

## **Verteilung und Elimination mittel- und langkettiger Fettsäuren einer Fettemulsion in den Lipoproteinen schwerverletzter Patienten nach Bolusinjektion\*) \*\*)**

**G. Wolfram<sup>1)</sup>, M. Adolph<sup>2)</sup> und J. Eckart<sup>2)</sup>**

<sup>1)</sup> Institut für Ernährungswissenschaft der Technischen Universität München

<sup>2)</sup> Institut für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Krankenhauszweckverband Augsburg

**Zusammenfassung:** Eine Fettemulsion mit 20 % Fett aus mittelkettigen Triglyceriden (MCT) und langkettigen Triglyceriden (LCT) (1:1) wurde als Bolus in einer Menge von 0,2 g Fett pro kg Körpergewicht bei 6 Patienten 3–5 Tage nach einem schweren Unfall injiziert. Die Triglyceridkonzentrationen stiegen innerhalb von 2 Minuten in den Lipoproteinfraktionen  $d < 0,95$  g/ml (Chylomikronen),  $d < 1,006$  g/ml (VLDL),  $d < 1,063$  g/ml (LDL) und  $d < 1,21$  g/ml (HDL) an. 60 Minuten nach der Injektion hatten die Triglyceridkonzentrationen bereits wieder in allen Lipoproteinfraktionen die Vorwerte erreicht. Die Cholesterinkonzentrationen änderten sich nicht. Entsprechend der Zusammensetzung der Fettemulsion nahm der Linolsäureanteil in den Triglyceriden aller Lipoproteinfraktionen zu, während Octansäure und Decansäure nur in den triglyceridreichen Lipoproteinen ( $d < 1,006$ ) anstiegen. Die Halbwertszeiten der Elimination der Octansäure (3,3 min) und Decansäure (3,9 min) in den Triglyceriden der Lipoproteinfraktion  $d < 1,006$  waren fast halb so kurz wie die der langkettigen Fettsäuren (Linolsäure, 6,4 min; Ölsäure, 6,5 min; Palmitinsäure, 7,5 min). Demzufolge findet man im Gegensatz zu den LCT die MCT nur in den triglyceridreichen Lipoproteinen ( $d < 1,006$ ), und sie werden daraus auch rascher eliminiert.

**Summary:** A fat emulsion containing 20 % fat as medium chain triglycerides (MCT) and long chain triglycerides (LCT) (1:1) was injected as a bolus in an amount of 0.2 g fat per kg body weight to six patients, three to five days after a serious injury. Triglyceride concentrations increased within two min in lipoprotein fractions  $d < 0.95$  g/ml (Chylomicrons),  $d < 1.006$  g/ml (VLDL),  $d < 1.063$  g/ml (LDL) and  $d < 1.21$  g/ml (HDL). Sixty minutes after injection triglyceride concentrations had again reached preexperimental values in all lipoprotein fractions. Cholesterol values did not change. According to the composition of the fat emulsion, linoleic acid content increased in triglycerides of all lipoprotein fractions, whereas octanoic and decanoic acid did so only in triglyceride-rich lipoproteins ( $d < 1.006$ ). Half-life values of elimination of octanoic acid (3.3 min) and decanoic acid (3.9 min) in triglycerides of lipoprotein fraction  $d < 1.006$  were nearly half as short as that of long chain fatty acids (linoleic acid, 6.4 min; oleic acid, 6.5 min; palmitic acid, 7.5 min).

\*) Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Dr. h.c. M. Kirchgeßner zum 60. Geburtstag gewidmet.

\*\*) Diese Untersuchungen wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt (Wo 154/4-2)

Thus in contrast to LCT, MCT are only found in triglyceride-rich lipoproteins ( $d < 1.006$ ) and are also eliminated more rapidly.

**Schlüsselwörter:** Fettemulsion, MCT, LCT, Lipoproteine, Elimination

**Key words:** fat emulsion, triglycerides, medium chain (MCT) triglycerides, long chain (LCT), lipoprotein elimination

## Einleitung

Mittelkettige Triglyceride werden auch ohne vollständige Spaltung im Dünndarm rasch resorbiert und über die Pfortader direkt zur Leber transportiert. Dort unterliegen sie zu etwa 80 % der Oxidation und liefern rasch Energie (4). Die rasche Energiebereitstellung war im wesentlichen der Anlaß, auch für die parenterale Ernährung mittelkettige Triglyceride einzusetzen. Zur Deckung des Bedarfs an essentiellen Fettsäuren wird in Fettemulsionen ein Gemisch aus langkettigen und mittelkettigen Triglyceriden in einem Verhältnis von 1:1 verwendet (10).

Beim Einstrom in die Blutbahn erhalten die künstlichen Fettpartikel von den physiologischen Lipoproteinen des Plasmas die Apolipoproteine AI, E und C und können so in den Abbau der triglyceridreichen Lipoproteine durch das Lipoprotein-Lipase-System unter Mitwirkung der Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase eingeschleust werden (5, 11). Bei diesem Abbau kommt es zum Teil mit Hilfe von Transferproteinen auch zu einem Austausch von Lipiden. Die Übertragung von Triglyceriden aus der Fraktion triglyceridreicher Lipoproteine (VLDL) auf Lipoproteine geringer Dichte (LDL) und hoher Dichte (HDL) ist aufgrund von Messungen des Triglyceridgehaltes bekannt (1, 6, 9). Hier sollte untersucht werden, ob mittelkettige Triglyceride an dieser Übertragung von Triglyceriden auf LDL und HDL beteiligt sind und ob sie daraus auch rascher eliminiert werden.

## Material und Methoden

6 Patienten wurden nach Polytrauma parenteral ernährt. Sie erhielten etwa 16 g Stickstoff pro Tag in Form von Aminosäurenlösungen gleichzeitig mit einer Kohlenhydratmenge, welche den Energiebedarf nicht ganz deckte. Zwischen dem 3. und 5. postoperativen Tag wurde eine Fettemulsion (Lipofundin MCT 20 %<sup>®</sup>) in einer Dosis von 0,2 g pro kg Körpergewicht als Bolus innerhalb von 2 Minuten über einen Cavakatheter injiziert. Diese Fettemulsion bestand aus 100 g Sojaöl und 100 g mittelkettigen Triglyceriden pro Liter. Als Emulgator dienten 16 g Sojaphosphatide und zur Gewährleistung der Isotonie 25 g Glycerin jeweils pro Liter. Die prozentuale Zusammensetzung der Fettsäuren in den Triglyceriden dieser Emulsion enthält Tabelle 1. Blutabnahmen erfolgten vor der Injektion der Fettemulsion und danach in kurzen Abständen zwischen 2 und 60 Minuten, später in größeren Abständen bis 240 Minuten.

Das Serum wurde in der präparativen Ultrazentrifuge in die Lipoproteinfraktionen VLDL ( $d < 1,006$  g/ml), LDL ( $d < 1,063$  g/ml) und HDL ( $d < 1,063$ – $1,210$  g/ml) aufgetrennt (8). Bei den Patienten 4–6 wurde zusätzlich eine Fraktion mit der Dichte  $d < 0,95$  g/ml isoliert, in der üblicherweise Chylomikronen flottieren. In den so dargestellten Lipoproteinfraktionen wurden Triglyceride und Cholesterin enzy-

Tab. 1. Fettsäurenverteilung in (%) Lipofundin MCT 10 %®.

6:0	Spuren
8:0	26
10:0	19
12:0	Spuren
14:0	Spuren
16:0	6
18:0	2
18:1	15
18:2	28
18:3	3
20:4 und höher	1

matisch mit den Testkombinationen der Firma Boehringer Mannheim (Nr. 126 039, Nr. 187 313) gemessen. Die Triglyceride dieser Lipoproteinfraktionen wurden dünnschichtchromatographisch isoliert und nach Umesterung in zugeschmolzenen Glasampullen die Fettsäuremethylester gaschromatographisch bestimmt (6). Die Halbwertszeit des Abfalls der Triglyceridfettsäuren wurde nach Auftragung auf semilogarithmischem Millimeterpapier aus den um den Basalwert reduzierten Konzentrationen der Triglyceridfettsäuren ermittelt. Der Wert 2 Minuten nach Injektion wurde dabei als fester Bezugspunkt für  $t_0$  angesehen. Eine bei allen Patienten vorhandene langsame zweite Komponente des Abfalls wurde nicht berücksichtigt (2).

## Ergebnisse

Die Injektion eines Bolus von 0,2 g Fett pro kg Körpergewicht in Form einer Fettemulsion führt zu einem raschen Anstieg der Triglyceridkonzentrationen in allen Lipoproteinfraktionen des Serums. Die Triglyceridwerte erreichen nach 2 Minuten ein Maximum und sinken danach in allen Lipoproteinfraktionen zunächst rasch und später langsamer ab. Nach 60 Minuten sind in allen Lipoproteinfraktionen die Ausgangswerte der Triglyceride wieder erreicht (Tab. 2), Kontrollmessungen reichten bis zu 240

Tab. 2. Konzentrationen der Triglyceride (mg/dl) in den Lipoproteinfraktionen des Serums vor und nach Bolusinjektion der Fettemulsion (0,2 g pro kg Körpergewicht) bei 6 Patienten (Chylo n = 3).

Minuten		0	2	6	10	20	30	40	60
d < 0,95	$\bar{x}$	28,0	213,0	114,0	77,0	48,3	41,7	32,7	33,0
(Chylo)	s	31,9	123,1	84,7	80,3	56,7	49,2	35,7	37,8
d < 1,006	$\bar{x}$	48,7	242,7	143,3	108,2	76,6	67,2	60,3	59,3
(VLDL)	s	45,9	119,0	82,2	71,1	59,3	58,2	50,3	52,4
d < 1,063	$\bar{x}$	34,7	56,0	50,0	43,8	39,2	37,7	37,2	35,2
(LDL)	s	15,1	17,2	17,1	15,3	14,1	14,7	18,8	17,7
d < 1,21	$\bar{x}$	19,3	60,3	41,2	35,0	26,7	20,0	19,8	17,0
(HDL)	s	8,3	17,2	11,8	9,3	8,3	9,4	8,0	6,0

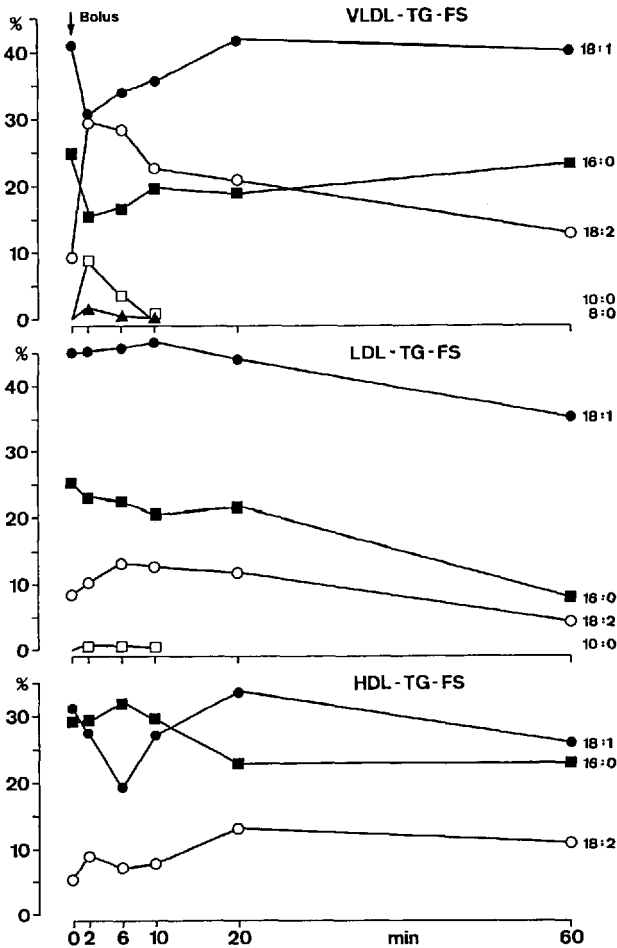


Abb. 1. Änderungen der Anteile (%) wichtiger Fettsäuren in den Triglyceriden der VLDL-, LDL- und HDL-Fraktion unter dem Einfluß der Bolusinjektion der Fett-emulsion (n = 6).

Minuten nach Injektion. Die Cholesterinkonzentrationen in den Lipoproteinfraktionen erfuhren durch die Bolusinjektion keine Änderungen.

Die Fettsäuren in den Triglyceriden der Lipoproteine werden durch den Bolus der Fettemulsion, die zur einen Hälfte aus mittelkettigen Triglyceriden und zur anderen Hälfte aus linolsäurereichem Sojaöl besteht, verändert. Die künstlichen Fettpartikel reichern sich vorwiegend in  $d < 1,006$  an. Hier findet man den stärksten Anstieg der Anteile der Linolsäure und der C8:0- und C10:0-Fettsäuren. In der LDL-Fraktion sind demgegenüber nur noch Spuren von C10:0-Fettsäure, die in der HDL-Fraktion nicht mehr nachweisbar sind. Diese Veränderungen durch mittelkettige Fettsäuren sind zum Teil bereits nach 6 Minuten wieder abgeklungen, der Anstieg der Linolsäure und die Veränderungen der anderen langkettigen Fettsäuren

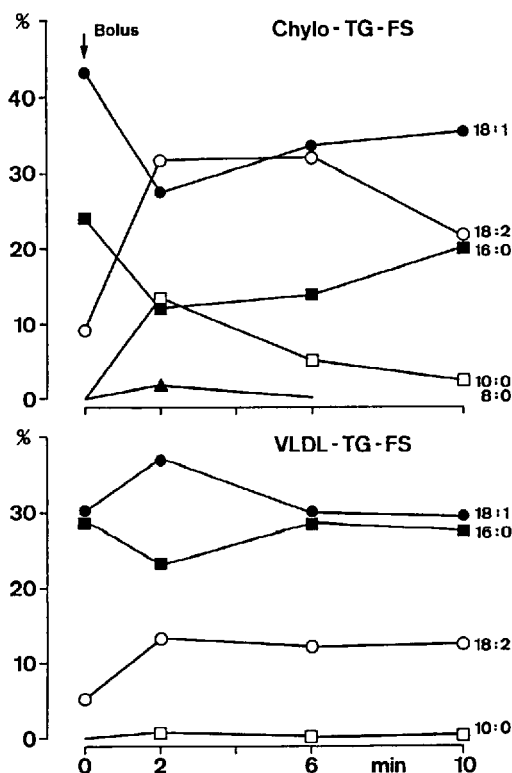


Abb. 2. Änderungen der Anteile (%) wichtiger Fettsäuren in den Triglyceriden der Lipoproteinfraktionen  $d < 0,95$  g/ml und  $d < 1,006$  g/ml unter dem Einfluß einer Bolusinjektion der Fettemulsion ( $n = 3$ ).

bleiben dagegen mehr als 10 Minuten bestehen (Abb. 1). Die Unterteilung der Lipoproteinfraktion  $d < 1,006$  in „Chylomikronen“ und „VLDL“ ergibt eine Anreicherung der MCT in der Fraktion mit der geringsten Dichte (Abb. 2).

Die Berechnung der absoluten Konzentrationen der einzelnen Fettsäuren in den Triglyceriden und deren Veränderungen nach Bolusinjektion zeigen, daß C18:2 und C18:1 auch absolut gesehen die größten Veränderungen erfahren, die Konzentrationen von C10:0 und C8:0 sich jedoch am raschesten wieder den Basiswerten nähern (Abb. 3). Die Bestimmung der Halbwertszeiten des Abfalls der einzelnen Triglyceridfettsäuren in der Lipoproteinfraktion  $d < 1,006$  belegt dann auch, daß die Konzentrationen der mittelkettigen Fettsäuren signifikant rascher abfallen als die Konzentrationen der langkettigen Fettsäuren (Abb. 4). Dies gilt auch für die Fraktion der Chylomikronen.

## Diskussion

Künstliche Fettpartikel aus Fettemulsionen unterliegen nach dem Eintritt in das Plasma Wechselwirkungen und Austauschvorgängen mit den

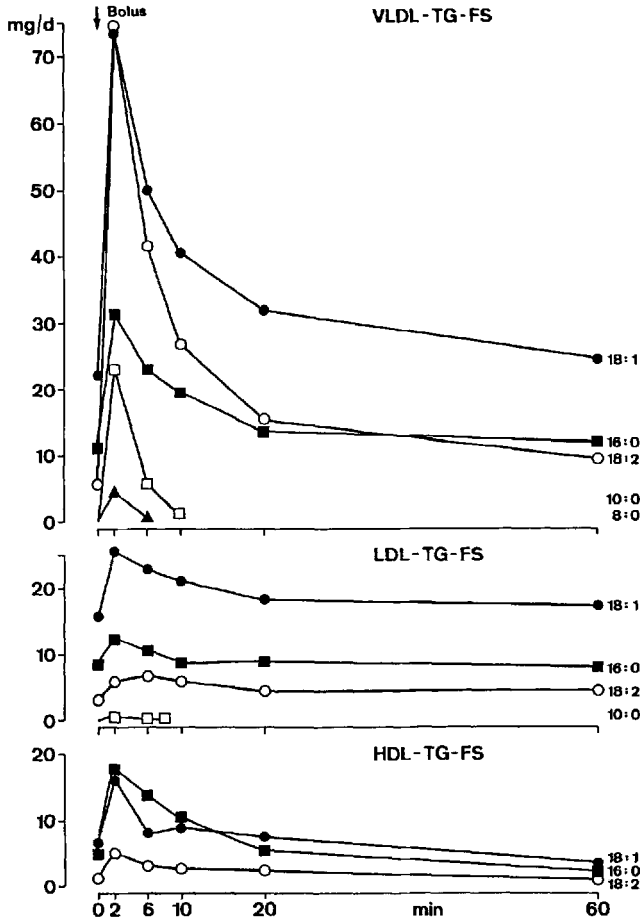


Abb. 3. Änderungen der Konzentrationen (mg/dl) wichtiger Fettsäuren in den Triglyceriden der VLDL-, LDL- und HDL-Fraktion unter dem Einfluß einer Bolus-injektion der Fettemulsion (n = 6).

physiologischen Lipoproteinen. Durch die Aufnahme von Apolipoproteinen erwerben diese Fettpartikel Eigenschaften, die sie dem Lipoproteinlipasesystem im Plasma zugänglich machen. Bei der hier verwendeten Fettemulsion handelt es sich nicht um ein Gemisch aus mittel- und langkettigen Fettsäuren, das zu Triglyceriden verestert ist, sondern um eine Mischung (1:1) aus langkettigen bzw. mittelkettigen Triglyceriden. Dies eröffnet diesem Enzym die Möglichkeit, sobald es mit den künstlichen Fettpartikeln Kontakt erhält, die darin enthaltenen mittelkettigen und langkettigen Triglyceride getrennt und unterschiedlich rasch aufzuspalten (3).

Durch die Bolusinjektion der Fettemulsion kommt es zu einem sehr raschen Anstieg von Triglyceriden nicht nur in den physiologischen triglyceridreichen Lipoproteinen, sondern in allen Dichteklassen der Lipo-

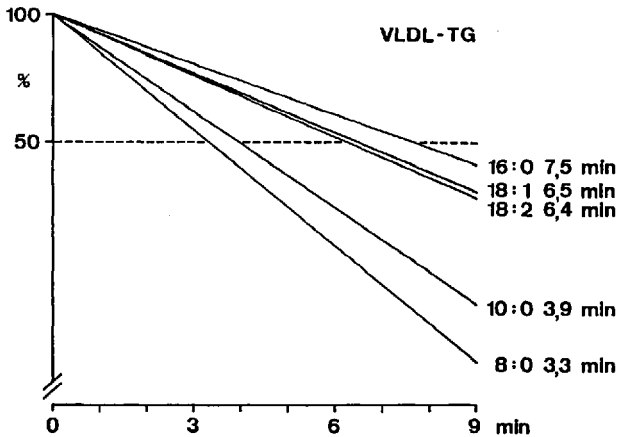


Abb. 4. Halbwertszeiten der Elimination verschiedener Fettsäuren aus den Triglyceriden der VLDL-Fraktion nach Bolusinjektion einer LCT/MCT-Fettemulsion (n = 6).

proteine. Wie die gaschromatographische Analyse der Triglyceridfettsäuren zeigt, reichern sich mittelkettige Triglyceride vor allem in den „Chylomikronen“ und „VLDL“ und nur noch in Spuren in den „LDL“ an. In der HDL-Fraktion findet man Veränderungen des Fettsäurespektrums, die auf eine Anreicherung mit exogenen langkettigen Triglyceriden, nicht jedoch mit mittelkettigen Triglyceriden hinweisen (Abb. 1). Als mögliche Ursachen für das unterschiedliche Verhalten von mittelkettigen Triglyceriden und langkettigen Triglyceriden beim Austausch zwischen den Lipoproteinfraktionen kann man die rasche Spaltung der mittelkettigen Triglyceride oder eine unterschiedliche Affinität zu Transferproteinen diskutieren (11).

Die Bestimmung der Halbwertszeit des Abfalls der verschiedenen Triglyceridfettsäuren zeigt in den VLDL eine deutlich kürzere Halbwertszeit der mittelkettigen Triglyceridfettsäuren C8:0 und C10:0 als der langkettigen Triglyceridfettsäuren (Abb. 4). Die rasche Elimination der mittelkettigen Triglyceride aus dem Serum kann primär nicht ausschließlich auf eine höhere Affinität zur Lipoproteinlipase zurückgeführt werden, da auch durch Phagozytose des RHS künstliche Fettpartikel eliminiert werden können. Wegen der deutlich rascheren Elimination von MCT im Vergleich zu LCT spielt die Phagozytose ganzer Partikel als Ursache für diese raschere Elimination aber wahrscheinlich keine große Rolle. Der raschere Abfall der mittelkettigen Triglyceride deckt sich auch gut mit dem Befund einer rascheren Aufnahme mittelkettiger Triglyceride in der Muskulatur bei der Bestimmung arterio-tiefvenöser Differenzen am peripheren Muskel des Menschen (7). Da bei diesen Untersuchungen auch ein Anstieg der freien mittelkettigen Fettsäuren im tiefvenösen Blut gefunden wurde, ist eine raschere Spaltung mittelkettiger Triglyceride durch die Lipoproteinlipase sehr wahrscheinlich die Ursache für die kürzere Halbwertszeit der mittelkettigen Triglyceride der Fettemulsion.

## Literatur

1. Adolph M, Eckart J, Hailer S, Wolfram G (1985) Elimination und Verteilung mittel- und langkettiger Fettsäuren in Lipoproteinen schwerverletzter Patienten. In: Eckart J, Wolfram G (Hrsg) Fett in der parenteralen Ernährung 3, Mittelkettige Triglyceride. W. Zuckschwerdt Verlag München, S 79-94
2. Boberg J, Carlson LA, Hallberg D (1969) Application of a new intravenous fat tolerance test in the study of hypertriglyceridaemia in man. *J Atheroscler Res* 9:159-169
3. Deckelbaum RJ, Carpentier Y, Olivecrona T, Moser A (1986) Hydrolysis of medium vs long chain triglycerides in pure and mixed intravenous lipid emulsion by purified lipoprotein lipases in vitro. *Clin Nutr* 5:Spec Suppl 54
4. Greenberger NJ, Rodgers JB, Isselbacher KJ (1966) Absorption of medium and long chain triglycerides: factors influencing their hydrolysis and transport. *J Clin Invest* 45:217-227
5. Granot E, Deckelbaum RJ, Eisenberg S, Oschry Y, Bengtsson-Olivecrona G (1985) Core modification of human low-density lipoprotein by artificial triacylglycerolemulsion. *Biochim Biophys Acta*; 833:308-315
6. Hailer S, Wolfram G (1986) Influence of artificial fat emulsions on the composition of serum lipoproteins in humans. *Am J Clin Nutr* 43:225-233
7. Hailer S, Wolfram G, Rett K, Wicklmayr M (1985) MCT/LCT- or LCT-Emulsion and skeletal muscle in volunteers - effects on serum free fatty acids and VLDL-Triglyceride-Fatty acids. *Clin Nutr* 4:Spec Suppl 110
8. Havel RJ, Eder HA, Bragdon JH (1955) The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest*; 34:345-353
9. Wolfram G, Eckart J, Zöllner N (1980) Störungen des Lipoprotein- und Fettsäurenstoffwechsels bei Schwerverletzten. *Klin Wschr* 58:1327-1337
10. Wolfram G. (1986) Medium-Chain Triglycerides (MCT) for Total Parenteral Nutrition. *World J Surg* 10:33-37
11. Wolfram G (1988) Neue Aspekte zur Bedeutung der Apolipoproteine in der parenteralen Ernährung. In: Ahnefeld FW et al (Hrsg) Klinische Ernährung 31; Stabile Isotope in der Ernährungsforschung. Nichtenergetische Bedeutung von Fett. Eckart J, Wolfram G (Band-Hrsg) Zuckschwerdt Verlag München, S 185-202

Eingegangen 21. November 1988

Für die Verfasser:

Dr. G. Wolfram, Institut für Ernährungswissenschaft, Technische Universität München, 8050 Freising-Weihenstephan