

*Medizinische Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. L. Demling) und
Forschungsabteilung für Ernährung und Stoffwechselkrankheiten
(Vorsteher: Professor Dr. Dr. h. c. G. Berg)*

Stoffwechselwirkung einer parenteral applizierten MCT-haltigen Fettemulsion bei Gesunden

D. Sailer und G. Berg

Mit 1 Abbildung und 3 Tabellen

(Eingegangen am 23. Januar 1976)

Mittelkettige Triglyzeride (MCT) werden seit längerer Zeit mit großem Erfolg bei Maldigestion und Malabsorption sowie bei fettinduzierter Hyperlipoproteinämie peroral verabreicht. Untersuchungen über die parenterale Applizierbarkeit mittelkettiger Triglyzeride sind beim Menschen nur vereinzelt im Akutversuch durchgeführt worden (10, 16); bislang wurde der Fragestellung vorwiegend tierexperimentell nachgegangen (1, 2, 9, 11, 14).

Unseres Wissens liegen keine Erfahrungen über die therapeutischen Anwendungen MCT-haltiger Fettinfusionen vor. Aufgrund der Vorstellung, daß mittelkettige Triglyzeride wesentlich rascher und nahezu vollständig in der Leber zu CO_2 und H_2O oxidiert werden (6) und praktisch nicht im Depotfett und nur in geringem Maße in dem Leberfett eingebaut werden (15), untersuchten wir die therapeutische Nutzbarkeit einer parenteral verabreichten MCT-haltigen Fettemulsion.

Probanden und Methodik

10 freiwilligen, gesunden männlichen Probanden infundierte wir innerhalb von 3 Stunden 500 ml einer 5%igen Fettinfusion, bei der 25 % des Fettanteiles durch MCT-Öle ersetzt sind¹⁾. Die Zusammensetzung der Lösung ist in Tab. 1 wiedergegeben. Die mittelkettigen Triglyzeride setzen sich folgendermaßen zusammen:

Capronsäure (C 6)	max. 3 %
Caprylsäure (C 8)	50–60 %
Caprinsäure (C 10)	30–50 %
Laurinsäure (C 12)	max. 5 %

Der jüngste Proband war 21, der älteste 28 Jahre. Das Durchschnittsalter betrug 25 Jahre. Da alle normalgewichtig waren, entsprach die Infusionsrate für MCT ca. 0,03 g/kg/Std. und von Sojaöl (LCT-Mischglyzerid) ca. 0,09 g/kg h.

Vor Beginn der Infusion, am Infusionsende, 1 Stunde sowie 24 Stunden post infusionem wurden folgende Parameter aus venösem Blut bestimmt: Kalium, Natrium, Chlor, Kalzium, anorg. Phosphat, Bikarbonat, SGOT, SGPT, Amylase, Cholinesterase, LDH, alk. Phosphatase, Bilirubin, Hb im Serum, Harnsäure, Harnstoff, Gesamteiweiß, Albumin, Gesamtlipide, Neutralfett, Cholesterin, Glukose, Erythrozyten, Hämoglobin, HbE, Leukozyten und Thrombozyten.

¹⁾ Für die Herstellung und Überlassung der Lösung danken wir der Firma Braun, Melsungen.

Tab. 1. Zusammensetzung der MCT-haltigen Fettemulsion.

	g/1000 ml
Sojaöl	37,5
Mittelkettige Triglyzeride	12,5
Glyzerin	25,0
Sojaphosphatide	7,5
Aqua pro inj.	ad 1000,0
kcal/1000 ml	650,0

Insulin, Acetacetat, β -Hydroxybutyrat, Laktat und Pyruvat wurden vor Beginn der Infusion, nach 90 Minuten, am Infusionsende sowie 1 Stunde post infusionem analysiert. Das Verhalten der Blutglukose wurde kontinuierlich in vivo mittels AutoAnalyzer-Technik untersucht. Die Technik der automatischen Glukosebestimmung in vivo ist anderenorts bereits ausführlich beschrieben (13). Zur statistischen Analyse wurde der Kolmogoroff-Smirnoff-Test (8), der Friedman- und der Wilcoxon-Wilcoxon-Test (12) herangezogen.

Ergebnisse

Kalium, Natrium, Chlor, Kalzium, anorg. Phosphat, Bilirubin, SGOT, SGPT, Amylase, Cholinesterase, alk. Phosphatase, Harnsäure, Harnstoff, Gesamteiweiß, Albumin sowie Erythrozyten, Hämoglobin und HbE zeigten während der Untersuchungszeit keine abweichenden Tendenzen. Bilirubin und Hb im Serum stiegen am Infusionsende signifikant an, zeigten aber 1 Stunde nach Beendigung der Infusion wieder Normalisierungstendenzen und waren 24 Stunden post infusionem wieder im Normbereich. Der mäßige LDH-Anstieg am Infusionsende konnte statistisch nicht gesichert werden. Erwartungsgemäß kam es zu einem Anstieg der Gesamt-

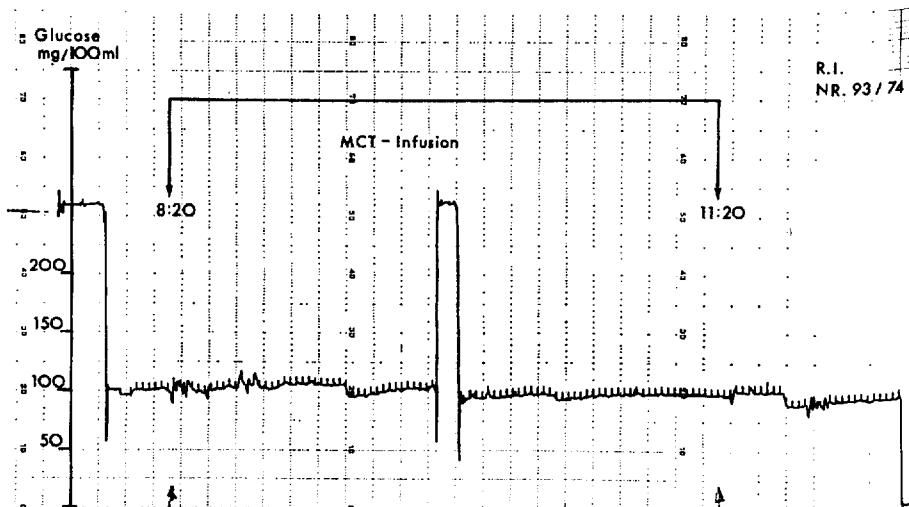


Abb. 1. Kontinuierliches Glukogramm, das mittels In-vivo-Technik bei einem gesunden Probanden unter der MCT-haltigen Infusion gewonnen wurde.

lipide und des Neutralfettes, während das Serumcholesterin unbeeinflußt blieb. Bereits 1 Stunde post infusionem war die Serumklärung abgeschlossen. 24 Stunden nach Beendigung der Infusion kam es zu einer signifikanten Erhöhung der Leukozyten und Thrombozyten, ohne daß jedoch die Werte im pathologischen Bereich lagen. In Tab. 2 sind diese Befunde zusammengestellt.

Während der dreistündigen Infusionszeit und der einstündigen Nachbeobachtung kam es zu keiner Veränderung der Glukosekonzentration im venösen Blut. Abb. 1 zeigt ein mittels In-vivo-Technik gewonnenes kontinuierliches Glukogramm. Ohne einen hypoglykämischen Effekt zu erzielen, stieg das radioimmunologisch gemessene Insulin (IMI) 90 Minuten nach Beginn der Infusion an und war am Infusionsende wieder im Bereich des Basalwertes (Tab. 3). Die Ketonkörper, Acetacetat und β -Hydroxybutyrat zeigten am Infusionsende eine mäßige Erhöhung, während Laktat nach 90 Minuten abfiel und Pyruvat konstant blieb (Tab. 3). Die MCT-haltige Fettinfusion wurde von den 10 freiwilligen männlichen Probanden gut toleriert. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Diskussion

Die gewonnenen Ergebnisse zeigen, daß mittelkettige Triglyceride für die parenterale Ernährung grundsätzlich geeignet sind. Sie bieten sich aufgrund ihrer schnellen und vollständigen β -Oxydation (6) für die akute Energiebereitstellung an, wohingegen bei herkömmlichen Fettinfusionen innerhalb der ersten 24 Stunden nur 30 % der vollständigen β -Oxydation unterliegen, der Rest wird im Depot-Fett und in der Leber gespeichert (7, 17). Untersuchungen über den Austausch von infundiertem und körpereigenem Fett liegen allerdings nicht vor, so daß die mittels Isotopen-technik gewonnenen Befunde vermutlich energiebilanzmäßig höher liegen dürften.

Die infusionsbedingte Hyperlipoproteinämie nach parenteraler MCT-haltiger Fettapplikation ist gering und die Serumklärung rasch abgeschlossen. Auch der beobachtete Anstieg des Bilirubins und des Hb im Serum ist passager und muß als Ausdruck einer geringen Hämolyse gewertet werden. Da bei der β -Oxydation zwangsläufig Acetacetat und β -Hydroxybutyrat entstehen, ist der von uns beobachtete Anstieg ein Beweis für die Metabolisierung bis zur Stufe der Ketonkörper. Dieser Ketonkörperanstieg entspricht demjenigen einer 18stündigen Hungerperiode (3). Quantitative Rückschlüsse auf die Fettutilisation lassen sich jedoch nicht machen, da die Ketonkörperkonzentration sich im Fließgewicht befindet, das abhängig ist vom Ausmaß der Bildung und der parallel dazu verlaufenden Verstoffwechselung im Organismus. Der Kohlenhydratstoffwechsel wird durch die MCT-haltige Fettinfusion nicht beeinflußt; der Blutzucker blieb unter der Infusion konstant, obwohl es zu einem geringen Insulinanstieg kam. Untersuchungen anderer Autoren (10, 11) haben bereits gezeigt, daß mittelkettige Triglyceride einen direkt stimulierenden Effekt auf die β -Zellen haben, während der Insulin-Output bei Verabreichung von langketten Triglyceriden ausbleibt (4, 5). Als Ausdruck der Verstoffwechselung unter Umgehung der Glukoneogenese wird der Laktatabfall und der konstante Pyruvatspiegel gewertet.

Tab. 2. Blutchemische Befunde im Verlauf der Infusionsbehandlung (500 ml/3 h) bei 10 gesunden Probanden. Da nicht alle Meßdaten normal verteilt sind, wird der Mittelwert oder der Median (+) sowie der 95%-Vertrauensbereich angegeben.

	Dimension	vor Infusion	Infusionsende	1 Std. p. Inf.	24 Std. p. Inf.
Kalium	mval/l	4,64	4,44	4,18	4,38
95% VB		4,23-5,10	4,23-4,65	4,00-4,36	4,17-4,60
Natrium	mval/l	148,4	145,0	145,4	145,2
95% VB		144,9-151,9	142,7-147,3	142,2-148,6	142,3-148,2
Chlor	mval/l	105,1	104,6	105,4	104,9
95% VB		102,1-108,1	102,3-106,9	101,9-108,9	102,6-107,2
Kalzium	mval/l	4,96	4,78	4,73	4,92
95% VB		4,83-5,90	4,57-5,00	4,52-4,94	4,82-5,02
Anorg. Phosphat	mg/100 ml	3,25	3,34	3,43	3,57
95% VB		2,70-3,80	2,97-3,71	2,90-3,77	3,26-3,88
Bikarbonat	mval/l	22,7	21,3	21,6	21,9
95% VB		20,8-24,6	19,6-23,0	19,8-23,4	20,0-23,9
SGOT	mU	7,0+	8,7	9,0	8,3
95% VB		5,0-9,0	7,1-10,3	7,0-11,0	6,8-9,9
SGPT	mU	7,4	6,0+	6,0	6,1
95% VB		5,7-9,1	4,0-10,0	4,7-7,4	4,7-7,5
Amylase	I. U.	1128	1307	1053	999
95% VB		950-1306	873-1741	798-1310	880-1118
Cholinesterase	mU	2288	2210	2229	2171
95% VB		1890-2686	1779-2641	1929-2530	1875-2467
LDH	W. U.	86,8	106,5	93,5	98,0
95% VB		72,6-101,0	92,5-120,5	82,8-104,2	77,1-118,9
alk. Phosph.	K. A. U.	11,2	11,8	9,6	10,7
95% VB		8,6-13,8	9,2-14,4	7,7-11,5	9,1-12,3
Bilirubin	mg/100 ml	0,80+	1,62	1,05+	0,97
95% VB		0,60-1,30	1,31-1,93	0,70-1,60	0,78-1,16
Hb i. S.	mg/100 ml	21,0+	p < 0,05	p > 0,01	39,0+
95% VB		14,0-42,0	122,9	43,0+	12,0-49,0
					P < 0,005

	Dimension	vor Infusion	Infusionsende	1 Std. p. Inf.	24 Std. p. Inf.
Harnsäure 95% VB	mg/100 ml	7,91 6,80-9,02	7,76 6,71-8,81	7,49 6,30-8,64	7,55 6,47-8,63
Harnstoff 95% VB	mg/100 ml	15,0 13,5-16,5	14,4 12,5-16,3	14,7 12,2-17,3	14,6 12,7-16,5
Ges.-Eiweiß 95% VB	mg/100 ml	7,45 7,28-7,62	7,33 7,07-7,59	7,01 6,66-7,36	7,55 7,37-7,73
Aльбумин 95% VB	mg/100 ml	4,39 4,22-4,56	4,58 4,28-4,88	4,15 3,87-4,43	4,59 4,33-4,85
Ges.-Lipide 95% VB	mg/100 ml	578 487-669	737 634-840	674 574-775	577 497-657
Neutralfett 95% VB	mg/100 ml	74+ 64-162	265+ 176-384	119+ 105-202	101+ 47-156
Cholesterin 95% VB	mg/100 ml	168 143-194	168 146-191	166 145-187	168 145-192
Glukose 95% VB	mg/100 ml	91 82-99	91 84-97	97 87-107	96 86-106
Erythrozyten 95% VB	Mill/cmmn	4,96 4,78-5,15	4,92 4,74-5,10	4,96 4,82-5,00	5,04 4,88-5,20
Hämoglobin 95% VB	g/100 ml	15,27 14,76-15,78	15,21 14,62-15,81	15,34 14,68-16,00	14,96 14,37-15,55
HbE 95% VB	ng	30,8 29,4-32,2	31,1 29,8-32,4	31,0 4350+	30,0 4600+
Leukozyten 95% VB	Stck/cmm	2500-5700	2500-6300	4200-5200	4600-6700
Thrombozyten (in Tausend) 95% VB	Stck/cmm	166,8 135,6-197,9	174,0+ 118,0-294,0	173,4 148,3-198,5	p < 0,01 210,4 162,4-258,4 p < 0,005

+ nicht normal verteilt nach Kolmogoroff-Smirnow-Test

Tab. 3. Insulin, Acetacetat, β -Hydroxybutyrat, Laktat und Pyruvat im Verlauf der Infusionsbehandlung (500 ml/3 h) bei 10 gesunden Probanden. Da nicht alle Meßdaten normal verteilt sind, wird der Mittelwert oder der Median (+) sowie der 95%-Vertrauensbereich angegeben.

	Dimension	vor Infusion	Mitte der Infusion (90 Min.)	Infusionsende	1 Std. p. inf.
Insulin (IMI) 95% VB	μ E/ml	6,0+ 1,0-14,0	18,0+ 3,0-42,0	8,5+ 1,0-19,0	2,5+ 1,0-9,0
Acetacetat 95% VB	mg/100 ml	0,44+ 0,40-0,83	0,80+ 0,53-1,00	1,04+ 0,59-1,65	0,91+ 0,63-2,12
β -Hydroxybutyrat 95% VB	mg/100 ml	0,52+ 0,18-1,05	1,20+ 0,83-2,94	p < 0,005 1,58+ 0,87-4,00	p < 0,005 1,63+ 0,64-3,31
Laktat 95% VB	mg/100 ml	8,78 7,58-9,98	6,51 5,85-7,17	p < 0,005 6,12 5,51-7,93	0,05 > p > 0,01 7,50 6,07-8,93
Pyruvat 95% VB	mg/100 ml	0,35+ 0,17-0,48	0,29+ 0,18-0,37	0,34 0,28-0,41	0,34 0,27-0,41

+ nicht normal verteilt nach Kolmogoroff-Smirnov-Test

Die gewonnenen Befunde an freiwilligen gesunden Probanden sprechen dafür, daß mit der MCT-haltigen Fettinfusion eine neue, rasch utilisierbare Lösung für die parenterale Ernährung zur Verfügung steht, die in der von uns untersuchten Dosierung keine Nebenwirkungen hat. Somit bieten sich neben den Kohlenhydratinfusionen MCT-haltige Fettinfusionen für die akute Energiebereitstellung an.

Zusammenfassung

An 10 freiwilligen gesunden männlichen Probanden wurden 500 ml einer 5%igen Fettinfusion, bei welcher 25 % des Fettanteiles durch MCT-Fette ausgetauscht wurden, innerhalb von 3 Stunden infundiert. Erwartungsgemäß kam es zu einem Anstieg der Ketonkörperkonzentration im Blut, während Pyruvat konstant blieb und Laktat geringfügig abfiel. Die infusionsbedingte Hyperlipidämie war nur geringfügig, die Serumklärung bereits 1 Stunde post infusionem abgeschlossen. Die gewonnenen Ergebnisse zeigen, daß eine MCT-haltige Fettinfusion grundsätzlich für die parenterale Ernährung geeignet ist und aufgrund der spezifischen Eigenschaften mittelketiger Triglyceride als rasche Energie-donatoren einsetzbar sind.

Summary

Within 3 hours, 10 healthy male volunteers were infused 500 ml of a 5 percent emulsion in which 25 percent of the fat proportion had been replaced by MCT-fats. As expected, the ketone body concentration in the blood rose, while pyruvate remained constant and lactate dropped. The results show that, basically, a MCT-containing fat infusion is suited for parenteral nutrition and, because of their specific properties, medium chain triglycerides may be used as rapid energy donators.

Literatur

1. Bach, A., D. Guisard, P. Metais, G. Debry, Arch. Sci. physiol. **26**, 121 (1972). -
2. Bach, A., D. Guisard, P. Metais, G. Debry, Nutr. Metab. **14**, 203 (1972). - 3. Berg, G., F. Matzkies, Nüchternwerte von Metaboliten des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels bei Gesunden und bei Patienten mit Diabetes mellitus. Klin. Wschr. (im Druck). - 4. Carroll, K. F., P. J. Nestel, Diabetes **21**, 923 (1972). - 5. Coran, A. G., P. E. Cryer, D. L. Morwitz, Am. J. Clin. Nutr. **25**, 131 (1972). - 6. Chalfin, D., P. R. Holt, Fed. Proc. **25**, 638 (1966). - 7. Eckart, J., G. Tempel, Infusionstherapie **2**, 138 (1973/74). - 8. Graf, U., H. J. Henning, Formeln und Tabellen der mathematischen Statistik (Berlin-Heidelberg-New York 1966). - 9. Guisard, D., A. Bach, G. Debry, P. Metais, Arch. Sci. physiol. **26**, 195 (1972). - 10. Guisard, D., G. Debry, Horm. Metab. Res. **4**, 509 (1972). - 11. Horino, M., L. J. Machlin, I. Hertelendy, D. M. Kipnis, Endocrinology **83**, 118 (1968). - 12. Sachs, L., Statistische Auswertungsmethoden (Berlin-Heidelberg-New York 1969). - 13. Sailer, D., G. Berg, F. Matzkies, Biomedizinische Technik **19**, 134 (1974). - 14. Sanbar, S. S., G. Hetenyi Jr., N. Forbath, J. R. Evans, Metabolism **14**, 1311 (1965). - 15. Scheig, R., Hepatic metabolism of medium chain fatty acid. In: Medium Chain Triglycerides, 39 (Philadelphia 1968). - 16. Schön, H., I. Lippach, W. Gelpke, Gastroenterology (Basel) **91**, 199 (1959). - 17. Tempel, G., J. Eckart, A. Kaul, P. Schürnbrand, Intensivmed. **12**, 24 (1975).

Anschrift der Verfasser:

Dr. D. Sailer und Prof. Dr. Dr. h. c. G. Berg, Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg, Forschungsabteilung für Ernährung und Stoffwechselkrankheiten, Krankenhausstraße 12, 8520 Erlangen