

Z. Ernährungswiss. 14, 259-267 (1975)

*I. Med. Klinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med.
H. Schwi eg k) und III. Med. Abt. Krankenhaus Schwabing und
Forschergruppe Diabetes, München (Chefarzt: Prof. Dr. H. Me hn e r t)*

Einfluß parenteraler Fruktose- bzw. Glukosezufuhr auf die Harnsäurebildung und Phosphataufnahme der menschlichen Leber*)

*J. Grunst, G. Dietze, M. Wicklmayr, F. Hoppe
und H. Mehnert*

Mit 4 Abbildungen und 1 Tabelle

Eine der unerwünschten Stoffwechselwirkungen nach rascher, parenteraler Fruktosezufuhr ist ein Harnsäureanstieg im Serum, der nach vergleichbarer Glukoseinfusion nicht zu beobachten ist (8). Obwohl bis heute nicht restlos geklärt ist, ob dieser Harnsäureanstieg allein auf Grund einer gesteigerten Harnsäureproduktion zustande kommt oder aber zusätzlich durch eine verminderte renale Ausscheidung bedingt ist, so wird sein Auftreten häufig gegen eine bedenkenlose Verwendung von Fruktose in der Infusionstherapie angeführt (13, 24). Letzten Endes ist aber dieser Unterschied in bezug auf den Harnsäureanstieg gerade auf die Besonderheit im Fruktosestoffwechsel zurückzuführen, denn nach zahlreichen experimentellen Untersuchungen wird Fruktose in der Leber mit einer höheren Geschwindigkeit phosphoryliert als Glukose (1, 12). Bei entsprechend hohem Fruktoseangebot konnte sowohl beim Tier als auch beim Menschen ein deutlicher Abfall von ATP und Phosphat im Lebergewebe gemessen werden, der seinerseits für einen vermehrten Adeninnukleotidabbau in der Leber und für einen Harnsäureanstieg im Blut verantwortlich gemacht wurde (4, 5, 16, 23). Selbstverständlich lassen Bestimmungen der Gewebsgehalte nur bedingte Rückschlüsse auf den tatsächlichen Adeninnukleotidumsatz zu, ebensowenig geben die Konzentrationsänderungen von Harnsäure im Blut den tatsächlichen Nukleotidverlust der Leber wieder, der während eines Infusionszeitraumes auftreten kann. Zur Klärung der aufgezeigten Zusammenhänge haben wir deshalb bei stoffwechselgesunden Probanden 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit den Einfluß einer parenteralen Fruktose- und Glukosezufuhr auf die Harnsäurebildung und auf die Phosphataufnahme der Leber direkt untersucht.

*) Mit Unterstützung des SFB 51. Vorgetragen auf dem Symposium „Kohlenhydrate und Elektrolyte in der parenteralen Ernährung“ in Erlangen am 25. April 1975.

Methodik

Für diese Studie wurde Blut alle 10 Minuten während einer 30minütigen Kontrollperiode sowie unter dem Einfluß von Fruktose bzw. Glukose (10 g in 5 min, 0,5 g/kg/h) gleichzeitig aus Arterie und Lebervene entnommen, außerdem wurde die Leberdurchblutung sowohl vor als auch während des 60minütigen Infusionszeitraumes mit Hilfe der Xenoninhalationstechnik bestimmt (6, 7). Bei einem Teil der Probanden wurde die renale Harnsäureausscheidung vor und während des Versuches gemessen. Die Harnsäurebestimmung erfolgte mit der Uricase-Katalase-Methode nach *Kajeyama* (14), die Testvorschrift für den Mikromaßstab erhielten wir vom Hersteller (Firma Boehringer). Das anorganische Phosphat wurde nach einer modifizierten Mikromethode kolorimetrisch bestimmt (17).

Ergebnisse und Diskussion

Hepatische Harnsäureproduktion

15 Stunden nach der letzten Mahlzeit liegen bei stoffwechselgesunden Probanden die Harnsäurekonzentrationen in der Lebervene geringfügig

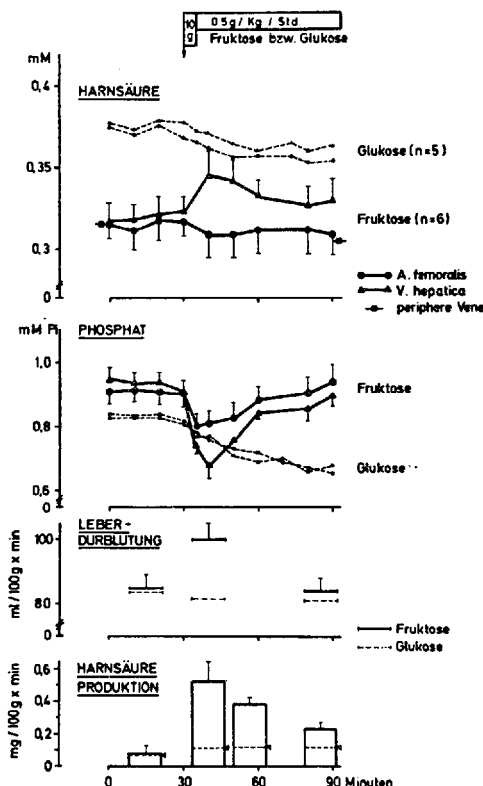


Abb. 1. Einfluß einer 60minütigen Fruktose- bzw. Glukoseinfusion (10 g/5 min, 0,5 g/kg/h) auf die Harnsäure- und Phosphatkonzentrationen in Arterie und Lebervene. Unten im Bild die Leberdurchblutung und die Harnsäureproduktion zu den verschiedenen Meßzeiten. Angegeben Mittelwerte \pm SEM.

über denen in der Arterie (Abb. 1). Unmittelbar nach Start der Fruktoseinfusion steigen die Harnsäurekonzentrationen in der Lebervene rasch an, sie erreichen bereits nach 10–20 min ein Maximum und haben anschließend wieder eine abfallende Tendenz. Die arteriellen Konzentrationen bleiben im wesentlichen unverändert, desgleichen die Harnsäurekonzentrationen im venösen Blut, die wir vor und nach Zufuhr der Fruktose gemessen haben (11).

Der Leberdurchfluß während der Kontrollperiode beträgt bei unseren Probanden rund $85 \text{ ml}/100 \text{ g Leber} \times \text{min}$, er liegt also in der gleichen Höhe, wie er auch von anderen Untersuchern gemessen wurde (22). Unmittelbar nach Start der Fruktoseinfusion steigt die Durchblutung auf einen Wert um $100 \text{ ml}/100 \text{ g Leber} \times \text{min}$, sie kehrt 20–30 min später wieder auf Ausgangswerte zurück (Abb. 1).

Multipliziert man die arterio-lebervenöse Harnsäuredifferenz mit der Leberdurchblutung zu den entsprechenden Meßzeiten, so erhält man die hepatische Harnsäureproduktion. In der Kontrollperiode errechnet sich eine Harnsäureproduktion von $0,07 \text{ mg}/100 \text{ g Leber} \times \text{min}$, das entspricht einer 24-Stunden-Produktion von etwa 1 g; sie stimmt also in etwa mit der aus Isotopenuntersuchungen errechneten Bildungsrate überein (21); dies um so eher, da ja ihrer Berechnung zugrunde gelegt wurde, daß die Harnsäurebildung der Leber über den ganzen Tag konstant ist, was jedoch bei der durch einen Tagesrhythmus gekennzeichneten Harnsäureausscheidung nicht anzunehmen ist. Unter Fruktose ist die Harnsäureausschüttung der Leber deutlich gegenüber der Kontrollperiode gesteigert, sie beträgt 10–20 min nach Beginn der Infusion $0,6 \text{ mg}/100 \text{ g Leber} \times \text{min}$; das entspricht einer Steigerung um den Faktor 8. In der zweiten Hälfte des Versuches geht die Mehrproduktion auf etwa die Hälfte zurück, dieser Rückgang ist sowohl durch eine Abnahme der AVD als auch durch einen verminderten Leberdurchfluß bedingt. Die im gesamten Infusionszeitraum berechnete Mehrbildung liegt zwischen 300 und 400 mg Harnsäure.

Nach Zufuhr äquimolarer Mengen an Glukose kommt es weder zu Änderungen der arteriellen noch der lebervenösen Harnsäurekonzentrationen, auch die Leberdurchblutung bleibt gegenüber der Kontrollperiode unverändert. Die kalkulierte Harnsäureproduktion bleibt deshalb während des gesamten Versuchszeitraumes im Normbereich.

Phosphataufnahme der Leber

Wie nun aus der gleichen Abbildung zu ersehen ist, kommt es während der Fruktosegabe zu ganz charakteristischen Änderungen der Phosphatkonzentrationen im Serum. 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit gibt die Leber kleine Mengen an Phosphat ab, dadurch liegen die lebervenösen Phosphatkonzentrationen geringfügig über den arteriellen Werten. Unmittelbar nach Start der Infusion fallen die lebervenösen Phosphatkonzentrationen stärker als die arteriellen Werte ab, daraus ist auf eine gesteigerte Phosphataufnahme der Leber zu schließen. In der zweiten Hälfte des Infusionszeitraumes ist der vermehrte Einstrom von Phosphat in die Leber nur noch in abgeschwächter Form festzustellen. Während einer vergleichbaren Glukoseinfusion kommt es zu keiner sicher verwertbaren Phosphataufnahme durch die Leber; bemerkenswert ist jedoch, daß

sowohl die arteriellen als auch lebervenösen Werte eine annähernd gleich abfallende Tendenz aufweisen, die auf eine gesteigerte Aufnahme anderer Organe schließen läßt.

Ursache der vermehrten Harnsäureproduktion

Eine gemeinsame Erklärung für diese Befunde liegt in der Besonderheit des Stoffwechsels der Kohlenhydrate. Fruktose wird in der Leber unter entsprechendem ATP-Umsatz zu Fruktose-1-phosphat phosphoryliert, diese Reaktion findet im zytoplasmatischen Raum der Leberzelle statt und wird durch das Enzym Ketohexokinase katalysiert. Aus der arterio-lebervenösen Fruktosedifferenz und der Leberdurchblutung errechnet sich 10 min nach Beginn der Fruktosezufuhr eine mittlere Phosphorylierungsrate von 1070 nMol/g Leber \times min, sie ist gegen Ende des Versuches trotz gleichbleibendem arteriellem Fruktoseangebot auf 680 nMol/g Leber \times min zurückgegangen, was eventuell durch eine verzögerte Spaltung des Fruktose-1-phosphats erklärt werden könnte (23). 10 min nach Start der Fruktoseinfusion errechnet sich ein gesteigerter Phosphateinstrom von 126 nMol/g Leber \times min (Tab. 1), der zwar fast um eine Größenordnung kleiner ist als der zur gleichen Zeit gemessene Fruktoseumsatz, der aber darauf hinweist, daß in dieser Phase erhebliche Mengen an anorganischem Phosphat gebunden und so dem Kreislauf der energiereichen Adenosinphosphate der Leber entzogen wurden. Für den Prozeß der Phosphatspeicherung kommt vor allem die Akkumulation von Fruktose-1-phosphat und auch von Glycerophosphat in Frage, diese Annahme konnte durch zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen bei vergleichbarer Fruktosedosierung bestätigt werden (12, 15, 23). Ihre Gehalte können fast um eine Größenordnung im Lebergewebe ansteigen. Ob jedoch bei der von uns

Tab. 1

Einfluß parenteraler Fruktose- bzw. Glukosezufuhr auf die Harnsäurebildung und Phosphataufnahme der menschlichen Leber.

		Kontroll-	Infusionsperiode	
Zeitintervall		10/20	40	80/90
Fruktose	F (6)	-	-1070	-680
Glukose	G (4)	+ 400	- 280	-380
Phosphat	F (6)	+23	-126	-46
	G (4)	+ 8	- 5	+16
Harnsäure	F (6)	+ 5	+ 38	+20
	G (5)	+ 4	+ 6	+ 6

Angegeben Mittelwerte in nMol/ g Leber \times min

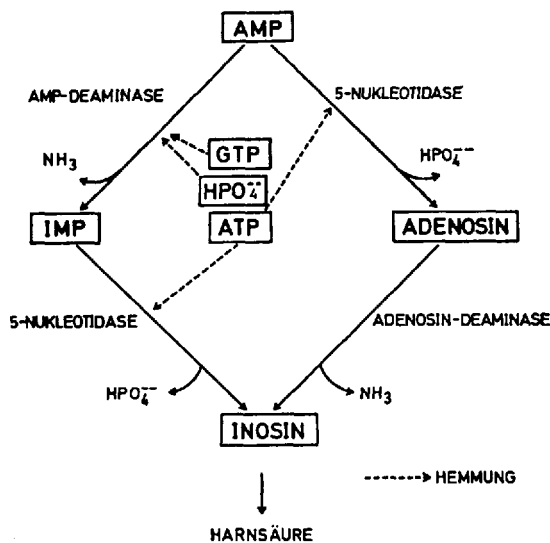


Abb. 2. Stoffwechselschema des AMP-Abbaus. Kontrolle der am Abbau beteiligten Enzyme durch ATP, GTP und durch anorganisches Phosphat. Modifiziert nach Woods (23).

verwendeten Fruktosedosierung die Geschwindigkeit ATP-verbrauchender Prozesse die der ATP-Neubildung – für die ja anorganisches Phosphat benötigt wird – übersteigt, ist an Hand dieser Daten nicht sicher zu beurteilen. Diese Frage könnte nur durch die gleichzeitige Bestimmung der ATP-Gehalte im Lebergewebe beantwortet werden.

Als indirekter Hinweis für einen vorübergehenden ATP-Abfall im Lebergewebe kann die vermehrte hepatische Harnsäureproduktion gelten, die vor allem in der ersten Hälfte des Versuches zu beobachten ist. Nach Untersuchungen aus dem Arbeitskreis von Krebs (23) wird der Abbau der präformierten Purinnukleotide durch Enzyme reguliert, die ihrerseits einer Kontrolle durch ATP und anorganischem Phosphat unterliegen (vgl. Schema in Abb. 2) (2, 18). Fällt diese Schutzfunktion durch Absinken ihrer zellulären Konzentrationen weg, so unterliegen vor allem AMP und die anderen präformierten Purinnukleotide einem irreversiblen Abbau, der zu einer gesteigerten Harnsäureabgabe an das lebervenöse Blut führt. Der gleiche Mechanismus wird auch bei der nach Alkoholzufuhr beobachteten gesteigerten Harnsäurebildung der Leber angenommen, allerdings kommt hier vor allem die als Folge des Alkoholabbaus auftretende Redoxänderung als mögliche auslösende Ursache in Frage (10). Zu Beginn der Fruktoseinfusion errechnet sich eine gesteigerte Harnsäurebildung von 38 nMol/g Leber \times min (Tab. 1); das bedeutet, daß vor allem im Zeitintervall des höchsten Fruktoseumsatzes, in dem auch der stärkste Phosphateinstrom in die Leber zu beobachten ist, die präformierten Purinnukleotide einem verstärkten Abbau unterworfen sind. Inwieweit der Gesamtbestand an Purinnukleotiden, der grob geschätzt 4,5 μ Mol/g Leber beträgt, durch eine derartige Fruktoseinfusion verringert wird oder ob er durch eine gesteigerten

gerte Re- bzw. Neusynthese konstant gehalten wird, können wir nicht sagen. Immerhin konnten Bode et al. – allerdings nach einer höheren Fruktosezufuhr – einen deutlichen Abfall der Gesamtdennukleotide in der menschlichen Leber messen (3, 4).

Nach Zufuhr äquimolarer Glukosemengen lassen sich wesentlich geringere Phosphorylierungsraten berechnen. Sie betragen mit 280 nMol/g Leber \times min zu Beginn der Infusion nur $\frac{1}{3}$ der nach Fruktosegabe berechneten Umsatzrate. Die Glukoseinfusion führt außerdem nicht zu einem gesteigerten Phosphateinstrom in die Leber; das könnte vor allem dadurch bedingt sein, daß sich unter Glukose keine phosphorylierten Zwischenprodukte im Lebergewebe anhäufen, die auf diese Weise anorganisches Phosphat dem Kreislauf der energiereichen Phosphate entziehen könnten. Die hepatische Harnsäureproduktion ist gegenüber der Kontrollperiode nicht gesteigert.

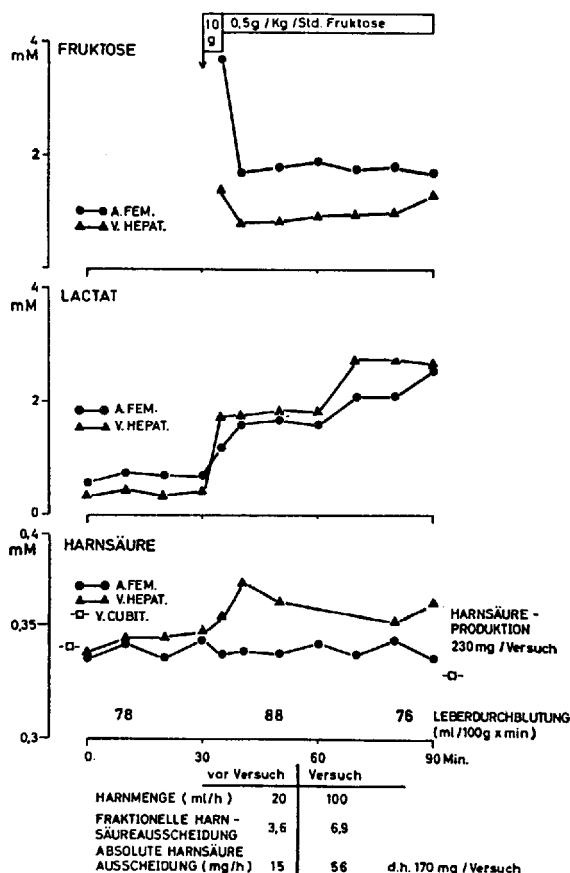


Abb. 3. Einfluß einer Fruktoseinfusion auf die Harnsäurebildung der Leber und die Harnsäureausscheidung der Niere bei dem Probanden L. S. Aufgetragen außerdem die Fruktose-, Lactat- und Harnsäurekonzentrationen in Arterie und Lebervene (11).

Renale Harnsäureausscheidung

Trotz der deutlich gesteigerten Harnsäureproduktion der Leber ändern sich die venösen Harnsäurekonzentrationen während einer Fruktosezufuhr von 0,5 g/kg/h nicht; damit stellt sich die Frage, wieviel Harnsäure während eines Versuches über die Nieren ausgeschieden wird. Wir haben bei einem Teil unserer Probanden die renale Harnsäure-Clearance vor und während des Versuches gemessen. Das Versuchsprotokoll eines typischen Experimentes ist in Abb. 3 wiedergegeben: Die Harnsäurekonzentrationen steigen unmittelbar nach Zufuhr der Fruktose in der Lebervene an, dagegen bleiben die arteriellen und venösen Werte unverändert. Die aus AVD und Leberdurchblutung kalkulierte Harnsäureproduktion liegt bei 230 mg, die während des Experimentes ausgeschiedene Harnsäuremenge beträgt 170 mg. Die fraktionelle Harnsäureausscheidung hat sich unter Fruktose gegenüber der Vorperiode nahezu verdoppelt. Die arteriellen Lactatkonzentrationen

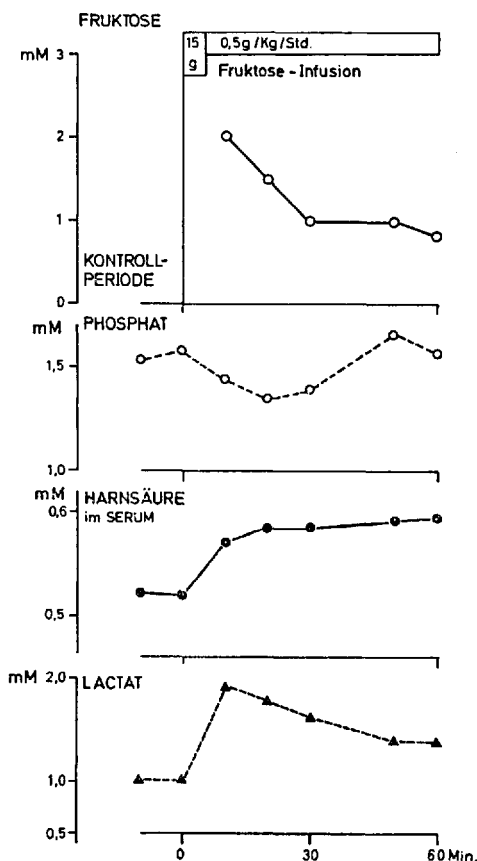


Abb. 4. Einfluß einer Fruktoseinfusion auf die Harnsäurekonzentration, Phosphat- und Lactatkonzentration im arteriovenösen Mischblut (Gimino-Shunt) bei einem 44jährigen, funktionell anephrischen Patienten unmittelbar vor der Hämodialyse. Serum-Kreatinin 18 mg⁰/o.

zentrationen erreichen erst gegen Ende des Versuches mit Werten von 2,5 mM einen Bereich, bei dem eine verminderte renale Harnsäureausscheidung beobachtet wurde (25); damit stimmt dieser Befund mit den Untersuchungen anderer Autoren überein, die bei vergleichbarer Fruktosedosierung ebenfalls eine gesteigerte Harnsäureausscheidung messen konnten (9, 19, 20). Ein weiterer Hinweis dafür, daß Fruktose in einer Dosierung von 0,5 g/kg/h nur dann zu einem Harnsäureanstieg im venösen Blut führt, wenn die vermehrt gebildete Harnsäure nicht über die Nieren ausgeschieden werden kann, gibt uns der Fruktoseversuch bei einem funktionell anephrischen Patienten unmittelbar vor der Hämodialyse in Abb. 4: Nach einer vergleichbaren Zufuhr rate, bei der die Fruktosekonzentrationen von anfangs 2 mM auf Werte um 1 mM abfallen, kommt es zu einem langsamen Ansteigen der Harnsäure im arteriovenösen Mischblut. Nach 60 Minuten liegen die Harnsäurekonzentrationen etwa 30 % über den Ausgangswerten; dieser Anstieg entspricht etwa einer Mehrproduktion von 400 mg Harnsäure. Die Phosphatkonzentrationen fallen dagegen im Blut ab, der tiefste Wert ist nach etwa 30 min erreicht, danach steigen sie wieder an und liegen gegen Ende des Versuches über den Ausgangswerten.

Unsere Ergebnisse können zwar die einleitend aufgezeigten Probleme nicht restlos beantworten, doch erlauben sie immerhin den Hinweis, daß man bei der Beurteilung von etwaigen Nebenwirkungen im Rahmen einer Infusionstherapie (z. B. Harnsäureanstieg auf Grund eines gesteigerten Purinnukleotidabbaus) sich nicht nur auf venöse Messungen beschränken sollte.

Zusammenfassung

Eine parenterale Fruktosezufuhr (10 g/5 min, 0,5 g/kg/h) führt bei stoffwechselgesunden Probanden zu einem signifikanten Anstieg der hepatischen Harnsäureproduktion von 0,07 mg/100 g \times min auf 0,52 mg/100 g \times min schon nach 15 min, nach 1 Stunde beträgt er noch 0,3 mg/100 g \times min. Die gesteigerte Harnsäurebildung korreliert mit einer gesteigerten Phosphataufnahme der Leber, die maximal 13 μ Mol/100 g \times min beträgt. Dagegen ist in der Kontrollperiode eine geringe Phosphatabgabe an das lebervenöse Blut festzustellen. Die renale Harnsäureausscheidung nimmt während der Fruktosezufuhr entsprechend der gesteigerten Harnsäurebildung zu, so daß die venösen Harnsäurespiegel am Ende des Versuches unverändert bleiben.

Nach Zufuhr äquimolarer Glukosemengen kommt es weder zu einer gesteigerten Harnsäurebildung noch zu einer vermehrten Phosphataufnahme der Leber. Der Unterschied ist vor allem durch die Besonderheit des Fruktosestoffwechsels in der Leber erklärt.

Summary

15 min after intravenous administration of fructose (10 g/5 min, 0,5 g/kg/h) the hepatic uric acid production in healthy volunteers increased from 0,07 mg/100 g \times min to 0,52 mg/100 g \times min. After one hour the enhanced uric acid production was 0,3 mg 100 g \times min. The enhanced uric acid production was accompanied by an increased hepatic phosphate uptake. The highest value was 13 μ mol/100 g \times min. During the control period the liver released small amounts of phosphate into the hepatic vein. The increased hepatic uric acid output correlated with an enhanced renal clearance, therefore the peripheral venous uric acid concentrations remained unchanged.

After intravenous administration of glucose (10 g/5 min 0.5 g/kg \times h) no changes occurred neither of hepatic uric acid output nor of hepatic phosphate uptake. The fructose effect might be explained by the peculiarity of fructose metabolism in liver.

Literatur

1. Adelman, R. C., F. J. Ballard, S. Weinhouse, J. Biol. Chem. **242**, 3360 (1967). –
2. Baer, H. P., G. J. Drumond, E. L. Duncan, Mol. Pharmacol. **2**, 67 (1966). –
3. Bode, C., H. Schumacher, H. Goebell, O. Zelder, H. Pelzl, Hormone Met. Res. **3**, 289 (1971). – 4. Bode, C., O. Zelder, H. J. Rumpelt, U. Wittkamp, J. Clin. Invest. **3**, 436 (1973). – 5. Burch, H. B., P. Max, K. Chy, O. H. Lowry, Biochem. Biophys. Res. Comm. **34**, 619 (1969). – 6. Dietze, G., M. Wickmayr, H. Czempel, K. D. Hepp, E. Jörn, H. Henftling, H. Mehnert, Measurement of hepatic blood flow in man by the ¹³³Xenon inhalation technique. Eur. J. Clin. Inv. (submitted). – 7. Dietze, G., Untersuchungen über den Stoffwechsel der menschlichen Leber mit Hilfe der Kathetertechnik sowie einer Methodik zur Messung der Leberdurchblutung. Habilitationsschrift (München 1974). – 8. Förster, H., H. Mehnert, J. Alhoug, Klin. Wschr. **45**, 436 (1967). – 9. Fox, I. H., W. N. Kelley, Mechanism of fructose induced hyperuricemia in man. Presented at the annual Meet. of the Amer. Rheumatism Association (San Diego 1971). – 10. Grunst, J., G. Dietze, M. Wickmayr, H. Mehnert, K. D. Hepp, J. Eisenburg, Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. **79**, 914 (München 1973). – 11. Grunst, J., G. Dietze, M. Wickmayr, S. Molz, J. Eisenburg, H. Mehnert, K. D. Hepp, Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. **80**, 487 (München 1974). – 12. Heinz, F., W. Lamprecht, J. Kirsch, J. Clin. Invest. **47**, 1826 (1968). – 13. Heuckenkamp, P. U., N. Zöllner, Lancet **1**, 808 (1971). – 14. Kageyama, N., Clin. chim. Acta **31**, 421 (1971). – 15. Kjerulf-Jensen, K., Acta physiol. Scand. **4**, 249 (1942). – 16. Mäenpää, P. H., K. Raivio, M. P. Kekomäki, Science **161**, 1253 (1968). – 17. Marschner, I., Qualitätskontrolle und methodische Rationalisierung in der klinischen Chemie. Diss. Med. Fakultät (München 1971). – 18. Nikiforuk, G., S. P. Colowick, J. Biol. Chem. **219**, 119 (1956). – 19. Perheentupa, J., K. Raivio, Lancet **II**, 528 (1967). – 20. Sahebhami, H., R. Scalettar, Lancet **1971/1**, 366. – 21. Sorensen, L. B., Metabolism **8**, 687 (1959). – 22. Stein, S. W., S. C. Lieber, C. M. Leevy, G. R. Cherrick, W. H. Abelmann, Amer. J. Clin. Nutr. **13**, 68 (1963). – 23. Woods, H. T., L. V. Eggleston, H. A. Krebs, Biochem. J. **119**, 501 (1970). – 24. Woods, H. T., K. G. Alberti, Lancet **1972/2**, 1354. – 25. Yu, T. F., I. H. Sirota, L. Berger, M. Halpern, A. B. Gutman, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **96**, 809 (1957).

Anschrift der Verfasser:

Priv.-Doz. Dr. J. Grunst, I. Med. Klinik der Universität München 2,
Ziemssenstraße 1