2003 og 2009 i forbindelse med vurdering av energidrikker. Begge vurderingene konkluderer med at et inntak tilsvarende 1,4 g taurin per dag "is not a safety concern" (EFSA, 2009; SCF, 2003). Høye doser er lite studert.

Oppsummering: Det er ikke rapportert om endringer i biomarkører eller organeffekter i de studiene som er gjennomgått. Taurin er en relativt godt studert aminosyre i lavere doser, men høye doser er lite studert. Taurin grupperes i kategorien moderat risiko.

Teainin

Virkning/kostkilder

Teainin er ikke en essensiell aminosyre, men finnes i teblader, spesielt i grønn te, og har lenge blitt solgt som kosttilskudd på grunn av påstått stressberoligende effekt. På lik linje med koffein, kan teainin krysse hjernebarrieren. Teainin metaboliseres til glutamat. Japanske te-drikkere har et beregnet inntak på 20 mg/dag.

Negative helseeffekter

Hos rotter er det påvist forstørrede nyrer og ikke-signifikante tilfeller av nyrekreft. Borzelleca *et al.* fant blant annet at nyre/kroppsvekt-ratio økte i rotter som fikk teainin i doser på 1500, 3000 eller 4000 mg/kg/dag (Borzelleca *et al.*, 2006).

Oppsummering: Teainin grupperes som moderat risiko på grunn av funn i studie på rotte og manglende relevante humanstudier.

Threonin

Virkning/kostkilde

Threonin er en ikke-essensiell aminosyre som deltar i en rekke biokjemiske reaksjoner. Blant annet er den viktig for sammenkobling av karbohydrater i glykoproteiner. Fisk, kjøtt og linser inneholder en del threonin.

Oppsummering: Humane studier mangler for å kunne avgjøre eventuelle negative helseeffekter. Ettersom det finnes lite dokumentasjon for threonin, og aminosyrer generelt er bioaktive komponenter, grupperes threonin som moderat risiko.

Tryptofan

Virkning/kostkilder

Tryptofan er en essensiell aminosyre som foruten å utgjøre en viktig byggestein i proteiner også er substrat til serotonin, tryptamin, melatonin og niacin. Gode kilder er kjøtt, fisk, egg, melkeprodukter, frø og sjokolade. Vanlig kosthold tilfører ca 2g tryptofan per dag.

Negative helseeffekter

Guerin *et al.* har rapportert om sklerodermi-lignende forandringer hos 4 pasienter som oppfylte kriterier for eosinophilia-myalgia syndrome (EMS) diagnose. Alle 4 hadde hatt et inntak av tryptofan (Guerin *et al.*, 1992). Banner og Borochoviz har rapportert om alvorlig respirasjonssvikt hos to pasienter etter tryptofaninntak, hvorav den ene pasienten utviklet EMS-symptomer (Banner & Borochoviz, 1991). Gordon *et al.* behandlet 13 EMS pasienter som alle hadde inntatt tryptofantilskudd før symptomene opptrådte (Gordon *et al.*, 1991).

Oppsummering: Case-reports indikerer at meget små doser (0,2-0,5 g/dag) kan medvirke til utvikling av EMS, men dataene er usikre. Tryptofan ble trukket tilbake for salg på 70-tallet i USA på grunn av EMS, men ble tillatt igjen rundt 2000. Tryptofan grupperes som høy risiko på grunn av uavklart risiko for EMS.

Tyrosin

Virkning/kostkilde

Tyrosin produseres ved omdannelse av fenyylalanin. Tyrosin er viktig for en rekke av kroppens transmittersubstanser som for eksempel adrenalin, noradrenalin, dopamin og serotonin. Tyrosin er også nødvendig for dannelsen av hudpigmentet melanin og thyroideahormonene.

Oppsummering: Humane studier mangler for å kunne avgjøre eventuelle negative helseeffekter. Ettersom det finnes lite dokumentasjon for tyrosin, og aminosyrer generelt er bioaktive komponenter, grupperes tyrosin som moderat risiko.

Referanser

- Abe M, Iriki T, Kaneshige K, Kuwashima K, Watanabe S, Sato H & Funaba M (2001) Adverse effects of excess lysine in calves. *J Anim Sci* **79**, 1337-1345.
- Abe M, Okada H, Matsumura D, Sato H, Funaba M & Iriki T (2000) Methionine imbalance and toxicity in calves. *J Anim Sci* **78**, 2722-2730.
- Allen J & Bradley RD (2011) Effects of oral glutathione supplementation on systemic oxidative stress biomarkers in human volunteers. *J Altern Complement Med* **17**, 827-833.
- Asanuma K, Adachi K, Sugimoto T & Chiba S (2006) Effects of lysine-induced acute renal failure in dogs. *J Toxicol Sci* **31**, 87-98.
- Baad-Hansen L, Cairns B, Ernberg M & Svensson P (2010) Effect of systemic monosodium glutamate (MSG) on headache and pericranial muscle sensitivity. *Cephalalgia* **30**, 68-76.
- Banner AS & Borochoviz D (1991) Acute respiratory failure caused by pulmonary vasculitis after L-tryptophan ingestion. *Am Rev Respir Dis* **143**, 661-664.
- Barbul A, Lazarou SA, Efron DT, Wasserkrug HL & Efron G (1990) Arginine enhances wound healing and lymphocyte immune responses in humans. *Surgery* **108**, 331-336.
- Benevenga NJ (1974) Toxicities of methionine and other amino acids. *J Agric Food Chem* **22**, 2-9.
- Blazejewski S, Georges A, Forest K, *et al.* (2009) The chronic oral administration of arginine aspartate decreases secretion of IGF-1 and IGFBP-3 in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* **23**, 339-344.
- Borzelleca JF, Peters D & Hall W (2006) A 13-week dietary toxicity and toxicokinetic study with l-theanine in rats. *Food Chem Toxicol* **44**, 1158-1166.
- Byard RW, Harrison R, Wells R & Gilbert JD (2001) Glycine toxicity and unexpected intra-operative death. *J Forensic Sci* **46**, 1244-1246.
- De Aloysio D, Mantuano R, Mauloni M & Nicoletti G (1982) The clinical use of arginine aspartate in male infertility. *Acta Eur Fertil* **13**, 133-167.
- Dever JT & Elfarra AA (2010) The biochemical and toxicological significance of hypermethionemia: new insights and clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* **6**, 1333-1346.
- Edmonds MS & Baker DH (1987) Failure of excess dietary lysine to antagonize arginine in young pigs. *J Nutr* **117**, 1396-1401.

- EFSA (2009) Scientific Opinion of the Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food on a request from the Commission on the use of taurine and D-glucurono- α -lactone as constituents of the so-called "energy" drinks. *The EFSA Journal* **935**, 1-31.
- Galloway SD, Craig TP & Cleland SJ (2011) Effects of oral L-carnitine supplementation on insulin sensitivity indices in response to glucose feeding in lean and overweight/obese males. *Amino Acids* **41**, 507-515.
- Garlick PJ (2006) Toxicity of methionine in humans. *J Nutr* **136**, 1722S-1725S.
- Geliebter AA, Hashim SA & Van Itallie TB (1981) Oral L-histidine fails to reduce taste and smell acuity but induces anorexia and urinary zinc excretion. *Am J Clin Nutr* **34**, 119-120.
- Gordon ML, Lebwohl MG, Phelps RG, Cohen SR & Fleischmajer R (1991) Eosinophilic fasciitis associated with tryptophan ingestion. A manifestation of eosinophilia-myalgia syndrome. *Arch Dermatol* **127**, 217-220.
- Goren JL, Stoll AL, Damico KE, Sarmiento IA & Cohen BM (2004) Bioavailability and lack of toxicity of S-adenosyl-L-methionine (SAME) in humans. *Pharmacotherapy* **24**, 1501-1507.
- Guerin SB, Schmidt JJ, Kulik JE & Golitz LE (1992) L-tryptophan syndrome: histologic features of scleroderma-like skin changes. *J Cutan Pathol* **19**, 207-211.
- Hardwick DF, Applegarth DA, Cockcroft DM, Ross PM & Cder RJ (1970) Pathogenesis of methionine-induced toxicity. *Metabolism* **19**, 381-391.
- Harris RC, Tallon MJ, Dunnett M, Boobis L, Coakley J, Kim HJ, Fallowfield JL, Hill CA, Sale C & Wise JA (2006) The absorption of orally supplied beta-alanine and its effect on muscle carnosine synthesis in human vastus lateralis. *Amino Acids* **30**, 279-289.
- Hathcock JN & Shao A (2006) Risk assessment for carnitine. *Regul Toxicol Pharmacol* **46**, 23-28.
- He K, Du S, Xun P, Sharma S, Wang H, Zhai F & Popkin B (2011) Consumption of monosodium glutamate in relation to incidence of overweight in Chinese adults: China Health and Nutrition Survey (CHNS). *Am J Clin Nutr* **93**, 1328-1336.
- Hermanussen M, Garcia AP, Sunder M, Voigt M, Salazar V & Tresguerres JA (2006) Obesity, voracity, and short stature: the impact of glutamate on the regulation of appetite. *Eur J Clin Nutr* **60**, 25-31.
- Ikezaki S, Nishikawa A, Furukawa F, Enami T, Mitsui M, Tanakamaru Z, Kim HC, Lee IS, Imazawa T & Takahashi M (1996) Long-term toxicity/carcinogenicity study of L-histidine monohydrochloride in F344 rats. *Food Chem Toxicol* **34**, 687-691.
- IOM (2005) *Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids*. Washington DC: National Academies Press.
- Jeevanadam M, Holaday NJ, Begay CK & Petersen SR (1997) Nutritional efficacy of a spermidine supplemented diet. *Nutrition* **13**, 788-794.

- Kawabe M, Sano M, Hagiwara A, Tamano S, Suzuki S & Shirai T (2006) Lack of carcinogenicity of L-isoleucine in F344/DuCrj rats. *Food Chem Toxicol* **44**, 278-285.
- Kawabe M, Takesada Y, Tamano S, Hagiwara A, Ito N & Shirai T (1996) Subchronic toxicity study of L-isoleucine in F344 rats. *J Toxicol Environ Health* **47**, 499-508.
- Kim J, Lee EY, Koh EM, Cha HS, Yoo B, Lee CK, Lee YJ, Ryu H, Lee KH & Song YW (2009) Comparative clinical trial of S-adenosylmethionine versus nabumetone for the treatment of knee osteoarthritis: an 8-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, Phase IV study in Korean patients. *Clin Ther* **31**, 2860-2872.
- Konig B (1987) A long-term (two years) clinical trial with S-adenosylmethionine for the treatment of osteoarthritis. *Am J Med* **83**, 89-94.
- Lakhan SE & Vieira KF (2010) Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review. *Nutr J* **9**, 42.
- Liu YM, Liu Y, Lu C, *et al.* (2010) Relative bioavailability of generic and branded acetylcysteine effervescent tablets: A single-dose, open-label, randomized-sequence, two-period crossover study in fasting healthy Chinese male volunteers. *Clin Ther* **32**, 2097-2105.
- Luiking YC & Deutz NE (2007) Biomarkers of arginine and lysine excess. *J Nutr* **137**, 1662S-1668S.
- Matsuzaki K, Kato H, Sakai R, Toue S, Amao M & Kimura T (2005) Transcriptomics and metabolomics of dietary leucine excess. *J Nutr* **135**, 1571S-1575S.
- Meaume S, Kerihuel JC, Constans T, Teot L, Lerebours E, Kern J & Bourdel M, I (2009) Efficacy and safety of ornithine alpha-ketoglutarate in heel pressure ulcers in elderly patients: results of a randomized controlled trial. *J Nutr Health Aging* **13**, 623-630.
- Olsson J & Hahn RG (1999) Glycine toxicity after high-dose i.v. infusion of 1.5% glycine in the mouse. *Br J Anaesth* **82**, 250-254.
- Pittler MH & Ernst E (2004) Dietary supplements for body-weight reduction: a systematic review. *Am J Clin Nutr* **79**, 529-536.
- Pohle-Krauza RJ, Navia JL, Madore EY, Nyrop JE & Pelkman CL (2008) Effects of L-phenylalanine on energy intake in overweight and obese women: interactions with dietary restraint status. *Appetite* **51**, 111-119.
- Popa M, Florea I, Simionescu L & Dimitriu V (1977) Release of growth hormone, prolactin, LH, FSH and IRI in serum through orally administered 1-proline in high dosage. *Endocrinologie* **15**, 267-270.
- Racusen LC, Whelton A & Solez K (1985) Effects of lysine and other amino acids on kidney structure and function in the rat. *Am J Pathol* **120**, 436-442.
- SCF (2003) *Opinion of the Scientific Committee on Food on Additional information on "energy" drinks* no. SCF/CS/PLEN/ENDRINKS/16 Final: Scientific Committee on Food.

- Shao A & Hathcock JN (2008) Risk assessment for the amino acids taurine, L-glutamine and L-arginine. *Regul Toxicol Pharmacol* **50**, 376-399.
- Shimomura Y, Murakami T, Nakai N, Nagasaki M & Harris RA (2004) Exercise promotes BCAA catabolism: effects of BCAA supplementation on skeletal muscle during exercise. *J Nutr* **134**, 1583S-1587S.
- Soeken KL, Lee WL, Bausell RB, Agelli M & Berman BM (2002) Safety and efficacy of S-adenosylmethionine (S-AMe) for osteoarthritis. *J Fam Pract* **51**, 425-430.
- Soto A, DelRaso NJ, Schlager JJ & Chan VT (2008) D-Serine exposure resulted in gene expression changes indicative of activation of fibrogenic pathways and down-regulation of energy metabolism and oxidative stress response. *Toxicology* **243**, 177-192.
- Stegink LD (1976) Absorption, utilization, and safety of aspartic acid. *J Toxicol Environ Health* **2**, 215-242.
- Tada Y, Yano N, Takahashi H, Yuzawa K, Ando H, Kubo Y, Nagasawa A, Uehara S, Ogata A & Nakae D (2008) Toxic effects of L-aspartic acid at high dose levels on kidneys and salivary glands in Fischer 344 rats detected in a 90-day feeding study. *Food Chem Toxicol* **46**, 2789-2795.
- Van Oudheusden LJ & Scholte HR (2002) Efficacy of carnitine in the treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **67**, 33-38.
- Verhoeven S, Vanschoonbeek K, Verdijk LB, Koopman R, Wodzig WK, Dendale P & van Loon LJ (2009) Long-term leucine supplementation does not increase muscle mass or strength in healthy elderly men. *Am J Clin Nutr* **89**, 1468-1475.
- Villani RG, Gannon J, Self M & Rich PA (2000) L-Carnitine supplementation combined with aerobic training does not promote weight loss in moderately obese women. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* **10**, 199-207.
- Walker R & Lupien JR (2000) The safety evaluation of monosodium glutamate. *J Nutr* **130**, 1049S-1052S.
- Yokohira M, Hosokawa K, Yamakawa K, Hashimoto N, Suzuki S, Matsuda Y, Saoo K, Kuno T & Imaida K (2008) A 90-day toxicity study of L-asparagine, a food additive, in F344 rats. *Food Chem Toxicol* **46**, 2568-2572.
- Zhang Y, Kobayashi H, Mawatari K, Sato J, Bajotto G, Kitaura Y & Shimomura Y (2011) Effects of branched-chain amino acid supplementation on plasma concentrations of free amino acids, insulin, and energy substrates in young men. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* **57**, 114-117.
- Zhong Z, Jones S & Thurman RG (1996) Glycine minimizes reperfusion injury in a low-flow, reflow liver perfusion model in the rat. *Am J Physiol* **270**, G332-G338.
- Zlotkin SH (1989) Nutrient interactions with total parenteral nutrition: effect of histidine and cysteine intake on urinary zinc excretion. *J Pediatr* **114**, 859-864.

