

Veränderungen des Blutzuckers und der Plasmainsulinkonzentration nach Stimulierung der endogenen Sekretinfreisetzung*

H. KAESS und G. SCHLIERF

Medizinische Universitätsklinik (Ludolf-Krehl-Klinik) Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. G. SCHEITLER)

Eingegangen am 5. August 1968

Blood sugar and plasma insulin response to stimulation of endogenous secretin release

Summary. The effect of endogenous secretin released after intraduodenal instillation of 10 mval HCl/10 min and of exogenous secretin (Boots) 1 U/kg body weight, on exocrine and endocrine pancreatic function was examined in 6 subjects. Although stimulation of exocrine secretion was observed during instillation of HCl as well as after i. v. administration of secretin, a β -cytotropic effect, as estimated from blood sugar and plasma insulin concentrations in peripheral venous blood, was demonstrable only following exogenous secretin. — In 7 subjects, intraduodenal instillation of 2×3 mval HCl during intraduodenal glucose loading with 300 ml 5% glucose/20 min, did not result in any change of the blood sugar curve and of the insulin values compared with intraduodenal instillation of 2×30 ml 0.9% NaCl with the glucose. Lastly, no β -cytotropic effect could be detected following the intraduodenal instillation of 3 ml ether, which stimulated secretion of a pancreatic juice rich in bicarbonate and enzymes. Thus endogenous secretin may be without appreciable physiological significance, with regard to the better assimilation of glucose and increased insulin secretion after oral glucose loading compared with intravenous glucose.

Modifications de la glycémie et de la concentration plasmatique d'insuline après stimulation de la sécrétion endogène de sécrétine

Résumé. La fonction exocrine et endocrine du pancréas a été examinée sous l'effet d'une instillation intraduodénale de 10 mval de HCl/10 min et d'une injection intraveineuse d'une U/kg de sécrétine (Boots) chez 6 personnes. Tandis que l'on pouvait observer une stimulation de la fonction exocrine du pancréas aussi bien pendant l'instillation de HCl que lors de l'administration I. V. de sécrétine exogène, un effet bêta-cytotrope, mesuré d'après la glycémie et la concentration plasmatique d'insuline dans le sang veineux périphérique, n'a pu être démontré qu'après stimulation par la sécrétine exogène. — L'instil-

lation intraduodénale simultanée de 2×3 mval de HCl et de 300 ml de glucose à 5%/20 min chez 7 personnes ne change ni la glycémie, ni l'insulinémie en comparaison avec la même charge de glucose sans HCl. Chez deux personnes l'instillation intraduodénale de 3 ml d'éther, qui stimule la sécrétion d'un suc pancréatique riche en enzymes et en bicarbonate, ne provoque aucun changement de la glycémie, ni de l'insulinémie. Ces résultats ne parlent pas en faveur de l'hypothèse que la libération de la sécrétine par l'intestin joue un rôle important pour l'assimilation plus rapide du glucose et la sécrétion plus élevée de l'insuline au cours d'une charge orale de glucose en comparaison avec une charge intraveineuse de glucose.

Zusammenfassung. Bei 6 Personen wurde die Wirkung einer intraduodenalen Instillation von 10 mval HCl/10 min und 1 E/kg Sekretin (Boots) auf die exokrine und endokrine Pankreasfunktion untersucht. Während eine Stimulierung der exokrinen Pankreasfunktion sowohl während der HCl-Instillation als auch unter exogener Sekretinzufuhr beobachtet werden konnte, war eine betacytotrope Wirkung, gemessen am Blutzucker und an der Plasmainsulinkonzentration im peripheren Venenblut nur nach exogener Sekretinstimulation nachweisbar. — Die intraduodenale Instillation von 2×3 mval HCl während einer intraduodenalen Glucosebelastung mit 300 ml 5%-iger Glucose/20 min bei 7 Personen führte zudem zu keiner Steigerung der Glucoseutilisation oder des Insulinpiegels. Nach intraduodenalem Ätherreiz (3 ml), welcher zur Stimulierung eines bicarbonat- und enzymreichen Pankreassaftes führt, konnten keine Zeichen einer betacytotropen Wirkung beobachtet werden, so daß eine endogene Sekretinfreisetzung für die schnellere Glucoseassimilation und größere Insulinsekretion nach oraler Glucosezufuhr im Vergleich zur intravenösen Glucosezufuhr keine größere physiologische Bedeutung haben dürfte.

Key-words: Secretin, blood sugar, insulin, duodenal HCl-instillation, duodenal ether-instillation, duodenal glucose and HCl-instillation.

Die Extraktion [1], Isolierung [12] und Strukturanalyse [22] von Sekretin haben zu zahlreichen Erkenntnissen über die Regulierung der Pankreasfunktion geführt [8]. Die physiologische Bedeutung von Sekretin für die Stimulierung eines bicarbonatreichen, enzymarmen Pankreassaftes während der Verdauungsvorgänge erscheint gesichert [1, 12]. Die Untersuchungsergebnisse über die Einwirkung von Sekretin auf den Blutzucker und die Plasmainsulinkonzentration sind widerspruchsvoll. Während an der betacytotropen Wirkung von Sekretin bei parenteraler

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Zufuhr kein Zweifel besteht [4, 6, 27], wurde die seit vielen Jahren bestehende Diskussion [9, 15, 16, 17] über den Einfluß des endogen freigesetzten Sekretins auf den Inselzellapparat des Pankreas durch neuere widersprüchliche Untersuchungsbefunde über Veränderungen des Blutzuckers und der Plasmainsulinkonzentration neu entfacht [3, 5, 11, 18, 19, 22]. DUPRÉ et al. [5] konnten im Gegensatz zu BOYNS et al. [3] bei intraduodenaler Salzsäureinstillation einen Anstieg der Plasmainsulinkonzentration beobachten und führten die gesteigerte Glucoseassimilation und die erhöhte verlängerte Insulinsekretion bei oraler Glucosezufuhr im Vergleich zur intravenösen Glucose-

zufuhr [7, 20, 24] auf eine endogene Sekretinfreisetzung zurück. In den eigenen Untersuchungen sollten unter anderen Versuchsbedingungen die Veränderungen des Blutzuckers und der Plasmainsulinkonzentration nach endogener Sekretinfreisetzung geprüft werden und zur physiologischen Bedeutung dieses Mechanismus für die Assimilation von Glucose während der Verdauungsvorgänge Stellung genommen werden.

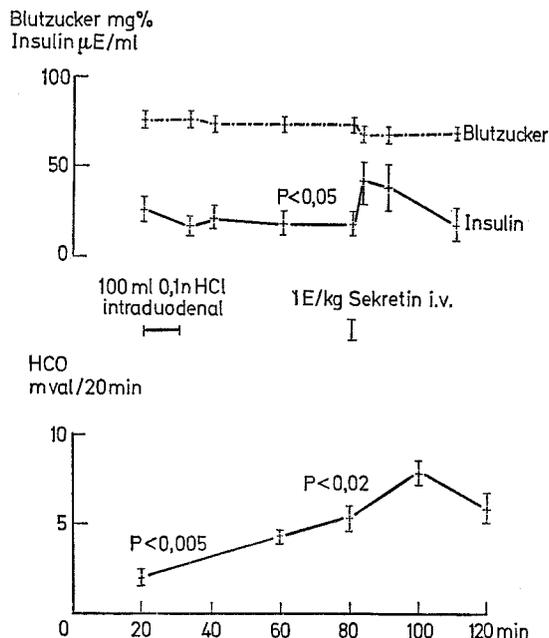


Abb. 1. Verhalten der Bicarbonatsekretion sowie des Blutzuckers und der Plasmainsulinkonzentration nach intraduodener Instillation von 100 ml 0.1 n HCl/10 min und 1 E/kg Körpergewicht Sekretin

wendet, deren Lage in Zweifelsfällen röntgenologisch kontrolliert wurde. Das Magensekret wurde laufend abgesaugt. Es wurde Kapillarblut und Blut aus einer ungestauten Vene zur Bestimmung von Blutzucker und Plasmainsulinkonzentration entnommen. Als exogener Sekretinreiz wurde 1 E/kg Sekretin (Boots) intravenös injiziert. Für die intraduodenale Instillation von Äther (3 ml) wurde Äther puriss. pro narcosi verwendet.

Bei 6 Personen wurde nach Entnahme des intraduodenalen Sekretes während 20 min (Basalsekretion) 100 ml 0.1 n HCl/10 min intraduodenal instilliert und die Duodenalsonde abgeklemmt. Nach 10 min wurde das Duodenalsekret, dessen pH > 6 betrug, während 40 min (2 Fraktionen) gesammelt. Anschließend wurde 1 E/kg Sekretin intravenös injiziert und der Duodenalsaft während 40 min (2 Fraktionen) gesammelt. Venenblut wurde jeweils vor sowie 3, 13 und 33 min nach der Salzsäureinstillation und der Sekretinjektion zur Bestimmung des Blutzuckers und der Plasmainsulinkonzentration entnommen. In jeder Fraktion des Duodenalsekretes wurden Volumen und Bicarbonatkonzentration gemessen und die Bicarbonatsekretion berechnet.

7 Personen wurden 300 ml 5%-ige Glucose/20 min intraduodenal an verschiedenen Tagen instilliert. Unmittelbar vor sowie 10 min nach Beginn der Instillation wurden jeweils 30 ml 0.9%-ige NaCl oder 30 ml 1 n HCl innerhalb 1 min durch die Sonde gegeben. Kapillarblut wurde vor sowie 3, 13, 23, 33 und 43 min nach Beendigung der Glucoseinstillation zur Blutzuckerbestimmung und Venenblut vor sowie 13 und 33 min nach der Glucoseinstillation zur Plasmainsulinbestimmung entnommen.

2 Personen erhielten 3 ml Äther intraduodenal instilliert. Venenblut wurde vor sowie 3, 13, und 33 min nach dem Ätherreiz zur Blutzucker- und Insulinbestimmung entnommen.

Die Konzentration des Blutzuckers wurde enzymatisch mit Glucoseoxydase nach HUGGET u. NIXON [10] (Testkombination Boehringer und Söhne) und die Plasmainsulinkonzentration geringfügig modifiziert nach YALOW u. BERSON [29] gemessen. Die Bestimmung der Bicarbonatkonzentration erfolgte manometrisch (VAN SLEYKE). Es wurden der Mittelwert (m) und die Standardabweichung des Mittelwertes (s_m) berechnet.

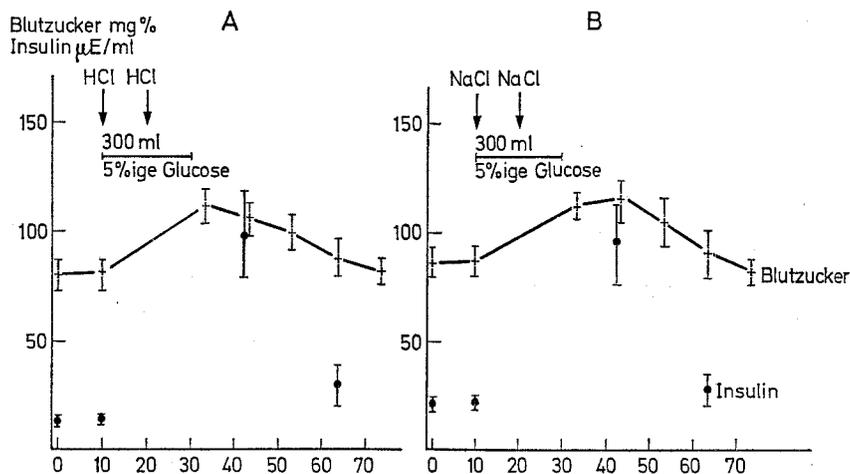


Abb. 2. Blutzucker und Plasmainsulinkonzentration nach intraduodener Zufuhr von 300 ml 5%-iger Glucose mit A: HCl (2 x 30 ml 0.1 n) und B: NaCl (2 x 30 ml 0.9%-ig) bei 7 Personen

Methodik

Alle Untersuchungen wurden an nüchternen Personen ohne manifeste Stoffwechselerkrankungen vorgenommen. Zur Entnahme von Duodenalsekret und zur intraduodenalen Instillation wurde eine doppelläufige Sonde ver-

Untersuchungsergebnisse

Nach der intraduodenalen Salzsäureinstillation von 10 mval/10 min steigt die Bicarbonatsekretion von 1.9 ± 0.35 mval/20 min in der Basalsekretion in der

1. Fraktion auf 4.2 ± 0.35 mval/20 min ($p < 0.005$) und auf 5.4 ± 0.68 mval/20 min in der 2. Fraktion deutlich an (Abb. 1). Die intravenöse Zufuhr von 1 E/kg Sekretin verursacht einen weiteren signifikanten ($p < 0.02$) Anstieg der Bicarbonatsekretion auf 7.9 ± 0.81 mval/20 min und anschließend einen Abfall auf

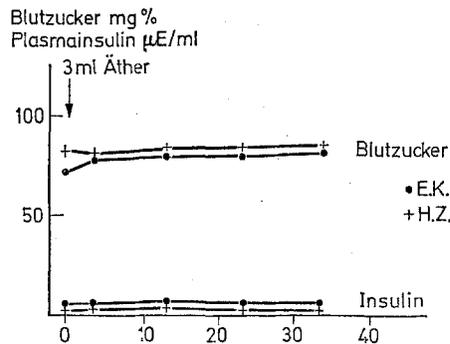


Abb. 3. Blutzucker und Plasmainsulinkonzentration nach intraduodenaler Instillation von 3 ml Äther bei 2 Personen (H.Z. und E.K.)

5.9 ± 0.9 mval/20 min. Der Blutzucker und die Plasmainsulinkonzentration verändern sich nach der HCl-Instillation nicht. 3 min nach der Sekretinjektion zeigt der Blutzucker einen geringen Abfall. Die Plasmainsulinkonzentration steigt von 19 ± 5.8 μ E/ml auf 42 ± 10.9 μ E/ml ($p < 0.05$) in der 3. min an und liegt nach 30 min wieder im Ausgangsbereich.

Die intraduodenale Instillation von 300 ml 5%-ige Glucose/20 min und 2×30 ml 0.9%-ige NaCl verursacht einen Anstieg des Blutzuckers von 80.8 ± 6.5 mg% auf 113 ± 10 mg% 3 min nach Infusionsende. Die Plasmainsulinkonzentration steigt von 15 ± 4.0 μ E/ml auf 90.3 ± 8.0 μ E/ml 13 min nach Infusionsende an. Die gleichzeitige Instillation von 300 ml 5%-iger Glucose/20 min und 2×30 ml 0.1 n HCl führt zu keinen Veränderungen der Blutzuckerwerte und der Plasmainsulinkonzentration, da der Blutzucker 3 min nach Infusionsende 124.0 ± 7.0 mg% und die Plasmainsulinkonzentration 13 min nach Infusionsende 95.8 ± 18.0 μ E/ml betrug (Abb. 2).

Die intraduodenale Instillation von 3 ml Äther verursacht bei 2 Personen keine Veränderungen des Blutzuckers und der Plasmainsulinkonzentration während der Beobachtungsdauer von 30 min nach Reizende (Abb. 3).

Diskussion

Um die Wirksamkeit der endogenen Sekretinfreisetzung aus der Darmschleimhaut zu prüfen, haben wir in unseren Untersuchungen die exokrine und die endokrine Pankreasfunktion nach intraduodenaler Instillation von 10 mval HCl/10 min und vergleichsweise nach intravenöser Sekretinjektion untersucht. Es zeigte sich, daß die Instillation von 10 mval HCl/10 min eine

deutliche Stimulierung der exokrinen Pankreasfunktion verursacht. Die intravenöse Verabreichung von 1 E/kg Sekretin (Boots), verursacht eine weitere Steigerung der Bicarbonatsekretion. Während die exokrine Pankreasfunktion sowohl nach Stimulierung der endogenen Sekretinfreisetzung durch Salzsäure als auch nach exogener Stimulierung mit 1 E/kg Sekretin (Boots) angeregt wird, ist die Wirkung auf die Insulinkonzentration unterschiedlich. Nach exogener Sekretinstimulation kommt es zu einem raschen kurzfristigen Anstieg der Plasmainsulinkonzentration, welche eine mehrfache Erhöhung in der Pfortader widerspiegeln dürfte [27]. Die endogene Stimulierung mit 10 mval HCl/10 min übt im peripheren Venenblut keine nachweisbare betacytotrope Wirkung aus, obwohl sie — im Gegensatz zu BOYNS et al., welche nur 2.5 mval Zitronensäure instillierten — als ausreichend für eine Sekretinfreisetzung zu betrachten ist, da die Bicarbonatsekretion mit 9.6 mval/40 min 69% der Bicarbonatsekretion nach exogener Stimulation mit 1 E/kg Sekretin (Boots) beträgt.

Weiterhin verursacht die Instillation von 2×3 mval HCl während einer intraduodenalen Zufuhr von 300 ml 5%-iger Glucose/20 min im Vergleich zur gleichen intraduodenalen Glucosezufuhr ohne Salzsäure keine Änderung des Blutzuckerlaufes und der Plasmainsulinkonzentration. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von MAHLER u. WEISBERG [18], welche nach oraler Gabe von 300 ml 0.1 n HCl bei Patienten mit einer histaminrefraktären Achlorhydrie keine Steigerung des Glucoseumsatzes und der Plasmainsulinkonzentration auf eine intravenöse Belastung mit 0.5 g/kg Glucose beobachteten.

Nach WANG u. GROSSMAN [28], sowie PRESHAW et al. [23] führt die intraduodenale Instillation größerer Mengen von Salzsäure nicht nur zu einer Steigerung eines bicarbonathaltigen Pankreassaftes, sondern auch zu einer Zunahme seines Eiweißgehaltes, so daß eine Stimulierung der endogenen Pankreozyminfreisetzung durch Salzsäure angenommen wurde. Pankreozyminfreisetzung verursacht bei intravenöser Verabreichung eine deutliche Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Insulin und Glucagon [25]. In unseren Untersuchungen konnten indes im peripheren Venenblut nach intraduodenalem Ätherreiz, welcher — auf allerdings ungeklärte Weise — die Sekretion eines bicarbonatreichen und enzymreichen Pankreassaftes stimuliert [2, 14] keine Veränderungen des Blutzuckers und der Plasmainsulinkonzentration festgestellt werden.

Da die intraduodenale Zufuhr unphysiologisch großer Mengen von Wasserstoffionen/Zeiteinheit, wie sie von DUPRÉ et al. [5] durch Instillation von 30 mval Salzsäure innerhalb von 10–20 min durchgeführt wurde, zu einer Erhöhung der peripheren Insulinkonzentration führt, besteht die Möglichkeit, daß das unterschiedliche Verhalten des Seruminsulinspiegels Ausdruck einer Dosiswirkungsbeziehung zwischen Sekretin einerseits und der Insulinfreisetzung andererseits ist. Dafür spricht auch, daß bei Patienten mit

einem portocavalen Shunt die intraduodenale Instillation von 20 mval HCl/10 min zu Veränderungen des peripheren Plasmainsulinspiegels führen kann. [13]. Erst von der quantitativen Bestimmung der Sekretin- und Pankreocyminkonzentration im Blut ist eine Aufklärung darüber zu erwarten, warum bei parenteraler Verabreichung Sekretin und Pankreocymin die exokrine und endokrine Pankreasfunktion anregen, während die endogene Freisetzung dieser Hormone zu einer deutlichen Bicarbonat- bzw. Enzymsekretion und zu keiner im peripheren Venenblut nachweisbaren Änderung der Insulinkonzentration führt.

Eine physiologische Bedeutung dürfte einer betacytotropen Wirkung endogen freigesetzten Sekretins und Pankreocymins für die vergleichsweise größere Insulinsekretion nach oraler als nach intravenöser Glucosezufuhr nicht zukommen, da Glucose weder einen direkten ausreichenden Stimulus für eine endogene Sekretinfreisetzung darstellt [28] noch indirekt durch Stimulierung der Säuresekretion die endogene Sekretinfreisetzung fördert.

Bei Normalpersonen während der Verdauungsvorgänge werden nicht so große Säuremengen sezerniert, daß — wie unter den Versuchsbedingungen von DUPRÉ et al. [5] — 30 mval HCl innerhalb 20 min in das Duodenum fließen können. Obwohl der Zufluß normaler Salzsäuremengen einen Anstieg der Plasmainsulinkonzentration — im Gegensatz zum peripheren Blut — im Pfortaderblut verursachen mag, dürfte ihm keine große physiologische Bedeutung zukommen, da bisher von den verschiedenen Autoren keine Änderung der Glucoseassimilation unter derartigen Versuchsbedingungen nachgewiesen werden konnte.

Hingegen geht aus tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen hervor, daß während der intestinalen Glucoseabsorption Glucagon aus der Intestinalschleimhaut freigesetzt wird [26]. Dieses Enteroglucagon besitzt nach UNGER et al. [26] die gleichen immunologischen Eigenschaften sowie die insulinstimulierende Wirkung des pankreatogenen Glucagons, nicht aber seine glykogenolytische Wirkung in der Leber und könnte somit für die schnellere Glucoseassimilation und die größere Insulinsekretion nach oraler Glucosezufuhr verantwortlich sein.

Literatur

1. BAYLISS, W.M., and E.H. STARLING: Mechanism of pancreatic secretion. *J. Physiol. (Lond.)* **28**, 325—353 (1902).
2. BARTELHEIMER, H., H. MARING u. H.J. STIMMING: Quantitative fraktionierte Pankreassaftuntersuchung bei Pankreas- sowie Gallen- und Lebererkrankungen. *Klin. Wschr.* **33**, 160—174 (1955).
3. BOYNS, D.R., J. JARRETT, and H. KEEN: Intestinal hormones and plasma insulin. *Lancet* **1966 I**, 409. Intestinal hormones and plasma insulin: an insulinotropic action of secretin. *Brit. med. J.* **1967 II**, 676—678.
4. DUPRÉ, J.: An intestinal hormone affecting glucose disposal in man. *Lancet* **1964 II**, 672.
5. — J.D. CURTIS, R.H. UNGER, and J.C. BECK: Effects of secretin and pancreozymin on endocrine function of the pancreas. International symposium on the pharmacology of hormonal polypeptides and proteins. Milano (Italy) 14.—16. Sept. 1967.
6. — L. ROJAS, J.J. WHITE, R.H. UNGER, and J.C. BECK: Effects of secretin on insulin and glucagon in portal and peripheral blood in man. *Lancet* **1966 II**, 26.
7. ELRICK, H., L. STIMMLER, C.J. HLAD jr., and Y. ARAI: Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J. clin. Endocr.* **24**, 1076—1082 (1964).
8. GROSSMAN, M.I.: Nervous and hormonal regulation of pancreatic secretion. *Ciba Foundation Symp. The exocrine pancreas 1962*, S. 208. London: J.A. Churchill Ltd.
9. HELLER, H.: Über den blutzuckerwirksamen Stoff in Sekretinextrakten. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. exp. Path.* **145**, 343—358 (1929).
10. HUGGET, A.S.G., and G.A. NIXON: Enzymic determination of blood glucose. *Biochem. J.* **66**, 12 P (1957).
11. JARRETT, R.J., and N.M. COHEN: Intestinal hormones and plasma insulin. *Lancet* **1967 II**, 861—863.
12. JORPES, J.E., and V. MUTT: The gastrointestinal hormones, secretin and cholecystokinin. *Ciba Foundation Symp. The exocrine pancreas 1962*, S. 150. London: J.A. Churchill Ltd.
13. KAESS, H., u. G. SCHLIERF: in Vorbereitung.
14. KATSCH, G., u. L.v. FRIEDRICH: Bauchspeichelfluß auf Ätherreiz. *Klin. Wschr.* **1**, 112—115 (1923).
15. LA BARRE, J.E., et J. LEDRUT: A propos des propriétés succagogue et hypoglycémiantes de la sécrétine. *Bull. Soc. Chim. biol.* **15**, 724 (1933).
16. —: La sécrétine, son rôle physiologique, ses propriétés thérapeutiques. Paris: Masson et Cie. 1936.
17. LOEW, E.R., J.S. GRAY, and A.C. IVY: Is a duodenal hormone involved in carbohydrate metabolism. *Amer. J. Physiol.* **129**, 659 (1940).
18. MAHLER, R.J., and H. WEISBERG: Failure of endogenous stimulation of secretin and pancreozymin release to influence serum-insulin. *Lancet* **1968 I**, 448.
19. MASEK, J.: Intestinal hormones and insulin. *Lancet* **1964 II**, 35.
20. MCINTYRE, N., D.S. TURNER, and C.D. HOLDSWORTH: New Interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet* **1964 II**, 20—21.
21. MUTT, V., S. MAGNUSON, J.E. JORPES, and E. DAHL: Structure of porcine secretin I. The degradation with Trypsin and Thrombin. Sequence of the tryptic peptides, the C terminal residue. *Biochemistry* **4**, 2358—2362 (1965).
22. PFEIFFER, E.F., u. S. RAPTIS: Intestinale Hormone und Insulinsekretion. *Klin. Wschr.* **46**, 337—342 (1968).
23. FRESHAW, R.M., A.R. COOKE, and M.I. GROSSMAN: Quantitative aspects of response of canine pancreas to duodenal acidification. *Amer. J. Physiol.* **210**, 629—634 (1966).
24. SCOW, R.P., and J. CORNFIELD: Quantitative relations between the oral and intravenous glucose tolerance curves. *Amer. J. Physiol.* **179**, 435—438 (1954).
25. UNGER, R.H., H. KETTERER, J. DUPRÉ, and A.M. EISENTRAUT: The effects of secretin, pancreozymin and gastrin on insulin and glucagon secretion in anesthetized dogs. *J. clin. Invest.* **46**, 630—645 (1967).

26. — A. OHNEDA, I. VALVERDE, A.M. EISENTRAUT, and J. EXTON: Characterization of the responses of circulating glucagon-like immunoreactivity to intraduodenal and intravenous administration of glucose. *J. clin. Invest.* **47**, 48—65 (1968).
27. — H. KETTERER, A. EISENTRAUT, and J. DUPRÉ: Effects of secretin on insulin secretion. *Lancet* **1966** **II**, 24.
28. WANG, C.C., and M.I. GROSSMAN: Physiological determination of release of secretin and pancreaticozym from intestine of dogs with transplanted pancreas. *Amer. J. Physiol.* **164**, 527—565 (1951).
29. YALOW, R.S., and S.A. BERSON: Plasma insulin concentrations in nondiabetic and early diabetic subjects determined by a new sensitive immuno-assay technic. *Diabetes* **3**, 254—260 (1960).

Priv.-Doz. Dr. H. KAESS
Dr. G. SCHLIERF
Med. Univ.-Klinik
Ludolf-Krehl-Klinik
69 Heidelberg
Bergheimerstr. 58