

# 5 Kohlenhydrate

Arbeitsgruppe

U. Bolder (AG-Leiter), C. Ebener, H. Hauner, K. W. Jauch, G. Kreymann, J. Ockenga, K. Träger

## Schlüsselwörter

- Glukose
- Fruktose
- Nicht-Eiweiß-Kalorien
- Hyperglykämie
- Insulin

## Key words

- glucose
- fructose
- non-protein-calories
- hyperglycaemia
- insulin

## Physiologie



### Einleitung – Grundlagen

Kenntnisse über die Biochemie und Physiologie des Kohlenhydratstoffwechsels sind Grundlagen für deren kritischen Einsatz. Die Hauptfunktion der Kohlenhydrate im menschlichen Körper ist die Bereitstellung von Energie. Darüber hinaus kommen Kohlenhydrate beispielsweise in Verbindung mit Proteinen (Proteoglykane) als Aminosucker (Glukosamine) oder in komplexerer Form als Bestandteile von Matrixstrukturen vor. Kohlenhydrate sind aus Kohlenstoff (C) und Wasser (H<sub>2</sub>O) aufgebaut.

Betrachtet man Kohlenhydrate unter dem Blickwinkel des perioperativen Glukosestoffwechsels, so ist die Regulation des Serumglukosespiegels die zentrale Steuergröße. Diese wird durch verschiedene Prozesse beeinflusst: *Glukoseoxidation* in der Glykolyse oder im Pentosephosphatzyklus; *Glukosezufuhr* (enteral, parenteral); *Glukoneogenese* vorwiegend in der Leber (aber auch in der Niere möglich); *Glukoseaustausch* mit den Glykogenspeichern in Leber und Muskel.

### Glykolyse

Die Glykolyse stellt den ersten Schritt in der Glukoseoxidation unter aeroben Bedingungen dar. Im ersten Schritt der Glykolyse (C6) entstehen im Zytosol aus 1 Mol Glukose unter Freisetzung von 2 Mol ATP 2 Mol Pyruvat (C3). Unter aeroben Bedingungen entstehen bei der vollständigen Verstoffwechslung eines Mols Glukose zu Wasser und CO<sub>2</sub> 36 Mol ATP und 2 Mol GPT. Unter anaeroben Bedingungen lassen sich unter Bildung von Laktat dagegen nur 2 Mol ATP gewinnen. Kommt es zur Synthese von Glukose aus Laktat (Cori Zyklus) müssen für ein Mol Glukose sogar 6 Mol ATP aufgewendet werden, sodass es de facto zu einem Verbrauch von 4 Mol ATP kommt. Das Maximum der Glukoseoxidation be-

trägt bei normaler Stoffwechselleistung beim Erwachsenen ca. 4–5 g/kg KG/Tag. Eine darüber hinausgehende Glukosezufuhr führt zur Lipogenese, in der Triglyzeride synthetisiert werden.

### Glukoneogenese und hepatische Glukoseproduktion

Glukose ist kein essenzieller Nährstoff, sondern kann unter Aufwendung von Energie in der Leber oder zu einem geringeren Maß auch in der Niere synthetisiert werden. Substrate der Glukoneogenese sind Laktat und Pyruvat, die entweder aus der anaeroben Glykolyse oder aus dem Abbau glukoplastischer Aminosäuren (z.B. Alanin, Valin) aus der Muskulatur stammen. Alanin entsteht aber auch quantitativ durch Übertragung einer Aminogruppe aus anderen, vor allem verzweigt-kettigen Aminosäuren auf Pyruvat.

Die hepatische Glukoseproduktion beim Gesunden beträgt bis zu 2,2 mg/kg KG/min, entsprechend 3,2 g/kg KG/Tag. Bei einem 70 kg-Menschen entspricht dies einer Gesamtmenge von ca. 220 g Glukose. Die Glukoneogenese ist ein Energie und Sauerstoff verbrauchender Stoffwechselweg. 50% der hepatischen Sauerstoffutilisation sind für die Glukoneogenese notwendig. In vivo laufen, zonal gegliedert, in der Leber gleichzeitig Glukoneogenese und Glykolyse ab. Je nach hormoneller Situation überwiegt entweder der eine oder andere Stoffwechselweg.

### Hormonelle Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels

Unter normalen Stoffwechselbedingungen wird der Kohlenhydratstoffwechsel im Wesentlichen durch das Zusammenspiel von Insulin und Glukagon geregelt. Weitere wichtige Faktoren für die Regulation des Zuckerstoffwechsels, insbesondere unter den Bedingungen des Postaggressionsstoffwechsels, sind Hormone (Adrenalin, Kortison) und Zytokine (z.B. IL-6). In einigen Ge-

## Bibliografie

**DOI** 10.1055/s-2006-951865  
 Aktuell Ernähr Med 2007; 32, Supplement 1: S18–S21  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York ·  
 ISSN 1862-0736

weben (z. B. Erythrozyten, Nierenmark, Knochenmark, Leukozyten und Gehirn) ist die Glukoseaufnahme in die Zelle insulinunabhängig.

Insulin senkt die intrazelluläre Glukosekonzentration durch Geninduktion der glykolytischen Schlüsselenzyme und Herabregulation der Schlüsselenzyme der Glukoneogenese. Im Kohlenhydratstoffwechsel wirken Insulin/Insulin + Glukose einerseits und cAMP (als intrazellulärer Vermittler der Glukagonwirkung) bzw. cAMP und Kortikoide entgegengesetzt. Insulin sorgt also für das Auffüllen der Glykogenspeicher in Leber und Muskelzelle. Gleichzeitig wird die Proteolyse im peripheren Muskel, durch die Präkursoren der Glukoneogenese bereitgestellt werden, reduziert. Dadurch ist Insulin in seiner Wirkung ein anaboles Hormon.

### Zufuhr von Kohlenhydraten



#### Kohlenhydratgabe

- Bei jeder PE sollen Kohlenhydrate infundiert werden (A).

#### Kommentar

Kohlenhydrate sind für die parenterale Ernährung (PE) ein zentrales Substrat, das die Stickstoffbilanz über einen proteinsparenden Effekt verbessern kann [1–5] (Ib). Am wirksamsten hinsichtlich des eiweißsparenden Effekts ist die Zufuhr von Kohlenhydraten in Kombination mit Aminosäuren und bei vollständiger PE mit Aminosäuren und Fettemulsionen [5–10]. Häufig werden Kohlenhydratinfusionen nicht allein zur Ernährung, sondern zur Volumenzufuhr verwendet [11].

#### Art der zu verabreichenden Kohlenhydrate

- Als Standardkohlenhydratlösung soll Glukose infundiert werden (C).
- Der Zuckeraustauschstoff Xylit wird aufgrund der kontroversen Datenlage nicht generell empfohlen (C).
- Fruktoselösungen sollen zur PE nicht eingesetzt werden (A).

#### Kommentar

Die parenterale Standardkohlenhydratlösung ist die Glukose. Glukose ist im Blut und im Urin zum Zwecke des Monitorings und zur Vermeidung von Überdosierungen leicht zu messen.

Fruktose, ein wichtiges Kohlenhydrat der normalen Nahrung kann im Körper teilweise insulinunabhängig verstoffwechselt werden. In früheren Jahren wurde Fruktose im Rahmen der hochkalorischen Ernährung bei kritisch Kranken oder Diabetikern oft eingesetzt, da die Glukosekonzentrationen in geringem Ausmaß anstiegen [12] (Ib). Im Rahmen der heute zurückhaltenderen Kalorien- oder Kohlenhydratzufuhr kommt der Fruktose diese Bedeutung nicht mehr zu [12–15] (Ib). Darüber hinaus können sich vital bedrohliche Komplikationen bei nicht diagnostizierter hereditärer Fruktoseintoleranz ergeben [16].

Der Zuckeraustauschstoff Xylit kann im Pentosephosphatzyklus insulinunabhängig verstoffwechselt werden, steht aber mit dem Glukose/Insulin-System in enger Verbindung. Durch die insulinunabhängige Metabolisierung sind bei Xylitzufuhr niedrigere Glukose- und Insulinkonzentrationen mit erhaltener endogener Lipolyse beschrieben worden. Auswirkungen auf Funktionsproteine wurden beschrieben, ohne dass dies für klinische Outcomeparameter belegt ist. In der Routine kann daher auf Xylit verzichtet werden, zumal Dosislimitationen streng beachtet werden müssen und das Monitoring aufwändig ist.

### Kohlenhydratanteil und Blutzuckerspiegel

- In der Regel sollten etwa 60% der Nichteiweißenergie als Kohlenhydrate zugeführt werden (C).
- Die Einhaltung einer Normoglykämie ist anzustreben (A).
- Wenn die klinische Gesamtsituation es zulässt, sollten die Blutglukosespiegel im Bereich von 80–110 mg/dl stabilisiert werden (A). Mindestens sollte jedoch ein Wert von unter 145 mg/dl erreicht werden, da bereits ein Unterschreiten dieses Grenzwertes mit einer verminderten Morbidität und Mortalität verbunden ist (A).

#### Kommentar

Durch Kohlenhydratzufuhr kann in bestimmten Situationen mit verminderter Glukoneogenese (z. B. eingeschränkte Leberfunktion) eine Hypoglykämie vermieden werden. Hierzu sollte die exogene Zufuhr mindestens der Rate der normalen endogenen Glukoseproduktion von 2–3 g/kg KG/Tag (1,4–2,1 mg/kg/min) entsprechen. Bei höherer Glukosezufuhr nimmt der Anteil der energetisch genutzten Glukoseoxidation in Relation zum Anteil der Glukose, die als Fett gespeichert wird, ab [6,17] (Ib). In der Regel werden 60% der Nichteiweißenergie als Kohlenhydrate zugeführt, wobei 4 g/kg KG/Tag (2,8 mg/kg/min) als Obergrenze gelten. Meist sollte die Zufuhr bei 3,0–3,5 g/kg KG/Tag (2,1–2,4 mg/kg KG/min) liegen. Die endogene Glukoseproduktion bei kritisch kranken Patienten wird auch durch höhere Zufuhrraten von exogenen Kohlenhydraten oder Lipiden nicht weiter reduziert [6,18]. Hier ist das Risiko für eine Hyperglykämie besonders hoch. Daher sollte für diese oder andere Patienten mit hohem Risiko für eine Hyperglykämie (Diabetes, Sepsis, Steroidtherapie) eine initiale niedrige Kohlenhydratzufuhr von 1–2 g/kg KG/Tag gewählt werden [19]. Auch ist zu beachten, dass die Glukosetoleranz bei einer PE im Alter abnimmt [20].

Da die Verfahren zur Messung der Glukoseverwertung (indirekte Kalorimetrie) nicht Routine sind, richtet sich die Zufuhr nach dem Glukoseumsatz im Serum, d. h. dem Blutzuckerspiegel. Prinzipiell haben sich Blutzuckerspiegel beim postoperativen Intensivpatienten von 80–110 mg/dl (6,1 mmol/l) als vorteilhaft hinsichtlich Mortalität und Morbidität gegenüber höheren Blutzuckerwerten erwiesen [21–23]. In einer anderen Patientenpopulation, deren Outcomeparameter ICU-Mortalität war, konnte ein etwas höherer Grenzwert für einen Blutzuckerwert (145 mg/dl; 8,0 mmol/l) gefunden werden [24]. In einer weiteren Studie bei gemischt chirurgisch/internistischen Patienten, bei der die Blutzuckerwerte durch intensiviertere Insulingaben im Bereich von 140 mg/dl oder niedriger gehalten wurden, ergaben sich signifikante Vorteile hinsichtlich Mortalität und Morbidität gegenüber der Gruppe, bei der die Intervention erst ab einem Blutglukosespiegel von 200 mg/dl erfolgte. Die retrospektive Analyse einer Untergruppe des Patientenkollektivs ergab die geringste Mortalität, wenn der Blutzuckerspiegel zwischen 80 und 99 mg/dl (4,4–5,5 mmol/l) gehalten werden konnte [25]. Auch bei internistischen kritisch kranken Patienten ist die systematische Senkung des Blutzuckerspiegels in den Bereich zwischen 80 und 110 mg/dl mit geringerer Morbidität verbunden. Eine Beeinflussung der Mortalität trat jedoch erst bei einer Intensivbehandlungszeit von über 3 Tagen auf [26]. In einer Analyse bei chirurgischen Patienten konnte gezeigt werden, dass ein Blutzuckerspiegel von über 110 mg/dl mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden sein kann, jedoch scheint der Effekt bei internistischen Patienten weniger ausgeprägt zu sein [22]. Unbestritten, für alle bisher im Rahmen prospektiv randomisierter Studien untersuchten Patienten, ist der positive

Effekt durch eine systematische Kontrolle des Blutglukosespiegels in den Bereich von unter 145 mg/dl. Die unter einer intensivierten Insulingabe naturgemäß gehäuft auftretenden Hypoglykämien erfordern engmaschige Kontrollen, wobei die Insulingaben einem festgelegten Algorithmus folgen sollten.

Daneben zeigten sich erhöhte Blutglukosespiegel als unabhängige prognostische Parameter bei verschiedenen Akuterkrankungen wie z.B. einer zerebralen Ischämie [27–29] oder einem Myokardinfarkt [30–32] unabhängig von einem vorbestehendem Diabetes. Es erscheint wahrscheinlich, dass eine intensivierete Kontrolle einer Hyperglykämie mit Insulin bei beiden Krankheitsentitäten das Outcome und die kurzfristige Morbidität der Patienten verbessern kann. Prospektive Interventionsstudien in diesen Patientengruppen mit dem Ziel einer intensivierten Kontrolle des Glukosehaushaltes liegen allerdings bisher nicht vor.

### Kontraindikation – Hyperglykämie

- ▶ Eine Hyperglykämie *kann* neben der Insulingabe die Reduktion der Kohlenhydratzufuhr in der PE, gegebenenfalls bis hin zur zeitweiligen Unterbrechung der Kohlenhydratzufuhr erfordern (C).
- ▶ Zur Vermeidung von Hyperglykämien kann der Einsatz von Insulin unabdingbar sein. Dies erfordert engmaschige Blutzuckerkontrollen (B).

### Kommentar

Die einzige Kontraindikation zur Kohlenhydratzufuhr ist die andauernde Hyperglykämie mit einem Insulinbedarf von über 6 IE/h. Darüber hinaus gibt es keine krankheitsspezifische Kontraindikation. Auch bei manifestem Diabetes mellitus sind Kohlenhydrate fester Bestandteil der PE unter gleichzeitiger Insulinzufuhr.

Insulin kann den Blutglukosespiegel durch vermehrte zelluläre Glukoseaufnahme und Glukoseverwertung reduzieren. Die Insulinwirkung kann krankheitsspezifisch oder situationsspezifisch erheblich reduziert sein (Diabetes mellitus, postoperative Insulinresistenz, Sepsis). Bei einer Hyperglykämie sollte einerseits eine Einschränkung der Kalorien- und Kohlenhydratmenge (Reduktion auf 2–3 g/kg KG/Tag) erfolgen und andererseits Insulin als Altinsulin zugeführt werden. Beim Intensivpatienten wird heute die kontinuierliche i.v. Insulinzufuhr bevorzugt. Im Rahmen der PE ist nach initialer Bolusgabe die Zufuhr von etwa 2–4 IE/h notwendig. Je höher die Insulinzufuhr und je geringer die Hyperglykämie desto engmaschiger sind die Blutzuckerspiegel zu überwachen. Anfangs sind hierfür stündliche bis dreistündliche Kontrollen notwendig (s. Kapitel „Komplikationen und Monitoring“).

### Literatur

- 1 Elwyn DH, Gump FE, Lles M, Long CL, Kinney JM. Protein and energy sparing of glucose added in hypocaloric amounts to peripheral infusions of amino acids. *Metabolism* 1978; 27: 325–331
- 2 Humberstone DA, Koea J, Shaw JH. Relative importance of amino acid infusion as a means of sparing protein in surgical patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989; 13: 223–227
- 3 Young GA, Hill GL. A controlled study of protein-sparing therapy after excision of the rectum: effects of intravenous amino acids and hyperalimentation on body composition and plasma amino acids. *Ann Surg* 1980; 192: 183–191
- 4 Shaw JH, Holdaway CM. Protein-sparing effect of substrate infusion in surgical patients is governed by the clinical state, and not by the individual substrate infused. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12: 433–440
- 5 Long JM III, Wilmore DW, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr. Effect of carbohydrate and fat intake on nitrogen excretion during total intravenous feeding. *Ann Surg* 1977; 185: 417–422
- 6 Tappy L, Schwarz JM, Schneiter P et al. Effects of isoenergetic glucose-based or lipid-based parenteral nutrition on glucose metabolism, de novo lipogenesis, and respiratory gas exchanges in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998; 26: 860–867
- 7 Paluzzi M, Meguid MM. A prospective randomized study of the optimal source of nonprotein calories in total parenteral nutrition. *Surgery* 1987; 102: 711–717
- 8 Baker JP, Detsky AS, Stewart S, Whitwell J, Marliss EB, Jeejeebhoy KN. Randomized trial of total parenteral nutrition in critically ill patients: metabolic effects of varying glucose-lipid ratios as the energy source. *Gastroenterology* 1984; 87: 53–59
- 9 Macfie J, Smith RC, Hill GL. Glucose or fat as a nonprotein energy source? A controlled clinical trial in gastroenterological patients requiring intravenous nutrition. *Gastroenterology* 1981; 80: 103–107
- 10 Chalais TM de, Michell WL, O'Keefe SJ, Ogden JM. The effect of fuel source on amino acid metabolism in critically ill patients. *J Surg Res* 1992; 52: 167–176
- 11 Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1812–1818
- 12 Leutenegger AF, Goschke H, Stutz K et al. Comparison between glucose and a combination of glucose, fructose, and xylitol as carbohydrates for total parenteral nutrition of surgical intensive care patients. *Am J Surg* 1977; 133: 199–205
- 13 Behrendt W, Raumanns J, Hanse J, Giani G. Glucose, fructose, and xylitol in postoperative hypocaloric parenteral nutrition. *Infusionstherapie* 1988; 15: 170–175
- 14 Ladefoged K, Berthelsen P, Brockner-Nielsen J, Jarnum S, Larsen V. Fructose, xylitol and glucose in total parenteral nutrition. *Intensive Care Med* 1982; 8: 19–23
- 15 Valero MA, Leon-Sanz M, Escobar I, Gomis P, Camara A de la, Moreno JM. Evaluation of nonglucose carbohydrates in parenteral nutrition for diabetic patients. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 1111–1116
- 16 Keller U. The sugar substitutes fructose and sorbite: an unnecessary risk in parenteral nutrition. *Schweiz Med Wochenschr* 1989; 119: 101–106
- 17 Yamamoto T. Metabolic response to glucose overload in surgical stress: energy disposal in brown adipose tissue. *Surg Today* 1996; 26: 151–157
- 18 Napolitano LM. Parenteral nutrition in trauma patients: glucose-based, lipid-based, or none? *Crit Care Med* 1998; 26: 813–814
- 19 Mizock BA. Blood glucose management during critical illness. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4: 187–194
- 20 Al Jaouni R, Schneider SM, Rampal P, Hebuterne X. Effect of age on substrate oxidation during total parenteral nutrition. *Nutrition* 2002; 18: 20–25
- 21 Berghe G Van den, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–1367
- 22 Berghe G Van den, Wouters PJ, Bouillon R et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycaemic control. *Crit Care Med* 2003; 31: 359–366
- 23 Mesotten D, Berghe G Van den. Clinical potential of insulin therapy in critically ill patients. *Drugs* 2003; 63: 625–636
- 24 Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290: 2041–2047
- 25 Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1471–1478
- 26 Berghe G Van den, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–1367
- 27 Baird TA, Parsons MW, Phan T et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003; 34: 2208–2214
- 28 Bruno A, Biller J, Adams HP Jr et al. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *Neurology* 1999; 52: 280–284
- 29 Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 34–39

- 30 Bolk J, Ploeg T van der, Cornel JH, Arnold AE, Sepers J, Umans VA. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 79: 207–214
- 31 Stranders I, Diamant M, Gelder RE van et al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2004; 164: 982–988
- 32 Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426–2432