



## Nutzen & Risiken

# PGC-1-a & IRSIN – Neue Wunderwaffen für mehr Leistung und weniger Körperfett

von Holger Gugg, 23.01.2013 - 10:22

\*\*\*\*\*

### **Disclaimer - Hinweis zu Gesundheitsthemen**

*Die Darstellung von Hormonen und deren Wirkungsweise dient rein der Informationsvermittlung und keinesfalls dazu Doping in irgendeiner Form zu propagieren oder jemanden zum Doping zu ermutigen. Wir sind stattdessen der Ansicht, dass ein offener Umgang und eine informative Darstellung entsprechender Themen für eine kritische Meinungsbildung wichtig ist. Der folgende Artikel hat daher die Zielsetzung zu informieren und dadurch aufzuklären.*

\*\*\*\*\*

Liebe BLOG-Leserinnen und Leser, Liebe Anhänger von TEAM-ANDRO,

die Wissenschaft ist ständig bestrebt den menschlichen Körper mehr und mehr zu entschlüsseln. Hintergrund ist neben reinem Wissensdurst immer auch die Suche nach neuen Wunderwaffen zur Bekämpfung von Zivilisationskrankheiten wie Diabetes oder Adipositas oder des metabolischen Syndroms. Da der Mensch immer bequemer und fauler wird, werden derartige Forschungen leider immer notwendiger.

Sportler können sich viele der neuen Entwicklungen auf anderem Wege zunutze machen. Deren Problem ist in den meisten Fällen nicht ein zu hoher Körperfettgehalt oder Bewegungsmangel. Sie wollen vielmehr von neuen Forschungsergebnissen in Sachen Leistungssteigerung profitieren oder sich wie beispielsweise im Bodybuilding hinsichtlich des Körperfettgehalts auf ein schier unmenschliches Minimum herabzwingen.

Neue Erkenntnisse lassen beide Zielgruppen möglicherweise etwas näher rücken. Ein neuer Zusammenhang zwischen braunem Fettgewebe, einem bereits bekannten Protein und einem neuen Hormon offenbart uns neue Visionen und Vorstellungen von einem muskulösen, prügelharten und trotzdem leistungsfähigen Körper.

Ich wünsche Euch nun viel Spaß auf meiner kleinen Reise...

*Mein dank geht an Markus Hofmeister für die Unterstützung bei der Datenrecherche zu diesem BLOG.*

## PGC-1-a – Der Mitochondrienaktivator

### Allgemein

Bei PGC-1-a (auch genannt PPARGC1A) handelt es sich um ein Protein, welches die Aktivität vieler Kernrezeptoren koordiniert und verbessert.

Es spielt eine zentrale Rolle in der Regulation des zellulären Energiestoffwechsels. PGC-1-a greift aktiv in die Thermogenese ein, stimuliert die Mitochondrienbiogenese und fördert den Umbau von Muskelfasern deren Metabolismus sich eher in Richtung Fettsäuren und weg von Glucose orientiert. So beeinflusst und reguliert es mitunter den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel.

*Table 1. Selected list of transcription factors for which PGC-1 $\alpha$  functions as a coactivator*

Transcription Factor	Function	Reference
NRF1	Mitochondria biogenesis	68
NRF2	Mitochondria biogenesis	36
ERR- $\alpha/\beta/\gamma$	Mitochondria biogenesis	35
PPAR- $\alpha$	Fatty acid oxidation	62
PPAR- $\delta$	Fatty acid oxidation	64
TR- $\beta$	CPT-I induction	67, 72
FXR	Triglyceride metabolism	71
LXR- $\alpha/\beta$	Lipoprotein secretion	30
GR	Gluconeogenesis	23
HNF-4 $\alpha$	Gluconeogenesis	39
FOXO1	Gluconeogenesis	47
PPAR- $\gamma$	Brown adipocyte differentiation; UCP1 induction	16, 20

PGC-1 $\alpha$ , proliferator peroxisome-activated receptor (PPAR)- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ ; NRF, nuclear respiratory factor; ERR, estrogen-related receptor; TR, thyroid receptor; CPT-I, carnitine palmitoyltransferase-I; FXR, farnesoid X receptor; LXR, liver X receptor; GR, glucocorticoid receptor; HNF, hepatic nuclear factor; FOXO1, forkhead box O1; UCP1, uncoupling protein-1. [Modified from Ref. 23.]

Es existieren Hinweise, dass Insulin das Aufkommen von PGC-1-a mindert.

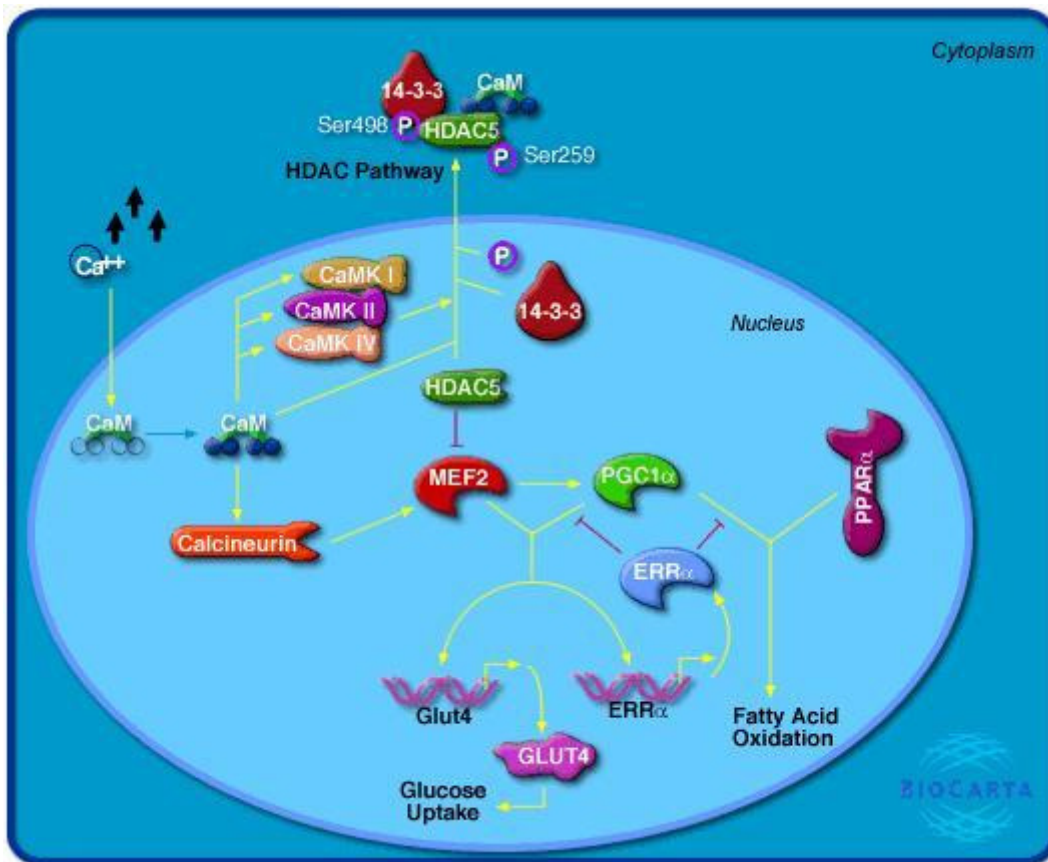
Während ein stark überhöhtes Aufkommen an PGC-1-a schädliche Wirkungen auf den Glukosestoffwechsel zu haben scheint, führt ein belastungsinduziertes Mehraufkommen wahrscheinlich zu einer Verbesserung der Insulinsensibilität und zudem zu einem erhöhten Aufkommen an GLUT-4-Transportern. Stark fettreiche Ernährungsformen scheinen diesen Effekt jedoch wieder abzuschwächen.

PGC-1-a beeinflusst auch den Herzmuskel. Steigen die Anforderung an das Herz, sorgt es für eine Erhöhung der Leistungsfähigkeit in dem auch hier Bildung neuer Mitochondrien gefördert wird. Von überhöhten PGC-1-a Konzentrationen weiß man jedoch, dass Sie die Sarkomerstruktur stören und so zur Ausbildung von Kardiomyopathien (Herzmuskelerkrankungen) beitragen können.

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass PGC-1-a in der Leber und der Skelettmuskulatur, angelehnt an den zirkadianen Rhythmus, ebenso rhythmisch sezerniert wird. PGC-1-a wird daher als Schlüsselkomponente identifiziert, welche die innere Uhr des Menschen mit dem Energiemetabolismus koppelt.

Bei Fruchtflieden konnten über eine Erhöhung der Aktivität von PGC-1-a Alterungsprozesse des

Darms verlangsamt und so die Lebenserwartung erhöht werden. Zurückzuführen war auch diese Auswirkung auf die Erhöhung der Mitochondrienbiogenese. Da das PGC-1-a von Fruchtfliegen hinsichtlich der Funktionalität dem PGC-1-a bei Säugern ebenbürtig ist vermuten die Forscher ähnliche Wirkungen auch beim Menschen.



**Fazit:** PGC-1-a beeinflusst die Homöostase des Lipidstoffwechsels, des Glukosestoffwechsels sowie den mitochondrialen Sauerstoffmetabolismus und fungiert möglicherweise als Bindeglied zwischen der inneren Uhr und dem Energiehaushalt.

### Vorkommen

Besonders metabolisch aktive Gewebe wie Herzmuskeln, Skelettmuskeln, braunes Fett aber auch der Darm bilden hohe Mengen PGC-1-a.

### Beeinflussung des PGC-1-a Aufkommens

Neben weiteren Mechanismen wie CREB erhöhen hauptsächlich kalte Temperaturen das PGC-1-a-Aufkommen und sorgen so für adaptive Thermogenese.

Es konnte zudem gezeigt werden, dass sportliche Betätigung PGC-1-a im Skelettmuskel aktiviert. Schuld daran sind reaktive Sauerstoffspezies (metabolischer Stress) ROS und/oder RNS die vermehrt als Nebenprodukte der mitochondrialen Energiebereitstellung entstehen.

## Studie

*Um dies zu beweisen untersuchten Chung und Nana 2012 muskuläre Veränderungen und zelluläre Adaptionsmechanismen bei einem 12-wöchigen Kraft- oder Ausdauertraining anhand einer Biopsie des M.vastus lateralis bei Typ-2 Diabetikern und einer nicht diabetischen Kontrollgruppe. Neben sonstigen Markern wurden auch Anpassungen des mitochondrialen Signalproteins PGC-1-a untersucht. Bei den Diabetikern wurde vor dem Trainingszyklus ein signifikant verringertes Aufkommen an PGC-1-a gegenüber der nicht diabetischen Kontrollgruppe festgestellt, welches sich während und nach dem Trainingszyklus jedoch ausglich. Generell kam es durch körperliche Aktivität zu einer Herauf- bzw. Herabregulierung mitochondrialer Signalproteine, was den Einfluss eines kombinierten Kraft-Ausdauertrainings beweist. Für Diabetiker konnte der Schluss gezogen werden, dass systematisch geplante Trainingseinheiten unter submaximaler Intensität über 12 Wochen das PGC-1-a-Aufkommen anheben und sich so positiv auf eine oftmals verminderte Leistungsfähigkeit auswirken.*

**Fazit: Das PGC-1-a-Aufkommen lässt sich neben der Einwirkung durch Kälte auch mit Sport fördern.**

## PGC-1-a als Medikament

### Doping

Der Einsatz von exogenem PGC-1-a ist bei diesen Eigenschaften zu Dopingzwecken auch kein unbeschriebenes Blatt mehr. Studien der Universität Basel berichten, dass sich bei PGC-1-a "gedopten" Mäusen muskuläre Adaptionen in Sachen Ausdauerleistung einstellten die eigentlich nur auftreten wenn dafür ein spezielles Trainingsprogramm absolviert würde. Diese Eigenschaften deuten auf ein leistungssteigerndes Potential im Ausdauersport auch bei Menschen hin. Übertriebene Einnahmen bergen jedoch das bereits angesprochene erhöhte Risiko auf Kardiomyopathien und eine Störung des Glukosestoffwechsels.

**Fazit: Der Einsatz von PGC-1-a verspricht eine Leistungsverbesserung im aeroben Bereich die man bei zu hoher Dosierung mit diversen Nebenwirkungen bezahlen muss.**

### Diabetes

Ein Einsatz von PGC-1-a in der Diabetestherapie wird diskutiert, wenngleich viele Auswirkungen von PGC-1-a noch nicht geklärt sind. Fest steht, dass im Alter das Risiko von Diabetes 2 ansteigt, da es eher zu einer Triglyceridakkumulation in den Zellen kommt, was einer fortschreitenden Desensibilisierung der Insulinrezeptoren gleich kommt. Dies wäre mit PGC-1-a therapierbar.

Leider wird die anfängliche Euphorie inzwischen etwas gedämpft von neuen Erkenntnissen zur Verabreichung von PGC-1-a ohne gleichzeitige Bewegung. Studien zeigen, dass eine fettreiche Ernährung gepaart mit Bewegungsmangel und einem erhöhten Aufkommen an PGC-1-a das Risiko für Diabetes sogar ansteigen lässt. Im Tierversuch lagerten "PGC-1-a Mäuse" sogar mehr Fett im Organismus ein als untrainierte Kontrolltiere ohne PGC-1-a. PGC-1-a erhöht im Muskel neben der Anzahl an Mitochondrien auch die Lipogenese (Lipidherstellung). In Verbindung mit Sport, ist diese Entwicklung durchaus von Nöten und förderlich um mehr Energie für die aerobe Leistungserbringung bereit zu stellen. Bewegt man sich jedoch nicht, führt dieser Umstand dazu, dass die in den Muskelzellen gebildeten Mitochondrien mehr oder weniger arbeitslos sind und sich die zusätzlich eingelagerten Lipide akkumulieren.

Die Folge davon wäre eine sogar schneller eintretende Insulinresistenz. Auch wenn PGC-1-a (wie teilweise vermutet wird) die hepatische Insulinsensibilität verbessert, kann dies den gezeigten Nachteil nicht aufwiegen.

**Fazit: PGC-1-a funktioniert nur MIT Bewegung!! Ohne körperliche Aktivität erhöht sich mit der Verabreichung größerer Mengen das Aufkommen intrazellulär gelagerter Fettsäuren und damit das Risiko einer Insulinresistenz.**

## Braunes Fettgewebe und PGC-1-a

### Weißer Adipozyten

Weißer Adipozyten (Lipozyten / univakuoläre Adipozyten) bauen vor allem Lipidspeicher in Form von Triglyceriden auf. Bei Triglyceriden handelt es sich um 3 veresterte Fettsäuremoleküle die durch ein Glycerinmolekül zusammengehalten werden. Triglyceride werden bei Nahrungsüberschuss hergestellt und bei Nahrungsknappheit hauptsächlich über Katecholamine freigesetzt.

**Fazit: In weißen Fettzellen wird aus (Fett-) Energie ATP.**

### Braune Adipozyten

Braune Adipozyten (Plurivakuoläre Adipozyten) dienen vor allem dazu, Fett in Wärme umzuwandeln. Sie sind somit wichtiger Bestandteil der Thermogenese und enthalten aus diesem Grund viele Mitochondrien zur Oxidation von Fettsäuren.

### Entkopplung von der ATP-Synthese

Mit Hilfe des Proteins UCP-1 (Thermogenin) wird die Fettsäureoxidation von der ATP-Synthese entkoppelt. Die freigesetzte Energie wird so nicht in ATP sondern in Wärme umgewandelt. UCP-1 wird über  $\alpha$ 1- und  $\beta$ -adrenerge Rezeptoren reguliert. Beide wirken hier etwa gleich stark. Werden aus den weißen Adipozyten vermehrt Fettsäuren abgegeben, steigt auch das UCP-1-Aufkommen. Die Folge daraus ist ein höherer Kalorienbedarf sowie eine gesteigerte Fettsäureoxidation bei gleicher Nahrungszufuhr. Neben den Fettsäuren kann in braunen Fettzellen durch hohe Konzentrationen an Glycerokinase auch das aus Triglyceriden freigesetzte Glycerin metabolisch umgesetzt werden.

**Fazit: In braunen Fettzellen wird aus (Fett-)Energie Wärme.**

### Aktivität und Vorkommen

Braune Adipozyten sind besser durchblutet als weiße Adipozyten. Sie befinden sich hauptsächlich in den großen Arterien, an den Nieren und unter den Achseln. Während man einst annahm, dass mit dem erwachsen werden die Aktivität der braunen Fettzellen erlischt, deuten aktuelle Untersuchungen darauf hin, dass ein erheblicher Teil der Menschen durchaus über aktive braune Fettzellen verfügt.

## Regulation

Die Thermogenese wird im braunen Fettgewebe über das sympathische Nervensystem stimuliert. Auch die Freisetzung von Noradrenalin leitet über eine cAMP vermittelte Aktivierung von Proteinkinase A den Fettabbau ein.

Von PGC-1-a weiß man, dass es ebenfalls entscheidend an der Aktivierung der braunen Fettzellen bei Kälte beteiligt ist. Eine Differenzierung (Neubildung) von braunen Fettzellen geht neben PGC-1-a selbst hauptsächlich von seinen Co-Faktoren aus.

**Fazit: PGC-1-a fördert in Zusammenhang mit Co-Faktoren die Aktivität und Ausbildung von braunen Adipozyten, einer Gewebeart, die aus Fett Wärme entstehen lässt.**

## PGC-1-a, braunes Fettgewebe und Irsin

Wir wissen nun, dass PGC-1-a in Muskeln und braunem Fettgewebe verstärkt vorkommt und dass es entscheidend an der Regulation des Energiestoffwechsels beteiligt ist. Uns ist bekannt, dass es auch durch intensive körperliche Betätigung verstärkt im Muskel ausgeschüttet wird und dort für ein Mehraufkommen an Mitochondrien und Lipiden sorgt, was der Energiebereitstellung und somit der Leistungserbringung zuträglich ist.

**Fazit: Aerober Sport sorgt über PGC-1-a selbständig für eine Vergrößerung muskulärer Triglyceridspeicher und die Ausbildung leistungsfähigerer Zellen.**

Von braunem Fettgewebe wissen wir, dass es quasi Fettkalorien verbraucht ohne daraus ATP herzustellen und dass es hauptsächlich der Thermogenese dient. Wir haben zudem erfahren, dass PGC-1-a sowohl die Aktivität und in Zusammenhang mit Co-Faktoren die Bildung von braunen Fettzellen zu steigern vermag. Bisher war diese Art der Adaption nur bei Nagetieren, beeinflusst durch Katecholamine, bekannt (Winterschlaf).

Neue Studien offenbaren nun den genauen Weg der Differenzierung von braunen Fettzellen. Ein vermehrtes muskuläres PGC-1-a Aufkommen durch Sport fördert die Bildung eines neuen Hormons mit den Namen Irsin welches vom Muskel ins Blut abgegeben wird. Von Irsin konnte in vivo und im Reagenzglas gezeigt werden, dass es in der Lage ist, UCP-1 in weißen Adipozyten zu bilden. Wie wir bereits wissen, ist gerade dieses Protein (auch genannt Thermogenin) für die Entkoppelung der ATP-Synthese bei der Oxidation von Fettsäuren in braunem Fettgewebe verantwortlich. Es findet so eine Umwandlung von weißen Fettzellen in Fettzellen mit dem Charakter von braunen Adipozyten statt. Forscher stellen bei Versuchstieren (Mäuse) anhand dieses Vorgangs einen Anstieg des Energieverbrauchs fest, ohne dass dabei weitere Veränderungen in Sachen Nahrungsaufnahme und/oder Bewegung vorgenommen wurden.

Ein derartiger Mechanismus nimmt entscheidenden Einfluss auf den Stoffwechsel und ist möglicherweise neben dem vermehrten Aufkommen von Muskelmasse eine weitere Erklärung für den beschleunigten Stoffwechsel wie er häufig bei Sportlern auftritt.

**Fazit: Sportliche Aktivität scheint über ein vermehrtes Aufkommen an Irsin die "Verschwendung" von Energie aus weißen Adipozyten (Depotfett) und somit den Abbau von Körperfett zu fördern.**

## Für die Praxis

### Was sagen uns nun diese Ergebnisse?

Zum einen ist wieder einmal bewiesen das Sport immer mehr zum Allheilmittel gegen Zivilisationskrankheiten gekürt werden muss.

Wenngleich viele der beschriebenen Untersuchungen an Versuchstieren und nicht an Menschen stattfanden, werden sicher viele Ausdauerathleten hellhörig wenn Sie von den Eigenschaften und Auswirkungen von PGC-1-a auf die aerobe Leistungsfähigkeit lesen.

Da die Vorteile von PGC-1-a ohne Bewegung zu Nachteilen in Hinblick auf die Entstehung von Diabetes umschlagen, kann man PGC-1-a zum aktuellen Zeitpunkt nicht als Heilmittel gegen Diabetes bezeichnen.

PGC-1-a über Training zu erhöhen bedeutet neben Auswirkungen auf die mitochondriale Kapazität der Muskelzellen eine Erhöhung der Aktivität von braunem Fettgewebe was mitunter eine Erklärung für einen beschleunigten Stoffwechsel und den damit verbundenen Mehrverbrauch an Kalorien bei Sportlern darstellt wie er auch beim Zugewinn neuer Muskelmasse eintritt.

**Interessant: Es ist bekannt, dass ein Teil der Wirkungsvermittlung von Clenbuterol auf die Manipulation von PGC-1-a zurückzuführen ist.**

Beinahe noch interessanter ist in dieser Hinsicht jedoch Irsin. Dieses "neue" Hormon wird ebenfalls durch Sport freigesetzt. Es vermag eine Art Adipozyten-Transformation herbeizuführen und kann so zum einen helfen Depotfett zu verringern und zum anderen den Kalorienbedarf anzuheben. Auf der einen Seite unterstreicht diese Erkenntnis die Wichtigkeit von Sport in jeder Diät. Auf der anderen Seite würde sich durch die exogene Verwendung eines solchen Hormons, neben dem gesundheitlich positiven Effekt den weniger Körperfett mit sich bringt, möglicherweise enormes Potential in Sachen Manipulation des Körperfettgehalts auch aus sportlicher Sicht auftun.

Es bleibt also interessant die weitere Entwicklung um PGC-1-a und Irsin weiter zu verfolgen. Sofern beide im Profisport noch nicht im Einsatz sind, könnten Sie in nächster Zeit einiges verändern...

Sportliche Grüße

Euer

Holger Gugg

[www.boady-coaches.de](http://www.boady-coaches.de)

## Quellen

[http://www.astropage.eu/index\\_news.php?id=503](http://www.astropage.eu/index_news.php?id=503)

Transcriptional Activity of PGC-1 $\alpha$  and NT-PGC-1 $\alpha$  Is Differentially Regulated by Twist-1 in Brown Fat Metabolism

<http://www.trainingsworld.com/training/allgemein/sport-gene-ernaehrung-1276891.html>

<http://www.nature.com/nm/journal/v10/n5/abs/nm1044.html>

Increased levels of peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alpha (PGC-1 $\alpha$ ) improve lipid utilisation, insulin signalling and glucose transport in skeletal muscle of lean and insulin-resistant obese Zucker rat

<http://madonna.oe24.at/gesund/Schlank-Hormon-laesst-uns-abnehmen/54014741>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071161>

Chung, Nana (2012): Einfluss von körperlicher Aktivität auf antioxidative Enzyme und mitochondriale Signalproteine in der Skelettmuskulatur von TypII-Diabetikern  
Braunes Fettgewebe – Wikipedia

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/23093952/?i=4&from=pgc-1-a>

[http://www.astropage.eu/index\\_news.php?id=503](http://www.astropage.eu/index_news.php?id=503)

<http://www.trainingsworld.com/training/allgemein/sport-gene-ernaehrung-1276891.html>

<http://m.advan.physiology.org/content/30/4/145.full>

<http://www.nature.com/nm/journal/v10/n5/abs/nm1044.html>

<http://stke.sciencemag.org/cgi/content/abstract/sci;299/5608/896>

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-010-1773-1?LI=true>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/16679291/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/19448691/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/16271529/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19345188>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20086318>

<http://www.nextbio.com/b/study/ov.nb?id=3146>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/16271529/>

Nature(2012)doi:10.1038/nature10777 Received 14 August 2011 Accepted 13 December 2011  
Published online 11 January 2012 - A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis - Pontus Boström, Jun Wu, Mark P. Jedrychowski, Anisha Korde, Li Ye, James C. Lo, Kyle A. Rasbach, Elisabeth Almer Boström, Jang Hyun Choi, Jonathan Z. Long, Shingo Kajimura, Maria Cristina Zingaretti, Birgitte F. Vind, Hua Tu, Saverio Cinti, Kurt Højlund, Steven P. Gygi, Bruce M. Spiegelman

<http://www.peak.ag/blog/fettabbau-und-fettaufbau-stoffwechsel-der-adipozyten>  
<http://de.wikipedia.org/wiki/Thermogenin>

PGC-1a: a key regulator of energy metabolism

Huiyun Liang and Walter F. Ward - Advan in Physiol Edu 30:145-151, 2006. ; - doi:



10.1152/advan.00052.2006

PGC-1 Coaktivatoren in der mitochondrialen Biogenese und braunes Fett Differenzierung  
Status Public am 6. Juli 2006 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/geo/query/acc.cgi?acc=GSE5042>

gedruckt am 23.01.2013 - 15:33

---

<http://www.team-andro.com/pgc-1-a-irsin.html>