Paper

Eingegangen: 23. August 1976

Infusionstherapie 1976;3:288-291

Kann eine Hypotriglyzeridämie während der Infusionstherapie pathophysiologische Aussagekraft haben?

H.

Förster

Zentrum der Biologischen Chemie der Universität Frankfurt

Schlüsselwörter

Glukoseinfusionen
Hyperalimentation
Fettleber
Hypotriglyzeridämie

Zusammenfassung

Hochdosierte Kohlenhydratinfusionen bei freiwilligen Versuchspersonen führen zu einer deutlichen Abnahme der Triglyzeridkonzentration im Serum, während bei Dauerinfusionen in niedriger Dosierung ein deutlicher Anstieg der Triglyzeridkonzentration um mehr als 100% stattfindet. Im Tierversuch (bei Ratten) kann bei hochdosierten Glukoseinfusionen eine rasche und hochgradige Leberverfettung festgestellt werden, wobei normale Triglyzeridkonzentrationen im Serum vorhanden sind. Da bei glukosereicher Ernährung erwartungsgemäß auch bei Ratten eine Hypertriglyzeridämie bei Ausbleiben einer Fettleber festzustellen ist, muß die Fettleber bei parenteraler Hyperalimentation auf einen verminderten Abtransport von neusynthetisierten Triglyzeriden aus der Leber zurückgeführt werden. Es wird die Hypothese aufgestellt, daß die Hypotriglyzeridämie bei parenteraler Überernährung mit Kohlenhydraten als Hinweis auf eine Leberverfettung bei Hemmung der Lipoproteinsynthese gewertet werden kann.

Sonderdruckbestellungen an: Prof. Dr. H. Förster, Gustav-Embden-Zentrum der Biologischen Chemie, Universität Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, D-6000 Frankfurt

Summary and Key Words

Is a hypotriglyceridemia during parenteral hyperalimentation of a pathophysiological significance?

During rapid infusion of great amounts of carbohydrates a significant decrease of triglyceride concentration in the serum of human volunteers was found. However, during long lasting infusions of carbohydrates an increase in serum triglyceride concentration by more than 100 percent was observed. In the experimental animal a severe fatty liver can be induced by high-dosed carbohydrate infusions, without an increase in serum triglyceride concentration. However, in feeding studies with monosaccharides (80 % glucose or fructose), an increase in serum triglyceride concentration is found without fatty liver. It is concluded that the development of a fatty liver during parenteral hyperalimentation with glucose in rats is due to an inhibition of lipoprotein synthesis in the liver. The hypothesis is discussed that the hypotriglyceridemia during parenteral hyperalimentation in volunteers should also be the consequence of the development of a fatty liver because of an inhibition of hepatic lipoprotein synthesis.

Glucose infusions – Hyperalimentation – Fatty liver – Hypotriglyceridemia

Die Triglyzeridkonzentration ist bislang lediglich bei entsprechenden Konzentrationserhöhungen im Sinne einer Hyper-triglyzeridämie für eine Aussage von pathophysiologischer Bedeutung herangezogen worden. Seitdem wir bei Versuchspersonen

während der Infusionstherapie eine extreme Erniedrigung der Konzentration der Triglyzeride im Serum festgestellt haben [1], haben wir uns intensiver mit diesem Problem befaßt. Zunächst waren wir nicht in der Lage, mit sehr niedrigen Triglyzeridwerten pathophysiologische Vorstellungen zu verbinden; die bei den genannten Untersuchungen gemessenen Werte betrugen weniger als 20 mg/100 ml (normal: 80–170 mg/100 ml).

Die Serumtriglyzeride dienen dem Transport der dort synthetisierten Triglyzeride von der Leber zur Peripherie [2]. Weitere Serumtriglyzeride können aus dem Darmepithel stammen. Mit der Nahrung zugeführtes Fett wird in Form von Triglyzeriden über die Chylomikronen aus dem Darmepithel abtransportiert. Die Halbwertszeit der Chylomikronen beträgt etwa 2 Stunden, dies bedeutet, daß spätestens 12 Stunden nach der letzten fettreichen Mahlzeit keine Chylomikronen mehr im Serum vorhanden sein sollten. Nach längerer Nahrungskarenz oder bei ausschließlich parenteraler Ernährung sind Chylomikronen somit nicht zu erwarten. Es sollte nochmals darauf hingewiesen werden: Die Triglyzeride im Serum stammen grundsätzlich aus der Leber oder aus dem Darmepithel. Im Fettgewebe hydrolysierte Speicherfette gelangen nach vorhergehender Lipolyse lediglich in Form von freien Fettsäuren (und von Glycerin) in die Blutbahn. Diese Substanzen können in der Leber zur Resynthese von Triglyzeriden verwendet werden, sie können ferner in peripheren Geweben zur Energiegewinnung metabolisiert werden, sie können auch erneut im Fettgewebe nach Resynthese zu Triglyzeriden gespeichert werden. Die aus der Leber stammenden Triglyzeride der Lipoproteine müssen ebenfalls zunächst hydrolytisch gespalten werden, ehe sie in anderen Geweben weiter umgesetzt werden können. Anschließend an die durch Lipoproteinlipase katalysierte Hydrolyse stehen die gerade diskutierten Möglichkeiten offen. Die Fettneusynthese, das heißt, die irreversible Umwandlung von Nicht-Fett-substanzen, z. B. von Kohlenhydraten oder von Aminosäuren zu Fettsäuren, findet beim Menschen zum großen Teil in der Leber statt. Als Folge einer Fettsäureneusynthese von größerem Umfang aus »Nicht-Fettsubstanzen« ist daher auch eine Hypertriglyzeridämie zu erwarten. Die Hypertriglyzeridämie bei überkalorischer kohlenhydratreicher Ernährung ist somit ein voraussehbarer physiologischer Vorgang (Abbildung 1).

In Abbildung 2 ist die Triglyzeridkonzentration während einer niedrigdosierten Infusion von Glukose und von verschiedenen »Nicht-Glukosekohlenhydraten« dargestellt. Da keinerlei andersartige Nahrung verabreicht wurde, ist die Ernährung leicht unterkalorisch. Die verwendeten Glukoseaustausch-

Förster: Hypotriglyzeridämie während der Infusionstherapie

289

stoffe Fruktose, Sorbit und Xylit werden zu mehr als 80–90 % über die Leber in den Gesamtstoffwechsel des Organismus miteinbezogen [2]. Falls der gesamte energetische Bedarf der Leber durch die vollständige Oxydation von Glukoseaustauschstoffen bestritten würde, müßten auch unter diesen Bedingungen mindestens 70–80 % der parenteral applizierten Substanzen in Form von »Umbauprodukten« wieder dem Stoffwechsel des Gesamtorganismus zugeführt werden. Ein größerer Teil der Glukoseaustauschstoffe wird zu Glukose umgebaut [3, 4]. Doch muß zwangsläufig auch in größerem Umfang Fett aus den von der Leber aufgenommenen Glukoseaustauschstoffen entstehen. Gleiches gilt auch für den Umsatz von Glukose. Bei freiwilligen Versuchspersonen bewirken daher Infusionen von Fruktose, Sorbit, Xylit und auch von Glukose einen »physiologischen« Anstieg der Serumglukose-i

Glukose

$\searrow$
< u α -Glyzerophosphat+Acyl-CoA

$\frac{3}{8}$

CD CD

Triglyzeride | Lipase |——|

Glvzerin + FFS

I

Lipo-
protein-
lipase

pGlyzerin -Triglyzeride —\

| —!—FFS

Lipoproteine

CC $\frac{1}{8}$ + $\frac{7}{8}$ O $^{\wedge}$

Glyzerin + | FFS h*-Chylor $\cap$ i-kronen-Lipoproteine

Blut

Dorm

triglyzeridkonzentration, allerdings bestehen deutliche zeit-liche Verschiebungen in der Wirkung der einzelnen Substanzen (Abbildung 2). Doch, und dies scheint das Wichtig-ste, alle präsumptiven Präkursoren von Fetten verursachen eine Erhöhung der Triglyzeridkonzentration im Serum, offen-bar als Folge einer gesteigerten hepatischen Neusynthese und als Ausdruck des Fetttransportes von der Leber zur Peripherie. Bei außerordentlich hoher Dosierung von Glukose oder von Glukoseaustauschstoffen wird hingegen ein Absinken der Triglyzeridkonzentration innerhalb relativ kurzer Zeit fest-gestellt (Abbildung 3). Dieser Effekt wurde als günstige Stoffwechselwirkung beurteilt [5, 6]. Handelt es sich jedoch tatsächlich um eine günstige Wirkung?

Bei der verwendeten hohen Dosierung an Kohlenhydraten von 1g/kg KG ist weniger als 5–10 % der in den zugeführten Kohlenhydraten enthaltenen Energie ausreichend, um den gesamten energetischen Umsatz der Leber zu bestreiten. Die zugeführte Kohlenhydratmenge entspricht überschlagsmäßig dem dreifachen Ruhe-Nüchternumsatz. Geht man nun da-von aus, daß ein größerer Teil der zugeführten Glukoseaustauschstoffe (sicherlich mehr als 90 %) in der Leber umgesetzt wird, so bleibt die Frage nach den Produkten dieses Um-satzes. Nehmen wir zunächst wieder an, ein größerer Teil der Glukoseaustauschstoffe wird zu Glukose umgebaut, obwohl eine Erhöhung der Blutglukosekonzentration bei den Proban-den nicht nachzuweisen ist [3, 5]. Ein beträchtlicher Anteil der parenteral applizierten Kohlenhydrate wird jedoch sicherlich in der Leber zu Fettsäuren bzw. zu Triglyzeriden um-gewandelt. Bei einer Dosierung, welche dem dreifachen Grundumsatz bei den ruhenden Probanden entspricht, wäre eine Umwandlung der Kohlenhydrate zu Fett, zumindest des den Grundumsatz übersteigenden Überschusses zu erwarten. Das heißt, es müßten mindestens 40–50 % der Kohlenhydrate zu Fettsäuren umgebaut werden, auch unter Berücksichtigung einer Glykogenspeicherungsrate von maximal 7–12g/Stunde bei kurzdauernden Infusionen bei nüchternen Probanden

Abbildung 1. Schema des Fettstoffwechsels.

Abbildung 2. Konzentration der Serumtriglyzeride während und nach 48stündiger Infusion von Glukose, Fruktose, Xylit und Sorbit (0,25g/ kg KG/h) bei jeweils 6 Probanden ($\bar{x} \pm s$).

Förster: Hypotriglyzeridämie während der Infusionstherapie

[siehe bei 3]. Man müßte also erwarten, daß unter diesen extremen Stoffwechselbedingungen vermehrt Triglyzeride bzw. Lipoproteine aus der Leber abgegeben werden. Bei der viel geringeren Dosierung (Abbildung 2) tritt der erwartete Effekt ein, die Triglyzeridkonzentration steigt deutlich an. Aus diesem unterschiedlichen Ergebnis bei verschiedener Dosierung kann sicherlich nicht gefolgert werden, daß sich die niedrigere Dosierung ungünstig auf den Fettstoffwechsel aus-wirkt (sie verursacht eine Hypertriglyzeridämie), während die vierfach höhere Dosierung eine vorteilhafte Wirkung hat: Sie führt zu einer Senkung der Triglyzeridkonzentration.

Was könnte die Ursache für dieses offenbar paradoxe Ver-halten in Abhängigkeit von der unterschiedlichen Dosierung der Kohlenhydrate sein? Halt man einen wesentlich be-schleunigten Umsatz der Serumtriglyzeride bei niedriger Triglyzeridkonzentration für ausgeschlossen und nimmt man als gegeben an, daß auch bei der höheren Kohlenhydrat-dosierung ein wesentlicher Teil zu Fett umgebaut wird, so bleibt nur noch die Leber als Ort der Fettablagerung. Es liegt somit nahe anzunehmen, daß bei hochdosierter Kohlen-hydratzufuhr offenbar der Abtransport von neugebildetem Fett aus der Leber gestört sein kann. Man kann weiter speku-lieren, daß unter diesen Bedingungen einer hochdosierten Kohlenhydratinfusion die periphere Mobilisierung von Aminosäuren eingeschränkt wird, es würden also nicht mehr ausreichend Aminosäuren für eine hepatische Lipoprotein-synthese zur Verfügung stehen. Dieser Effekt ist bei Glukose-infusionen infolge der hohen Insulinfreisetzung durchaus zu erwarten. Auch die Glukoseaustauschstoffe könnten bei ent-sprechend hoher Dosierung einen derartigen »eiweißsparen-den Effekt« ausüben [3].

Bei tierexperimentellen Untersuchungen können hochdo-sierte Kohlenhydratinfusionen prinzipiell eine Fettleber her-vorrufen [7, 8]. Diese Wirkung ist schon länger bekannt, sie wurde vor kurzem auch quantitativ abgeklärt [9]. Auch bei diesen hochdosierten Dauerinfusionen bleiben die Triglyzerid-konzentrationen im Serum weitgehend konstant, obwohl sich gleichzeitig eine Fettleber entwickelt (Abbildung 4). Man könnte einwenden, daß dies ein typischer Effekt für die Ratte ist, da die Fettsynthese bei diesem Tier vorwiegend im Fett-gewebe erfolgt. Doch bei Fütterungsversuchen erhält man vollständig andersartige Ergebnisse. Wird hochdosiert Frukto-se oder Glukose verfüttert, so können innerhalb kurzer Zeit deutliche Erhöhungen der Serumtriglyzeridkonzentration fest-gestellt werden (Abbildung 5). Hingegen bleibt der Fettgehalt in der Leber fast unverändert, die geringfügigen Konzen-trationssteigerungen nach wochenlanger kohlenhydratreicher Ernährung betragen nur einen Bruchteil der bei dreifacher intravenöser Verabreichung festgestellten Werte. Auch bei hochdosierter Fütterung mit Glukose ist eine deutliche Hyper-lipämie festzustellen. Dieses Ergebnis macht deutlich, daß die normalen physiologischen Reaktionsmechanismen auch der Hyperlipämie trotz Entstehens einer stark ausgeprägten Fettleber bei hochdosierten Kohlenhydratinfusionen kann also als Parallele zu den Verhältnissen beim Menschen ge-sehen werden. Es ist durch eine Hemmung des Abtransportes der aus »Fettvorstufen« neugebildeten Triglyzeride verursacht. verursacht.

Minuten

Abbildung 3. Triglyzeridkonzentration während einer 4stündigen Infusion von Glukose, Fruktose und Xylit sowie Mischlösungen bei jeweils 8 freiwilligen Versuchspersonen (Dosierung: 1 g/kg KG/h).

Abbildung 4. Einfluß von 72stündigen Glukoseinfusionen verschiedener Dosierung auf die Lipidkonzentration im Serum und in der Leber bei Ratten.

Förster: Hypotriglyzeridämie während der Infusionstherapie

291

Abbildung 5. Einfluß von Glukose und Fruktose in hoher Dosierung auf den Fettgehalt des Serums und der Leber. Pro Woche wurden jeweils 3 Tiere getötet.

Insgesamt ist aus diesen Ergebnissen die Schlußfolgerung zu ziehen, daß das Ausbleiben einer Hypertriglyzeridämie oder gar das Entstehen einer Hypotriglyzeridämie (das heißt, Werte unter 50 mg/100 ml, enzymatisch gemessen) bei hochdosierter Kohlenhydratzufuhr als Hinweis oder sogar als Beweis für das Entstehen einer Fettleber gewertet werden kann. Auch bei normaler Triglyzeridkonzentration von 80–100 mg/100 ml trotz überkalorischer kohlenhydratreicher Ernährung ist das Entstehen einer Fettleber nicht auszuschließen. Eine Fettleber ist zunächst pathophysiologisch wenig bedenklich. Bleibt dieser Zustand (das heißt, die Fetteinlagerung bei hoch-dosierten Kohlenhydratinfusionen) jedoch über einen längeren Zeitraum erhalten, so sind Leberschäden denkbar. Die Serumtriglyzeridkonzentration könnte daher ein wertvoller Parameter sein, um diese Entwicklung frühzeitig zu erkennen.

Bei Triglyzeridkonzentrationen unter 50 mg/100 ml über einen längeren Zeitraum während einer kalorisch ausreichenden oder gar überreichlichen kohlenhydratreichen parenteralen Ernährung muß unseres Erachtens mit dem Entstehen einer Fettleber gerechnet werden. Therapeutische Folgerung bei »pathologisch« verminderter Triglyzeridkonzentration wäre eine Reduktion der Kohlenhydrate und eine Erhöhung der Zufuhr von Aminosäuren. Es sollte darauf hingewiesen werden, daß Leberfunktionsproben erst bei einer sehr stark ausgeprägten Fettleber eine Aussage

ermöglichen. Im Tierversuch waren trotz einer stark erhöhten Triglyzeridkonzentration weder erhöhte Bilirubinkonzentration noch erhöhte Serumenzymaktivitäten festzustellen [9]. Daraus ist jedoch nicht zu folgern, daß bei einer Fortführung der zu hoch dosierten Kohlenhydratinfusionen keine pathologischen Zeichen einer Leberparenchymschädigung eingetreten wären.

Literatur

Förster, H.; Heller, L., and Boecker, S.: Adverse effects of long lasting infusions of a fructose-xylitol solution. Eur. J. Intensive care med (in press).

Förster, H. und Lacko, L.: Physiologische Chemie (Enke, Stuttgart 1975).

Förster, H.: Comparative metabolism of xylitol, sorbitol, and fructose: in Sugars in nutrition, p. 259 (Academic Press 1974).

Keller, U. und Froesch, E. R.: Vergleichende Untersuchungen über den Stoffwechsel von Xylit, Sorbit und Fruktose beim Menschen. Schweiz. med. Wschr. 102:1017 (1972).

Förster, H. und Zagel, D.: Stoffwechseluntersuchungen während und im Anschluß an Dauerinfusionen von Glukose und von Glukoseaustauschstoffen. Dtsch. med. Wschr. 99: 1300 (1974).

Matzkies, F.; Heid, H.; Fekl, W. und Berg, G.: Wirkung einer Kohlenhydratkombinationslösung auf den Stoffwechsel bei hochdosierten Kurzzeitinfusionen. Z. Ernährungsw. 14: 53 (1975).

Daly, J. M.; Steiger, E.; Vars, H. M., and Dudrick, S. J.: Postoperative oral and intravenous nutrition. Ann. Surg. 180: 709 (1976).

Chang, S. and Silvis, S. E.: Fatty liver produced by hyper-alimentation in rats. Gastroenterology 64:178 (1973).