

Zentrum der Biologischen Chemie der Universität Frankfurt

Vergleich von Stoffwechselwirkungen bei Infusion von Glukose und von Glukoseaustauschstoffen in unterschiedlicher Dosierung*)

H. Förster, S. Boecker und D. Zagel

Mit 11 Abbildungen und 1 Tabelle

(Eingegangen am 18. März 1978)

Die Glukoseaustauschstoffe werden in der Leber sicherlich zu einem großen Teil zu Glukose umgewandelt (1, 2, 3, 17, 19, 25, 26, 29). Daraus wird unter anderem auch die Schlußfolgerung gezogen, die Verwendung dieser Substanzen habe keinerlei metabolische Vorteile gegenüber Glukose (25, 26). Würde diese Folgerung den tatsächlichen Gegebenheiten entsprechen, so wäre zu fordern, daß Glukose und Glukoseaustauschstoffe auch vollständig identische Stoffwechselwirkungen haben. Nun ist allerdings schon seit langem bekannt, daß Glukoseaustauschstoffe selbst in relativ hoher Dosierung im Gegensatz zu Glukose kaum eine Insulinsekretion verursachen (15, 29). Ein anderer wichtiger Unterschied war die überschießende Reaktion der Fettsäuren, welche im Anschluß an hochdosierte Glukoseinfusionen festzustellen ist, nicht jedoch nach Infusion der Glukoseaustauschstoffe (13). Die Wirkung der verschiedenen Kohlenhydrate (bzw. Polyole) auf die Phosphatkonzentration scheint ebenfalls nicht gleichartig zu sein (33). Der deutlichste Unterschied ist bei der Wirkung der verschiedenen Substanzen auf den Purinstoffwechsel festzustellen, Glukose hat hier im Gegensatz zu den drei Glukoseaustauschstoffen Fruktose, Sorbit und Xylit (11, 12, 13) und möglicherweise auch zu Glyzerin (22) keinerlei Effekt. Bereits bei den Untersuchungen zur Wechselbeziehung zum Purinstoffwechsel war aufgefallen, daß beim Menschen Fruktose nur in höherer Dosierung (insbesondere nach sog. Stoßinfusionen) einen Anstieg der Harnsäurekonzentration verursacht (24, 30). Auch bei anderen Stoffwechselbeziehungen waren von der Dosis der entsprechenden Substanzen abhängige Wirkungen zu erwarten. Daher wurden die uns vorliegenden umfangreichen Untersuchungsergebnisse zu diesem Thema entsprechend ausgewertet.

Die Fragestellung war, den Vergleich zwischen den Glukoseaustauschstoffen und Glukose auch mit den quantitativen Aspekten zu versehen. Von dieser Seite waren die möglichen Unterschiede im Stoffwechselverhalten eher zu beurteilen, als von alleinigen qualitativen Unterschieden. Dies gilt in besonderem Maß für Untersuchungen am Menschen, bei welchem die Verwendung von markierten Substanzen nur mit größeren Schwierigkeiten möglich ist.

*) Herrn Prof. Dr. Dr. K. Lang in Verehrung zum 80. Geburtstag.

Untersuchungsgut und Methoden

Die Untersuchungen wurden bei freiwilligen, männlichen Versuchspersonen (Alter: 20–28 Jahre) durchgeführt (siehe auch 13). Zu Beginn der Infusionen waren die Probanden 10–12 Stunden ohne Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr. Die 20%igen Lösungen wurden über eine periphere Vene durch eine Verweilküpfchen (Venule®) mittels einer Schlauchpumpe (Infusomat) zugeführt. Die Blutentnahmen erfolgten aus einer peripheren Vene des anderen Armes, wobei in der Regel eine Dauerkanüle eingelegt wurde (Braunüle®). Das entnommene Blut wurde, sofern erforderlich, sofort enteiweißt. Alle Analysen (Ausnahme: Insulin) wurden noch am gleichen Tag durchgeführt. Glukose und Fruktose wurden mittels Hexokinase/Glukose-6-phosphatase und Hexosephosphatinsomerase in einem Ansatz bestimmt (31). Die Polyole Sorbit und Xylit wurden, modifiziert nach West und Rapoport (32), nachgewiesen. Die Bestimmung der freien Fettsäuren im Serum erfolgte nach Duncombe (9). Die Triglyceride wurden enzymatisch nach Eggstein und Kreutz analysiert (10). Die Bestimmung von Insulin erfolgte mit der Doppelantikörpermethode in der Modifikation von Hales und Randle (21).

Ergebnisse

1. Substratkonzentrationen

Bei Glukoseinfusionen ist auch in höchster Dosierung (2,0 g/kg KG pro Std.) noch ein Fließgleichgewicht zu erreichen (Abb. 1). Bei allen Dosierungen ist in der ersten Stunde der Glukoseinfusion ein deutlich überhöhter Anstieg der Blutglukosekonzentration festzustellen. Anschließend ist eine allmähliche Abnahme der Blutglukosekonzentration nach-

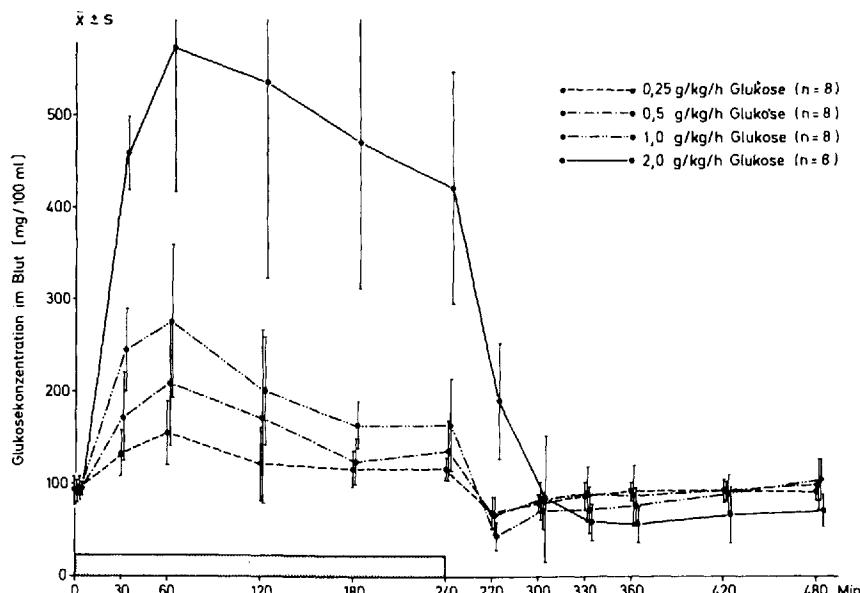


Abb. 1. Konzentration von Glukose im Blut während und nach vierstündigen Infusionen von Glukose in verschiedenen Dosierungen bei jeweils 8 freiwilligen Versuchspersonen.

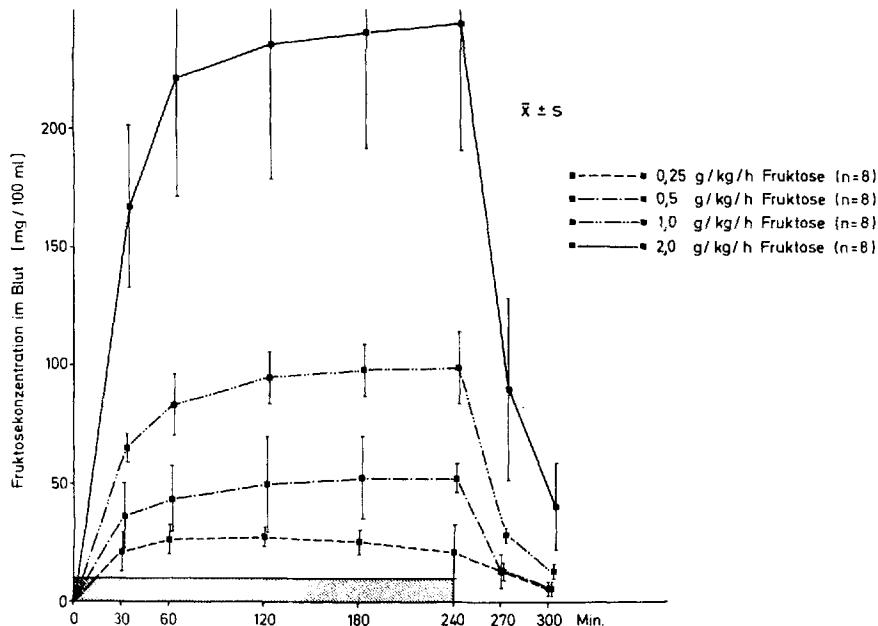


Abb. 2. Konzentration von Fruktose im Blut während und nach vierstündigen Infusionen von Fruktose in verschiedenen Dosierungen bei jeweils 8 freiwilligen Versuchspersonen.

zuweisen. Nach Absetzen der Glukoseinfusionen ist in keinem Fall eine eindeutige reaktive Hypoglykämie gemessen worden, obwohl insbesondere bei höherer Dosierung einige Probanden deutliche Zeichen einer solchen aufwiesen. Die Gegenregulationsvorgänge führten zu einer raschen Normalisierung der Glukosekonzentration im Blut.

Im Gegensatz zum Verhalten der Blutglukosekonzentration bei Glukoseinfusionen ist während den Fruktoseinfusionen ein ständiger leichter Anstieg der Fruktosekonzentration zumindest bei den höheren Dosierungen festzustellen (Abb. 2). Es wird deutlich, daß gegenregulatorische Vorgänge in diesem Fall ohne Bedeutung sind. Trotzdem sind die Konzentrationsänderungen nach der ersten Stunde der Infusion verhältnismäßig gering. Es wird also, insgesamt betrachtet, bei allen verwendeten Dosierungen ein Fließgleichgewicht erreicht. Ein Vergleich der Abbildung 1 und Abbildung 2 zeigt, daß der Konzentrationsanstieg bei höherdosierten Fruktoseinfusionen deutlich geringer ist als bei Glukoseinfusionen. Bei Dosierungen von 1,0 g/kg KG und von 2,0 g/kg KG ist bei Fruktoseinfusionen unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Ausgangssituation bei den Glukoseinfusionen jeweils etwa der doppelte Anstieg festzustellen.

Völlig anders als bei den beiden Zuckern ist die Situation bei den beiden Polyalkoholen Xylit und Sorbit (Abb. 3). Bei der höchsten verwendeten Dosierung von 1,0 g/kg KG ist mit Sicherheit kein Fließgleichgewicht mehr zu erreichen. Bei der niedrigeren Dosierung von 0,5 g/kg KG ist zumindest noch eine diesbezügliche Tendenz festzustellen. Ein eindeu-

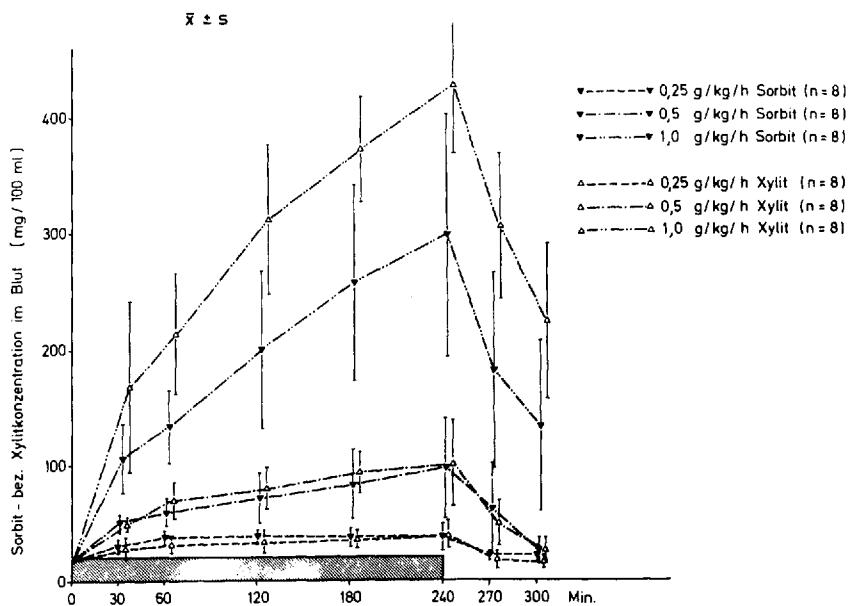


Abb. 3. Konzentration von Sorbit und Xylitol im Blut während und nach vierstündigen Infusionen von Sorbit und Xylitol in verschiedenen Dosierungen bei jeweils 8 freiwilligen Versuchspersonen.

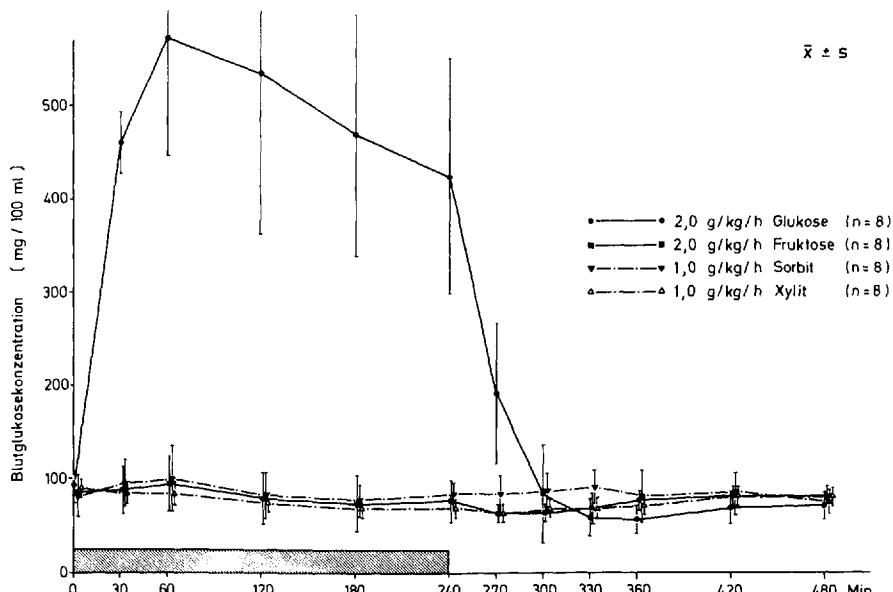


Abb. 4. Konzentration von Glukose im venösen Blut während und nach vierstündigen Infusionen von Glukose (2,0 g/kg/h), Fruktose (2,0 g/kg/h), Sorbit (1,0 g/kg/h) und Xylitol (1,0 g/kg/h) bei jeweils 8 freiwilligen Versuchspersonen.

tiges Fließgleichgewicht wird jedoch nicht erreicht. Doch unterscheiden sich die Konzentrationen im Blut in jedem Fall deutlich von den Verhältnissen bei Infusion der beiden Zucker Fruktose und Glukose. Daraus ist abzuleiten, daß die Grenze der Verwertung von Polyolen bei parenteraler Zufuhr deutlich niedriger liegt als bei Fruktose oder bei Glukose.

2. Einfluß auf die Blutglukosekonzentration

Fruktose und die beiden Polyole Xylit und Sorbit haben bei gesunden Versuchspersonen keinen wesentlichen Einfluß auf die Blutglukosekonzentration. In Abbildung 4 wurden die wichtigsten Ergebnisse (d. h. die Blutglukosekonzentrationen bei den höchsten verwendeten Dosierungen) nochmals aufgetragen, um einen Vergleich zwischen den verschiedenen Substanzen zu ermöglichen. Außer Glukose führt keine der verwendeten Substanzen zu einer erkennbaren Erhöhung der Blutglukosekonzentration bei stoffwechselgesunden Versuchspersonen.

3. Einfluß auf die Seruminsulinkonzentration

Erwartungsgemäß führt die Infusion großer Mengen Glukose zu einem erheblichen Anstieg des radioimmunologisch gemessenen Seruminsulins (Abb. 5). Hingegen sind die Veränderungen bei Infusion von Fruktose und von Sorbit recht geringfügig. Die Fruktoseinfusionen führen zwar zu einem statistisch signifikanten Anstieg bei den Zeiten 60 Min. ($p < 0,05$), 120 Min. ($p < 0,02$), 180 Min. ($p < 0,02$) und 240 Min. ($p < 0,02$), doch werden die dabei erreichten Werte für das Seruminsulin bereits bei den Glukoseinfusionen in einer Dosierung von 0,25 g/kg KG deutlich überschritten. Es

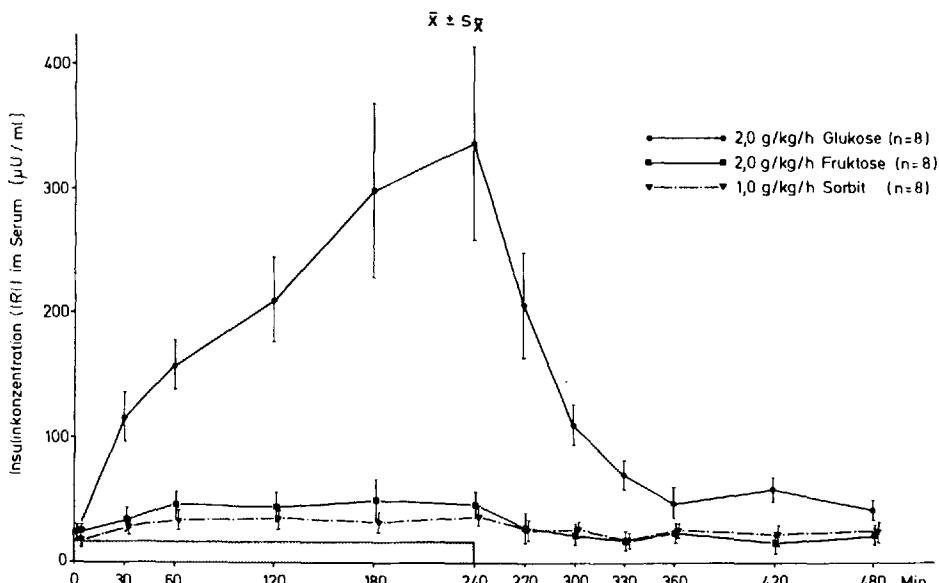


Abb. 5. Konzentration von Insulin (IRI) im Serum während und nach vierstündigen Infusionen von Glukose (2,0 g/kg/h), Fruktose (2,0 g/kg/h) und Sorbit (1,0 g/kg/h) bei jeweils 8 freiwilligen Versuchspersonen.

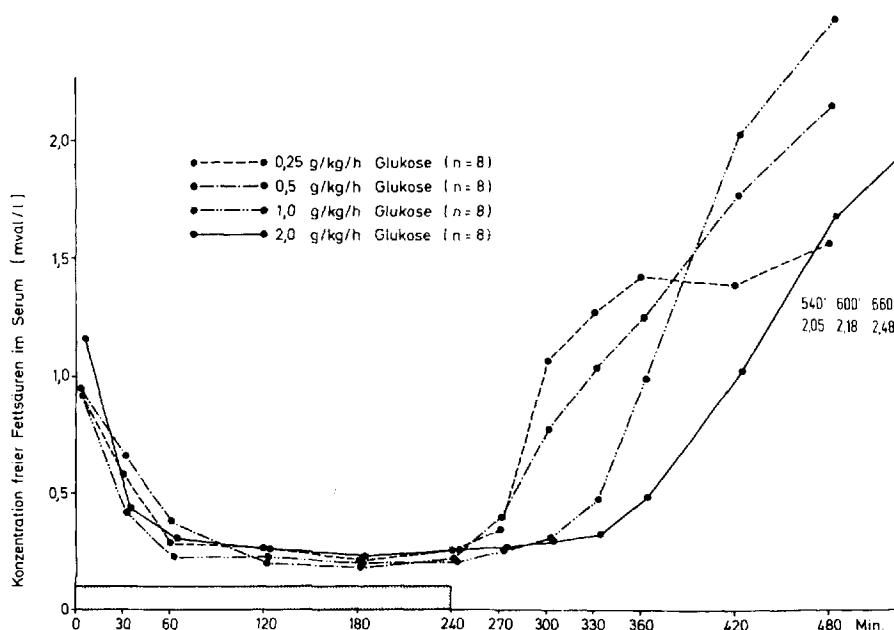


Abb. 6. Konzentration der freien Fettsäuren im Serum während und nach vierstündigen Infusionen von Glukose in verschiedenen Dosierungen bei jeweils 8 freiwilligen Versuchspersonen.

ist noch darauf hinzuweisen, daß die höheren Seruminsulinkonzentrationen (mehr als 100 μ U/ml) aus methodischen Gründen nicht mehr mit hinreichender Genauigkeit erfaßt werden. Die realen Werte liegen dabei im Vergleich zu den tatsächlich gemessenen Werten eher höher.

4. Einfluß auf die Fettsäurekonzentration

Es wurde erneut bestätigt, daß sowohl Glukose wie auch die Glukose-austauschstoffe Fruktose, Sorbit und Xylit zu einer stark ausgeprägten Senkung der Konzentration der freien Fettsäuren im Serum führen (Abb. 6, 7, 8). Dieser Befund beweist zunächst lediglich bereits Bekanntes. Wesentlicher als das Verhalten der Fettsäuren während der Infusion ist das Verhalten der Fettsäuren direkt im Anschluß an die Kohlenhydratinfusionen.

Das Verhalten der Fettsäuren im Serum bei Glukoseinfusionen unterscheidet sich hier deutlich gegenüber den sonstigen Substanzen (Abb. 6). Im Anschluß an die Glukoseinfusionen kommt es zu einem raschen und überschießenden Anstieg der Konzentration der freien Fettsäuren im Serum. Es werden teilweise außerordentlich hohe Werte erreicht (bis zu 3 mval/l), welche selbst unter pathologischen Stoffwechselsituationen kaum jemals festgestellt werden können. Auch bei den hochdosierten Glukoseinfusionen wird drei Stunden nach deren Beendigung der Ausgangswert überschritten. Wahrscheinlich wurde der Anstieg der Fettsäurekonzentration hierbei (d. h. bei den Versuchen mit 1,0 g/kg pro

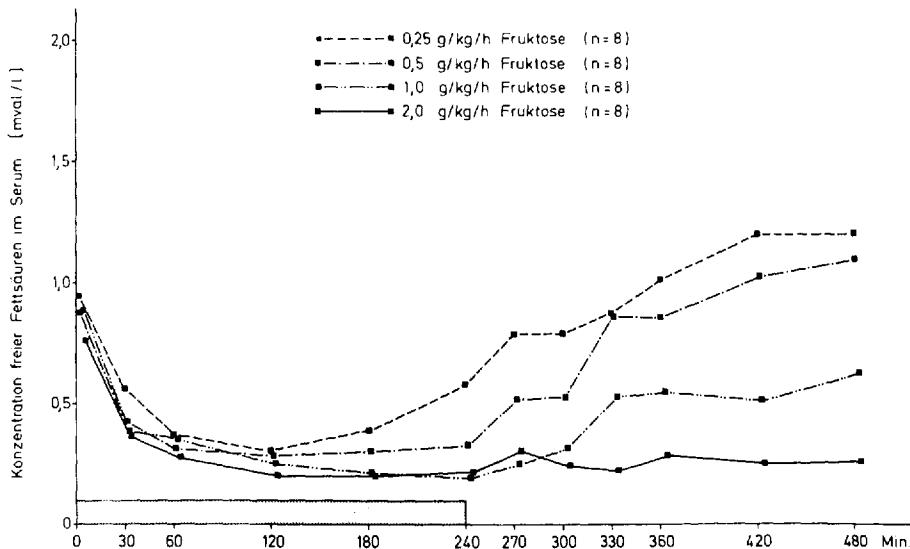


Abb. 7. Konzentration der freien Fettsäuren im Serum während und nach vierstündigen Infusionen von Fruktose in verschiedenen Dosierungen bei jeweils 8 freiwilligen Versuchspersonen.

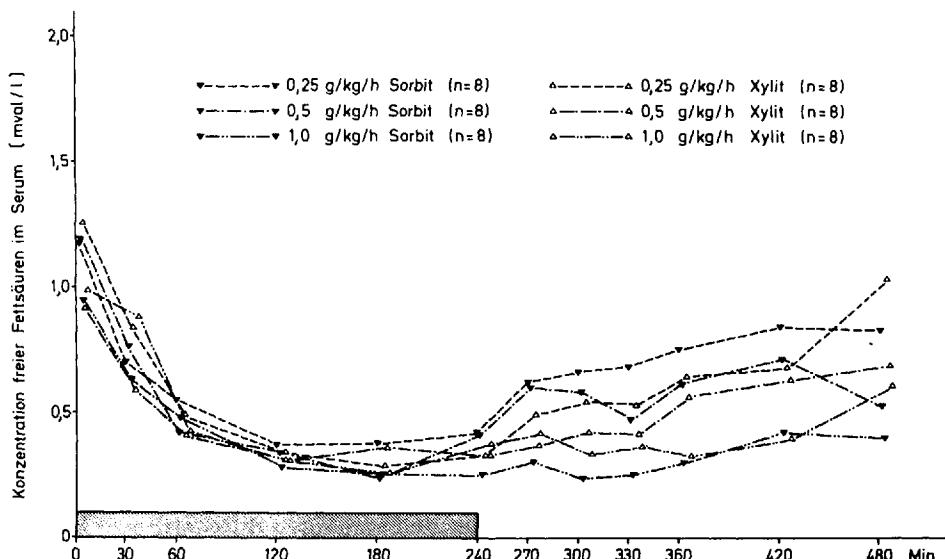


Abb. 8. Konzentration der freien Fettsäuren im Serum während und nach vierstündigen Infusionen von Sorbit und Xylit in verschiedenen Dosierungen bei jeweils 8 freiwilligen Versuchspersonen.

Stunde und mit 2,0 g/kg pro Stunde) nicht bis zum Ende verfolgt, der Versuch mußte leider auf Grund von technischen Problemen zu früh abgebrochen werden.

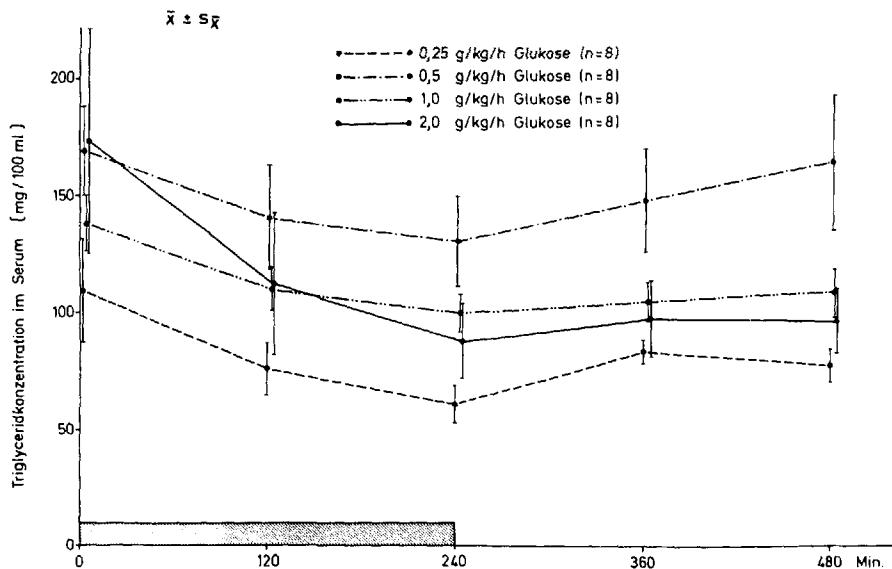


Abb. 9. Triglyceridkonzentration im Serum während und nach vierstündigen Infusionen von Glukose in verschiedenen Dosierungen bei jeweils 8 freiwilligen Versuchspersonen.

Vergleicht man hiermit die bei den Fruktoseinfusionen gewonnenen Ergebnisse, so sind die Unterschiede offensichtlich (Abb. 7). Es erfolgt zunächst keine überschießende Reaktion im Anschluß an das Absetzen der Infusionen, die Normalisierung der Fettsäurekonzentration findet allmählich statt. Bei der höchsten verwendeten Dosierung ist selbst mehrere Stunden nach Beendigung der Fruktoseinfusionen noch nicht einmal eine Tendenz zur Normalisierung festzustellen. Gleiches gilt auch für die Wirkung der Infusionen von Sorbit und von Xylit. Im Gegensatz zu Fruktose ist hier allerdings damit zu rechnen, daß infolge der wesentlich langsameren Umsatzkapazität die Metabolisierung der parenteral zugeführten Polyole mit entsprechender Verzögerung abgeschlossen ist (siehe Abb. 2). Hier könnte es sich also durchaus um eine Wirkung des eingeschränkten Umsatzes handeln. Bei Fruktose kann dieser Einwand hingegen nicht im gleichen Maße gelten. Bei der Dosierung von 1,0 g/kg ist nach Extrapolation die Elimination der zugeführten Fruktose nach etwa 360–390 Minuten völlig beendet. Auch bei den niedriger dosierten Fruktoseinfusionen ist keine Tendenz zu einer überschließenden Reaktion festzustellen.

5. Einfluß auf die Triglyceridkonzentration

Glukose und Glukoseaustauschstoffe führen in höherer Dosierung zu einer Tendenz zur Verminderung der Triglyceridkonzentration im Serum (Abb. 9, 10, 11). Am geringsten ausgeprägt ist diese Wirkung bei Infusion von Fruktose (Abb. 10). Lediglich bei der höchsten verwendeten Dosierung sind die vier späteren Meßwerte deutlich unter den Ausgangswert

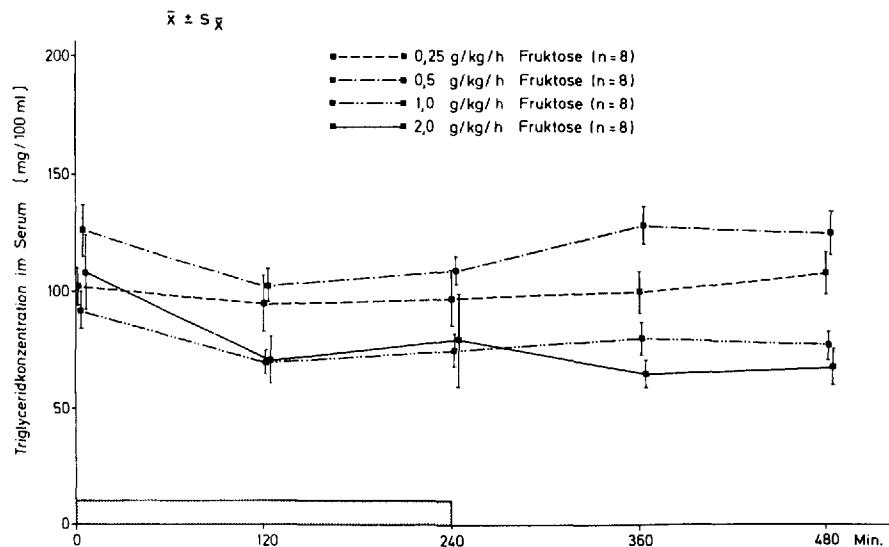


Abb. 10. Triglyceridkonzentration im Serum während und nach vierstündigen Infusionen von Fruktose in verschiedenen Dosierungen bei jeweils 8 freiwilligen Versuchspersonen.

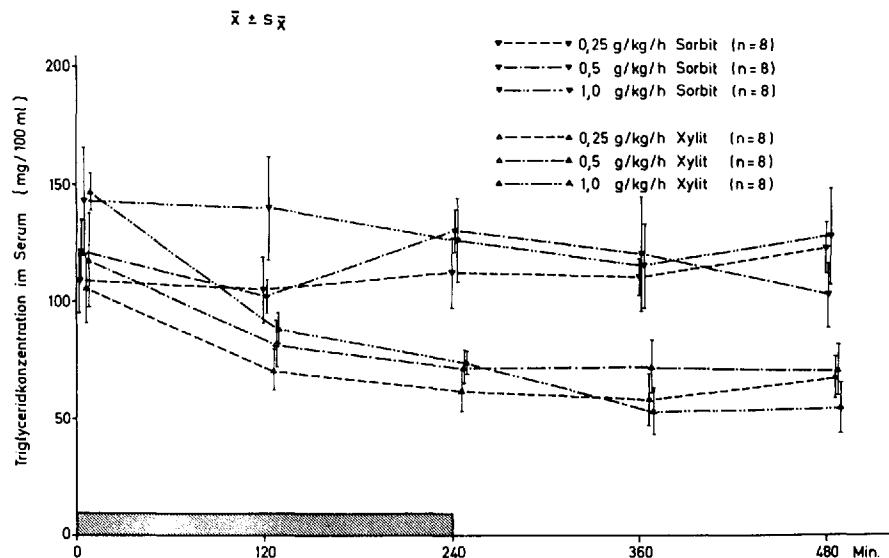


Abb. 11. Triglyceridkonzentration im Serum während und nach vierstündigen Infusionen von Sorbit und Xylit in verschiedenen Dosierungen bei jeweils 8 freiwilligen Versuchspersonen.

abgesunken. Auch bei Sorbit ist dieser Effekt nicht sehr stark ausgeprägt (Abb. 11). Durch Infusionen von Glukose wird hingegen eine deutliche Verminderung der Triglyceridkonzentration im Serum hervorgerufen.

Besonders deutlich wird dieser Effekt bei der höchsten verwendeten Glukosedosierung (2 g/kg KG). Hier beträgt die Abnahme der Konzentration etwa 70 mg/100 ml, was selbst unter Berücksichtigung der höheren Ausgangswerte deutlich über dem Effekt von Fruktose oder von Sorbit liegt. Eine mit Glukose vergleichbare Verminderung der Triglyzeridkonzentration wird nur noch durch Xylit hervorgerufen. Hier ist allerdings die niedrigere Dosierung von 1,0 g/kg KG ausreichend, um ebenfalls eine Verminderung um etwa 70–80 mg/100 ml hervorzurufen (wie bei 2,0 g/kg KG pro Stunde Glukose). Auch bei niedriger Dosierung sind bei Xylit recht deutliche Wirkungen im Sinne einer Senkung der Triglyzeridkonzentration im Serum nachweisbar.

Diskussion

Bei freiwilligen Versuchspersonen liegt die Dosierungsgrenze für Sorbit und für Xylit offenbar unterhalb von 0,5 g/kg Körpergewicht pro Stunde. Bei dieser Dosierung ist im Verlauf von 4 Stunden kein Fließgleichgewicht mehr zu erreichen (Abb. 3, 4), die Blutkonzentration am Ende der vierstündigen Versuchsperiode ist ferner so hoch, daß größere renale Verluste erwartet werden müssen. Die von anderen Autoren beschriebene höhere Dosierungsgrenze bei Sorbit (3, 4, 27, 28) konnte in den eigenen Untersuchungen nicht voll bestätigt werden. Es muß allerdings zunächst offenbleiben, ob bei Patienten im Stresszustand die Verwertungsrate für Xylit und auch für Sorbit tatsächlich wesentlich erhöht ist, wie verschiedentlich behauptet wurde (5). Die eigenen bisherigen Befunde würden diese Ansicht teilweise unterstützen (Förster und Dudziak, unveröffentlicht).

Im Gegensatz zu den beiden Polyolen Sorbit und Xylit werden die beiden verwendeten Zucker Fruktose und Glukose von den freiwilligen Versuchspersonen unabhängig von der Dosierung hervorragend metabolisiert. Sogar bei einer Dosierung von 2,0 g/kg und Stunde wird sowohl bei Infusion von Glukose wie auch bei Fruktose noch ein Fließgleichgewicht erreicht (Abb. 1 und Abb. 2). Die renalen Verluste bleiben selbst bei Fruktose (trotz fehlender aktiver Rückresorption) durchaus beschränkt. Auch bei der höchsten verwendeten Glukosedosierung ist die Wirkung der infusionsbedingten Insulinsekretion festzustellen. Nach einem initial überhöhten Anstieg kommt es bei allen verwendeten Dosierungen zu einer insulinbedingten Verminderung der Blutglukosekonzentration im Verlauf der Dauerinfusion (Abb. 1). Dieser Effekt entfällt bei Fruktoseinfusionen, hier ist eine hormonelle Regulation der Fruktoseverwertung nicht zu erwarten.

Während der hochdosierten Infusion der Kohlenhydrate muß der Stoffwechsel des Gesamtorganismus völlig umgestellt werden. Im Vordergrund steht die Verwertung der parenteral zugeführten Kohlenhydrate, mit welchen unter diesen Bedingungen die wesentlichsten Stoffwechselleistungen beschränkt werden. Bereits bei einer Dosierung von 0,25 g/kg pro Stunde kann der Grundumsatz der ruhenden Probanden (ca. 70 kcal/Std.) durch die parenteral verabreichten Zucker und Polyole weitgehend beschränkt werden. Bei den höheren Dosierungen muß ein – teilweise sehr erheblicher – Anteil der infundierten Substanzen gespeichert wer-

den, da eine wesentliche Veränderung der Stoffwechselaktivität (d. h. eine Erhöhung des Grundumsatzes) nicht zu erwarten ist und etwa das Siebenfache des Grundumsatzes zugeführt wird. Unter Berücksichtigung von geringen renalen Verlusten ist es bei der hochdosierten parenteralen Verabreichung von Fruktose und Glukose (d. h. bei 2 g/kg pro Stunde) erforderlich, mindestens 300–400 g Glukose bzw. Fruktose der innerhalb von 4 Stunden zugeführten Menge von 560–640 g in eine speicherfähige Form überzuführen und zu deponieren (siehe Tab. 1). Die maximale Kapazität zur Glykogenspeicherung beträgt für die Leber etwa 12–15 g/Stunde (20, 23), das heißt maximal 60 g für den gesamten Zeitraum. Auch die Speicherfähigkeit für Glykogen in anderen Geweben dürfte bei diesem sehr hohen Zuckerangebot deutlich überfordert sein, eine De-novo-Synthese von Fett, der typischen Speichersubstanz im tierischen Organismus, ist als einzige mögliche und zwangsläufige Alternative zu betrachten. Bei den hochdosierten Infusionen von Fruktose und von Glukose muß demnach ein wesentlicher Teil der zugeführten Substanzen in Fett umgewandelt werden. Hinzu kommt, daß unter diesen Bedingungen wahrscheinlich eine fast vollständige Hemmung der Fettsäureoxydation einsetzt, die von den jeweiligen Geweben aufgenommenen endogen mobilierten oder neusynthetisierten Fettsäuren müssen daher ebenfalls vorwiegend gespeichert werden. Trotz der infusionsbedingt stark gehemmten peripheren Lipolyse sind noch meßbare Fettsäurekonzentrationen im Serum vorhanden (Abb. 6, 7, 8).

Es gibt einige wichtige Unterschiede im Stoffwechselverhalten von Glukose und von Glukoseaustauschstoffen. Glukose wird bei hochdosierter Zufuhr bedingt durch die beschränkte Phosphorylierungskapazität nur zu einem verhältnismäßig geringen Teil direkt in der Leber umgesetzt, auch bei sehr hohen Blutglukosekonzentrationen dürfen weniger als 20 %–30 % der intravenös verabreichten Menge in diesem Organ metabolisiert (bzw. phosphoryliert) werden (1, 2, 3, 11, 17, 19, 29). Völlig andersartig ist die Situation bei den drei Glukoseaustauschstoffen. Hier werden in der Regel wohl um 80–90 % der intravenös zugeführten Substanzen durch die Leber in den Gesamtstoffwechsel eingeschleust (11, 13, 17). Die Voraussetzung ist die hohe Kapazität der Leber bei den initialen enzymatischen Reaktionen, die den Umsatz der Glukoseaustauschstoffe einleiten. Vor allen Dingen die Aktivität der Fruktokinase der Leber scheint annähernd unbeschränkt zu sein. Demgegenüber ist die für die initialen Stoffwechselreaktionen der Polyole erforderliche Polyoldehydrogenase offenbar nur in geringerer Aktivität vorhanden. Außerhalb der Leber ist der direkte

Tab. 1. Verwertung von Glukose und Fruktose bei einer Dosierung von 2 g/kg pro Stunde.

Infundier'te Menge	140 g/Std.
Renale Verluste	10 g
Leberglykogen	15 g
Muskelglykogen	20 g
Endoxydation	45 g
Rest	60 g

Umsatz der Glukoseaustauschstoffe recht eng begrenzt. Übereinstimmend wird angenommen, daß hier der maximale Anteil nicht mehr als 10–20 % der intravenös zugeführten Menge erreichen kann (1, 2, 3, 11, 17, 24, 25, 26, 27, 28, 29). Dabei ergeben sich für den Stoffwechsel von Fruktose neue Probleme, welche wegen der geringeren Umsatzkapazität abgeschwächt auch für die beiden Polyole gültig sind. Die in der Leber initial phosphorylierte Fruktose kann nur zu einem verhältnismäßig geringen Teil in diesem Organ vollständig oxidiert werden. Unter der Annahme eines 20 %-Anteils der Leber am Grundumsatz wären bereits 5 g – 8 g Fruktose/Stunde ausreichend, um den gesamten Grundumsatz des Organs zu bestreiten. Nun laufen aber parallel zur vollständigen Oxydation sicher noch andere energieliefernde Stoffwechselreaktionen in der Leber ab. Es bleibt zu beantworten, wie die von der Leber phosphorylierten „überschüssigen“ 100–140 g Fruktose umgesetzt werden. Bei Sorbit und Xylit liegen die Probleme ähnlich, die quantitativen Reaktionen sind allerdings andere unter Berücksichtigung der verminderten Umsatzrate.

Zu Recht sind die Glukoseaustauschstoffe als „Glukosepräkursoren“ zu betrachten. Ein wesentliches Umwandlungsprodukt von Fruktose, Sorbit und Xylit in der Leber ist Glukose, welche nur vorübergehend und teilweise als Glykogen gespeichert werden kann (1, 2, 3, 14, 19). Auf die begrenzten Möglichkeiten der hepatischen Glykogenspeicherung wurde bereits verwiesen. Der größere Teil der aus Glukoseaustauschstoffen in der Leber neu gebildeten Glukose wird dementsprechend direkt an das Blut abgegeben. Jedoch ist selbst bei den höchsten Fruktosedosierungen bei stoffwechselgesunden Probanden kein wesentlicher Anstieg der Blutglukosekonzentration nachzuweisen. Auf der Grundlage von tierexperimentellen Daten müßte mindestens 40–50 % der von der Leber aufgenommenen Fruktose als Glukose im Blut erscheinen. Der Blutglukoseanstieg müßte also etwa in der gleichen Größenordnung liegen wie bei Infusion von Glukose in einer Dosierung von 0,5–1,0 g/kg KG pro Stunde. Aus Abbildung 1 ist zu ersehen, daß dabei Werte von mehr als 200 mg/100 ml erreicht werden müßten. Dies ist jedoch bei Fruktoseinfusionen sicherlich nicht der Fall. Lediglich bei der höchsten verwendeten Dosierung führt auch Infusion von Fruktose zu einem geringen Anstieg der Insulinkonzentration im Serum (Abb. 5). Die Polyole haben in dieser Hinsicht keine wesentliche Wirkung. Lediglich für Xylit könnte bei sehr hoch dosierten Stoffinfusionen auch beim Menschen eine gewisse Insulinsekretion nachgewiesen werden. Für Fruktose war beim Menschen schon früher eine geringe Stimulierung der Insulinsekretion festgestellt worden (8, 15, 29). Auch Xylit hat bei sehr hohen Dosierungen geringe Effekte (15). Aus diesen Ergebnissen ist eigentlich nur zu folgern, daß bei stoffwechselgesunden Probanden die aus Fruktose oder aus Polyolen gebildete Glukose offenbar zum größten Teil insulinunabhängig ist und bei weitgehend normaler Glukosekonzentration umgesetzt wird.

Ein weiteres wichtiges Produkt des Stoffwechsels der Zuckeraustauschstoffe müssen Triglyceride sein. Zum Teil kann das insbesondere beim Umsatz von Polyolen in hohen Konzentrationen nachzuweisende α -Glyzerophosphat in vermehrtem Umfang in Triglyceriden nachgewiesen werden (22). Doch ist anzunehmen, daß bei entsprechend überhöhter Zufuhr auch Fettsäuren de novo aus Glukoseaustauschstoffen gebildet

werden können. Ähnliches müßte für die Situation bei hochdosierten Glukoseinfusionen ebenfalls gelten. Insgesamt gesehen werden bei den dabei erreichten Blutglukosekonzentrationen voraussichtlich etwa 30 bis 50 g Glukose in der Leber metabolisiert, der größere Teil davon müßte zu Fettsäuren bzw. zu Triglyzeriden umgewandelt werden. Eine Erhöhung der Triglyzeridkonzentration im Serum wäre somit bei hochdosierten Kohlenhydratinfusionen unbedingt zu erwarten, sofern die Synthese der für deren Abtransport erforderlichen Apolipoproteine mit der Synthese der Triglyzeride Schritt hält. Ein solcher Anstieg der Triglyzeridkonzentration konnte bei niedrigdosierten Infusionen und längerer Infusionsperiode auch nachgewiesen werden (18). Gleiches gilt für das Verhalten von Intensivpatienten bei Fruktoseinfusionen. Bei den hochdosierten Infusionen ist jedoch ein der theoretischen Erwartung entgegenlaufendes Verhalten festzustellen, entweder bleibt der Konzentrationsanstieg aus, oder es kommt sogar zu einer Abnahme der Triglyzeridkonzentration. Dieses Verhalten wurde zunächst ohne Berücksichtigung der pathophysiologischen Zusammenhänge als günstiger Effekt von hochdosierten Kohlenhydratinfusionen angesehen (27). An Hand von zusätzlichen tierexperimentellen Studien kamen wir allerdings zu der Ansicht, daß es dann als einzige mögliche Alternative zu einer Ablagerung von Fett in der Leber kommen müßte (14). Wir halten den aus nicht vollständig geklärten Gründen ausbleibenden Anstieg der Triglyzeridkonzentration oder gar einen deutlichen Abfall der Triglyzeridkonzentration im Serum für das Zeichen einer Leberverfettung, welche bei genügend langem Fortbestehen der hochdosierten Dauerinfusion unerwünschte Folgen haben könnte. Es müßte sich zwangsläufig eine Fettleber entwickeln (14, 16). Es wurde auch von anderen Autoren festgestellt, daß hochdosierte Glukoseinfusionen eine Fettleber hervorrufen können (6, 7). Die Ursache wäre unter diesen Bedingungen in einem mangelnden Abtransport von Fett zu suchen. Extreme Hypotriglyzeridämien (mit wahrscheinlicher Entwicklung einer Fettleber) wurden bei Kohlenhydratinfusionen bei Versuchspersonen festgestellt (16). Jedoch konnte eine Hypotriglyzeridämie auch bei einem Intensivpatienten während Glukoseinfusionen gemessen werden (*Förster und Dudziak, unveröffentlicht*).

Glukose und Glukoseaustauschstoffe haben nach den Ergebnissen dieser Untersuchungen weitgehend vergleichbare Wirkungen auf den Gesamtstoffwechsel. Der hauptsächliche Unterschied ist das weitgehende Fehlen der Stimulation der Insulinsekretion und die normale Blutglukoskonzentration bei den Glukoseaustauschstoffen sowie die überschließende Reaktion der Fettsäurekonzentration im Serum bei den Glukoseinfusionen. Man könnte daraus folgern, daß Infusionen von Glukose die homöostatischen Mechanismen stärker beanspruchen als gleichdosierte Infusionen von Glukoseaustauschstoffen.

Zusammenfassung

Bei stoffwechselgesunden freiwilligen Versuchspersonen wurden vierstündige Infusionen von Glukose, Fruktose, Sorbit und Xylit in unterschiedlicher Dosierung durchgeführt. Die Stoffwechselwirkungen der sog. Glukoseaustauschstoffe wurden mit denjenigen von Glukose verglichen.

Selbst unter Verwendung der außerordentlich hohen Dosierung von 2,0 g/kg pro Stunde kann bei Infusion von Glukose und von Fruktose noch ein Fließgleichgewicht erreicht werden. Bei Sorbit und Xylit gelingt es hingegen nicht, bei der niedrigeren Dosierung von 0,5 g/kg pro Stunde eine konstante Blutkonzentration zu erzielen.

Die Blutglukosekonzentration wird durch keinen der Glukoseaustauschstoffe beeinflußt. Lediglich bei Fruktoseinfusionen in der höchsten verwendeten Dosierung ist trotz unveränderter Blutglukosekonzentration ein Einfluß auf die Insulinsekretion festzustellen. Doch ist diese Wirkung im Vergleich zu Glukose gering.

Sowohl Glukose wie auch Glukoseaustauschstoffe bewirken eine rasche Abnahme der Konzentration der freien Fettsäuren im Serum. Nach Beendigung der Infusionen ist lediglich bei den Versuchen mit Glukose eine überschießende Erhöhung der Fettsäurekonzentration auf das Mehrfache der Ausgangswerte festzustellen. Besonders ausgeprägt bei Fruktose bleibt die Konzentration der freien Fettsäuren auch mehrere Stunden nach Beendigung der Infusion auf sehr niedrigen Werten.

Obwohl theoretisch erwartet werden muß, daß es zumindest bei den höchsten Dosierungen zu einem Anstieg der Triglyzeridkonzentration kommt, bewirken vor allen Dingen Glukose und Xylit eine signifikante Abnahme der Triglyzeridkonzentration. Bei Fruktose und auch bei Sorbit fehlt dieser Effekt weitgehend.

Glukose und Fruktose können im stoffwechselgesunden Organismus sehr gut verwertet werden. Für die beiden Polyole sind die maximalen Umsatzraten deutlich niedriger als für die Zucker. Im Gegensatz zu Glukose verursachen die Glukoseaustauschstoffe keine tiefgreifenden Störungen von hormonellen Wechselbeziehungen. Nach Beendigung der Infusionen können lediglich bei Glukose überschießende Gegenreaktionen festgestellt werden.

Summary

Glucose, fructose, sorbitol or xylitol were infused for four hours at different dose levels to metabolically healthy volunteers. The metabolic effects of the so-called glucose substitutes were compared to that of glucose.

Even at very high doses (2.0 g/kg bodyweight per hour) of infusion of glucose or fructose a steady state was attained. This, however, was not the case with xylitol or sorbitol at lower doses (i.e. 0.5 g/kg bodyweight per hour), where no steady state was reached.

The blood glucose concentration is not influenced by any of the glucose substitutes. During infusion of very high doses of fructose a small increase in serum insulin level is found, however, without any alteration in blood glucose concentration.

Glucose as well as glucose substitutes cause an immediate suppression of free fatty acid concentrations in serum. In case of glucose there is a manifold increase in fatty acid concentration after the infusion is terminated. On the other hand, the free fatty acid concentration remains low even several hours following termination of the high-dosed fructose infusion.

Theoretically one would expect an increase in triglyceride concentration, at least at the high-dosed carbohydrate infusions. In contrast to this theoretical expectation, in the case of glucose and of xylitol a significant reduction of triglyceride concentration in serum was observed. Fructose and sorbitol did not exhibit this effect.

Glucose and fructose are well utilized in metabolically healthy subjects. The maximum turnover rates for both polyols are lower. Unlike glucose, the glucose substitutes obviously do not cause any serious disturbance in hormonal regulations. Only in the case of glucose, counterregulation is seen following the termination of the infusion.

Literatur

1. *Bässler, K. H.*, Biochemische Grundlagen der parenteralen Therapie und Versorgung des menschlichen Organismus mit Kohlenhydraten, in Anästhesiologie und Wiederbelebung, Band 31. Kohlenhydrate in der dringlichen Infusionstherapie (Berlin 1968). - 2. *Bässler, K. H.*, Die Rolle der Kohlenhydrate in der parenteralen Ernährung. *Z. Ernährungswiss.*, Suppl. **10**, 57 (1971). - 3. *Bässler, K. H.*, Quantitative aspects of metabolism of glucose, fructose, sorbitol and xylitol. *Internat. Z. Vitamin Ernährungsf.*, Suppl. **15**, 22 (1976). - 4. *Berg, G., H. Bickel, F. Matzkies*, Bilanz- und Stoffwechselverhalten von Fruktose, Xylit und Glukose sowie deren Mischungen bei Gesunden während sechsstündiger parenteraler Ernährung. *Dtsch. Med. Wschr.* **98**, 602 (1972). - 5. *Bickel, H., H. Bünte, D. Coats, P. Misch, L. v. Rauffer, P. Scranowitz, F. Wopfner*, Die Verwertung parenteral verabreichter Kohlenhydrate in der postoperativen Phase. *Dtsch. Med. Wschr.* **98**, 809 (1973). - 6. *Chang, S., S. E. Silvis*, Fatty liver produced by hyperalimentation in rats. *Gastroenterology* **64**, 178 (1973). - 7. *Daly, J. M., E. Steiger, H. M. Vars, S. J. Dudrick*, Postoperative oral and intravenous nutrition. *Ann. Surg.* **180**, 709 (1976). - 8. *Dietze, G., M. Wicklmeyer, J. Grunst, S. Stiegler, H. Mehnert*, Die Verwertung von Glukose und Fruktose in Leber und Muskel beim Menschen. *Internat. Z. Vitamin Ernährungsf.* Suppl. **15**, 31 (1976). - 9. *Duncombe, W. G.*, The calorimetric microdetermination of long chain fatty acids. *Biochem. J.* **88**, 7 (1963). - 10. *Eggstein, M., F. H. Kreutz*, Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. *Klin. Wschr.* **44**, 262 (1966). - 11. *Förster, H., M. Haslbeck, H. Mehnert*, Zur Bedeutung der Kohlenhydrate in der parenteralen Ernährung. *Infusionstherapie* **1**, 199 (1974). - 12. *Förster, H., E. Meyer, M. Ziege*, Erhöhung von Serumharnsäure und Serumbilirubin nach hochdosierten Infusionen von Sorbit, Xylit und Fruktose. *Klin. Wschr.* **48**, 878 (1970). - 13. *Förster, H., D. Zagel*, Stoffwechseluntersuchungen während und im Anschluß an Dauerinfusionen von Glukose und von Zuckeraustauschstoffen. *Dtsch. Med. Wschr.* **99** (1974). - 14. *Förster, H.*, Kann eine Hypotriglyceridämie während der Infusionstherapie pathophysiologische Aussagekraft haben? *Infusionstherapie* **3**, 288 (1976). - 15. *Förster, H.*, Insulinsekretion nach Kohlenhydraten. *Z. Ernährungsw.* Suppl. **11**, 49 (1971). - 16. *Förster, H., L. Heller, S. Boecker*, Adverse effects of long lasting infusions of a fructose-xylitol solution. *Eur. J. Intensive care med.* (in press). - 17. *Förster, H.*, Comparative metabolism of xylitol, sorbitol and fructose: in Sugars in nutrition, p. 259 (Academic Press 1974). - 18. *Förster, H., I. Hoos*, Einfluß hochdosierter Zuckerinfusionen auf den Stoffwechsel unter Berücksichtigung der Leber-Fett-Konzentration. *Infusionstherapie* **3**, 144 (1976). - 19. *Förster, H., H. Hoffmann, I. Hoos*, Stoffwechselwirkungen verschiedener Kohlenhydrate und deren Bedeutung für die Infusionstherapie. *Z. Ernährungsw.* Suppl. **15**, 28 (1973). - 20. *Förster, H., E. Meyer, M. Ziege*, Hepatische Glykogensynthese in Abhängigkeit von der Blutkonzentration bei narkotisierten Ratten. *Klin. Wschr.* **50**, 478 (1973). - 21. *Hales, C. N., P. J. Randle*, Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate. *Biochem. J.* **84**, 137 (1963). - 22. *Hartmann, H., I. Hoos, H. Förster*, Influence of sugar substitutes and of ethanol on purine metabolism. *Nutr. Metab.* **20**, 161 (1976). - 23. *Hers, H. G., H. de Wulf, W. Stalmans*, The control of glycogen metabolism in the liver. *FEBS-Letters* **12**, 73 (1970). - 24. *Heuckenkamp, P. U., N. Zöllner*, Quantitative comparison and evaluation of utilization of parenteral administered carbohydrates. *Nutr. Metab.* **18** (Suppl. 1) 209 (1975). - 25. *Keller, U., E. R. Froesch*, Vergleichende Untersuchungen über den Stoffwechsel von Xylit, Sorbit und Fruktose beim Menschen. *Schweiz. Med. Wschr.* **102**, 1017 (1972). - 26. *Keller, U., E. R. Froesch*, Metabolism and oxydation of U-¹⁴C-glucose, xylitol, fructose and sorbitol in the fasted and in the streptozotocin-diabetic rat. *Diabetologia* **7**, 349 (1971). - 27. *Matzkies, F., H. Heid, W. Fekl, G. Berg*, Wirkung einer Kohlenhydratkombinationslösung auf den Stoffwechsel bei hochdosierten Kurzzeitinfusionen. *Z. Ernährungsw.* **14**, 53 (1975). - 28. *Matzkies, F., G. Berg*, Totale Clearance nach intravenöser Zufuhr von Glukose und Mischkohlenhydratlösungen. *Internat. Z. Vitamin Ernährungsf.* Suppl. **15**, 48 (1976). - 29. *Mehnert, H.*,

Zuckeraustauschstoffe in der Diabetesdiät. Internat. Z. Ernährungsf. Suppl. **15**, 295 (1976). – 30. *Sahebjami, H. R. Scalettar*, Effects of fructose infusion on lactate and uric metabolism. Lancet **1971/I**, 366. – 31. *Schmidt, F. H.*, Die enzymatische Bestimmung von Glukose und Fruktose nebeneinander. Klin. Wschr. **39**, 1244 (1961). – 32. *West, C. D., S. Rapoport*, Modification of a colorimetric method for determination of mannitol and sorbitol in plasma. Proc. Soc. Biol. Med. **70**, 141 (1949). – 33. *Wolf, H. P., H. Queisser, K. Beck*, Der initiale Phosphatabfall im Serum von Gesunden und Leberkranken nach intravenöser Verabreichung von Hexosen und Zuckeralkoholen. Klin. Wschr. **47**, 1084 (1969).

Für die Verfasser:

H. Förster, Zentrum der Biologischen Chemie der Universität Frankfurt,
6000 Frankfurt/M.