

Z. Ernährungswiss. 14, 252–258 (1975)

III. Medizinische Klinik (Stoffwechsel und Endokrinologie)
des Krankenhauses Schwabing
(Chefarzt: Prof. Dr. H. Mehnert), München¹⁾

Der Sauerstoff-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel des Splanchnikusgebiets unter dem Einfluß äquimolarer parenteraler Dosen von Glukose und Fruktose²⁾

G. Dietze, M. Wicklmayr, J. Grunst, S. Stiegler
und H. Mehnert

Mit 3 Abbildungen und 4 Tabellen

Einleitung

Untersuchungen über den Stoffwechsel des Splanchnikusgebiets unter dem Einfluß von Fruktose haben an Aktualität gewonnen, da dieser Austausch Zucker durch seine hohe Phosphorylierungsrate Schwierigkeiten im Energiestoffwechsel der Leberzelle hervorrufen soll. Diese Auffassung stützt sich vor allem auf die Befunde von Mäenpää et al. (1) und Bode et al. (2), die einen Abfall des ATP-Gehalts in der Leberzelle am Tier und Menschen unter dem Einfluß relativ hoher Fruktosedosen feststellen konnten. Nachdem früher untersucht worden war, ob die am isoliert perfundierten Organ erhaltenen Daten über die hepatische Fruktoseverwertung auch auf die menschliche Leber zutreffen (3, 4) sollten in der vorliegenden Studie Messungen des Sauerstoffverbrauchs, der Kohlenhydrat- und Fettsäurebilanzen des Splanchnikusgebietes unter vergleichbaren therapeutischen Dosen Glukose und Fruktose Aufschluß geben, mit welchen Kompensationsmechanismen die Leber einem gesteigerten ATP-Umsatz begegnet.

Methodik

Es wurden deshalb im Rahmen einer größeren Studie über die Glukoneogenese der menschlichen Leber (5) an insgesamt 10 gesunden Probanden nach einem Übernachtfasten alle 10 Minuten während einer 30minütigen Basalperiode sowie unter dem Einfluß von Glukose bzw. Fruktose (10 g pro 5 min, 0,5 g pro kg · Stunde) die arteriellen sowie die lebervenösen Konzentrationen von Fruktose, Glukose, Laktat, Pyruvat, Alanin, Glyzerin, der nicht veresterten Fettsäuren, β -Hydroxybutyrat und Acetacetat sowie von Sauerstoff und Insulin gemessen. Einem Kon-

¹⁾ Mit Unterstützung des Sonderforschungsbereiches 51 der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

²⁾ Vorgetragen auf dem Symposium „Kohlenhydrate und Elektrolyte in der parenteralen Ernährung“ in Erlangen am 25. 4. 1975.

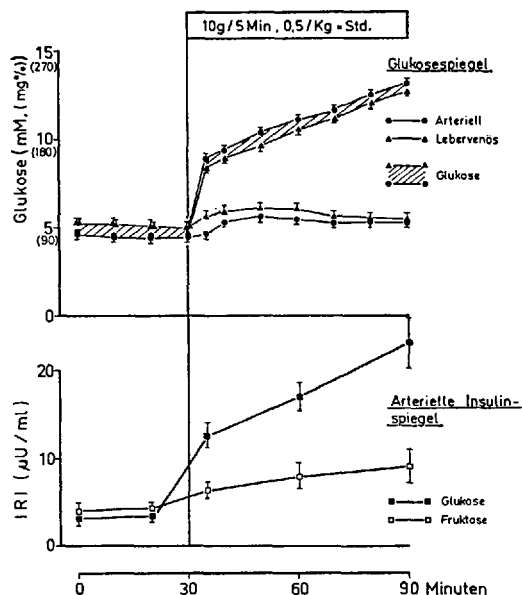


Abb. 1. Arterielle und lebervenöse Glukose- und arterielle Insulinspiegel während parenteraler Glukose- oder Fruktosezufuhr. Mittelwerte \pm SEM von je 5 gesunden Probanden.

trollkollektiv von 8 Probanden wurde über den gleichen Zeitraum physiologische Kochsalzlösung verabreicht. Während der Basalperiode sowie unter dem Einfluß des entsprechenden Zuckers wurde die Leberdurchblutung mit der $^{133}\text{Xenon}$ -Inhalationstechnik kalkuliert (6, 7).

Ergebnisse und Diskussion

In Abbildung 1 sind die arteriellen und lebervenösen Glukose- sowie die arteriellen Insulinkonzentrationen dargestellt: Glukoseinfusion führte sofort zu einem Anstieg des arteriellen Glukosespiegels auf ca. 160 mg %, der während des Beobachtungszeitraums kontinuierlich bis auf 230 mg % weiter zunahm. Wie schon früher von Haslbeck et al. beobachtet (8), machte der Insulinspiegel die gleiche Bewegung mit, wobei er sich zunächst verdreifachte und sich dann kontinuierlich auf das Sechsfache des Ausgangswerts steigerte. Die während der Glukosegabe fast konstante Glukoseaufnahme durch die Leber sowie die insulinvermittelte Einschleusung der Glukose in den Muskel vermochten das kontinuierliche Anwachsen des Glukosespiegels auf Werte weit über die Nierenschwelle nicht aufzuhalten.

Obwohl 50 % der von der Leber aufgenommenen Fruktose sofort in Glukose umgebaut werden (3) – der lebervenöse Spiegel lag während des gesamten Beobachtungszeitraums über dem arteriellen –, erreichte der arterielle Glukosespiegel unter dem Austauschzucker nur maximal

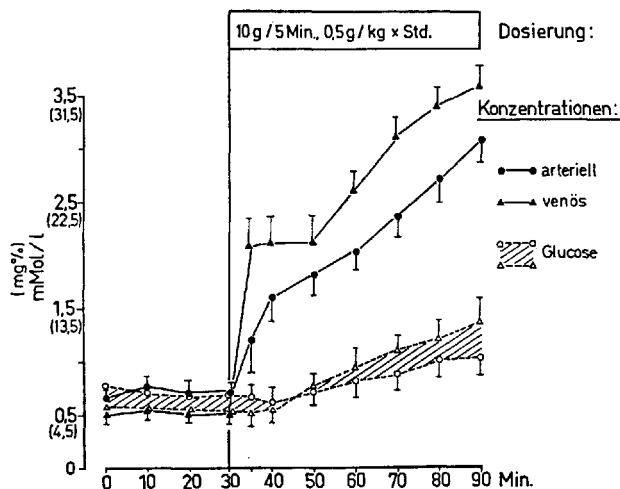


Abb. 2. Arterielle und lebervenöse Laktatkonzentrationen während parenteraler Glukose- oder Fruktosezufuhr. Mittelwerte \pm SEM von je 5 gesunden Probanden.

100 mg %. Dementsprechend kam es auch nur zu einer Verdoppelung des arteriellen Insulinspiegels während des gesamten Versuchszeitraums. Damit spiegelt die Abbildung 1 den von den Diabetologen geschätzten insulinparenden Effekt der Fruktose wider (9).

Allerdings ist gerade diese verminderte Insulinsekretion unter Fruktoseabgabe zumindest teilweise für die von manchen Autoren (10) als Nachteil angesehenen Veränderungen im hepatischen Laktatstoffwechsel verantwortlich.

Während mit Beginn der Fruktosegabe sofort eine starke hepatische Laktatproduktion zustande kam, die zu einer Vervierfachung des arteriellen Laktatspiegels zu Beginn und einer Versiebenfachung am Ende des Versuches führte (Abb. 2), gab die Leber unter Glukose erst nach 20 Minuten wesentlich weniger Laktat ab, und der arterielle Laktatspiegel nahm insgesamt nur etwa auf das Dreifache zu. Entweder führt die stärkere Insulinausschüttung unter Glukosegabe entgegen der bisherigen Meinung (10) doch zu einer stärkeren Einschleusung der von der Leber aufgenommenen Glukose in das Glykogen, so daß weniger Pyruvat pro Zeiteinheit anfällt, oder – was quantitativ sicher die größere Rolle spielt – wird durch die insulinbedingte Antilipolyse die hepatische Fettsäureverwertung so stark beschränkt, daß das anfallende Pyruvat stärker in die Endoxydation eingeschleust werden kann. Letztere Auffassung wird durch die stärkere Reduktion der hepatischen Fettsäureaufnahme bestätigt, die unter Glukoseverabreichung gemessen wurde (Tab. 1). Da neben dem Laktat im gleichen Maße Pyruvat abgegeben wurde, veränderte sich der lebervenöse Laktat-/Pyruvat-Quotient nicht (Tab. 2). Der Anstieg des arteriellen Quotienten scheint deshalb entgegen der bisherigen Meinung (10) nicht durch Veränderungen im Leberstoffwechsel bedingt zu sein.

Tab. 1. Reduktion der Fettsäureverwertung durch das Splanchnikusgebiet nach parenteraler Verabreichung äquimolarer Dosen Glukose und Fruktose.

	5 Min. Nach Beginn der Infusion	10 Min. (10 g/5 Min. 0,5 g/kg · Std.)	30 Min. (10 g/5 Min. 0,5 g/kg · Std.)	60 Min. (10 g/5 Min. 0,5 g/kg · Std.)
Fruktose	1,0 ± 2,0	5,1 ± 3,9	6,2 ± 2,5	15,6 ± 2,2
Glukose	8,7 ± 5,1	13,5 ± 6,5	32,6 ± 10,8	42,4 ± 12,9

Mittelwerte in $\mu\text{mol}/100 \text{ g}/\text{Min.} \pm \text{sem}$ von 6 gesunden Probanden.

Tab. 2. Der arterielle (A) und lebervenöse (LV) Laktat-/Pyruvat-Quotient nach parenteraler Verabreichung äquimolarer Glukose- und Fruktosedosen.

	basal	5 Min. Nach Beginn der Infusion (10 g/5 Min. 0,5 g/kg · Std.)	10 Min. (10 g/5 Min. 0,5 g/kg · Std.)	30 Min. (10 g/5 Min. 0,5 g/kg · Std.)	60 Min. (10 g/5 Min. 0,5 g/kg · Std.)
Fruktose A	11,1 ± 1,0	10,7 ± 0,8	11,6 ± 0,9	15,8 ± 1,9	26,9 ± 7,5
LV	11,7 ± 1,1	8,4 ± 0,7	8,7 ± 1,0	9,7 ± 1,1	10,7 ± 0,6
Glukose A	12,1 ± 1,6	10,6 ± 1,1	10,4 ± 1,5	11,0 ± 1,7	9,9 ± 0,1
LV	14,3 ± 2,7	12,7 ± 1,9	13,4 ± 2,0	9,2 ± 0,9	9,1 ± 0,1

Mittelwerte $\pm \text{sem}$ von 6 gesunden Probanden.

Tab. 3. Aufnahme von Fruktose und Glukose durch das Splanchnikusgebiet nach parenteraler Verabreichung äquimolarer Dosen beider Zucker.

	5 Min. Nach Beginn der Infusion	10 Min. (10 g/5 Min. 0,5 g/kg · Std.)	30 Min. (10 g/5 Min. 0,5 g/kg · Std.)	60 Min. (10 g/5 Min. 0,5 g/kg · Std.)
Fruktose	188,7 ± 32,3	197,4 ± 12,3	87,4 ± 4,8	67,9 ± 9,3
Glukose	44,0 ± 20,7	37,6 ± 14,1	42,5 ± 13,9	37,5 ± 11,8

Mittelwerte in $\mu\text{mol}/100 \text{ g}/\text{Min.} \pm \text{sem}$ von 6 gesunden Probanden.Tab. 4. O_2 -Verbrauch des Splanchnikusgebietes während parenteraler Glukose- bzw. Fruktoseverabreichung.

	basal	10 Min. Nach Beginn der Infusion (10 g/5 Min. 0,5 g/kg · Std.)	30 Min. (10 g/5 Min. 0,5 g/kg · Std.)
Glukose	4,21 ± 0,49	3,88 ± 0,35	4,06 ± 0,47
Fruktose	3,69 ± 0,62	5,98 ± 0,76*)	3,59 ± 0,48

Mittelwerte in $\text{ml}/100 \text{ g} \cdot \text{Min.} \pm \text{sem}$ von 6 gesunden Probanden.*) Signifikante Änderung gegenüber basal ($P < 0,05 \cdot t\text{-Test}$).

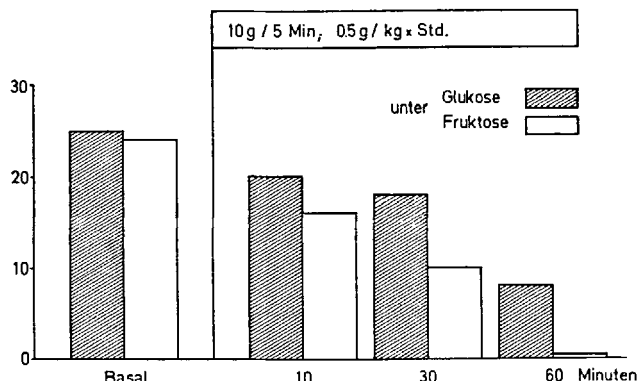


Abb. 3. Anteil der aufgenommenen Fettsäuren an der Ketonkörperabgabe während parenteraler Glukose- oder Fruktosezufuhr. Mittelwerte von je 5 gesunden Probanden.

Anknüpfend an die oben genannten Untersuchungen von *Mäenpää* et al. (1) und *Bode* et al. (2) stellte sich die Frage, ob auch unter den verwendeten therapeutischen Dosen beider Zucker Hinweise für einen gesteigerten ATP-Umsatz auftreten:

Unter den vorliegenden Bedingungen konnte man annehmen, daß die Phosphorylierungsrate beider Zucker ihrer hepatischen Aufnahmerate entspricht. Danach lag die Phosphorylierungsrate der Fruktose wie am isoliert perfundierten Organ (11) etwa um das Zwei- bis Vierfache höher (Tab. 3). Man mußte also auch unter therapeutischen Dosen von Fruktose mit einem gesteigerten ATP-Umsatz rechnen. Da, wie sich früher zeigen ließ (2), die Aufnahmerate der Fruktose vom arteriellen Angebot abhängt, ist es eine Frage der Dosierung, wie stark der ATP-Umsatz steigt, wie *Brinkrolf* und *Bässler* (12) schon früher an der Rattenleber zeigen konnten. Daß es im Gegensatz zu Glukose tatsächlich unter den verwendeten therapeutischen Dosen von Fruktose zu einem gesteigerten ATP-Umsatz kam, zeigte der Anstieg des Sauerstoffverbrauchs des Splanchnikusgebietes (Tab. 4). Diese kompensatorische Steigerung der Endoxydationsrate war jedoch nur innerhalb der ersten halben Stunde nachweisbar und normalisierte sich bei gleichbleibendem Fruktoseangebot gegen Ende des Beobachtungszeitraums.

Im Vergleich zur Glukosegabe konnten unter Fruktose entsprechend der geringeren Insulinsekretion mehr Fettsäuren zur ATP-Regeneration verwendet werden (Tab. 1). Da jedoch das arterielle Angebot anscheinend nicht ausreichte, um den Energiebedarf zu decken, wurden die aufgenommenen Fettsäuren auch im stärkeren Maße in die Endoxydation gelenkt, so daß es unabhängig vom Rückgang des arteriellen Fettsäureangebots durch eine intrahepatische Regulation (13) zu einem Absinken der Ketogeneserate kam. Der Anteil der aufgenommenen Fettsäuren an der Ketogenese nahm unter Fruktose schneller und stärker als unter Glukose ab (Abb. 3). Damit dürfte der am isoliert perfundierten Organ beobachtete antiketogene Effekt der Fruktose (14) durch eine Steigerung der Endoxy-

dationsrate erklärt werden. Daß die Leberzelle unter Fruktose die aufgenommenen Fettsäuren ökonomischer nutzte, statt das aus der Fruktose anfallende Pyruvat zu endoxydieren, war wohl auch auf die geringere Insulinsekretion zurückzuführen.

Zusammenfassung

Bei einem Vergleich der Effekte von äquimolaren parenteralen Dosen von Glukose und Fruktose (10 g/5 min, 0,5 g/kg · Std.) stiegen die arteriellen Glukose- und Insulinspiegel unter dem Zuckeraustauschstoff kaum an. Dabei hatte die geringere Insulinsekretion zur Folge, daß wegen der fehlenden Antilipolyse die Leber wesentlich mehr Fettsäuren verwertete und damit das aus dem Umbau der Fruktose stammende Pyruvat zum Großteil als Laktat wieder abgegeben wurde. Dies führte innerhalb des Beobachtungszeitraums zu einer Versiebenfachung des arteriellen Laktatspiegels. Die Zunahme des arteriellen Laktat-Pyruvat-Quotienten konnte jedoch nicht auf diese Veränderungen des Leberstoffwechsels zurückgeführt werden, da sich der lebervenöse Quotient nicht änderte. Messungen der Aufnahmeraten beider Zucker ließen vermuten, daß die Phosphorylierungsrate der Fruktose wie an der Tierleber 2- bis 4fach über der der Glukose liegt. Dementsprechend war im Gegensatz zu Glukose unter Fruktose eine Steigerung des ATP-Umsatzes durch eine vorübergehende Zunahme der Oxydationsrate nachweisbar. Der gesteigerte ATP-Turnover schien mit Hilfe eines intensiveren Einschleusens der Fettsäuren in die Endoxydation kompensiert zu werden.

Summary

Hepatic metabolic balances derived from arterio-hepatic venous substrate differences and hepatic blood flow exhibited similar results during fructose and glucose infusion (10 g/5 min, 0.5 g/kg × h) as compared to those from the isolated perfused organ. Accordingly, in account of hepatic utilization of fructose glucose homeostasis and insulin secretion maintained during fructose infusion. However, the smaller insulin response during fructose infusion did not reduce hepatic free fatty acid utilization to such an extent as to increase pyruvate oxydation. Thus, splanchnic production of lactate and pyruvate descending from fructose was enhanced leading to a 7-fold increase of arterial lactate concentration. Since hepatic venous lactate to pyruvate substrate ratios did not change, the rise of the arterial redox couple could not be due to hepatic fructose metabolism. According to the findings from the isolated perfused organ, fructose seemed to be phosphorylated at a rate which was found to be 2-3-fold that of glucose as calculated from splanchnic utilization rates. The rapid ATP-breakdown was followed by an increment in splanchnic oxygen consumption. The larger energy demand during fructose infusion seemed to be satisfied by an enhanced endoxydation of free fatty acids.

Literatur

1. Mäenpää, P. H., K. O. Raivio, M. P. Kekomäki, *Science* **161**, 1253 (1968).
2. Bode, C., P. Schumacher, A. Golbell, O. Zelder, H. Polzel, *Horm. Metab. Res.* **3**, 289 (1970).
3. Dietze, G., M. Wicklmayr, K. D. Hepp, J. Grunst, G. Stiegler, H. Mehnert, *Infusionstherapie* **1**, 552 (1973).
4. Wicklmayr, M., G. Dietze, J. Grunst, S. Stiegler, H. Mehnert, Vergleichende Untersuchungen zum Leberstoffwechsel nach parenteraler Gabe äquimolarer Dosen von Fruktose und Glukose. 10. Kongr. Dtsch. Diabetes-Ges. Ulm, Nr. 74 (1975).
5. Dietze, G., Untersuchungen über den Stoffwechsel der menschlichen Leber mit Hilfe der Kathetertechnik sowie einer neuen Methodik zur Messung der Leberdurchblu-

tung. Habilitationsschrift, Medizin. Fak. der Univ. München (1974). – 6. Dietze, G., M. Wicklmayr, H. Czempel, H.-G. Henftling, K. D. Hepp, H. Mehnert, *Klin. Wschr.* 53 (1975). – 7. Dietze, G., M. Wicklmayr, H. Czempel, K. D. Hepp, E. Jörn, H.-G. Henftling, H. Mehnert, Specific hepatic blood flow estimated by 133 xenon inhalation and hepatic venous recording. *Eur. J. Clin. Invest.* (submitted). – 8. Haslbeck, M., K. Gerbitz, H. Mehnert, *Verh. Dtsch. Ges. f. inn. Med.* 78, 1264 (1972). – 9. Mehnert, H., Die Verwendung von Fruktose, Sorbit und Xylit. Im Handbuch des Diabetes mellitus, II, 1069, E. F. Pfeiffer (Hrsg.) (München 1971). – 10. Bergström, J., P. Fürst, F. Crallias, E. Hultman, L. H. Wilsson, A. E. Roch-Norlund, E. Vinnars, *Symp. Clin. Mediale Asp. Fructose* 57 (1972). – 11. Heinz, F., W. Lamprecht, J. Krisch, *J. Clin. Invest.* 47, 1826 (1968). – 12. Brinkrolf, H., K. H. Bässler, *Z. Ernährungswiss.* 11, 167 (1972). – 13. Dietze, G., M. Wicklmayr, H. Mehnert, Physiologie des Hungerstoffwechsels. *Klin. Anästhesiologie und Intensivtherapie 7: Infusionstherapie II: Parenterale Ernährung von F. W. Ahnefeld, C. Burri, W. Dick, M. Halmagy* (Berlin-Heidelberg-New York 1975). – 14. Bässler, K. H., H. Brinkrolf, *Z. ges. exp. Med.* 156, 52 (1971).

Anschrift der Verfasser:

Priv.-Doz. Dr. G. Dietze, III. Medizin. Klinik (Stoffwechsel und Endokrinologie)
des Krankenhauses Schwabing, 8 München 40, Kölner Platz 1