

## **Intestinale Freisetzung und Resorption von Monosacchariden aus Kohlenhydraten unterschiedlichen Polymerisationsgrades**

### **II. Beziehungen zwischen Monosaccharidresorption, Blutglucosespiegel und Insulinkonzentration im Serum**

**H. Bartels und G. Rehner**

Institut für Ernährungswissenschaft der Justus-Liebig-Universität  
Giessen

*Zusammenfassung:* Der in situ belassene Dünndarm von narkotisierten Ratten wurde mit 0,5%igen Lösungen von Glucose, Maltose, Saccharose, Maltodextrin DE 20, Maltodextrin DE 5 und Stärke 60 Minuten lang perfundiert. Durch mehrmalige Entnahme von Blutproben aus der V. portae und V. femoralis wurde die zeitabhängige Änderung der Blutglucosespiegel und der Seruminsulinkonzentration bestimmt. Es sollte geklärt werden, inwieweit zwischen diesen Parametern und der Aufnahme der Substrate aus dem Darmlumen (die im ersten Teil der Untersuchungsserie beschrieben wurde) eine Korrelation besteht.

Die höchsten Glucosespiegel in der V. portae und die größten portal-peripheren Differenzen wurden bei Perfusion mit Glucose- und Maltoselösungen registriert. Die Glucosekonzentration in der V. femoralis unterschied sich bei Angebot der verschiedenen Substrate kaum.

Die Perfusion mit Glucose bewirkte eine erhebliche, sofort einsetzende Insulinsekretion. Hieraus wird geschlossen, daß Glucose die Insulinausschüttung auch auf intestinaler Ebene stimuliert. Auch die Perfusion mit Maltose verursachte eine beträchtliche Sekretion von Insulin, die jedoch im Vergleich zum Effekt der Glucose verzögert einsetzte.

*Summary:* The small intestines of anaesthetized rats were perfused in situ for 60 min with 0.5 % solutions of glucose, maltose, sucrose, maltodextrin DE 20, maltodextrin DE 5 or starch. Blood samples were repeatedly taken from the v. portae and the v. femoralis to estimate blood glucose and serum insulin levels as a function of perfusion time. The experiment was also performed to clarify whether a correlation exists between these parameters and the substrate uptake from the intestinal lumen (determined in the first part of the study).

The highest glucose levels in v. portae and the highest portal-peripheral differences were found when glucose and maltose solutions were administered. Glucose levels in v. femoralis were almost independent of the substrate perfused.

Perfusion with glucose caused a considerable insulin secretion starting immediately with the onset of perfusion. It was concluded that glucose might also stimulate insulin secretion on the intestinal level. Perfusion with maltose also effected a significant insulin output, the start of which was delayed however, compared with the effect of glucose.

*Schlüsselwörter:* Glucose, Glucosepolymere, Blutglucosespiegel, Seruminsulinspiegel

## Einleitung

Im ersten Teil dieser Untersuchungsserie (1) wurde die intestinale Resorption von freier Glucose mit der Resorption von Glucose bzw. Fructose aus den Di- und Polysacchariden Maltose, Saccharose, Maltodextrin DE 20, Maltodextrin DE 5 sowie Stärke verglichen. Die Intensität der Resorption wurde anhand der Verschwindrate des Substrates aus den Kohlenhydratlösungen, mit denen der Darm von narkotisierten Ratten *in situ* perfundiert worden war, beurteilt. Im Rahmen dieser Versuche wurde auch die zeitabhängige Glucosekonzentration im Blut der Vena portae und der Vena femoralis registriert. Die Erfassung dieser zusätzlichen Versuchsparameter geschah aus der Überlegung heraus, daß unter *in vivo*-Bedingungen nicht a priori angenommen werden kann, daß zwischen der Aufnahme der Substrate aus dem Darmlumen und dem Blutglucosespiegel eine strenge Korrelation besteht. Weiterhin sollte geklärt werden, ob der Umfang und das zeitabhängige Muster der Insulinausschüttung eine gewisse Substratspezifität aufweisen. Im folgenden sollen die Zusammenhänge zwischen der Glucoseaufnahme aus dem Darmlumen, den Blutglucosespiegeln in der V. portae und V. femoralis sowie der Insulinsekretion beschrieben und diskutiert werden.

## Material und Methoden

Alle methodischen Einzelheiten wurden in Teil I der Untersuchungsserie (1) beschrieben, so daß hier nur die für diesen Teil spezifischen Ergänzungen zur Methodik angegeben werden.

*Zur In-situ-Perfusion:* Vor Beginn des Spülvorgangs wurde linksseitig die V. femoralis kanüliert (s. (1) Abb. 1) und zur Herabsetzung der Blutgerinnung Heparin (55 I.E. pro 100 g KG) infundiert. Unmittelbar vor Beginn der Substratperfusion wurde auch in die V. portae eine Kanüle gelegt.

Zur Bestimmung der Blutglucosespiegel wurden aus beiden kanülierten Venen die ersten beiden Blutproben (je 50 µl) im Abstand von 5 Minuten entnommen. Im weiteren Versuchsverlauf betrug der zeitliche Abstand der Blutentnahme 10 Minuten. Zur Bestimmung der Insulinkonzentration im Serum wurden die Blutproben (je 100 µl) bis zur 20. Minute alle 5 Minuten, danach alle 10 Minuten genommen. Die Blutentnahmen erfolgten jeweils erst aus der V. portae und unmittelbar danach aus der V. femoralis.

Die pro Tier insgesamt entnommene Blutmenge betrug damit 2,6 ml. Wie am Ende der Perfusionsperiode durchgeführte Hämatokritbestimmungen zeigten, war das intravasale Flüssigkeitsvolumen durch die Wasserresorption aus der Perfusionsflüssigkeit ausgeglichen worden. Damit war auch mit einer Beeinträchtigung der Hämodynamik durch die Blutentnahme nicht zu rechnen.

Die Bestimmung der Glucosekonzentration in den Blutproben wurde mittels der GOD-PERID-Methode (4) vorgenommen.

Die Bestimmung der Insulinkonzentration im Serum wurde mittels Radioimmunoassay durchgeführt (5). Verwendet wurde eine zur Bestimmung von Ratteninsulin entwickelte Mikromethode (Hoechst AG, Frankfurt, unveröffentlicht), bei der das eingesetzte Probenvolumen auf 10 µl Serum reduziert werden konnte.

*Zur statistischen Bewertung des Datenmaterials:* Die Daten für die Blutglucosekonzentration werden als Mittelwert  $\pm$  SEM angegeben. Sie wurden auf ihre Signifikanz hin mit dem Student's t-Test für unverbundene Stichproben geprüft. Für die Insulinkonzentration im Serum wurde der Median berechnet und mit unterer und oberer Grenze für den 95%-Vertrauensbereich angegeben. Die Unter-

schiede, die bei den Insulinspiegeln der einzelnen Gruppen auftraten, wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test auf ihre statistische Signifikanz hin getestet.

## Ergebnisse

### Glucosekonzentration im Blut der *V. portae* und *V. femoralis*

Die Verschwindrate der Glucose aus dem Darmlumen war als  $\mu\text{mol}/\text{min}$  berechnet worden (1). Eine genaue Berechnung der pro Zeiteinheit über die *V. portae* zur Leber transportierten Glucosemenge wäre nur möglich gewesen bei exakter Kenntnis der Flußgeschwindigkeit des Portalblutes sowie bei Berechenbarkeit der Verdünnung des Portalblutes durch den Blutzufuß über die *V. linealis*. Die Versuchsanordnung erlaubte jedoch die Ermittlung dieser beiden Größen nicht. Somit mußte zum Vergleich zwischen den einzelnen Substraten die Blutglucosekonzentration herangezogen werden. Bei der Versuchsanordnung war somit auch nicht möglich, die absolute Menge der Glucose zu berechnen, die in der Darmmukosa metabolisiert worden ist.

Eine vergleichende Darstellung der Glucosekonzentration in der *V. portae* bei Perfusion der sechs Substrate zeigt Abbildung 1 als Funktion der Perfusionszeit. Die Blutglucosekonzentration, die vor Beginn der Perfusion gemessen wurde (Initialwert), ist von den Werten, die sich im Verlauf der Perfusion ergaben, abgezogen worden.

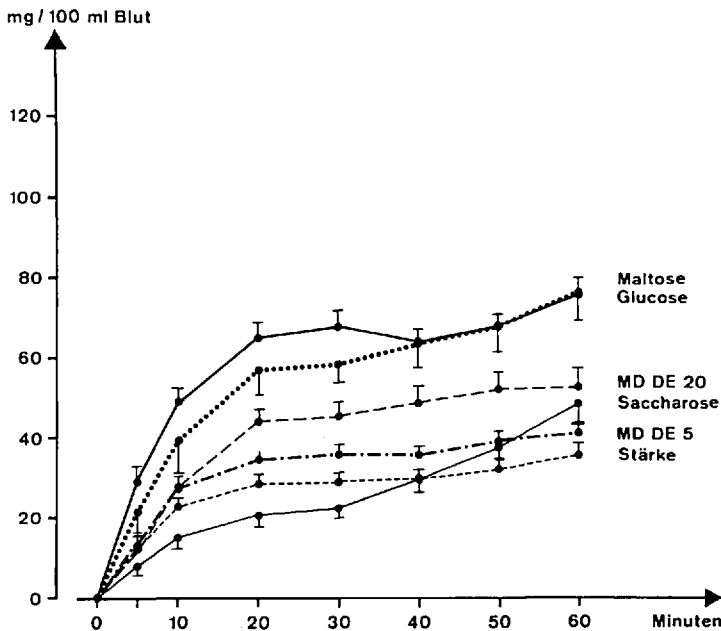


Abb. 1. Glucosekonzentration im Blut der *V. portae* als Funktion der Perfusionszeit (Mittelwert der Gruppe  $\pm$  SEM).

— Glucose, ..... Maltose, — Saccharose, -- Maltodextrin DE 20, - - - Maltodextrin DE 5, ---- Stärke.

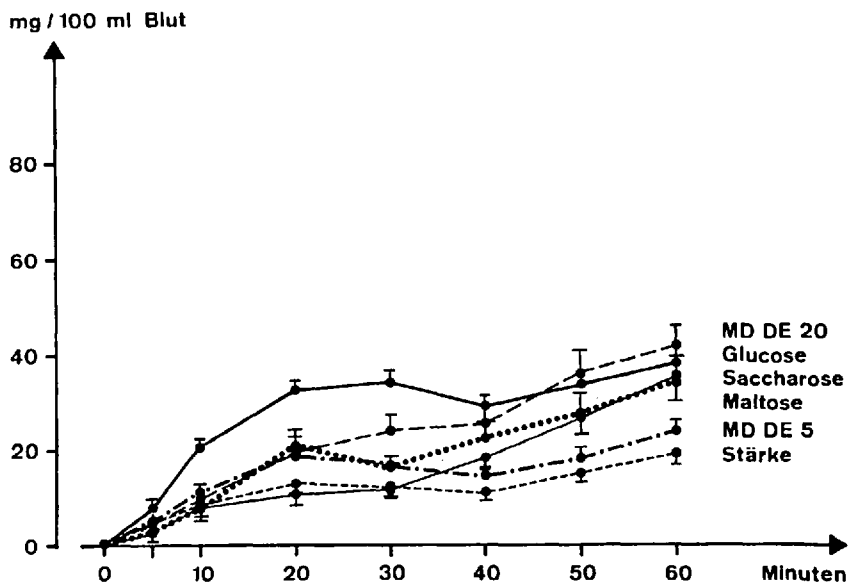


Abb. 2. Glucosekonzentration im Blut der V. femoralis als Funktion der Perfusionszeit (Mittelwert der Gruppe  $\pm$  SEM).  
 — Glucose, . . . . Maltose, — Saccharose, -- Maltodextrin DE 20, - - Maltodextrin DE 5, ---- Stärke.

Erwartungsgemäß hätte die Blutglucosekonzentration in der Portalvene um so stärker ansteigen müssen, je mehr Glucose aus dem Darmlumen aufgenommen worden war. Wie aus Abbildung 1 hervorgeht, entsprachen die Substrate Maltose und Glucose dieser Erwartung nicht. Während die Verschwindrate der aus Maltose stammenden Glucose in den ersten 30 Minuten der Perfusion wesentlich höher war als die aus freier Glucose (1), verhielt sich der Blutspiegel in der V. portae umgekehrt: Die Blutspiegelkurve der mit Glucose perfundierten Tiere liegt weit über der der mit Maltose perfundierten Gruppe.

Bei allen Substraten – mit Ausnahme der Saccharose – erreichte der Blutglucosespiegel in der V. portae nach etwa 20 Minuten einen „steady state“ und blieb im weiteren Verlauf der Perfusion relativ konstant. Bei Perfusion mit Saccharose stieg der anfänglich niedrige Blutglucosespiegel ab der 30. Minute relativ steil und beinahe linear mit der Zeit an. Dies deutet auf eine kontinuierlich einsetzende enzymatische Umwandlung von Fructose in Glucose in der Epithelzelle hin.

Der zeitliche Verlauf des Glucosespiegels in der V. femoralis ist in Abbildung 2 dargestellt. Die Differenzen zwischen den Kollektiven, die mit den einzelnen Substraten perfundiert worden waren, sind weniger ausgeprägt als in der V. portae. Dies ist ein Hinweis darauf, daß die Retention der Glucose in der Leber und in der Peripherie dem Angebot im Portalblut proportional war. Auffallend ist, daß der lineare Anstieg des Blutglucosespiegels nach der 30. Perfusionsminute bei Angebot von Sac-

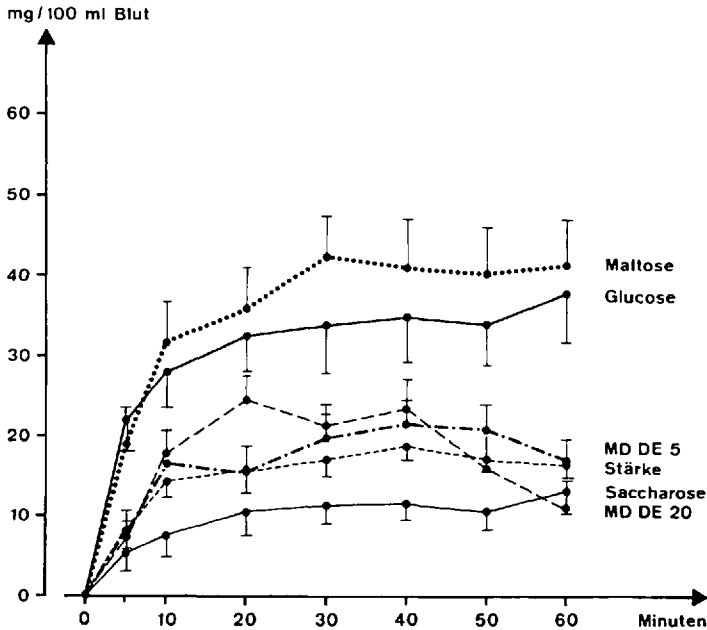


Abb. 3. Portal-periphere Differenz der Blutglucosekonzentration (Mittelwert der Gruppe  $\pm$  SEM).

— Glucose, ..... Maltose, — Saccharose, -- Maltodextrin DE 20, - · - Maltodextrin DE 5, . . . . Stärke.

charose im Blut der V. femoralis genauso feststellbar war wie im Portalblut.

Im Verlauf der Perfusion verteilte sich die aus den einzelnen Substraten resorbierte Glucose im gesamten Organismus des Versuchstieres. Somit wurde bereits resorbierte Glucose mit dem Blutstrom an den Intestinaltrakt herangeführt. Die „wahre“ Erscheinenrate der Glucose im Portalblut ergibt sich daher aus der portal-peripheren Differenz, die in Abbildung 3 dargestellt ist. Sie wurde durch Differenzbildung aus dem Glucosespiegel in der V. portae und V. femoralis errechnet.

#### Insulinkonzentration im Blut der V. portae und V. femoralis

Die Insulinsekretion aus den  $\beta$ -Zellen des Pankreas wird hauptsächlich durch Glucose stimuliert. Da aus den einzelnen Substraten unterschiedliche Glucosemengen freigesetzt und resorbiert wurden, sollte auch geprüft werden, ob die Perfusion dieser Substrate die Insulinsekretion in unterschiedlichem Umfang stimuliert. Die Insulinkonzentration in der V. portae eignet sich zweifelsohne zur Beurteilung der Sekretionsleistung des Pankreas, da das Hormon unmittelbar in die V. portae abgegeben wird. Die Insulinkonzentration im Blut der V. femoralis – die ebenfalls bestimmt wurde – dürfte dagegen zur Ermittlung von Unterschieden der Insulinsekretion weniger geeignet sein, da bei der Leberpassage möglicherweise ein relativ hoher Anteil des Insulins zurückgehalten wird.

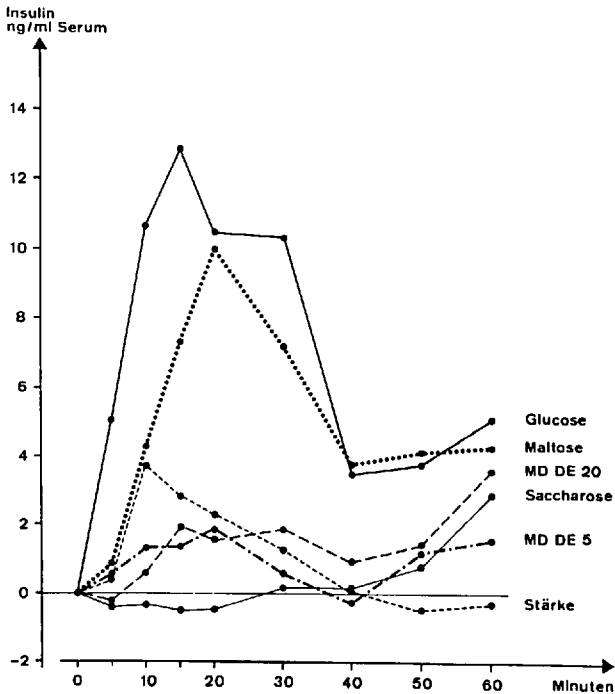


Abb. 4. Insulinkonzentration in der V. portae (Median, untere und obere Grenze f. 95 %-Vertrauensbereich, s. Tab. 1).

– Glucose, ..... Maltose, – Saccharose, – – Maltodextrin DE 20, – . – Maltodextrin DE 5, ---- Stärke.

Auch für das Seruminulin wurde vor Beginn der Perfusion ein Initialwert ermittelt, um den die während der Perfusion bestimmten Werte korrigiert sind. Die in Abbildung 4 dargestellten Daten geben somit die durch die Substratperfusion selbst verursachten Änderungen der Insulinkonzentration in der V. portae wieder. Dargestellt sind die Mediane als Funktion der Zeit. Um die Übersichtlichkeit zu wahren, konnten die unteren und oberen Grenzen für den 95 %-Vertrauensbereich nicht eingezeichnet werden. Sie werden beispielhaft für zwei Zeiten – 15 Minuten und 40 Minuten nach Perfusionsbeginn – in Tabelle 1 angegeben.

Die Perfusion mit 0,5%iger Glucoselösung bewirkte eine sofortige Ausschüttung von Insulin. Der maximale Insulinspiegel war mit etwa 13 ng/100 ml Serum 15 Minuten nach Beginn der Perfusion registriert worden, der niedrigste Wert war 40 Minuten nach Perfusionsbeginn erreicht. Auch die Perfusion mit der Maltoselösung verursachte eine erhebliche Stimulation der Insulinsekretion, die jedoch im Vergleich zur Glucose verzögert auftrat und erst 20 Minuten nach Perfusionsbeginn das Maximum – 10 ng/ml Serum – erreichte.

Bei Perfusion mit den Maltodextrinen und mit Stärke wurde die Insulinsekretion erheblich weniger stimuliert. Mit Saccharose als Perfusionslösung kam es zeitweilig sogar zu Seruminulinspiegeln, die unter dem

Tab. 1. Insulinkonzentration in der V. portae (ng/ml Serum\*).

Substrat	15. Min.	40. Min.
Glucose	12,9 (4,5–14,5)	3,5 (0,1–15,8)
Maltose	7,3 (3,6–21,7)	3,8 (2,0–8,7)
Saccharose	–0,5 (–1,3–1,2)	0,1 (–2,0–3,6)
Maltodextrin DE 20	2,0 (0,1–3,6)	0,9 (0,1–14,9)
Maltodextrin DE 5	1,4 (0,4–7,6)	–0,3 (–1,7–5,2)
Stärke	2,8 (1,6–5,3)	0,1 (–1,9–2,2)

\*) Median (untere und obere Grenze für 95%-Vertrauensbereich).

Initialwert lagen. Da die Seruminsulinkonzentrationen eine erhebliche Streubreite aufwiesen, darf hieraus allerdings nicht auf eine die Insulinsekretion unterdrückende Wirkung der Saccharose geschlossen werden. Der Effekt dürfte vielmehr darin begründet sein, daß bei Angebot von Saccharose innerhalb der ersten 40 Minuten der Perfusion auch die niedrigsten Glucosekonzentrationen in der V. portae registriert worden waren (Abb. 1).

Die Seruminsulinkonzentration in der V. femoralis schwankte bei allen Substraten um den Initialwert. Lediglich die Perfusion mit Glucose bewirkte einen leichten, nicht signifikanten Anstieg des Insulinspiegels auch im peripheren System. Die Leber war somit in der Lage, relativ große Mengen an Insulin beim „first pass“ aus dem Blut zu entfernen.

## Diskussion

Von den Resultaten dieses zweiten Teils der Untersuchungsreihe dürfte der Befund am wesentlichsten sein, daß es bei Perfusion mit Maltose und insbesondere mit Glucose zu einer starken – im Falle der Glucose sofort einsetzenden – Stimulation der Insulinsekretion kam.

Wie allgemein anerkannt, steht die Insulinausschüttung aus den  $\beta$ -Zellen des Pankreas unter der Kontrolle des Blutglucosespiegels. Bei Perfusion mit der Glucoselösung setzte die Insulinsekretion als Sofortreaktion unmittelbar nach Perfusionsbeginn in erheblichem Umfang ein, zu einer Zeit also, in der die Glucosekonzentration insbesondere in der Peripherie noch nicht so hoch war, daß es zu diesem Effekt hätte kommen können. Es muß daher angenommen werden, daß die Glucose die Insulinausschüttung – direkt oder indirekt – auch auf intestinaler Ebene steuert.

Diese Annahme wird durch eine Reihe von Untersuchungen gestützt, in denen die Insulinausschüttung durch orale Glucosegaben weitaus stärker stimuliert werden konnte als durch intravenöse Verabreichung dieses Zuckers (2). Die komplexen Wechselwirkungen zwischen Intestinum und Pankreas versucht man mit dem Konzept der „enteroinsularen Achse“ zu

interpretieren (3). Das Konzept postuliert neurale, endokrine und neuro-endokrine Interaktionen zwischen beiden Organsystemen. Die endokrine Steuerung der Insulinsekretion wird aufgrund bisheriger Untersuchungen hauptsächlich dem gastrointestinalen Hormon GIP (gastric inhibitor polypeptide) zugeschrieben (2).

Auch die Perfusion mit Maltose bewirkte einen erheblichen Anstieg der Insulinkonzentration in der V. portae. Dieser Effekt setzte jedoch im Vergleich zur Glucose mit erheblicher Verzögerung ein. Dieser Befund spricht auch dafür, daß für die Stimulierung der Insulinsekretion auf intestinaler Ebene allein die Glucose in Frage kommt. Das aus Maltose freigesetzte Monosaccharid wird gerade in der Initialphase der Perfusion so potent resorbiert, daß die Glucosekonzentration, die für die Stimulation der Insulinsekretion notwendig ist, im Darmlumen wahrscheinlich nicht erreicht wurde.

Bei Angebot von Maltodextrinen, Stärke oder Saccharose in der Perfusionslösung wurde während der gesamten Versuchsdauer wesentlich weniger Insulin sezerniert als bei Angebot von Glucose oder Maltose. Mit diesen Substraten wurde anscheinend weder im Darmlumen noch im peripheren Blut der Schwellenwert der Glucosekonzentration für eine potente Stimulierung der Insulinausschüttung erreicht.

#### *Literatur*

1. Bartels H, Daniel H, Rehner G (1987) Intestinale Freisetzung und Resorption von Monosacchariden aus Kohlenhydraten unterschiedlichen Polymerisationsgrades. I. Beziehungen zwischen intestinaler Hydrolyse von Kohlenhydraten und Resorption der Monosaccharide. *Z Ernährungswiss* 26
2. Creutzfeldt W (1979) The incretin concept today. *Diabetologia* 16:75–85
3. Unger RH, Eisentraut AM (1969) Enteroinsular axis. *Arch Intern Med* 123:261–266
4. Werner W, Rey H-G, Wielinger H (1970) Über die Eigenschaften eines neuen Chromogens für die Blutzuckerbestimmung nach der GOD/POD-Methode. *Z Analyt Chem* 252:224–228
5. Yalow RS, Berson SA (1960) Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest* 39:1157–1175

Eingegangen 30. Juni 1987

Für die Verfasser:

Prof. Dr. Gertrud Rehner, Institut für Ernährungswissenschaft, Wilhelmstraße 20, 6300 Gießen