

*Zentrum der Biologischen Chemie und Tierversuchsanlage der
Universität, Frankfurt/M.*

Einfluß verschiedener Kohlenhydrate in der Diät bei Zusatz von Cholesterin

H. Förster, G. Heller und H. P. Fortmeyer

Mit 5 Tabellen

(Eingegangen am 12. März 1977)

Der Zusammenhang zwischen dem Gehalt der Nahrung an verschiedenartigen Kohlenhydraten und dem Fettstoffwechsel wurde in zahlreichen Modifikationen untersucht (siehe bei 14, 15, 7, 8). Dabei wurden teilweise auch infolge sehr unterschiedlicher Versuchsanordnungen völlig gegensätzliche Ergebnisse erzielt. Unter bestimmten Bedingungen kann selbst bei sehr hohem Kohlenhydratanteil an einer fettfreien Ernährung keine „kohlenhydratinduzierte“ Hyperlipämie erreicht werden (7, 8). Zahlreiche zusätzliche Faktoren scheinen von nicht unerheblicher Bedeutung bei der Auslösung der Kohlenhydratinduktion zu sein.

Bei experimenteller Diät zur Untersuchung von Stoffwechseleffekten ist immer eine gewisse Einseitigkeit der Zusammensetzung erforderlich, soll eine weiterreichende Aussage gemacht werden. Die endogene Cholesterinkonzentration bei Ratten ist verhältnismäßig niedrig, sie wird durch verschiedene Kohlenhydratzusätze zur Diät nicht wesentlich beeinflusst (8, 12). Auch bei einer typischen fruktoseinduzierten Hyperlipoproteinämie war keine Veränderung der Cholesterinkonzentration in der Leber oder im Serum festzustellen (8, 12).

Es ist seit längerer Zeit bekannt, daß durch Zusatz von Cholesterin zur Diät auch bei Ratten eine Hypercholesterinämie erzeugt werden kann (5). Am wirksamsten in dieser Beziehung ist nach früheren Untersuchungen die Kombination von Cholesterin und Gallensäuren (1). Bei der weitgehend fettfreien experimentellen Diät sind exogene Gallensäuren wahrscheinlich für die Mizellenbildung erforderlich. Es sollte daher der Versuch gemacht werden, den Einfluß von verschiedenen Kohlenhydraten (Stärke gegenüber den Monosacchariden Glukose und Fruktose) auf den Stoffwechsel zu überprüfen, bei gleichzeitiger ernährungsbedingter Hypercholesterinämie. Diese künstlich herbeigeführte Ernährungssituation hat damit eine gewisse Ähnlichkeit mit den derzeitigen Ernährungsbedingungen der westlichen Welt. Neben der Zunahme der Monosaccharide und der Disaccharide in der Ernährung ist der hohe Cholesteringehalt ein typisches Merkmal der Ernährung in der Wohlstandsgesellschaft. Der Monosaccharidgehalt der Diät wurde für die experimentellen Studien allerdings zunächst wesentlich überhöht, um verwertbare Aussagen zu erhalten. Insofern sind die gewählten Ernährungsbedingungen mit 70 % Monosacchariden als Glukose oder Fruktose sicher nicht als physiologisch zu betrachten.

Tab. 1. Zusammensetzung der Altromin-R-Pellets-1324.

<i>Rohnährstoffe</i>	(% in der Diät)		
Rohprotein	19,0		
Rohfett	4,2		
Rohfaser	6,0		
Asche	7,0		
Wasser	12,5		
<i>Mineralstoffe</i>	(% in der Diät)		
Calcium	0,95		
Phosphor	0,80		
Magnesium	0,20		
Natrium	0,25		
Kalium	0,60		
Chlor	0,70		
<i>Vitamine</i>	Zusätze in 1000 g Diät)		
Vitamin A	15 000 I.E.	Nicotinsäure	36 mg
Vitamin D ₃	1 600 I.E.	Pantothensäure	21 mg
Vitamin E	75 mg	Folsäure	2 mg
Vitamin K ₃	3 mg	Biotin	60 mcg
Vitamin B ₁	18 mg	Cholin	600 mg
Vitamin B ₂	12 mg	Vitamin C	36 mg
Vitamin B ₆	9 mg		
Vitamin B ₁₂	24 mcg		
<i>Spurenelemente</i>	(mg in 1000 g Diät)		
Mangan	100		
Eisen	180		
Kupfer	15		
Zink	55		
Jod	1,5		
Fluor	0,4		

Material und Methoden

Die Versuche wurden mit männlichen Lister-Ratten mit einem Körpergewicht von 200–250 g durchgeführt. Die Versuchstiere wurden in einem vollklimatisierten Käfiggestell in Einzelkäfigen gehalten. Die Fütterungsperioden betrugen jeweils 12 Tage. Die Tötung der Tiere erfolgte morgens zwischen 8.00 Uhr und 9.00 Uhr. In Äthernarkose wurde das Abdomen geöffnet und aus der Bauchorta Blut entnommen. Die Leber wurde anschließend entfernt,

Tab. 2. Zusammensetzung des Proteinbasisfutters (%).

Casein	52,3
Stärke	4,6
Sojaöl	11,0
Cellulosepulver	14,7
Vitaminmischung	0,9
Mineralsalzmischung	16,5
100,0	

Tab. 3. Einfluß des Zusatzes von verschiedenen Kohlenhydraten und von Cholesterin sowie Gallensäuren zur Diät auf die Konzentration verschiedener Substanzen im Serum von stoffwechselgesunden Ratten ($\bar{x} \pm s$).

Dauer der Fütterungsperiode: 12 Tage						
	N	Triglyceride mg/100 ml	Gesamt-Lipide mg/100 ml	Cholesterin mg/100 ml	Freie Fettsäuren mM/100 ml	Harnstoff mg/100 ml
Glukose 70%	20	88,04 ± 25,19	448,0 ± 114,5	74,30 ± 15,83	0,539 ± 0,336	47,26 ± 9,28
Fruktose 70%	34	354,7 ± 215,4	819,4 ± 272,0	77,55 ± 12,58	0,518 ± 0,183	45,57 ± 7,56
Stärke 70%	14	82,9 ± 25,8	408,2 ± 95,8	60,20 ± 7,6	0,244 ± 0,134	37,8 ± 6,96
Pelletfutter	32	146,7 ± 50,2	512,8 ± 88,0	70,41 ± 12,59	0,436 ± 0,268	45,61 ± 6,77
Stärke 67,5% Cholesterin 2,5%	6	93,17 ± 19,7	413,7 ± 80,0	69,02 ± 7,10	0,190 ± 0,069	46,38 ± 2,53
Stärke 67,25% Cholesterin 2,5% Cholsäure 0,25%	12	113,3 ± 27,8	809,9 ± 112,6	104,0 ± 30,86	0,417 ± 0,193	38,49 ± 7,13
Fruktose 67,25% Cholesterin 2,5% Cholsäure 0,25%	10	545,8 ± 61,4	1065,0 ± 222,1	167,5 ± 22,1	0,858 ± 0,277	46,94 ± 5,80
Glukose 67,25% Cholesterin 2,5% Cholsäure 0,25%	10	306,7 ± 48,2	657,6 ± 67,5	121,9 ± 10,6	0,431 ± 0,063	49,56 ± 6,94

Tab. 3 (Fortsetzung).

	N	Glukose mg/100 ml	Laktat mg/100 ml	Protein g/100 ml
Glukose 70%	20	118,6 ± 12,5	33,70 ± 9,40	6,34 ± 0,26
Fruktose	34	136,8 ± 19,5	22,19 ± 7,38	6,08 ± 0,27
Stärke 70%	14	119,1 ± 13,4	15,98 ± 3,59	5,23 ± 0,14
Pelletfutter	32	125,9 ± 13,3	20,84 ± 4,13	6,40 ± 0,31
Cholesterin 2,5%	6	118,4 ± 23,1	23,40 ± 7,70	5,52 ± 0,655
Cholesterin 2,5% Cholsäure 0,25%	12	118,6 ± 23,4	27,37 ± 6,67	6,20 ± 0,30
Cholesterin 2,5% Cholsäure 0,25% Fruktose 67,25%	10	155,5 ± 20,0	20,42 ± 3,90	7,04 ± 0,56
Cholesterin 2,5% Cholsäure 0,25% Glukose 67,25%	10	128,4 ± 6,0	29,41 ± 6,76	6,52 ± 0,13

gewogen und zum Teil jeweils entweder in eiskalte 35 %ige Kalilauge (zur Glykogenbestimmung) eingegeben, für die Lipidbestimmungen homogenisiert oder für die Enzymaktivitätsmessungen aufgearbeitet.

Die experimentelle Diät enthielt 30 % „Proteinbasismischung“ (Tab. 1) und 70 % bzw. 67,25 % Kohlenhydrate unterschiedlicher Zusammensetzung (Tab. 2). Ferner wurden bei einigen Gruppen Cholesterin oder Cholesterin plus Cholsäure zugesetzt.

Die Triglyceridkonzentration wurde enzymatisch mit der Methode von Eggstein und Kreutz (4) gemessen. Zusätzlich wurden zur Kontrolle noch die Gesamtlipide mit der Phosphorsäure-Vanillinreaktion bestimmt (bei 6). Cholesterin wurde mit der Liebermann-Burchard-Reaktion analysiert (bei 6). Die Glykogenbestimmung erfolgte halbenzymatisch nach der ursprünglich von Good et al. (10) angegebenen und modifizierten Methode (9). Die Glukose wurde mittels Hexokinase/Glukose-6-phosphatdehydrogenase analysiert (17).

Die Fettsäurekonzentration im Serum wurde mit der Methode nach Duncombe gemessen (3). Die Gesamtproteinbestimmung erfolgte mit einer modifizierten Biuretmethode (20).

Die Enzymaktivitäten wurden nach Homogenisierung des Lebergewebes im Extrakt photometrisch bestimmt. Dabei wurden die üblichen Standardmethoden verwandt (siehe bei 2).

Ergebnisse

1. Serumwerte

Der Austausch von Stärke in der Nahrung durch Monosaccharide führt lediglich zu verhältnismäßig geringen Veränderungen der im Serum gemessenen Parameter (Tab. 3). Die Fettsäurekonzentration ist bei den mit Stärke oder mit Fruktose gefütterten Tieren geringfügig höher als bei den mit Glukose gefütterten Tieren. Der Fruktosezusatz zum Futter führt zu einer deutlichen Hypertriglyceridämie, es fehlt jedoch ein Einfluß auf die Cholesterinkonzentration. Die Blutglukosekonzentration ist bei den fruktosegefütterten Tieren deutlich höher als bei den beiden Vergleichsgruppen, obwohl das Futter annähernd glukosefrei war.

Der isolierte Zusatz von Cholesterin zum Futter hat annähernd keine Wirkung auf die Serumwerte. Die Ergänzung durch geringe Mengen Gallensäuren führt dann allerdings zu einem deutlichen Anstieg der Cholesterinkonzentration, am stärksten ausgeprägt bei den mit Fruktose gefütterten Tieren, am geringsten bei den mit Glukose gefütterten Tieren (Tab. 3). Die fruktoseinduzierte Hypertriglyceridämie wird durch den Zusatz von Cholesterin und Gallensäuren wesentlich intensiviert, mit 614 mg/100 ml werden stark überhöhte Triglyceridkonzentrationen erreicht. Auch das andere Monosaccharid Glukose führt zu einer deutlichen Hypertriglyceridämie mit Werten, welche höher liegen als bei der fruktosegefügten Kontrollgruppe. Parallel zur Hyperlipämie ist auch ein deutlicher Anstieg der Serumweißkonzentration festzustellen. Auch die Konzentration der freien Fettsäuren erhöhte sich unter dem Einfluß des Zusatzes von Cholesterin und Gallensäuren auf etwa das Doppelte (Tab. 3). Insgesamt konnte durch diese Zusätze innerhalb kurzer Zeit also eine Hyperlipämie mit Hyperlipazidämie hervorgerufen werden. Der gleichzeitige signifikante Anstieg der Glukosekonzentration bei den glukosefrei ernährten Tieren der Fruktosegruppe ($p < 0,02$) weist auf die Verstärkung der latent diabetischen Situation hin. Gleiches gilt für die Glukosegruppe, auch hier ist die Veränderung der Blutglukosekonzentration statistisch signifikant ($p < 0,02$).

2. Veränderungen in der Leber

Fruktosezusatz zum Futter hat keinen wesentlichen Einfluß auf den Leberfettgehalt (Tab. 4). Auch die gleichzeitige Zufuhr von Cholesterin und Gallensäuren führt nur zu einer sehr mäßigen Fetteinlagerung, bei einer allerdings sehr deutlichen Cholesterinspeicherung. Auch der isolierte Cholesterinzusatz führt zu einer Erhöhung der Triglyceridkonzentration und vor allen Dingen der Cholesterinkonzentration in der Leber. Die unspezifische Gesamtlipid-Bestimmung erbringt ebenfalls stark erhöhte Konzentrationen bei Cholesterinzusätzen zum Futter. Der Anstieg der verschiedenen Lipidfraktionen wird damit abgesichert.

3. Enzymaktivitäten der Leber

Glukosezusatz zum Futter führt zu einer mäßigen Erhöhung der Hexokinaseaktivität der Leber (Tab. 5). Bei glukosegefügten Tieren ist die Pyruvatkinaseaktivität um etwa 50 % erhöht gegenüber Stärkefütterung. Allerdings ist die Pyruvatkinaseaktivität bei Mischfutter (Pelletfutter) höher als bei Stärkezusatz. Cholesterinzusatz führt vor allen Dingen bei hohem Glukoseanteil zu einer sehr starken Erhöhung der Pyruvatkinaseaktivität (Tab. 5). Auch die Phosphorylaseaktivität wurde durch Cholesterinzusatz gesteigert. Hingegen scheint eine deutliche Verminderung der Glukose-6-Phosphataktivität durch Cholesterin hervorgerufen zu werden. Die Steigerung der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenaseaktivität wird bei Stärke, Glukose und besonders stark ausgeprägt bei Fruktose festgestellt. Sie dürfte ihre Ursache in der Intensivierung der zytoplasmatischen Fettsäuresynthese aus Kohlenhydraten in der Leber haben.

Die Hemmung der Glutamadehydrogenaseaktivität durch Cholesterin ist vorerst nicht zu erklären. Sie steht im Gegensatz zur deutlichen Steige-

Tab. 4. Einfluß des Zusatzes von verschiedenen Kohlenhydraten und von Cholesterin sowie Gallensäuren auf die Konzentration verschiedener Substanzen in der Leber von stoffwechselgesunden Ratten ($\bar{x} \pm s$) (g/100 g) Leberfrischgewicht.

Dauer der Fütterungsperiode: 12 Tage

	N	Triglyceride	Gesamt-Lipide	Cholesterin	Glykogen mg/g Leber- frischgewicht	Protein g/g Leber- frischgewicht
Glukose 70%	22	0,615 \pm 0,202	2,028 \pm 0,522	0,171 \pm 0,035	74,75 \pm 27,35	0,102 \pm 0,005
Fructose	19	1,146 \pm 0,464	2,497 \pm 0,669	0,170 \pm 0,028	57,88 \pm 14,86	0,130 \pm 0,016
Stärke 70%	15	0,863 \pm 0,266	2,474 \pm 0,401	0,202 \pm 0,035	72,47 \pm 8,27	0,099 \pm 0,005
Pelletfutter	32	0,850 \pm 0,388	3,092 \pm 1,335	0,208 \pm 0,062	67,78 \pm 24,85	0,148 \pm 0,018
Stärke 67,5% Cholesterin 2,5%	6	1,620 \pm 0,257	3,887 \pm 0,877	0,410 \pm 0,084	60,06 \pm 18,19	0,149 \pm 0,024
Stärke 67,25% Cholesterin 2,5% Cholsäure 0,25%	12	2,008 \pm 0,586	10,85 \pm 3,901	1,793 \pm 0,506	50,0 \pm 14,47	0,125 \pm 0,020
Fructose 67,25% Cholesterin 2,5% Cholsäure 0,25%	10	3,045 \pm 0,483	8,176 \pm 0,700	1,325 \pm 0,162	80,50 \pm 4,47	0,096 \pm 0,005
Glukose 67,25% Cholesterin 2,5% Cholsäure 0,25%	10	2,780 \pm 0,426	8,724 \pm 1,741	1,557 \pm 0,394	52,42 \pm 11,56	0,114 \pm 0,007

Tab. 5. Einfluß des Zusatzes von verschiedenen Kohlenhydraten und von Cholesterin sowie Gallensäuren zur Diät auf verschiedene Enzymaktivitäten der Leber bei stoffwechselgesunden Ratten ($\bar{x} \pm s$) U/g Leberfrischgewicht.

	N	Phosphorylase	Hexokinase	Pyruvat-K.	LDH	SDH
Glukose 70%	22	1,623 \pm 0,963	2,849 \pm 1,113	27,19 \pm 8,66	426,3 \pm 80,6	11,35 \pm 1,72
Fruktose 70%	30	2,790 \pm 1,312	2,217 \pm 0,991	48,90 \pm 19,58	495,1 \pm 68,7	9,59 \pm 1,35
Stärke 70%	16	2,677 \pm 1,646	2,106 \pm 0,536	18,79 \pm 7,06	237,5 \pm 53,0	9,81 \pm 2,38
Pelleifutter	44	2,737 \pm 1,495	2,081 \pm 0,753	25,02 \pm 11,09	271,9 \pm 89,1	13,06 \pm 2,73
Stärke 67,5% Cholesterin 2,5%	6	4,167 \pm 0,590	2,174 \pm 0,321	19,70 \pm 5,72	298,0 \pm 47,4	8,22 \pm 0,84
Stärke 67,5% Cholesterin 2,5% Cholsäure 0,25%	12	4,331 \pm 0,709	1,769 \pm 0,665	22,10 \pm 7,47	366,0 \pm 71,6	10,45 \pm 1,73
Fruktose 67,25% Cholesterin 2,5% Cholsäure 0,25%	10	5,552 \pm 0,720	1,715 \pm 0,132	57,90 \pm 16,01	464,4 \pm 52,6	12,48 \pm 0,97
Glukose 67,25% Cholesterin 2,5% Cholsäure 0,25%	10	5,106 \pm 1,020	1,797 \pm 0,387	50,27 \pm 11,11	448,1 \pm 66,4	15,69 \pm 1,94

Tab. 5 (Fortsetzung). Einfluß des Zusatzes von verschiedenen Kohlenhydraten und von Cholesterin sowie Gallensäuren zur Diät auf verschiedene Enzymaktivitäten der Leber bei stoffwechselgesunden Ratten ($\bar{x} \pm s$) U/g Leberfrischgewicht.

	N	Aldehyd-Red.	GIDH	GOT	GPT	G6P-DH
Glukose 70%	22	1,855 \pm 0,871	9,375 \pm 3,555	27,21 \pm 7,32	17,21 \pm 5,72	5,172 \pm 2,502
Fruktose 70%	30	1,959 \pm 0,725	8,055 \pm 3,390	30,40 \pm 9,01	14,80 \pm 4,19	12,520 \pm 3,190
Stärke 70%	16	1,623 \pm 0,284	10,09 \pm 4,37	21,76 \pm 3,93	9,93 \pm 2,41	3,241 \pm 1,161
Pelletfutter	44	1,489 \pm 0,553	7,609 \pm 3,197	28,42 \pm 6,98	18,82 \pm 9,10	1,966 \pm 0,752
Stärke 67,5%	6	1,706 \pm 0,085	3,987 \pm 1,703	14,70 \pm 0,40	11,10 \pm 0,90	3,533 \pm 1,398
Cholesterin 2,5%						
Stärke 67,5%	12	1,901 \pm 0,251	4,483 \pm 1,919	15,06 \pm 6,00	15,88 \pm 2,91	4,131 \pm 1,771
Cholesterin 2,5%						
Cholsäure 0,25%						
Fruktose 67,25%	10	1,509 \pm 0,235	6,260 \pm 2,15	25,94 \pm 2,81	21,85 \pm 4,68	4,143 \pm 1,127
Cholesterin 2,5%						
Cholsäure 0,25%						
Glukose 67,25%	10	1,536 \pm 0,157	3,660 \pm 0,880	26,55 \pm 2,49	23,31 \pm 5,90	2,240 \pm 0,463
Cholesterin 2,5%						
Cholsäure 0,25%						

rung der Aktivität der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Tab. 5). Beide Enzyme sind mitochondrialer Herkunft.

Insgesamt gesehen werden durch den hochdosierten Zusatz von Kohlenhydraten die beiden für die Umwandlung von Kohlenhydraten zu Fettsäuren erforderlichen Enzyme Pyruvatkinase und insbesondere Glukose-6-Phosphatdehydrogenase in ihrer Aktivität gesteigert (Tab. 5). Unter dem Einfluß von Cholesterin ist dann zwar eine weitere Steigerung der Pyruvatkinaseaktivität festzustellen, während jedoch die Glukose-6-Phosphatdehydrogenaseaktivität deutlich reduziert wurde.

Diskussion

Wie bereits in früheren Untersuchungen gezeigt worden war, führt alleiniger Fruktosezusatz zum Futter weder zu einer Fettleber noch zu einer wesentlichen Hypertriglyceridämie (8, 12). Bei gleichzeitigem Cholesterinzusatz sind jedoch vor allen Dingen im Serum sehr deutliche Effekte festzustellen (Tab. 4 und Tab. 5).

Es kommt zunächst (auch ohne Gallensäurezusatz) zu einer massiven Cholesterineinlagerung in der Leber. Außerdem ist neben der Cholesterinkonzentration die Triglyceridkonzentration in der Leber ebenfalls deutlich erhöht. Daneben ist eine stärker ausgeprägte Hyperlipämie mit Hypertriglyceridämie und Hypercholesterinämie festzustellen. Auch die Serum-eiweißkonzentration ist statistisch signifikant erhöht. Da kein anderer Parameter geändert worden ist, ist der Anstieg der Eiweißkonzentration ebenfalls auf den Zusatz von Cholesterin (mit Gallensäuren) zurückzuführen. Es handelt sich offenbar um eine kohlenhydratinduzierte (fruktoseinduzierte) Hyperlipoproteinämie infolge eines erhöhten Cholesterinzusatzes zur Diät.

Besonders interessant ist der extreme Anstieg der Konzentration der freien Fettsäuren bei Cholesterinzufütterung (Tab. 4). Es ist seit langem bekannt, daß bei Fettsucht überhöhte Seruminsulinwerte festgestellt werden können (13, siehe bei 11). Gleichzeitig liegt eine verminderte Empfindlichkeit gegen Insulin vor. Es sind größere Mengen Insulin erforderlich, um den Stoffwechsel im Gleichgewicht zu halten (11, 16). Eine der wesentlichsten Insulinwirkungen ist die Hemmung der peripheren Lipolyse (11, 16). Der extreme Anstieg der Fettsäurekonzentration kann unter diesen Umständen eigentlich nur auf eine gesteigerte periphere Lipolyse zurückgeführt werden. Die Hyperlipazidämie wäre also als Folge einer verminderten peripheren Insulinwirkung zu betrachten.

Die Pyruvatkinase der Leber gehört hingegen zusammen mit Hexokinase (bzw. Glukokinase der Leber) zu den Schlüsselenzymen der Glykolyse, welche gemeinsam durch Insulin induziert werden sollen (18, 19). Bereits bei Fruktose ist eine deutliche Differenzierung gegenüber Glukose vorhanden. Glukose führt zu einem Anstieg der Hexokinaseaktivität, während Fruktose eine Erhöhung der Pyruvatkinaseaktivität zur Folge hat. Bei Cholesterinzusatz kommt es einerseits zu einer Einschränkung der Hexokinaseaktivität, aber zu einer sehr deutlichen Steigerung der Pyruvatkinaseaktivität, sogar über die bereits erhöhten Werte bei Fruktosefütterung hinaus (Tab. 5). Daraus wäre abzuleiten, daß die Aktivität beider Enzyme nicht gleichförmig und parallel reguliert wird, etwa mit-

tels einer Induktion unter dem Einfluß von Insulin (siehe jedoch 18, 19). Dieses Verhalten wäre ein weiterer Hinweis darauf, daß keine gemeinsame Regulation aller glykolytischen Schlüsselenzyme stattfindet.

Die bei Zusatz von Cholesterin verminderte Aktivität der Glukose-6-Phosphatdehydrogenaseaktivität deutet darauf hin, daß die Fettsäureneusynthese in der Leber aus Kohlenhydraten unter diesen Bedingungen – trotz überhöhter Kohlenhydratzufuhr – vermindert sein könnte. Die Hypertriglyceridämie wäre dann vorwiegend auf eine verstärkte hepatische Verwertung der in ihrer Konzentration erhöhten Fettsäuren im Serum zurückzuführen. Es käme somit durch Cholesterinzufütterung zu einer Veränderung des Stoffwechsels der Leber, die Glukoseneubildung aus Fruktose müßte dann gegenüber der Fettsäureneubildung begünstigt sein, da das Ausmaß des Fruktoseumsatzes unverändert bleibt. Die Glukosekonzentration ist bei Zusatz von Fruktose plus Cholesterin zur Diät deutlich auf „latent diabetische“ Werte erhöht (Tab. 3). Auch ohne Cholesterinzusatz ist die Blutglukosekonzentration bei den mit Fruktose gefütterten Ratten signifikant höher als bei den Tieren, deren Futter Glukose enthielt ($p < 0,02$). Der Anstieg der Glukosekonzentration bei den glukosegefüßten Tieren mit Cholesterinzusatz ist ebenfalls signifikant ($p < 0,02$). In allen Fällen führt somit der Zusatz von Cholesterin anscheinend zu einer Störung der Glukosetoleranz. Am stärksten ist diese Wirkung bei den mit Fruktose ernährten Tieren, bei denen bereits primär eine derartige Störung vorhanden ist ($p < 0,02$). Dies ist besonders auffällig unter Berücksichtigung des fast vollständigen Fehlens von Glukose (oder Glukosepolysacchariden) in der Diät bei dieser Versuchsgruppe. Die aus Fruktose neugebildete Glukose wird also erst bei deutlich überhöhten Werten umgesetzt, d. h. in einer diabetischen Stoffwechselsituation.

Der Zusatz von Cholesterin und Gallensäuren zur Diät führt nach den vorgelegten Untersuchungen bei stoffwechselgesunden Tieren offenbar innerhalb von kurzer Zeit zu einer typischen „kohlenhydratinduzierten“ Hyperlipoproteinämie mit einer dem latenten Diabetes entsprechenden Stoffwechselsituation (Tab. 3). Diese Ergebnisse könnten neue Anregungen für die pathophysiologischen Zusammenhänge bei der „kohlenhydratinduzierten“ Hyperlipoproteinämie geben. Es ist natürlich immer zu berücksichtigen, daß tierexperimentelle Ergebnisse wohl Hinweise auf pathophysiologische Mechanismen beim Menschen geben können, daß aber auch deutliche Unterschiede zum Menschen bestehen. So ist z. B. die Resorptionskapazität für exogenes Cholesterin bei der Ratte relativ größer als beim Menschen. Doch hat das Nahrungscholesterin auch beim Menschen eine Wirkung auf die Cholesterinkonzentration im Serum (21).

Zusammenfassung

Im Tierversuch wurde der Einfluß von verschiedenen Kohlenhydratzusätzen (Stärke, Glukose, Fruktose) zum Futter auf das Verhalten von Stoffwechselparametern im Serum und in der Leber sowie auf verschiedene Leberenzymaktivitäten geprüft. Ferner wurde die Wirkung eines Zusatzes von Cholesterin mit Gallensäuren zum Futter untersucht. Lediglich Fruktose (70 % des Futters) führt zu einer mäßigen Erhöhung der Triglyceridkonzentration im Serum und zu einem geringen Anstieg in der Leber. Bei Verwendung von Glukose (70 % des Futters) und – stärker ausgeprägt – bei Fruktose erfolgt

gegenüber Stärke ein Anstieg der Pyruvatkinaseaktivität als Ausdruck einer gesteigerten Pyruvatsynthese in der Leber. Auch die Aktivität der Glukose-6-phosphatdehydrogenase ist bei Glukosezusatz leicht, bei Fruktosezusatz sehr stark erhöht. Cholesterin (gemeinsam mit Cholsäure) in der Nahrung führt zu einer teilweise sehr starken Einschränkung der Glukose-6-phosphataktivität um mehr als 70 %. Auch die Aktivität der Glutamatdehydrogenase ist bei Cholesterinzusatz vermindert.

Insgesamt gesehen wurde durch Fruktose eine leichte Hypertriglyceridämie ausgelöst bei einer Tendenz zu einer latent diabetischen Stoffwechsellaage. Der Zusatz von Cholesterin und Gallensäuren verstärkt diesen Effekt, besonders auffallend ist die in allen Gruppen festzustellende wesentliche Erhöhung der Konzentration der Freien Fettsäuren im Serum (rel. Insulinmangel?) unter diesen Bedingungen. Die „kohlenhydratinduzierte“ Hypertriglyceridämie wird also innerhalb kurzer Zeit deutlich begünstigt durch eine hohe Cholesterinzufuhr mit der Nahrung.

Summary

The effect of addition of different carbohydrates (starch, glucose, fructose) to the feed was investigated using the experimental animal. Additionally, the admixture of cholesterol and of cholesterol plus cholic acid was tested.

Fructose (70 % of the feed) causes a slight increase in serum triglyceride concentration and a very slight increase in triglyceride concentration in the liver. Fructose and to a lesser degree glucose cause an increase in pyruvate kinase activity in the liver. The activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase is increased slightly following high-dosed glucose, whereas the increase is very pronounced following fructose-rich feed. The admixture of cholesterol (with cholic acid) causes a decrease in glucose-6-phosphate dehydrogenase activity up to 70 %. The activity of glutamate dehydrogenase is decreased also following cholesterol admixture.

A fructose-rich diet causes a slight degree of hyperlipemia with a metabolic situation similar to a latent diabetic state. This effect is greatly intensified by the addition of cholesterol and cholic acid to the diet of the rats. Especially striking was the increase in serum-free-fatty-acid concentrations in all groups of animals. This is speculated to be a sign of insulin deficiency. The so-called "carbohydrate-induced hypertriglyceridemia" is obviously intensified within a short period by the admixture of cholesterol plus cholic acid to the experimental diet.

Literatur

1. Beg, Z. H., M. Siddiqui, *Experientia* 23, 380 (1967).
2. Bergmeyer, H. K. (Hrsg.), *Methoden der enzymatischen Analyse*, II. Aufl. (Bergheim 1973).
3. Duncombe, W. G., *Biochem. J.* 88, 7 (1963).
4. Eggstein, M., F. H. Kreutz, *Klin. Wschr.* 44, 262 (1966).
5. Ershoff, B. H., A. F. Wells, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 110, 580 (1962).
6. Förster, H., in: *Diabetologie in Klinik und Praxis* (H. Mehnert u. K. Schöffling, Hrsg.), S. 77, (Stuttgart 1974).
7. Förster, H., G. Heller, *Dtsch. Med. Wschr.* 98, 1156 (1973).
8. Förster, H., G. Heller, H. P. Fortmeyer, *Infusionstherapie* 2, 327 (1975).
9. Förster, H., E. Meyer, M. Ziege, *Klin. Wschr.* 50, 478 (1972).
10. Good, C. A., H. Kramer, M. Somogyi, *J. Biol. Chem.* 100, 485 (1933).
11. Grünekle, D., *Insulinresistenz* (München 1976).
12. Heller, G., *Inauguraldissertation* (Frankfurt 1976).
13. Karam, J. H., G. M. Grodsky, F. C. Pavlatos, P. H. Forsham, *Lancet* 1965/I, 286.
14. Laube, H., *Kohlenhydrate in der Ernährung* (München 1976).
15. Macdonald, J., *Progr. Biochem. Pharmacol.* 8, 216 (1973).
16. Mahlor, R. J., *Adv. Metab. Dis.* 7, 213 (1974).
17. Schmidt, F., *Klin. Wschr.* 39, 1244 (1961).
18. Weber, G., *Gastroen-*

terology 53, 984 (1967). – 19. Weber, G., R. L. Singhal, N. B. Stamm, S. K. Srivastana, Fed. Proc. 24, 745 (1965). – 20. Weichselbaum, T. E., J. Clin. Pathol. 10, 49 (1946). – 21. Weizel, A., In: Fettstoffwechselstörungen, Schettler (Hrsg.), S. 78 (Stuttgart 1971).

Anschrift der Verfasser:

H. Förster, G. Heller, H. P. Fortmeyer, Zentrum der Biologischen Chemie
und Tierversuchsanlage der Universität, Theodor-Stern-Kai 7,
6000 Frankfurt/M.