

Beitrag der Gluconeogenese zur endogenen Glucosefreisetzung

Student Paper

Author(s):

Kurt, Nadine

Publication date:

2002

Permanent link:

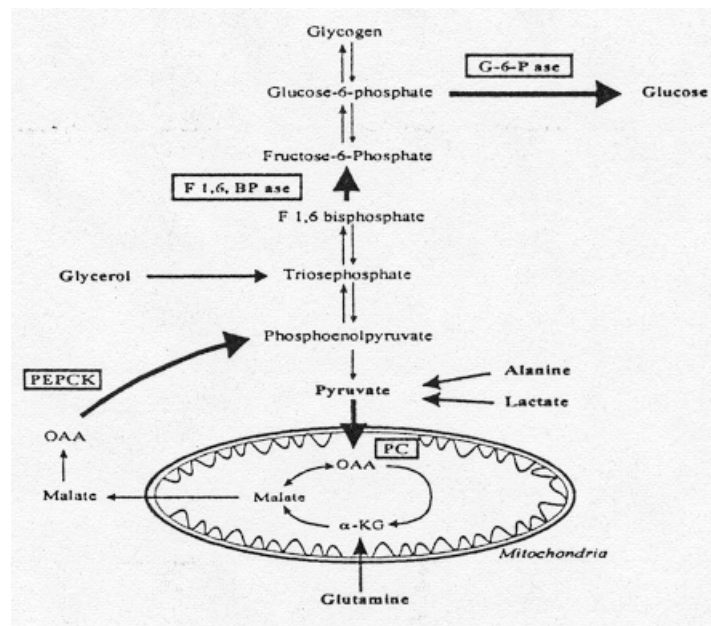
<https://doi.org/10.3929/ethz-a-004433444>

Rights / license:

In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

Beitrag der Gluconeogenese zur endogenen Glucosefreisetzung

Semesterarbeit
von
Nadine Kurt



Institut für Bewegungs- und Sportwissenschaften
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich

Sommersemester 2002

betreut von Dr. P. Colombani

Zusammenfassung	2
1 Einleitung	3
2 Verhältnis von Glycogenolyse und Gluconeogenese im postabsorptiven Zustand 5	
2.1 Beitrag der Gluconeogenese.....	5
2.2 Einfluss unterschiedlich zusammengesetzten isokalorischen Mahlzeiten auf den Beitrag der Gluconeogenese	6
3 Beitrag der Niere an der Gluconeogenese	8
3.1 Forschungsarbeiten an der renalen Glucosefreisetzung	8
3.2 Neue Messmethode	9
3.3 Messprobleme	10
3.4 Physiologie der Niere.....	12
4 Der postprandiale Zustand	13
5 Bedeutung der Gluconeogenese bei der Glykogensynthese	14
5.1 Substrate für die Gluconeogenese	14
5.2 Gluconeogenese als Aktivator der Glykogenese	15
6 Entwicklung und Bedeutung der Gluconeogenese in Neugeborenen	16
7 Gluconeogenese in vorpubertären Kindern und Jugendlichen	18
8 Modifikationen der Gluconeogenese	19
8.1 Trainingsauswirkung auf den Beitrag der Gluconeogenese	19
8.1.1 Gluconeogenese bei kurzen und intensiven Einsatzzeiten.....	19
8.1.2 Gluconeogenese bei Ausdauerleistungen	19
8.2 Beitrag der Gluconeogenese im Hungerzustand	21
8.2.1 Auswirkung des Kurzzeitfastens auf die Gluconeogenese	21
8.2.2 Gluconeogenese beim Langzeitfasten	22
9 Literaturverzeichnis	24

Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war, anhand einer Literaturstudie die Bedeutung der Gluconeogenese an der endogenen Glucosefreisetzung zu ermitteln. Neuere Studien ergaben, dass die Gluconeogenese einen Beitrag von etwa 50 % an der endogenen Glucosefreisetzung im postabsorptiven Zustand lieferte. In dieser Phase ist somit die Leistung der Gluconeogenese mit jener der Glycogenolyse gleich zu setzen.

Die Niere als gluconeogenetisches Organ wurde in mehreren Studien untersucht. Mittels der neu entwickelten kombinierten Isotopen-Nettobilanz-Methode zeigte sich gegenüber früheren Untersuchungen eine deutliche Unterschätzung dieses Organs an der Glucosefreisetzung. Es konnte nun in der Niere und Leber eine nahezu identische Menge an freigesetzter Glucose im postabsorptiven Zustand beobachtet werden. Dadurch ergab sich eine Gleichstellung der Niere und Leber als gluconeogenetische Organe. Im postprandialen Zustand war der Beitrag der renalen Gluconeogenese noch erhöht und die Niere lieferte 60 % der freigesetzten Glucose. Auch beim Langzeitfasten zeigte sich die wichtige Rolle der renalen Gluconeogenese zur Regulation der Glucosehomöostase. Die Gluconeogenese in der Niere stieg dabei um mehr als das Doppelte an. Der Beitrag der Gluconeogenese veränderte sich auch beim Training, wobei körperliche Ausdauerbelastung die Gluconeogenese förderte.

Weitere Studien erforschten die Entwicklung der Gluconeogenese in Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen. Es wurde beobachtet, dass Neugeborene schon sechs Stunden nach der Geburt zur Gluconeogenese fähig waren. Je nach Ernährung lieferte die Gluconeogenese bei Neugeborenen einen Beitrag von 6-60 % an der endogenen Glucosefreisetzung.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass diese Arbeit die Gluconeogenese als wichtigen Glucoselieferanten darstellt, der oft unterschätzt wird. Auch präsentiert sich die Gluconeogenese als Substratzyklus, der zu jedem Zeitpunkt abläuft und je nach Bedarf beschleunigt oder reduziert werden kann.

1 Einleitung

Glucose spielt eine zentrale Rolle im Stoffwechsel, sowohl als Energieträger wie auch als Vorstufe von essentiellen Struktur-Kohlenhydraten (Cellulose und Chitin) und anderen Biomolekülen (z.B. Glycoproteine). Einige Gewebe wie Gehirn, Erythrocyten und Niere (Medulla) sind ständig auf die Zufuhr von Glucose angewiesen (1). Reicht die zugeführte Menge an Kohlenhydraten aus der Nahrung nicht aus, den Blutglucosespiegel konstant auf einem Nüchternwert von 3 bis 5.6 mmol/l zu halten (2), wird durch Abbau von Leberglycogen die Glucosekonzentration im Blut reguliert. Dieser Glucosespeicher beträgt jedoch nur 1200 kJ bei einem durchschnittlichen Mann (3), was in etwa einem Energiebedarf bei einem Jogging mit 12 km/h während 30 Minuten entspricht (4). Zur Ergänzung des beschränkten Glycogenabbaus (Glycogenolysis) wird Glucose zusätzlich durch Neusynthese aus Nicht-Kohlenhydrat-Vorstufen gewonnen. Dieser Vorgang wird Gluconeogenese genannt und findet ausschliesslich in der Leber und der Niere statt. Als Vorstufen für die Umwandlung in Glucose werden vor allem glucogene Aminosäuren, sowie Laktat und Glycerol verwendet. Dabei müssen all diese Substanzen in Oxalacetat umgewandelt werden, dem Ausgangsstoff der Gluconeogenese. Entgegen Pflanzen ist der Mensch nicht fähig, aus Acety-CoA oder CO₂ Glucose neu zu synthetisieren (1).

Neben der konventionellen Betrachtung der Gluconeogenese als Glucoseneuproduktion aus Nicht-Kohlenhydrat-Vorläufer gibt es auch die Ansicht, dass nach strikter Definition auch die Bildung von Glycogen im Begriff der Gluconeogenese enthalten sein sollte. Ein Definitionsproblem ergibt sich auch durch die zusätzliche C-Quelle aus Glucose-Kohlenstoff, welcher im Cori-Zyklus recycelt und auf der Stufe von Pyruvat in den Gluconeogenese-Weg eingeschleust wird. Aus diesem Grund könnten nicht nur Nicht-Kohlenhydrat-Vorstufen als Kohlenstoffquellen genannt werden, sondern eigentlich auch Glucose, welche rezykliert wird (5). In dieser Arbeit belassen wir jedoch die Definition der Gluconeogenese wie sie allgemein gebräuchlich benutzt wird als Glucoseneubildung aus Nicht-Kohlenhydrat-Vorläufer.

Die Gluconeogenese kann als eigentlich Umkehrreaktion der Glycolyse betrachtet werden, da die selben Enzyme verwendet werden, die auch in der Glycolyse aktiv sind. Drei dieser glycolytischer Enzyme (Hexokinase, Phosphofruktokinase und Pyruvatkinase) katalysieren jedoch Reaktionen mit grossen negativen Änderungen in der Freien Enthalpie, was bedeutet dass diese Teilreaktionen in Richtung der Glycolyse irreversibel sind. Alle drei Reaktionsschritte werden in der Gluconeogenese deshalb durch andere Enzyme katalysiert, welche die Gluconeogenese thermodynamisch begünstigen und ermöglichen. Das Prinzip der

Unterscheidung von Gluconeogenese (Glucosebiosynthese) und Glycolyse (Glucoseabbau) in wenigen Teilschritten ist von zentraler Bedeutung. Es erlaubt, dass beide Reaktionen unter denselben physiologischen Bedingungen thermodynamisch günstig sind und somit gleichzeitig ablaufen können. Auch sind die beiden Stoffwechselwege unabhängig voneinander kontrollierbar (1).

Als einzige Organe besitzen lediglich die Leber und die Niere ausreichende Mengen an den vier gluconeogenetischen Schlüsselenzymen: Glucose-6-Phosphatase (Glc-6-P), Fructose-Bisphosphatase-1, Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase (PEPCK) und Pyruvat-Carboxylase. Die Muskelzellen enthalten zwar auch die drei letz genannten Enzyme, nicht aber die Glc-6-P. Sie sind deshalb zu Glycogenese und Glycogenolyse, nicht aber zur Gluconeogenese befähigt. Der Abbau von Muskelglycogen führt nicht zur Glucosesynthese und hat keinen Einfluss auf die Regulation des Blutglucosespiegels, sondern dient dem Muskel als lokale Energiereserve (6).

Diese Semesterarbeit befasst sich mit der Frage nach der Bedeutung der Gluconeogenese und wie gross ihr Beitrag zur endogenen Glucoseproduktion ausfällt. Wie vorher schon erwähnt, kann Glucose auf zwei Wegen vom Körper selbst gebildet werden: einerseits durch Abbau von Glycogen aus der Leber und andererseits aus der Glucoseneubildung aus Nicht-Kohlenhydrat-Vorstufen mittels Gluconeogenese. Bis vor kurzem wurde noch in Lehrbüchern geschrieben, dass erstens nur die Leber von zentraler Bedeutung in der Gluconeogenese ist und die Niere nur in Ausnahmefall zur Glucoseneusynthese fähig ist (1), und zweitens, dass Gluconeogenese erst im Hungerzustand stattfindet, wenn der Glycogenspeicher leer ist (1,7). Beide Ansichten sind nach neuerer Forschung überholt (6). Anhand einer Auswahl aktueller Publikationen zeigt diese Arbeit, dass der Beitrag der Niere zur Gluconeogenese in etwa dem der Leber entspricht und die Gluconeogenese prozentual gleich viel endogene Glucose liefert, wie die Glycogenolyse im postabsorptiven Zustand.

Weiter wird die Bedeutung der Gluconeogenese bei physischer Aktivität und beim Langzeitfasten betrachtet.

2 Verhältnis von Glycogenolyse und Gluconeogenese im postabsorptiven Zustand

2.1 Beitrag der Gluconeogenese

Der Beitrag der Gluconeogenese zur endogenen Glucosefreisetzung wurde lange auf ihre Funktion bei entleertem Glycogenspeicher reduziert (1,7). Dass die Gluconeogenese jedoch ständig stattfindet, je nach Ernährungszustand mehr oder weniger aktiviert, wird durch neuere Studien belegt. Messungen der Leberglycogenkonzentration an Menschen mittels der Nuklearen Magnetresonanz (NMR) Spektroskopie ermöglichten einen Einblick in die Funktion der Leber (14). Mit dieser Methode konnte gezeigt werden, dass beim Kurzzeitfasten die Glycogenolyse der Leber nur mit etwa 50 % an der endogenen Glucosefreisetzung beteiligt ist (6,14). Als Kurzzeitfasten (Overnight fast) wird dabei das Fasten über Nacht während zwölf Stunden verstanden. Kurzzeitfasten entspricht in dieser Studie dem postabsorptiven Zustand, welcher auf den viereinhalb Stunden dauernden postprandialen Zustand (40) nach Nahrungsaufnahme folgt.

Die Leber ist bekanntlich das einzige Organ, welches fähig ist, Glycogen zu speichern, zu Glucose abzubauen und diese ins Blut abzugeben. Den obenerwähnten Resultaten der NMR Spektroskopie zufolge muss somit ca. 50 % der ins Blut entlassenen Glucose beim Kurzzeitfasten von einer weiteren Quelle stammen. Dies ist das Indiz für die Beteiligung der Gluconeogenese. Um den Beitrag der Gluconeogenese an der Gesamt-Glucosefreisetzung genau festzustellen, wurden mehrere isotopische Messmethoden benutzt (6). Rognstad (15) verwendete die Tritium-Wasserstoff-Methode und Landau et al. (16) die Deuterium-Wasserstoff-Methode. Das Prinzip der beiden Methoden ist der ständige Austausch von Wasserstoff zwischen gluconeogenetischen Zwischenprodukten und Wasser im Körper. Bei Messungen an Menschen wird Tritium (^3H) jedoch wegen seiner hohen Radioaktivität nicht verwendet. Markiertes Wasser $^2\text{H}_2\text{O}$ wird vom Probanden oral eingenommen. Das Verhältnis von eingelagertem Deuterium (^2H) an einem bestimmten Kohlenstoff der Glucose (an C2, C5 oder C6) im Blutplasma und dem Vorkommen des Markers im Urin ergibt einen Prozentsatz für die Bildung von Glucose durch Gluconeogenese (17). Durch die kombinierte Anwendung der Messungen von Deuteriumanlagerung an C2, C5 und C6 der Glucose kann sogar der Beitrag von Pyruvat und Glycerol an der Gluconeogenese mit einbezogen werden und somit eine Fehlerquelle zur Bestimmung des Gesamt-Gluconeogenesebeitrags eliminiert werden (5). Diese Messmethode stösst jedoch auch an Grenzen. Es kann zu Unterschätzung der Gluconeogenese von 20-30 % kommen. Dies geschieht vor allem aufgrund von unvollständigem Austausch von Deuterium und dessen Einschleusen in Glycogen (17).

Das Ergebnis dieser von Landau et al. benutzten Messmethode zeigte einen Beitrag der Gluconeogenese von 54 % an der Freisetzung von Glucose ins Blut beim Kurzzeitfasten (6). Ein weiterer Test mit der selben Methode und Bedingungen ergab einen Beitrag von 58 % (18), sowie eine Untersuchung mit vereinfachter Deuterium-Wasserstoff-Methode ein Ergebnis von 40 % (19). Diese Werte stimmen in etwa mit der anfangs Kapitel erwähnten NMR Spektroskopie-Studie zur Bestimmung des Glycogenolysebeitrages überein. Dort wurde der Anteil der Glycogenolyse an der Glucoseproduktion auf bekanntlich ca. 50 % festgelegt. Messungen der Gluconeogenese mit einer anderen isotopischen Methode, der Massen Isotopomer Verteilungsanalyse (MIDA) mit ^{13}C markiertem Glycerol, ergaben tiefere Werte. Hellenstein et al. ermittelten 36 % (20) und Siler et al. 40 % (21). Diese Messmethode wird jedoch zum Teil kritisiert, weil eine grosse Menge von Markern induziert werden muss und man dadurch den Glucosemetabolismus beeinflusst (17). Zudem ist die Auswertung aufwendig und erfordert höchste Genauigkeit, wobei über die Bestimmung der Formel zur Berechnung der Gluconeogenese noch Unstimmigkeit herrscht (5). Trotz diesen Limitierungen stellte die MIDA ein hilfreiches Mittel zur Bestimmung der Gluconeogenese in vivo dar. Zusammengefasst kann somit gesagt werden, dass im postabsorptiven Zustand, oder nach Kurzzeitfasten der Beitrag der Gluconeogenese etwa 50 % der Gesamt-Glucosfreisetzung beträgt.

2.2 Einfluss unterschiedlich zusammengesetzter isokalorischen Mahlzeiten auf den Beitrag der Gluconeogenese

Interessant ist auch die unterschiedliche Veränderung der Raten von der Glycogenolyse und der Gluconeogenese bei der Einnahme von verschieden zusammengesetzten Mahlzeiten. Eine Studie von Bisschop et al. (22) untersuchte den Beitrag von Glycogenolyse und Gluconeogenese im postabsorptiven Zustand nach drei verschiedenen Mahlzeiten, wobei alle Mahlzeiten die selbe Menge an Kalorien enthielten. Die Mahlzeit der ersten Gruppe bestand zu 85 % aus Kohlenhydraten, diejenige der zweiten zu 2 % und die Mahlzeit der Kontrollgruppe zu 44 % aus Kohlenhydraten. Während elf Tagen mussten sich sechs Probanden ausschliesslich mit der kohlenhydratreichen, kohlenhydratarmen oder der Kontrolldiät ernähren. Die Freisetzung der Glucose im postabsorptiven Zustand wurde dabei mittels der Infusion von ^2H -markierter Glucose gemessen und der Beitrag der Gluconeogenese durch der Einnahme von Deuterium markiertem Wasser ermittelt. Die Autoren zeigten, dass die Glucosefreisetzung in der ersten Gruppe mit erhöhter Kohlenhydrateinnahme gegenüber der Kontrollgruppe gesteigert war. In der zweiten Gruppe, welche die kohlenhydratarme Mahlzeit zu sich nahm, war die Glucosefreisetzung im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert. Interessanterweise beobachteten Bishop et al. keine Veränderung der Rate der Gluconeogenese zwischen der ersten und der

Kontrollgruppe. Zudem stieg der Beitrag der Gluconeogenese in der kohlenhydratarmen Gruppe um 14 % an. Gleichzeitig erreichte diese Gruppe den tiefsten Wert für die Rate der Glycogenolyse. Der Beitrag der Glycogenolyse in den drei Gruppen nahm dabei proportional zum Gehalt an Kohlenhydraten in den Mahlzeiten ab.

Die Resultate dieser Studie (22) zeigten, dass bei der Einnahme von isokalorischen Mahlzeiten, mit unterschiedlichem Gehalt an Kohlenhydraten, die Rate der Glucosefreisetzung im postabsorptiven Zustand nur durch den veränderten Beitrag der Glycogenolyse beeinflusst wurde. Der Unterschied des Kohlenhydratanteils beeinträchtigte dabei den Beitrag der Gluconeogenese fast nicht. Einzig bei kohlenhydratarmer Diät wurde die Gluconeogenese leicht gesteigert.

3 Beitrag der Niere an der Gluconeogenese

3.1 Forschungsarbeiten an der renalen Glucosefreisetzung

Die Niere in ihrer Bedeutung zur endogenen Glucosefreisetzung wird unterschätzt. Oft erwähnen Lehrbücher die Niere in Zusammenhang mit Gluconeogenese nur am Rande (1,7). Als alleinige endogene Glucosequelle gilt dabei die Leber. Nur in azidotischen Zuständen oder bei sehr langem Fasten wird die Niere als Glucoselieferant genannt (23). Aufgrund verschiedener Studien gewann die Niere jedoch nun an Bedeutung für ihren Beitrag an der Gluconeogenese.

Krebs stellte schon 1963 die Hypothese auf, dass die Niere als gluconeogenetisches Organ *in vivo* gleichbedeutend wie die Leber sein könnte. Seine Studien beruhten jedoch auf Tierversuchen (24).

An Menschen begannen Untersuchungen des renalen Glucosemetabolismus in den 1950er Jahren (an Tieren seit 1938) (6).

In den ersten Untersuchungen wurde die Nettobilanz-Methode verwendet. Hierbei wurde das Produkt berechnet aus der Differenz zwischen der arteriellen und der renal venösen Glucosekonzentration (gemessen durch ein Katheter in der renalen Vene) und dem renalen Blutfluss (RBF, mittels Clearance-Verfahren mit Paraaminohippurat). Dadurch erhielt man Informationen über die Glucosebilanz. Das Bestimmen der arteriovenösen Differenz der Substratkonzentrationen erwies sich allerdings als analytische Herausforderung. Da die Niere sehr stark durchblutet ist, ergaben die Untersuchungen kaum messbare Differenzen in den Konzentrationen. Dank der Verwendung von HPLC (high-performance liquid chromatography) konnte dieses Problem minimalisiert werden (9).

Alle Tests dieser Art ergaben trotzdem keinen (oder nur einen geringen) Unterschied zwischen den Konzentrationen und somit keinen Nachweis für Netto-Glucosefreisetzung. Bei all diesen Untersuchungen wurde jedoch nicht berücksichtigt, dass die Niere ständig gleichzeitig Glucose verbraucht und produziert. Wegen dem Unwissen, dass die Niere Glucose aufnimmt und verstoffwechselt, wurden falsche Schlüsse aus den Studien gezogen. Die Niere wurde zu Unrecht als nicht bedeutend in der endogenen Glucosefreisetzung im postabsorptiven Zustand angenommen.

Aber et al. (25) wiesen jedoch 1966 renale Netto-Glucosefreisetzung in Lungenpatienten nach. Man stellte hierbei eine Beziehung zwischen chronischer respiratorischer Azidose (negativem arteriellem pH) und renale Netto-Glucosefreisetzung fest (9). Aus dieser Untersuchung wurde

somit gefolgert, dass die Niere zwar neusynthetisierte Glucose ans Blut abgibt, aber nur im Falle von Azidose.

Drei Jahre später zeigten Owen et al. (26) das Vorkommen von renaler Netto-Glucosefreisetzung beim langen Fasten (fünf bis sechs Wochen). Aufgrund dieser beiden Studien wurde das Bild der Niere als Glucosebildner im azidotischen Zustand und beim Langzeitfasten geschaffen. Diese Vorstellung blieb lange bestehen, trotz Studien die auch renale Netto-Glucosefreisetzung bei nicht-azidotischen Lungenpatienten zeigten (Aber et al. (25)) und bei Probanden, die weniger als 60 Stunden fasteten (Björkman (27)).

Resultate weiterer Studien ergaben den Beweis, dass die Freisetzung der endogenen Glucose nicht ausschliesslich in der Leber stattfinden konnte. Felig et al. (28), Wahren et al. (29) und Ahlborg et al. (30) untersuchten den Metabolismus in den Eingeweiden und erkannten dabei, dass die Aufnahme von Gluconeogenese-Vorläufern durch die Eingeweide und deren Weiterleitung zur Leber nur 20-25 % der freigesetzten Glucose liefern können (statt den angenommenen 35-55 %, welche die Gluconeogenese zur Glucosefreisetzung beiträgt (6)). Weiter beobachtete man bei Patienten mit Lebertransplantationen, dass die endogene Glucosefreisetzung nicht auf Null absank (Joseph et al (31) Battezzati et al. (32)). Joseph et al. (33) zeigten sogar, wie die endogene Glucosefreisetzung eine Stunde nach der Leberentfernung nur um 50 % zurückging.

3.2 Neue Messmethode

Aufgrund dieser Resultate konnte die Leber nicht mehr als alleinige Glucoseproduzentin angenommen werden. Um die Niere jedoch in ihrer Bedeutung zu erkennen, musste eine neue Messmethode eingeführt werden: die kombinierte Isotopen-Nettobilanz-Methode. Dank der Verwendung von markierter Glucose kann eine Veränderung der Plasmaglukosekonzentration in der renalen Vene festgestellt werden. Die renale Glucosefreisetzung (RGF) wird bei dieser Methode mit Hilfe der untenstehenden Formeln berechnet (6).

$$RGF = NRGB + RGA$$

$$NRGB = (A_G - V_G) * RBF$$

$$RGA = A_G * FX * RBF$$

$$FX = (SA_{Art} - SA_{Ven}) / SA_{Art}$$

RGF = renale Glucosefreisetzung

NRGB = renale Netto-Glucosebilanz

RGA = renale Glucoseaufnahme

FX = fraktionale Extraktion

A_G = arterielle Glucose

V_G = venöse Glucose

SA_{Art} = spezifische Aktivität der Arterie

SA_{Ven} = spezifische Aktivität der Vene

Der Wert für FX erfordert die Anwendung von radioaktiv markierter Glucose. Die Differenz zwischen der Markermenge, die in die Niere hinein fließt (SA_{Art}) und derjenigen, die aus der Niere hinein fließt (SA_{Ven}), dividiert durch die Markermenge die hinein fließt (SA_{Art}), ergibt FX. Dieser Vorgang ist in Abbildung 1 dargestellt (9).

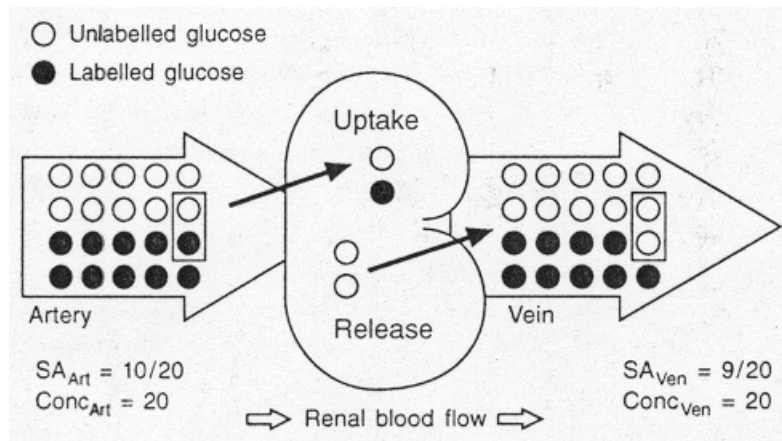


Abb. 1 Prinzip der isotopischen Bestimmung von fraktionierter Extraktion (FX) durch die Niere. $FX = (SA_{Art} - SA_{Ven}) / SA_{Art}$

Nach Studien an lebenden Tieren von Cersosimo et al. (34) und McGuinness et al. (35) mit der Isotopen-Nettobilanz-Methode, wurden 1995 erstmals an Menschen im postabsorptiven Zustand durch Stumvoll et al. (36) Daten über den Beitrag der Niere ermittelt. Es konnte gezeigt werden, dass die Niere gleichzeitig in ähnlicher Menge Glucose aufnimmt und abgibt. Stumvoll et al. (36) ermittelten einen Beitrag der Niere von 28 % für die Gesamt-Glucosefreisetzung ins Blut und einen Wert von 20 % der Gesamt-Glucoseaufnahme aus dem Blut. Diese Resultate widerlegten erstmals die Lehrbuchmeinung, dass die Niere nur eine untergeordnete Rolle in der Glucosehomöostase spielt (6).

3.3 Messprobleme

Es folgten weiter Studien dieser Art, wobei sich jedoch sehr unterschiedliche Resultate ergaben. Werte von 5-28 % für den renalen Beitrag an der endogenen Glucosefreisetzung wurden ermittelt (6). Überraschend ist diese Variation jedoch nicht, wenn man beachtet, dass die Messungen von renaler und hepatischer Glucosefreisetzung analytisch sehr schwierig sind. Es kann zu unterschiedlichen Daten kommen, je nach gewähltem Messweg der renalen Glucosefreisetzung. Diese kann wie oben beschrieben als Summe der RNGB und RGA

bestimmt werden oder aber auch als Differenz aus gesamter und hepatischer Glucosefreisetzung. Dabei wird die selbe Messtechnik verwendet. Das Problem bei diesem Weg liegt jedoch beim Setzen eines Katheters in die Lebervene, von deren Werten nicht auf die gesamte Leber geschlossen werden kann. Die indirekte Messung über die Leber ergibt dadurch eine grössere Variabilität. Dasselbe gilt für die Niere, wo Messwerte aus einer einzigen Nierenvene zu ähnlichen Messfehlern führen können. Die Werte von einer Vene sind nicht auf die gesamte Niere übertragbar.

Eine weitere Fehlerquelle ergibt sich in der Interpretation der Messwerte (6). Je nach Forscher werden negative FX-Werte anders behandelt: einige definieren solche Werte als Null, andere verwenden diese Daten unverändert und wieder andere entfernen die Ausreisser. Auch die Annahme, dass bei Nierenmessungen die Daten einer Niere die Hälfte der gesamten renalen Glucosefreisetzung darstellen, kann zu Verfälschung führen (6).

Ein weiteres Problem der Isotopen-Methode besteht darin, dass durch das Einschleusen in den Zitronensäurezyclus Kohlenstoffe und Wasserstoffe ausgetauscht werden. Durch den Verlust von Isotopen-Markern wird der Beitrag der Gluconeogenese durch Laktat, Glutamin und Alanin um etwa 15-50 % unterbewertet. Zur Korrektur nimmt man einen Mittelwert von 25 % Unterbewertung an und multipliziert die Werte dieser drei Vorläufer mit $k = 1.33$

($k = 1/(1-0.25)$) (10).

Trotz unterschiedlicher Resultate kann jedoch mit Sicherheit gesagt werden, dass die menschliche Niere ständig Glucose produziert und ins Blut abgibt. Die Niere wird daher neben der Leber als entscheidendes Organ für die Regulierung der Glucosehomöostase akzeptiert (11, 37).

Gerich et al. (6) versuchten, die relative Bedeutung von Niere und Leber als gluconeogentische Organe zu bestimmen. Als Prozentanteil für die renale Glucosefreisetzung wurde der Mittelwert aus zehn verschiedenen Studien gewählt. Diese Berechnungen ergaben einen Beitrag der Niere zur endogenen Glucosefreisetzung von 20 %. Da die Niere keinen nennenswerten Glycogenspeicher hat, wird die renal freigesetzte Glucosemenge hauptsächlich durch Gluconeogenese gebildet (10,13,37). Erkenntnisse über den Anteil der Gluconeogenese bei der endogenen Glucosefreisetzung im postabsorptiven Zustand ergaben, dass diese für 50 % der ins Blut abgegebene Glucose zuständig ist (Petersen et al. (38), Chandramouli et al. (39)). Wenn die Niere mit 20 % an der endogenen Glucosefreisetzung beteiligt ist, beträgt ihr Anteil an der gesamten Gluconeogenese somit 40 %. Auch die bereits erwähnten Studien von Felig et al. (27), Wahren et al. (28) und Ahlborg et al. (29) bestätigen in etwa diesen Prozentsatz. Sie bewerteten den Anteil der Leber an der endogenen Glucosefreisetzung aufgrund der Aufnahme von Vorläufern auf 20-25 % und somit auf 40-50 % der gesamten Gluconeogenese. Unter Berücksichtigung der Messfehler bei der Bestimmung der renalen, hepatischen und gesamten

Gluconeogenese kann angenommen werden, dass die Niere ebenso wichtig ist als gluconeogenetisches Organ, wie die Leber bei gesunden Menschen im postabsorptiven Zustand (6,8,10,19,36,37). Die Abbildung 2 fasst vereinfacht die Resultate der obenerwähnten Studien zusammen.

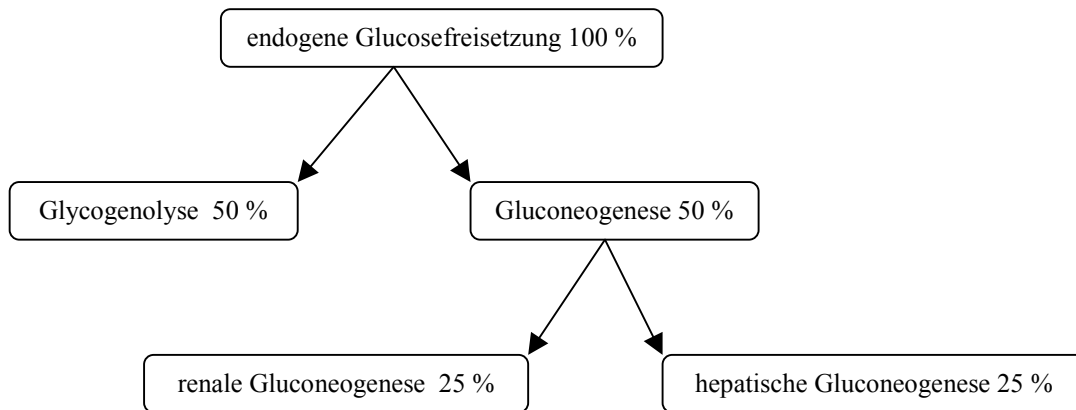


Abb. 2 Beitrag von Gluconeogenese und Glycogenolyse an der endogenen Glucosefreisetzung im postabsorptiven Zustand

3.4 Physiologie der Niere

Bei der Niere laufen die Prozesse der Glucoseaufnahme und Glucosefreisetzung in zwei örtlich getrennten Bereichen des Organs ab (8). Die Gliederung der Niere in zwei Schichten lässt sich sogar von blossem Auge erkennen. Die äussere Rindenschicht (Cortex renis) erscheint hell und feinkörnig, die innere Markschiicht (Medulla renis) dagegen dunkel und weist eine feine Streifung auf. Zellen des Cortex gewinnen ihre Energie für die aktiven tubulären Transportprozesse fast ausschliesslich durch oxidativen Nährstoffabbau aus Glutamin, Laktat, freien Fettsäuren und Glucose (nur zu 15%) (2). Das Cortexgewebe enthält die Schlüsselenzyme der Gluconeogenese und ermöglicht der Niere die Glucoseneubildung aus Nicht-Kohlenhydrat-Vorläufern. Die Medulla, der nur wenig Sauerstoff zugeführt wird, deckt ihren Energiebedarf vorwiegend durch anaerobe Glycolyse. Medullazellen sind hauptsächlich für die Glucoseaufnahme und deren Verbrauch zuständig, da sie vorwiegend die glycolytischen Enzyme besitzen.

Die lokale Trennung der beiden unterschiedlichen renalen Prozesse zeigt nochmals die Relevanz der Verwendung von Markern (Isotopen) für den Nachweis der Niere als Glucoselieferant.

4 Der postprandiale Zustand

Nach der Erkenntnis über die Rolle der Niere im postabsorptiven Zustand unternahmen Meyer et al. (40) eine weitere Studie zur Evaluation der Bedeutung der Niere im postprandialen Zustand. Als postprandiale Periode wird in diesem Versuch die Zeitspanne unmittelbar nach der Nahrungseinnahme bis viereinhalb Stunden danach verstanden.

Neuere Studien (40) zeigten, dass die renale Glucosefreisetzung auch durch Insulin reguliert wird. Dies warf die Frage nach der Beteiligung der Niere an der postprandialen Glucosehomöostase auf. Der angestrebte Gleichgewichtszustand der Blutglucose (Homöostase) unmittelbar nach dem Essen wird durch zwei verschiedenen Vorgänge aufrechterhalten: Erstens durch erhöhte Aufnahme der verdauten Kohlenhydrate durch das Gewebe und zweitens durch Unterdrückung der endogenen Glucosefreisetzung aus gespeichertem Glycogen oder aus der Gluconeogenese.

Die Autoren verwendeten für ihre Untersuchungen des renalen Glucosemetabolismus die unter Kapitel 3.2 besprochene kombinierte Isotopen-Nettobilanz-Methode. Trotz der schon erwähnten Messproblemen und Ungenauigkeiten dieser Methode kann jedoch anhand der erhaltenen Resultate mit Sicherheit gesagt werden, dass die Niere eine unerwartet hohe Rolle in der postprandialen Glucosehomöostase spielt.

Es konnte gezeigt werden, dass die Niere in diesem Zustand die Glucosefreisetzung um mehr als das Doppelte erhöhte (40). Die renale Gluconeogenese war nun für 60 % der freigesetzten Glucose zuständig. Dieses Resultat ist überraschend, da eine Reduktion der renalen Glucosefreisetzung aufgrund von Hyperglycämie und Hyperinsulinämie in postprandialen Zustand erwartet wurde. Daten über die Gesamt-Glucosefreisetzung ergaben dagegen eine angenommene Verminderung um 61 % in dieser Periode, wobei die Leber ihre Glucosesynthese um 82 % reduzierte (40).

Die ermittelte Reziprozität in der hepatischen und renalen Glucosefreisetzung kann durch mehrere Faktoren zustande gekommen sein. Erstens ist die Leber höheren Insulinkonzentrationen ausgeliefert als die Niere, und zweitens reagiert die hepatische Glycogenolyse sensibler auf Insulin als hepatische Gluconeogenese (40,41). Als dritter Punkt scheint auch die Unterdrückung von Glukagon in der postprandialen Periode eine Rolle zu spielen, weil dadurch die Unterstützung der hepatischen Glucosefreisetzung ausbleibt. Hingegen hat Glukagon keinen Effekt auf die renale Glucosesynthese (40,42). Viertens stimuliert die Glucoseeinnahme die Aktivität des sympathischen Nervensystems, was zu einer Erhöhung von Adrenalin führt. Wie von Conjard et al. (43) und Meyer et al. (40) gezeigt wurde, bewirkt eine Adrenalininfusion eine lang anhaltende Erhöhung der renalen Glucosefreisetzung. In der Leber

ist die Wirkung von Adrenalin auf die Glucosefreisetzung nur von kurzer Dauer und weniger intensiv.

Der Nutzen der erhöhten renalen Glucosefreisetzung und somit der gesteigerten renalen Gluconeogenese im postprandialen Zustand ist, die effiziente Glycogenauffüllung der Leber in dieser Periode zu fördern (40,6). Die Glycogenreserven können geschont und gesättigt werden. Renale Glucosefreisetzung kompensiert dabei zum Teil die reduzierte hepatische Glucosefreisetzung.

Meyer et al. (40) beobachteten auch, dass die Niere im postprandialen Zustand 10 % der verdauten Kohlenhydrate aufnahm (40,6). Dies ist kein ein entscheidender Beitrag, verglichen mit anderen Organen: zum Beispiel ist die Skelettmuskulatur für die Aufnahme von 25 % der verdauten Kohlenhydrate verantwortlich. Trotzdem ist die Erkenntnis der renalen Glucoseaufnahme erstaunlich, wenn man bedenkt, dass die Niere keinen nennenswerten Glycogenspeicher hat. In einer früheren Studie postulierten Meyer et al. (40) dazu die Erklärung. Sie zeigten, wie die Niere bevorzugt Glucose anstelle von freien Fettsäuren (FFA) oxidiert. Dabei entsteht Laktat als Endprodukt. Diese Vorliebe der Niere für die Glucoseoxidation macht verständlich, weshalb keine Glycogenakkumulation gefunden wurde. Bei Diabetikern und Tieren konnte jedoch die Niere als Glycogenspeicher nachgewiesen werden (44). Dies erklärte die beobachtete erhöhte renale Glucoseaufnahme bei Diabetikern. Ein Teil der gesteigerten renalen Glucosefreisetzung bei Diabetikern und Tieren kann deshalb auf renale Glycogenolyse zurück geführt werden (44).

5 Bedeutung der Gluconeogenese bei der Glykogensynthese

5.1 Substrate für die Gluconeogenese

Im postprandialen Zustand nimmt die Leber Glucose auf um daraus Glycogen zu synthetisieren und somit ihre Glycogenspeicher aufzufüllen. Dass die Gluconeogenese auch bei der Bildung von Glycogen eine Rolle spielt, zeigten Sugden et al. (45) und McGarry et al. (46). Durch die Anwendung von 3-Mercaptopicolinsäure blockierten sie das Enzym Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase (PEPCK) und zeigten, dass dadurch die postprandiale Glycogensynthese drastisch reduziert war. Somit wurde klar ersichtlich, dass die Glycogenese stark von der Mitwirkung der gluconeogenetischen Komponenten abhängt. Die Gluconeogenese dient dabei nicht nur als Substratlieferant, sondern es wird auch über eine Bedeutung als Signalauslöser diskutiert. Verschiedene Studien befassten sich mit der Bestimmung des prozentualen Beitrages

der einzelnen Substrate zur Gesamt-Glycogenbildung im postprandialen Zustand. Radziuk und Pye (47) fassten in ihrer Studie diese Daten zusammen. Es zeigte sich, dass Laktat ein sehr wichtiges Substrat ist (36,43,47). Laktat liefert einen Beitrag an der Glycogensynthese von 30-40 %, wobei diese Menge zum Teil aus der Leber selbst stammt, wie auch aus dem Fettgewebe, dem ZNS, der Haut und aus den Erythrocyten. Die hepatische Gluconeogenese stellt dabei ein wichtiger Mechanismus zur Eliminierung von Laktat dar. Ein weiterer Beitrag von 30-40 % steuert im Blut befindliche, oder aus dem Nahrungsbrei direkt absorbierte Glucose bei. Die restlichen 20-30 % stammen aus Glucose, welches in der Leber indirekt über Pyruvat zu Glycogen metabolisiert wurde (47).

5.2 Gluconeogenese als Aktivator der Glycogenese

Die enge Verknüpfung zwischen Gluconeogenese und Glycogenolyse zeigt sich auch bei der anatomischen Betrachtung der Leber. Dieses Organ ist in zwei metabolische Zonen eingeteilt: Perivenöse Hepatocyten, welche vorwiegend glycolytisch sind und Laktat produzieren, sowie periportale Hepatocyten, die das anfallende Laktat aufnehmen und gluconeogenetisch funktionieren (47).

Nicht nur die örtliche Nachbarschaft der beiden Stoffwechselwege, sondern vielmehr auch die gegenseitige Beeinflussung ihrer Aktivierung macht die Verbindung deutlich. Neben dem schon oben erwähnten Versuch mit einem PEPCK-Hemmer, zeigten auch Untersuchungen an Ratten mit Metformin die Abhängigkeit der Glycogensynthese von der Gluconeogenese (48). Durch Metformin, ein Medikament, welches oft bei Diabetikern eingesetzt wird (49), kann die Laktataufnahme der Leber reduziert werden und somit auch die Gluconeogenese. Gleichzeitig beobachtete man bei den Versuchen, dass die Glycogenbildung aus allen Substraten vermindert wurde. Interessanterweise konnte auch gezeigt werden, dass bei zusätzlicher Zufuhr von Laktat die Glycogenese gesteigert wurde. Wie genau die Signalisierung und Bestimmung der Bildungsrate der Glycogensynthese durch die Gluconeogenese festgelegt ist, kann man noch nicht mit Sicherheit sagen. Als eine Hypothese von Kietzmann et al. (50) wird angenommen, dass Glucose-6-Phosphat (G-6-P), welches bei der Gluconeogenese entsteht, als Signal für die Glycogensynthese wirken könnte. Dies wäre möglich durch Aktivierung der Glycogen-Synthase.

6 Entwicklung und Bedeutung der Gluconeogenese in Neugeborenen

Der Fetus im Uterus ist unter normalen Bedingungen noch nicht fähig, Glucose selbst zu produzieren. Er ist von der Glucoseversorgung durch die Mutter abhängig. Dennoch sind die meisten gluconeogenetischen und glycogenolytischen Enzyme schon früh in der fetalen Entwicklung vorhanden (5,51). Versuche an Ratten (52) zeigten, dass die Enzymaktivität von Pyruvat-Carboxylase und Glucose-6-Phosphatase nach der Geburt stark ansteigt und sich die Aktivität von Fructose-6-Diphosphatase sogar schon vor der Geburt erhöht. Als Ausnahme und limitierender Faktor ist die Phosphatenolpyruvat-Carboxylase (PEPCK) in der fetalen Leber ohne Aktivität, oder eventuell noch gar nicht exprimiert. Wie genau die Verhältnisse sind, ist noch nicht bekannt (5). Entscheidend ist jedoch, dass unmittelbar nach der Geburt die Enzymaktivität von PEPCK steil ansteigt (52,53). Diese Änderungen ermöglichen dem Neugeborenen, Glucose aufgrund von Gluconeogenese neu zu synthetisieren. Die Stimulation der Enzymaktivitäten wird mit der Ausschüttung von Catecholaminen und Glucagon während des Prozesses der Geburt erklärt (54).

Unter speziellen Bedingungen wie Hungern oder Hypoglycämie der Mutter über einen längeren Zeitraum, ist verfrühte Gluconeogenese im Fetus möglich (55). Dies ist ein Schutzmechanismus des Feten in Notsituationen.

Frazer et al. (56) zeigten, dass neugeborene Kinder schon im Alter von sechs Stunden Kohlenstoff von Alanin in Glucose umwandeln konnten. Alanin lieferte dabei einen Beitrag von 14-20 $\mu\text{mol/kg/min}$, was einer prozentualen Beteiligung von ca. 10 % an der Gesamt-Glucosefreisetzung entsprach. Weitere Studien, welche den Anteil der Gluconeogenese an der Glucosefreisetzung bei gesunden Neugeborenen untersuchten, unternahm Satish und Parimi (51). Sie ermittelten mit Isotopen-Markern die Turnover-Rate von Laktat und dessen Beitrag zur Gluconeogenese in den ersten Stunden nach der Geburt in normalen Neugeborenen, in speziell kleinen Neugeborenen (Small for Gestational Age, SGA) und in Neugeborene einer Mutter mit insulinabhängigem Diabetes. Die Messungen ergaben einen Laktat-Turnover für normale Kinder von 38 $\mu\text{mol/kg/min}$, jener für SGA Kinder leicht tiefer und jener für Kinder einer Mutter mit insulinabhängigem Diabetes höher. Erstaunlich war hierbei, dass diese Werte doppelt so gross waren, wie der Glucose-Turnover in den drei Gruppen. Bei Erwachsenen ist dies gerade umgekehrt, wobei die Rate für den Laktat-Turnover im Verhältnis viel kleiner ist. Dieser hohe Wert für Neugeborene ist damit zu erklären, dass Laktat kurz nach der Geburt ein wichtiger Energielieferant für das Gehirn ist (51).

Bestimmungen des prozentualen Anteils des Laktats an der Gluconeogenese ergaben für alle drei Gruppen den selben Wert von 18 %. Aufgrund des Markerverlusts durch Austausch mit

Zitronensäurezyklus-Intermediaten musste diese Zahl korrigiert werden. Kalhan und Parimi (51) benutzten einen Faktor 1.5 zur Korrektur und erhielten dadurch einen Gluconeogeneseanteil des Laktats von 27 % in Neugeborenen 4 bis 24 Stunden nach der Geburt.

Kalhan und Parimi (51) führten gleichzeitig eine weitere Studie zur Bestimmung des Beitrages der Gluconeogenese von Pyruvat an der Gesamt-Glucosefreisetzung bei Neugeborenen durch. Untersucht wurde mit der Deuterium-Wasserstoff-Methode die Anlagerung von ^2H am C6 der Glucose bei zwei Gruppen: Bei normalen Neugeborenen innert 35-68 Stunden nach der Geburt und bei Frühgeburten innert 72 bis 96 Stunden nach der Geburt. Obwohl bei dieser Messmethode der Beitrag von Glycerol nicht berücksichtigt wird und man somit die Gesamt-Gluconeogenese unterschätzt, wurde diese Untersuchungsart gewählt. Zur präziseren Methode mit Anlagerung von ^2H am C5 der Glucose sind sehr grosse Probemengen nötig, was bei Neugeborenen schwer durchführbar ist. Für den Beitrag der Gluconeogenese aus Pyruvat in normalen Neugeborenen konnte ein Wert von durchschnittlich 30 % bestimmt werden, wobei der Beitrag bei den Frühgeborenen zwischen 6 bis 60 % der endogenen Glucosefreisetzung schwankte. Diese grosse Streuung ist darauf zurückzuführen, dass die frühgeborenen Kinder unterschiedliche Nahrung erhielten. Die höchsten und tiefsten Werte (6 und 60 %) wurden bei zwei Kindern mit reiner Glucosezufuhr gefunden. Das Neugeborene mit dem höchsten Wert erhielt die niedrigste Rate an intravenöser Glucose. Bei Neugeborenen, die Glucose plus Aminosäuren mit oder ohne Lipide erhielten, war die durchschnittliche Gluconeogenesebeteiligung ziemlich identisch und entsprach 20 bis 40 %. Die erhaltenen Messergebnisse entsprechen ungefähr den Werten der vorangehenden Studien von Sunehag et al. (57) und Keshan et al. (58). Sie untersuchten Neugeborene mit tiefem Geburtsgewicht ohne Nahrungszufuhr mittels verschiedener Isotopenmarker-Methoden. Als Resultat für den Beitrag der Gluconeogenese aus Pyruvat erhielten beide Forscher einen Wert von 72 %. Sie stellten dabei fest, dass die Kinder mit dem tiefsten Geburtsgewicht die höchste Rate an endogener Glucosefreisetzung und Gluconeogenese aufwiesen. Sunehag et al. (57) und Keshan et al. (58) beobachteten auch das Verhalten der Kinder mit tiefem Geburtsgewicht bei Zugabe von intravenöser Glucose oder Glucose plus Lipide mittels der Deuterium-Wasserstoff-Methode. Der dabei erhaltene Beitrag der Gluconeogenese von 20 % entsprach in etwa dem Resultat von Kalhan und Parimi (51). Beide Studien machten deutlich, dass trotz exogener Zufuhr von Glucose die Gluconeogenese aktiv war.

Alle ermittelten Daten zeigten einen erstaunlich hohen Beitrag der Gluconeogenese, trotz gesamthaft niedriger endogener Glucosefreisetzung bei Neugeborenen. Es zeigt sich daraus, dass die Gluconeogenese zu jedem Zeitpunkt aktiv ist und bei akutem Bedarf beschleunigt werden kann. Somit muss die Gluconeogenese als wichtiger Substratzyklus betrachtet werden, vergleichbar mit dem Triglycerid-Fettsäure-Zyklus und dem Protein-Turnover.

7 Gluconeogenese in vorpubertären Kindern und Jugendlichen

Sunehag et al. (59) untersuchten in einer Studie die Rate der Gluconeogenese, bezogen auf das Körpergewicht bei Kindern im Alter von acht und neun Jahren im Vergleich zu 14 bis 16 jährigen Jugendlichen.

Der prozentuale Anteil der Gluconeogenese an der Gesamt-Glucosefreisetzung betrug bei beiden Gruppen 53-63 %. Zur Ermittlung dieses Wertes wurde die Deuterium-Wasserstoff-Methode mit Anlagerung des ^2H am Glucosekohlenstoff C6 benützt, wobei die dadurch entstehende Unterschätzung des Beitrages von Glycerol durch zusätzlichen Einsatz des ^2H Glycerol-Markers korrigiert wurde. Bezogen auf das Körpergewicht zeigten die vorpubertären Kindern eine grössere Rate an Gluconeogenese als die Jugendlichen. Der Grund dafür ist der grössere Wert für Glucose R_a (Rate of appearance) pro kg Körpergewicht bei Kindern. Dies bedeutet, dass Kinder gesamthaft mehr Glucose benötigen und freisetzen. Bei ihnen ist das Gewicht des Gehirns im Vergleich zum Körpergewicht grösser als bei Jugendlichen, was zu dem erhöhten relativen Wert für Glucose R_a und Gluconeogenese führt. Absolut gesehen haben Jugendliche jedoch eine grössere Rate für Glucose R_a , durch die Zunahme von Muskeln und Fettgewebe nach der Pubertät (59).

Diese Resultate zeigen den Wandel des Gluconeogenesebeitrages relativ zum Körpergewicht während des Wachstums des menschlichen Körpers. Sunehag et al. (59) machten diese Untersuchung im Rahmen einer umfassenden Studie, wobei die Daten zur besseren Bestimmung und Berechnung von Stoffwechselbehandlungen bei fettleibigen und an Diabetes Mellitus II erkrankten Kindern eingesetzt werden.

8 Modifikationen der Gluconeogenese

Der Anteil der Gluconeogenese an der gesamten endogenen Glucosefreisetzung, sowie das Verhältnis von hepatischer und renaler Gluconeogenese verändert sich je nach Bedingungen. Zustände, die eine Modifikation der Gluconeogenese bewirken, sind zum Beispiel der Ernährungsstatus (postprandial, postabsorptiv, fasten), die Stoffwechselkrankheiten Diabetes mellitus I und II, physische Aktivität, Hypoglykämie und Störung des Säure-Base-Haushaltes (Ketosis) (10).

Im Speziellen betrachten wir in dieser Semesterarbeit die Verhältnisse der Gluconeogenese beim physischer Aktivität und im Hungerzustand.

8.1 Einfluss physischer Aktivität auf den Beitrag der Gluconeogenese

8.1.1 Gluconeogenese bei kurzen und intensiven Einsatzzeiten

Um die Glucosehomöostase während physischer Aktivität aufrecht zu halten und Hypoglykämie zu vermeiden, muss die endogene Glucosefreisetzung gesteigert werden. Diese Erhöhung der Glucosefreisetzung wird durch Glycogenolyse und Gluconeogenese erreicht (60). Je nach Dauer und Intensität der physischen Aktivität ist das Verhältnis der beiden Stoffwechselwege verschieden. Bei kurzen (< 45 min) und intensiven Einsätzen dominiert die Glucosefreisetzung mittels Glycogenolyse (60,61,62), wobei die Angabe über den prozentualen Anteil je nach Studie unterschiedlich ist. Bei den untersuchten Studien fehlen oft Angaben über die Messmethoden und Versuchsanordnungen, wodurch ein Vergleich der Resultate schwierig ist. Als sicher kann jedoch angenommen werden, dass die Glycogenolyse bei intensiver physischer Aktivität stark erhöht ist gegenüber der Gluconeogenese. Field (60) ermittelte einen Beitrag der Glycogenolyse an der endogenen Glucosefreisetzung von 75 % und Kjaer (61) fand heraus, dass die erhöhte Glucosefreisetzung fast ausschliesslich durch Glycogenolyse zustande kommt.

8.1.2 Gluconeogenese bei Ausdauerbelastung

Bei physischer Aktivität von langer Dauer und tieferer Intensität wird die Bedeutung der Gluconeogenese wichtiger (60,61,62,64). Nach Field (60) trägt die Gluconeogenese in diesem Zustand bis zu 45 % der Gesamt-Glucosefreisetzung bei und nach Kjaer sind es 25 bis 50 %

(61). Eine weitere Untersuchung mittels stabiler Isotopen-²HGlucose-Methode ergab eine Steigerung der Gluconeogenese um 47 % des ursprünglichen Niveaus (63). Bei diesen Studien wurde jedoch der Beitrag der Niere an der Gluconeogenese noch nicht berücksichtigt, was eventuell zu einer Unterschätzung des Beitrages der Gluconeogenese führen könnte.

Erklärt wird diese Steigerung der Gluconeogenese durch erhöhte Aufnahme von gluconeogenetischen Vorläufern (60,61,62,64), sowie gesteigerter gluconeogenetischer Enzymaktivität (61). Glucagon spielt dabei eine wichtige Rolle. Lavoie et al. (63) zeigten in ihrer Studie die Bedeutung der glucoregulatorischen Hormone Glucagon und Insulin während langandauerndem physischer Aktivität bei tiefer bis mittlerer Intensität. Glucagon ist dabei das verantwortliche Hormon für die erhöhte Gluconeogenese und Gesamt-Glucosefreisetzung (63,61), wobei Insulin trotz reduzierter Dosierung wichtig ist für die Verhinderung möglicher Hyperglykämie aufgrund zu hoch aktivierter Gluconeogenese und Glucosefreisetzung (63).

Verschiedene Studien untersuchten die Hypothese, dass Ausdauerbelastung die Gluconeogenese erhöhen soll. Bergman et al. (65) untersuchten neun Männer, die während neun Wochen fünfmal in der Woche ein einstündiges Ausdauertraining bei 75 % VO₂max. durchführen mussten. Aufgrund der Bestimmung des Glucose-Turnovers mit der ²HGlucosemarker-Methode und der Messung von Laktat mittels dem ¹³CLaktatmarker, konnte der Beitrag der Gluconeogenese berechnet werden. Es zeigte sich, dass die Gluconeogenese während der Ausdauerbelastung dreifach erhöht war gegenüber dem Zustand vor der Belastung. Zusätzlich verdoppelte sich die ursprüngliche Rate der Gluconeogenese in der Pause nach der Belastung (65). Auch Donovan et al. (66) beobachteten die gesteigerte Gluconeogenese während der Ausdauerbelastung, allerdings an Tieren. Die Autoren zeigten wie physische Aktivität die Hypoglykämie-Resistenz erhöhte, was ausschliesslich auf gesteigerte Glucosefreisetzung durch die Gluconeogenese beruhte (66).

Eine weitere Studie an Ratten (67) bestätigte die Hypothese, dass bei reduziertem Glycogenspeicher während der Belastung der Beitrag der Gluconeogenese erhöht wird, um vor schwerer Hypoglykämie vorzubeugen.

Interessant sind auch die zwei Studien von Coggan (62,68), in welchen er deutlich machte, wie Glucose als Energieressource an Bedeutung verlor mit zunehmender Dauer der Belastung bei tiefer Intensität. Von fast 100 % Beteiligung an der Energiebereitstellung bei submaximaler Belastung, sank der Beitrag der Glucose auf einem Anteil von 20 bis 50 % ab während der oxidativen Energieproduktion bei Ausdauerleistungen (62). Im trainierten Zustand ist bei Ausdauerbelastungen die Verwendung von Glucose tiefer als im untrainierten. Coggan (68) zeigte somit als weiteren Trainingseffekt beim Ausdauerathleten eine Reduktion der Glycogenolyse und Gluconeogenese, neben der schon erwähnten Fähigkeit Hypoglykämie zu verhindern.

Eine weiterer Effekt der Ausdauerbelastung im Zusammenhang mit Gluconeogenese zeigten Stallknecht et al. (69) in ihrer Studie. Die Autoren wiesen nach, dass Ausdauerbelastung die Elimination von Laktat aus Leber, Herz und Muskulatur begünstigte, was wiederum zur Förderung der Gluconeogenese beitrug (69).

Der Einfluss der exogenen Glucosezufuhr auf den Beitrag der Gluconeogenese während der Ausdauerbelastung soll anhand einer Studie von Jeukendrup et al. (70) deutlich gemacht werden. Untersucht wurden sechs nüchterne Radfahrer (Overnight fast), welche während zwei Stunden bei 50 % der Geschwindigkeit von $VO_2\text{max}$ drei verschiedene Supplementierungen erhielten: Nur Wasser, 4 %ige Glucoselösung oder 22 %ige Glucoselösung. Das Resultat ergab einen unbedeutend kleinen Beitrag der Gluconeogenese, wenn Glucose während der Ausdauerbelastung eingenommen wurde (70).

8.2 Beitrag der Gluconeogenese im Hungerzustand

8.2.1 Auswirkung des Kurzzeitfastens auf die Gluconeogenese

Bei einer Fastenzeit von 48 bis 72 Stunden sind die Glykogenreserven allmählich aufgebraucht und der Körper ist vermehrt auf andere Energiequellen angewiesen (60). Um die lebenswichtigen Proteine vor zusätzlich erhöhter Gluconeogenese zu schützen, steigert die Leber die Umwandlung von Fettsäuren in Ketokörper (71). Diese Ketokörper können in allen Geweben zur Energiegewinnung herangezogen werden. Dank der Ausnutzung der grossen und energiereichen Fettspeicher kann man mehrwöchige Hungerperioden überleben und Muskelprotein vor übermässigem Abbau durch Gluconeogenese bewahren (1).

Um den Beitrag der Gluconeogenese in der Fastenzeit von der 14. zur 22. Stunde zu bestimmen, untersuchten Wajngot et al. (72) neun Typ II-Diabetiker und sieben Kontrollpersonen. Die Menge an produzierter Glucose wurde dank der Infusion markierter ^2H Glucose gemessen und der Beitrag der Gluconeogenese durch ^2H -Anreicherung am C2 und C5 von Blutglucose nach der Einnahme von Deuterium markiertem Wasser. Mit zunehmender Dauer der Hungerzeit nahm die Glucose im Blutplasma ab und die endogene Glucosefreisetzung wurde reduziert. Typ II-Diabetiker hatten im Vergleich mit der Kontrollgruppe erwartungsgemäss höhere Blutglucosewerte: 9.6 mmol/l in der 14. Stunde und 7.3 mmol/l in der 22. Stunde, gegenüber 5.4 mmol/l und 5.0 mmol/l bei der Kontrollgruppe. Die Glucosefreisetzung sank dabei in der Diabetikergruppe mit 27 % prozentual deutliche stärker ab (Kontrollgruppe: 19 %). Interessanterweise nahm der Beitrag der Glycogenolyse in beiden Gruppen um den selben Prozentsatz von gerundeten 40 % ab. Hingegen reduzierte sich die Gluconeogenese bei

Diabetikern im Hungerzustand verhältnismässig mehr als bei der Kontrollgruppe. Bei den Diabetikern sank die Gluconeogenese von 7.2 auf 5.7 $\mu\text{mol/kg/min}$, was 20 % entsprach und in der Kontrollgruppe um 7 % von 6.2 auf 5.8 $\mu\text{mol/kg/min}$. Dies zeigte, dass während dem Hungern Gluconeogenese bei Diabetikern zu einem grösseren Prozentsatz abnahm, wobei der absolute Beitrag der Gluconeogenese in der 22. Stunde in beiden Gruppen gleich hoch war. Die Regulationsfaktoren für diese unterschiedliche Reduktion sind laut der Studie von Wajngot et al. (72) noch unbekannt. Zu Beginn der Untersuchung, in der 15. Stunde, war der Anteil der Gluconeogenese bei Diabetikern noch um 7 % höher als bei der Kontrollgruppe. Dieses Resultat der gesteigerten Gluconeogenese in der Anfangsphase des Fastens in Typ II-Diabetiker ist nicht überraschend. Schon in anderen Studien (6,8) wurde die Hyperglykämie der Diabetiker Typ I und II zum Teil durch übermässige Förderung der Gluconeogenese in dieser Stoffwechselkrankheit erklärt.

8.2.2 Gluconeogenese beim Langzeitfasten

Beim Fasten über längere Zeit (60 Stunden) werden die Glycogenspeicher entleert und Gluconeogenese wird zum wichtigsten Vorgang zur Versorgung der obligaten Glucoseverwerter (z.B. das Herz) (6,18). Gesamthaft nimmt die Glucosefreisetzung in der Langzeit-Hungerphase ab, wobei der relative Beitrag der Gluconeogenese ansteigt (8). Studien von Ekkberg et al. (73) zeigten, dass sich renale und hepatische Gluconeogenese unterschiedlich verhielten bei der 60-Stunden Hungerphase gegenüber dem Kurzzeitfasten von zwölf Stunden. Die Gluconeogenese in der Niere stieg in der Langzeit-Hungerphase um das zweieinhalbfache an. Hingegen sank der Beitrag der Lebergluconeogenese um 25 % ab. Diese Resultate verdeutlichen den schon unter Kapitel 3 behandelten wichtigen Beitrag der Niere an der Gluconeogenese, und hier im speziellen an der Gesamt-Glucosefreisetzung in der Langzeit-Hungerphase.

Eine interessante Studie über die Enzymaktivität von Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase (PEPCK) im Cytosol und Mitochondrium führten Sartori et al. (74) in der Niere und Leber bei Wachteln durch. Gleichzeitig wurde die Veränderung der Gluconeogenese in vivo während drei verschiedenen Phasen des Langzeitfastens beobachtet. In der Startphase I des Hungern erhöhte sich lediglich die Aktivität der cytosolischen PEPCK der Niere. Diese stieg um 65-100 % gegenüber den Werten der Kontrollgruppe. Während der Protein sparenden Phase II sank diese Aktivität, blieb jedoch noch höher als bei der Kontrollgruppe. In der katabol wirkenden letzten Phase III erhöhte sich die renale cytosolische PEPCK-Aktivität wieder. Sie erreichte dabei Werte von 115-150 % gegenüber der Kontrolle. Gleichzeitig ergab sich auch eine Veränderung der cytosolischen PEPCK-Aktivität in der Leber. Diese stieg hierbei um

60 %, verglichen mit der Kontrollgruppe. In allen drei Phasen blieb die Aktivität der renalen und hepatischen mitochondrialen PEPCK ohne bedeutende Veränderung, und auch die Konzentration der Blutglucose konnte über die drei Perioden hinweg einigermaßen konstant gehalten werden. Durch die gleichzeitige Beobachtung der Gluconeogenese in den drei Hungerphasen konnte eine Korrelation in der Veränderung der Aktivität der cytosolischen PEPCK in der Niere und der Gluconeogenese festgestellt werden. Die selbe Anpassung an die verschiedenen Phasen deuteten darauf hin, dass die renale cytosolische PEPCK das entscheidende Enzym ist zur Regulation der Gluconeogenese im Hungerzustand bei Wachteln (74). Obwohl diese Studie an Vögeln durchgeführt wurde, entspricht das Endresultat in etwa demjenigen der behandelten Untersuchung an Menschen (6). Die Zunahme der Gluconeogenese beim Langzeitfasten und eine erhöhte Bedeutung der Niere zur Glucosefreisetzung in dieser Periode wurden bestätigt.

9 Literaturverzeichnis

- 1 Voet D, Voet JG: Andere Wege des Kohlenhydrat-Stoffwechsels: Gluconeogenese. In: Biochemie. Übersetzung. Maelicke A, Müller-Esterl W, Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, p. 561-568, 1994
- 2 Thews G, Mutschler E, Vaupel: Niere und ableitende Harnwege, Hormonales System. In: Anatomie, Physiologie, Pathologie des Menschen. Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart, p. 407-410,514-515, 1999
- 3 Tirone TA, Bunicardi FC: Overview of Glucose Regulation. *World J. Surg.* 25: 461-467, 2001
- 4 Montoye HJ: Energy Costs of Exercise and Sport. In: Nutrition in Sport. Maughan RJ, Blackwell Science, Oxford, Chap. 4, 2000
- 5 Kalhan S, Parimi P: Gluconeogenesis in the Fetus and Neonate. *Seminars in Perinatology* 24: 94-106, 2000
- 6 Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M: Renal Gluconeogenesis. *Diabetes care* 24: 382-391, 2001
- 7 Kreutzig T: Kohlenhydrate. In: Biochemie. Jungjohann Verlag mbH, Neckarsulm, Stuttgart, p.139-142, 1994
- 8 Koolman J, Röhm KH: Gluconeogenese. In: Taschenatlas der Biochemie. Thieme, Stuttgart, New York, p.148, 1998
- 9 Stumvoll M, Meyer C, Mitrakou A, Nadkarni V, Gerich JE: Renal Glucose production and utilization: new aspects in humans. *Diabetologia* 40: 749-757, 1997
- 10 Meyer C, Stumvoll M, Dotou J, Welle S, Haymond M, Gerich J: Renal substrate exchange and gluconeogenesis in normal postabsorptive humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282: E428-E434, 2002
- 11 Meyer C, Dostou J, Gerich J: Role of the Human Kidney in Glucose Counterregulation. *Diabetes* 48: 943-948, 1999
- 12 Meyer C, Dostou J, Nadkarni V, Gerich J: Effekts of physiological hyperinsulinemia on systemic, renal, and hepatic substrate metabolism. *AJP – Renal Physiology* 275: F915-F921, 1998
- 13 Cano N: Inter-relationships between renal metabolism (both in physiology and renal dysfunction) and the liver. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 4: 279-285, 2001
- 14 Roden M, Petersen KF, Shulman GI: Nuclear magnetic resonance studies of hepatic glucose metabolism in humans. *Recent Prog Horm Res* 56: 219-237, 2001
- 15 Rognstad R, Clark DG, Katz J: Glucose synthesis in tritiated water. *Eur J Biochem* 47: 383-388, 1974
- 16 Landau B, Wahren J, Chanramouli V, Schumann W, Ekberg K, Kalhan S: Use of 2H₂O for estimating rates of gluconeogenesis: application to the fasted state. *J Clin Invest* 95: 172-178, 1995
- 17 Stumvoll M, Overkamp D, Gerich JE: A primer on tracer methods for the study of glucose metabolism in man. *Diab. Nutr. Metab.* 8: 298-314, 1995
- 18 Van Thien H, Ackermans MT, Dekker E, Thanh Chien VO, Le T, Endert E, Dager PA, Romijn JA, Sauerwein HP: Glucose production and gluconeogenesis in adults with cerebral malaria. *Q J Med* 94: 709-715, 2001

- 19 Saadatian M, Peroni O, Diraison F, Beylot M: In vivo measurement of gluconeogenesis in animals and humans with deuterated water: a simplified method. *Diabetes Metab* 26: 202-209, 2000
- 20 Hellerstein M, Neese R, Linfoot P, Christiansen M, Turner S, Letscher A: Hepatic gluconeogenic fluxes and glycogen turnover during fasting in humans: a stable isotope study. *J Clin Invest* 100: 1305-1319, 1997
- 21 Siler SQ, Neese RA, Christiansen MP, Hellerstein MK: The inhibition of gluconeogenesis following alcohol in humans. *Am J Physiol* 275: E897-E907, 1998
- 22 Bisschop PH, Pereira Arias AM, Ackermans MT, Endert E, Pijl H, Kuipers F, Meijer AJ, Sauerwein HP, Romijn JA: The effects of carbohydrate variation in isocaloric diets on glycogenolysis and gluconeogenesis in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 85 (5): 1963-7, 2000
- 23 Tappy L, Jéquier E, Schneiter P: Autoregulation of Glucose Production. *News Physiol. Sci.* 15: 198-202, 2000
- 24 Krebs H: Renal gluconeogenesis. *Adv Enzyme Reg* 1: 1385-400, 1963
- 25 Aber G, Morris L, Housley E: Gluconeogenesis by the human kidney. *Nature* 212: 1589-1590, 1966
- 26 Owen O, Felig P, Morgan A, Wahren J, Cahill G: Liver and kidney metabolism during prolonged starvation. *J Clin Invest* 48: 574-5583, 1969
- 27 Björkman O, Felig P, Wahren J: The contrasting responses of splanchnic and renal glucose output to gluconeogenic substrates and to hypoglucagonemia in 60-h fasted humans. *Diabetes* 29: 610-616, 1980
- 28 Felig P, Wahren J, Hendler R, Brundin T: Splanchnic glucose and amino acid metabolism in obesity. *J Clin Invest* 53: 582-590, 1972
- 29 Wahren J, Felig P, Cerasi E, Luft R: Splanchnic and peripheral glucose and amino acid metabolism in diabetes mellitus. *J Clin Invest* 51: 1870-1878
- 30 Ahlborg G, Felig P, Hagenfeldt L, Hendler R, Wahren J: Substrate turnover during prolonged exercise in man: splanchnic and leg metabolism of glucose, free fatty acids, and amino acids. *J Clin Invest* 53: 1080-1090, 1974
- 31 Joseph SE, Heaton N, Potter D, Pernet A, Umpleby MA, Amiel SA: Renal glucose production compensates for the liver during the anhepatic phase of liver transplantation. *Diabetes* 49: 450-456, 2000
- 32 Battezzati A, Fattorini A, Caumo A, Coppa J, Romito R, Regalia E, Matthews DE, Mazzaferro V, Luzi L: Non-hepatic glucose production in humans. *Diabetes* 48 (Suppl.1): A49, 1999
- 33 Lauritsen TL, Grunnet N, Rasmussen A, Secher NH, Quistorff B: *J Hepatol* 36: 99-104, 2002
- 34 Cerosimo E, Judd R, Miles J: Insulin regulation of renal glucose metabolism in conscious dogs. *J Clin Invest* 93: 2584-2589, 1994
- 35 McGuinness O, Fugiwara T, Muiyrell S, Bracy D, Neal D, O'Connor D, Cherrington A: Impact of chronic stress hormone infusion on hepatic carbohydrate metabolism in the conscious dog. *Am J Physiol* 265: E314-E322, 1993
- 36 Stumvoll M, Chintalapudi U, Perriello G, Welle S, Gutierrez O, Gerich J: Uptake and release of glucose by the human kidney: postabsorptive rates and responses to epinephrine. *J Clin Invest* 96: 2528-2533, 1995

- 37 Meyer C, Stumvoll M, Dostou J, Welle S, Haymond M, Gerich J: Renal substrate exchange and gluconeogenesis in normal postabsorptive humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282: E428-34, 2002
- 38 Petersen K, Price T, Clin G, Rothman D, Shulman G: Contribution of net hepatic glycogenolysis to glucose production during the early postprandial period. *Am J Physiol* 270: E186-E191, 1996
- 39 Chandramouli V, Ekberg K, Schumann W, Kalhan S, Wahren J, Landau B: Quantifying gluconeogenesis during fasting. *Am J Physiol* 273: E1209-1251, 1997
- 40 Meyer C, Dostou JM, Welle SL, Gerich JE: Role of human liver, kidney, and skeletal muscle in postprandial glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282: E419-427; 2002
- 41 Edgerton DS, Cardin S, Emshwiller M, Neal D, Chandramouli V, Schumann WC, Landau BR, Rossetti L, Cherrington AD: Small increases in insulin hepatic glucose production solely caused by an effect on glycogen metabolism. *50: 1872-82, 2001*
- 42 Stumvoll M, Meyer C, Kreider M, Perriello G, Gerich J: Effects of glucagon on renal and hepatic glutamine gluconeogenesis in normal postabsorptive humans. *Metabolism* 47: 1227-32, 1998
- 43 Conjard A, Martin M, Guitton J, Baverel G, Ferrier B: Gluconeogenesis from glutamine and lactate in the isolated human renal proximal tubule: longitudinal heterogeneity and lack of response to adrenaline. *Biochem J* 360(Pt 2): 371-7, 2001
- 44 Biava C, Grossman A, West M: Ultrastructural observations on renal glycogen in normal and pathologic human kidneys. *Lab Invest* 15: 330-356, 1966
- 45 Sugden MC, Watts DI, Palmer TN, Myles DD: Direction of carbon flux in starvation and after refeeding: in vitro and in vivo effects of 3-mercaptopicolinate. *Biochem Int* 7: 329-337, 1983
- 46 McGarry JD, Moore SV, Foster DW, Newgard CB: Efficient hepatic glycogen synthesis in refeeding rats requires continued carbon flow through the gluconeogenic pathway. *J Biol Chem* 259: 6958-6963, 1984
- 47 Radziuk J., Pye S.: Hepatic glucose uptake, gluconeogenesis and the regulation of glycogen synthesis. *Diabetes Metab Res Rev* 17: 250-272, 2001
- 48 Radziuk J, Zhang Z, Wiernsperger N, Pye S: Effects of metformin on lactate uptake and gluconeogenesis in the perfused rat liver. *Diabetes* 46: 1406-1413, 1997
- 49 Silverstein J.H., Rosenbloom A.L.: Treatment of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13 Suppl 6: 1403-9, 2000
- 50 Kietzmann T, Porwol T, Zierold K, Jungerman K, Acker H: Involvement of a local Fenton reaction in the reciprocal modulation by O₂ of the glucagon-dependent activation of phosphoenolpyruvate carboxykinase gene in rat hepatocytes. *Biochem J* 335: 425-432, 1998
- 51 Kalhan SC, Parimi P, Van Beek R, Gilfillan C, Saker F, Gruca L, Sauer PJJ: Estimation of gluconeogenesis in newborn infants. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281: E991-E997, 2001
- 52 Hanson RW, Reshef L: Regulation of PEPCK gene expression. *Ann Rev Biochem* 66: 581-611, 1997
- 53 Girard J: Gluconeogenesis in late fetal and early neonatal life. *Biol Neonate* 50: 237-258, 1986
- 54 Kalhan SC, Raghavan CV: Metabolism of glucose in the fetus and newborn. In: *Fetal and Neonatal Physiology* (2nd ed.) edited by RA Polin and WW Fox. Philadelphia, PA: Saunders, p.543-558, 1998

- 55 DiGiacomo JE, Hay WW Jr: Regulation of placental glucose transfer and consumption by fetal glucose production. *Pediatr Res* 25: 429-434, 1989
- 56 Frazer TE, Karl IE, Hillmann LS, Bier DM: Direct measurement of gluconeogenesis from (2,3-13C2)alanine in the human neonate. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 240; E615-E621, 1981
- 57 Sunehag AL, Haymond MW, Schanler FJ: Gluconeogenesis in very low birth weight infants receiving total parenteral nutrition. *Diabetes* 48: 791-800, 1999
- 58 Keshen T, Miller R, Jahoor F: Glucose production and gluconeogenesis are negatively related to body weight in mechanically ventilated, very low birth weight neonates. *Pediatr Res* 41: 132-138, 1997
- 59 Sunehag AL, Treuth MS, Toffolo G, Butte NF, Cobelli C, Bier DM, Haymond MW: Glucose Production, Gluconeogenesis, and Insulin Sensitivity in Children and Adolescents: An Evaluation of Their Reproducibility. *Pediatr Res* 50: 115-123, 2001
- 60 Field JB: Exercise and Deficient Carbohydrate Storage and Intake as Causes of Hypoglycemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 18: 155-161, 1989
- 61 Kjaer M: Hepatic glucose production during exercise. *Adv Exp Med Biol* 441: 117-27, 1998
- 62 Coggan AR: Plasma glucose metabolism during exercise in humans. *Sports Med* 11: 102-24, 1991
- 63 Lavoie C, Ducros F, Bourque J, Langelier H, Chiasson JL: Glucose metabolism during exercise in man: the role of insulin and glucagon in the regulation of hepatic glucose production and gluconeogenesis. *Can J Physiol Pharmacol* 75: 26-35, 1997
- 64 Hultman E, Greenhaff PL: Carbohydrate Metabolism in Exercise. In: *Nutrition in Sport*. Maughan RJ, Blackwell Science, Chapter 6, p.85-94, 2000
- 65 Bergman BC, Horning MA, Casazza GA, Wolfel EE, Butterfield GE, Brooks GA: Endurance training increases gluconeogenesis during rest and exercise in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278: E244-51, 2000
- 66 Donovan CM, Sumida KD: Training enhanced hepatic gluconeogenesis: the importance for glucose homeostasis during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 29: 628-34, 1997
- 67 Borba-Murad GR, de Souza HM, Lopes G, Ferreira EB, Dambrose D, Bazotto RB: Changes in glycemia induced by exercise in rats: contribution of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 102: 113-23, 1998
- 68 Coggan AR: Plasma glucose metabolism during exercise: effect of endurance training in humans. *Med Sci Sports Exerc* 29: 620-7, 1997
- 69 Stallknecht B, Vissing J, Galbo H: Lactate production and clearance in exercise. Effects of training. A mini-review. *Scand J Med Sci Sports* 8: 127-31, 1998
- 70 Jeukendrup AE, Raben A, Gijzen A, Stegen JH, Brouns F, Saris WH, Wagenmakers AJ: Glucose kinetics during prolonged exercise in highly trained human subjects: effect of glucose ingestion. *J Physiol* 515(Pt 2): 579-89, 1999
- 71 Owen OE, Reichard GA Jr, Patel MS, Boden G: Energy metabolism in feasting and fasting. *Adv Exp Med Biol* 111: 169-88, 1979
- 72 Wajngot A, Chandramouli V, Schumann WC, Ekberg K, Jones PK, Efendic S, Landau BR: Quantitative contributions of gluconeogenesis to glucose production during fasting in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 50: 47-52, 2001

- 73 Ekberg K, Landau BR, Wajngot A, Chandramouli V, Efendic S, Brunengraben H, Wahren J: Contributions by kidney and liver to glucose production in the postabsorptive state and after 60 h of fasting. *Diabetes* 48: 292-298, 1999
- 74 Sartori DR, Garofalo MA, Roselino JE, Kettelhut IC, Migliorini RH: Gluconeogenesis and P-enolpyruvate carboxykinase in liver and kidney of long-term fasted quails. *J Comp Physiol (B)* 170(5-6): 373-7, 2000