

f.eh im Dialog:

Wie süß ist die Zukunft?

Zuckerstoffwechsel – Saccharose und Fruktose im Visier

Ing. Mag. rer. nat. Dr. med. univ. Christian Kienbacher

Prof. Dr. med. univ. Michael Trauner

Hintergrund

Assoziation: Saccharose, Fructose und Fettleibigkeit

Christian Kienbacher, Michael Trauner

- **Massiver Anstieg des Zuckerkonsums, speziell Fructose/HFCS (55) in den letzten Jahrzehnten**
- **USA & EU**

Problem: Berechnungen sehr unterschiedlich, reiner Fructosekonsum USA/EU nur bedingt extrahierbar

Hintergrund

Glucose, Fructose, Saccharose, HFCS (55)

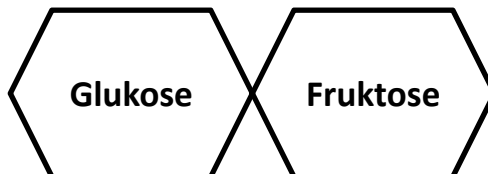
Christian Kienbacher, Michael Trauner

Monosaccharide



Disaccharid

Saccharose



- ~90% in Leber metabolisiert
- schneller Metabolismus zu Glukose, Glykogen, Laktat und Fett
- instabiler Furanose Ring
- > Dyslipidämie
- > Hepatische IR, DNL
- > Lipotoxizität
- > oxidativer Stress
- > erhöhte Harnsäure

Keine signifikanten metabolischen Unterschiede zwischen (isokalorisch) Saccharose und **HFCS-55**

→ Fructose vs. Glucose

Aber: Fru/Glu Co-Transport im Darm

Metabolisches Syndrom

paralleler Anstieg

Christian Kienbacher, Michael Trauner

Definition

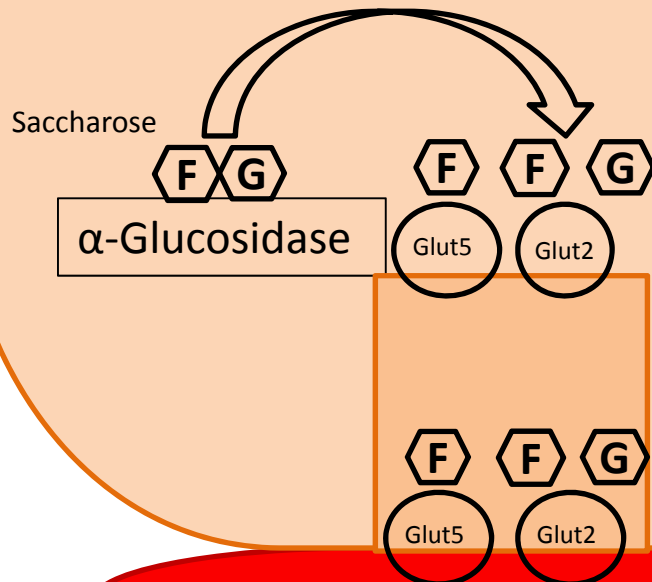
- Erhöhter Bauchumfang = **Bauchfettvermehrung** (≥ 94 cm (m) und 80 (w) – je nach ethnischen/geographischen Gegebenheiten)
- Erhöhte **Triglizeride** (> 150 mg/dl) oder Therapie
- Reduziertes **HDL** (< 40 mg/dl (m) < 50 mg/dl (w) oder Therapie)
- Erhöhter **Blutdruck** ($\geq 130/85$)
- Erhöhter **Nüchternblutzucker** (≥ 100 mg/dl) oder DM II
- Regierung Japan: + Transaminasen *Taki K, Nagoya J Med Sci 2008; 70:1*
- weitere Definitionen: + Harnsäure

Fruktoseaufnahme

Dünndarm

Christian Kienbacher, Michael Trauner

- luminal: GLUT5 (Fructose, GLUT2 (Fruktose, Glukose Co-Transport)



- Fruktose: GLUT5 (+ GLUT2)
- Fruktose/Glucose (GLUT2) Co-Transport erleichtert (!) Fruktose Aufnahme
- Saccharose/HFCS = erleichterte Fruktose Aufnahme und Metabolismus
- pure Fruktose ab > 25g Aufnahmekapazität überschritten → Fruktose als Substrat für Mikrobiom im Dickdarm

- basolateral: GLUT5, GLUT2

Fruktoseaufnahme

Dünndarm

Christian Kienbacher, Michael Trauner

The Ability of the Normal Human Small Intestine to Absorb

Fructose: Evaluation by Breath Testing

Satish S.C Rao*, Ashok Attaluri, Leslie Anderson, and Phyllis Stumbo

Rao SSC, Clin Gastroenterol Hepatol, 2007; 5:959

- n=20
- 0 positiv bei 15g
- 2 positiv bei 25g, asymptomatisch (Colon!)
- 16 (80%) positiv bei 50g (10% Lösung), 11 mit Symptomen
- 12 (60%) positiv bei 50g (33% Lösung), 9 mit Symptomen
- keine Geschlechts-Unterschiede
- > physiologisch 25g absorbierbar
- > Implikationen für Fruktose-Atemtest (25g, 10% Lösung = 250ml)

Intestinal fructose transport and malabsorption in humans

Hilary F. Jones, Ross N. Butler, and Doug A. Brooks

Mechanisms in Cell Biology and Disease Research Group and Paediatric Education, Research and Innovation Centre, Sansom Institute School of Pharmacy and Medical Science, University of South Australia, Adelaide, Australia

Submitted 7 October 2010; accepted in final form 3 December 2010

GLUT5 Regulierung + Darmmotilität

Fruktose + Dickdarm/Mikrobiom

Christian Kienbacher, Michael Trauner

- vermehrter Konsum/Malabsorption > 50g
- Fruktose im Dickdarm von Mikrobiom zu kurzkettigen Fettsäuren metabolisiert, binden GPR41 Rezeptor -> Leptin
- Leptin führt möglicherweise zu Vermehrung von GLUT5 im Dünndarm
- **Hemmung von PYY:** Darmmotilität ↓ Transitzeit ↑ + Extraktion Mikrobiom ↑

Übersicht: Tilg H, Gastroenterology 2009; 136:1476

Tilg H, JCI 2011; 121:2126

Free full text:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3104783/pdf/JCI58109.pdf>

Turnbaugh PJ, Nature 2006; 444:1027

Ley RE, Nature; 444:1022

Payne AN, Obesity Reviews 2012; 13:799

Diskussion und Übersicht:

Kienbacher C, Trauner M (2012). „MicrObesity“ - Darm

Mikrobiom und metabolische Erkrankungen: Erklärungsmodell, Präventions- und Therapieansatz. Nutrition-News (4):14-16.

<http://www.medicom.cc/medicom-de/inhalte/nutrition-news/entries/NuNe412/MicrObesity.php>

Fruktosestoffwechsel

Leber: Biochemie + Physiologie

Christian Kienbacher, Michael Trauner

- **schneller Metabolismus von Fruktose durch optimale Michaelis-Menten Kinetik von Fruktokinase für Fruktose unter ATP Verbrauch**
 - **Keine negative Feedback Mechanismen**
 - Glukokinase durch hohe portalvenöse Glukose gehemmt
 - Glukose Metabolismus durch hohes ATP, Citrat in Leberzellen gehemmt
 - -> Glykogen
 - **Fruktose hemmt Lipidoxidation in der Leber + Metabolismus von Fruktose zu Fettsäuren**
 - hepatische de novo Lipogenese
 - Triglycerid Abgabe (VLDL) -> Blut
- hepat. Insulin Sensitivität ↓
 - hepat. de novo Lipogenese
 - oxidativer Stress
 - ATP Verbrauch
 - intrahepatische Lipidablagerung
 - Lipotoxizität
 - Dyslipidämie
 - ektope Lipidablagerung

Fruktose

wissenschaftliche Ergebnisse

Christian Kienbacher, Michael Trauner

- Biochemie und Physiologie – klinische/epidemiologische Konsequenzen?

- Tierstudien überzeugend! – übertragbar?

Übersicht zB: Lim JS, Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 7:251

free full text: <http://www.nature.com/nrgastro/journal/v7/n5/pdf/nrgastro.2010.41.pdf>

- **Humane Studien (im Vordergrund)**
 - Assoziationsstudien/Epidemiologie (NHANES III,...)
 - gesund, fettleibig, Diabetes, Fettleber
 - Dosen von ~ 50g bis ~200g, 1 Tag - Wochen
 - Dosen absolut, /kg Körpergewicht, an Basisenergieverbrauch adaptiert, „on-top“ vs. relativ
 - oral (+ Darmmetabolismus/Mikrobiom) vs. i.v. (unphysiologisch vs. Kontrolle von Einflussfaktoren)
 - Studienqualität

Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung

NAFLD/E

Christian Kienbacher, Michael Trauner

Komplikationen:

- NAFL: kardiovaskulär + metabolisch
- NASH: Liver-related death = bis 11%/8J
- Cirrhose dekomp 3-4% / Jahr

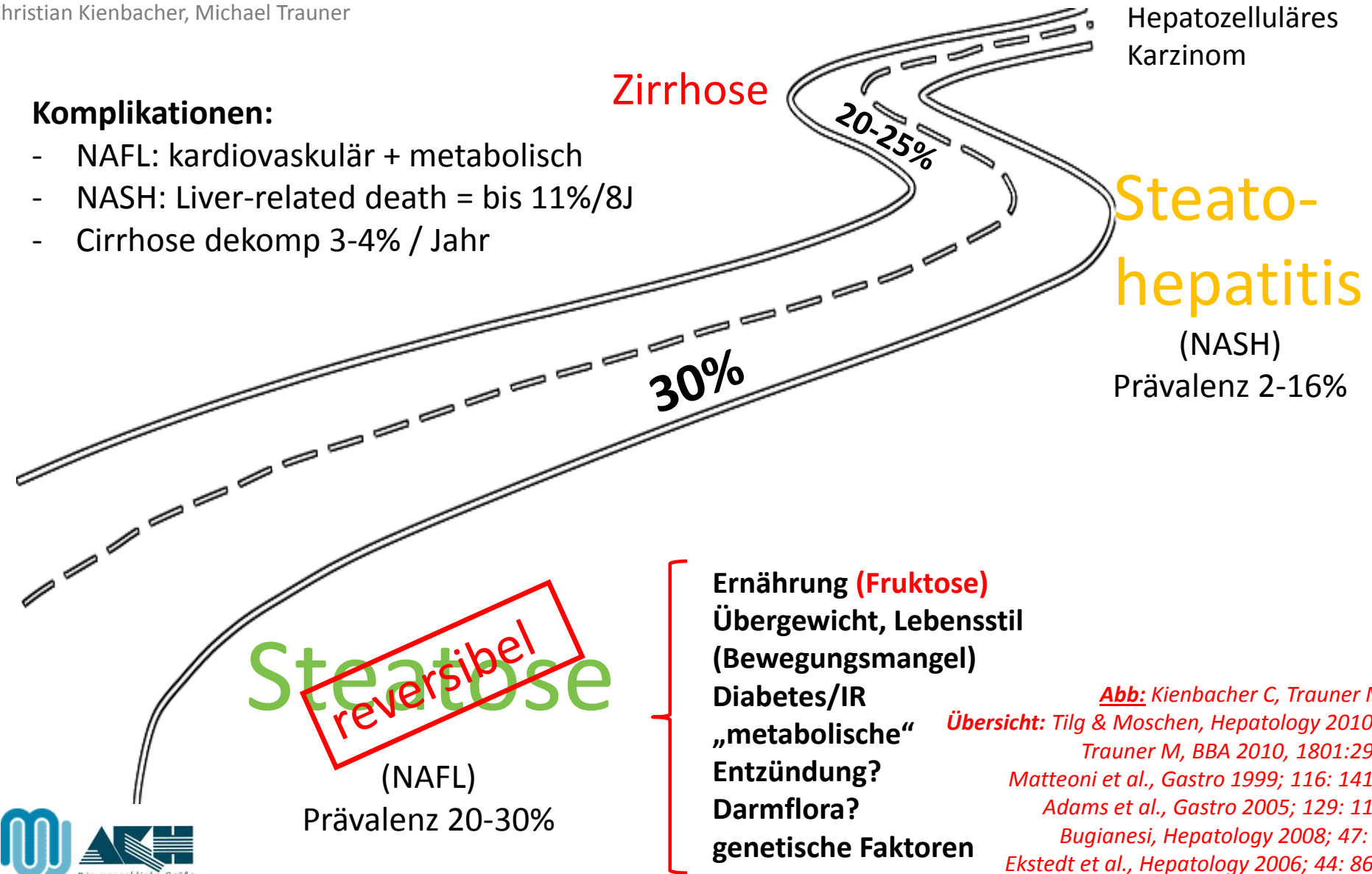


Abb: Kienbacher C, Trauner M

Übersicht: Tilg & Moschen, Hepatology 2010

Trauner M, BBA 2010, 1801:299

Matteoni et al., Gastro 1999; 116: 1413

Adams et al., Gastro 2005; 129: 113

Bugianesi, Hepatology 2008; 47: 1

Ekstedt et al., Hepatology 2006; 44: 865

Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung

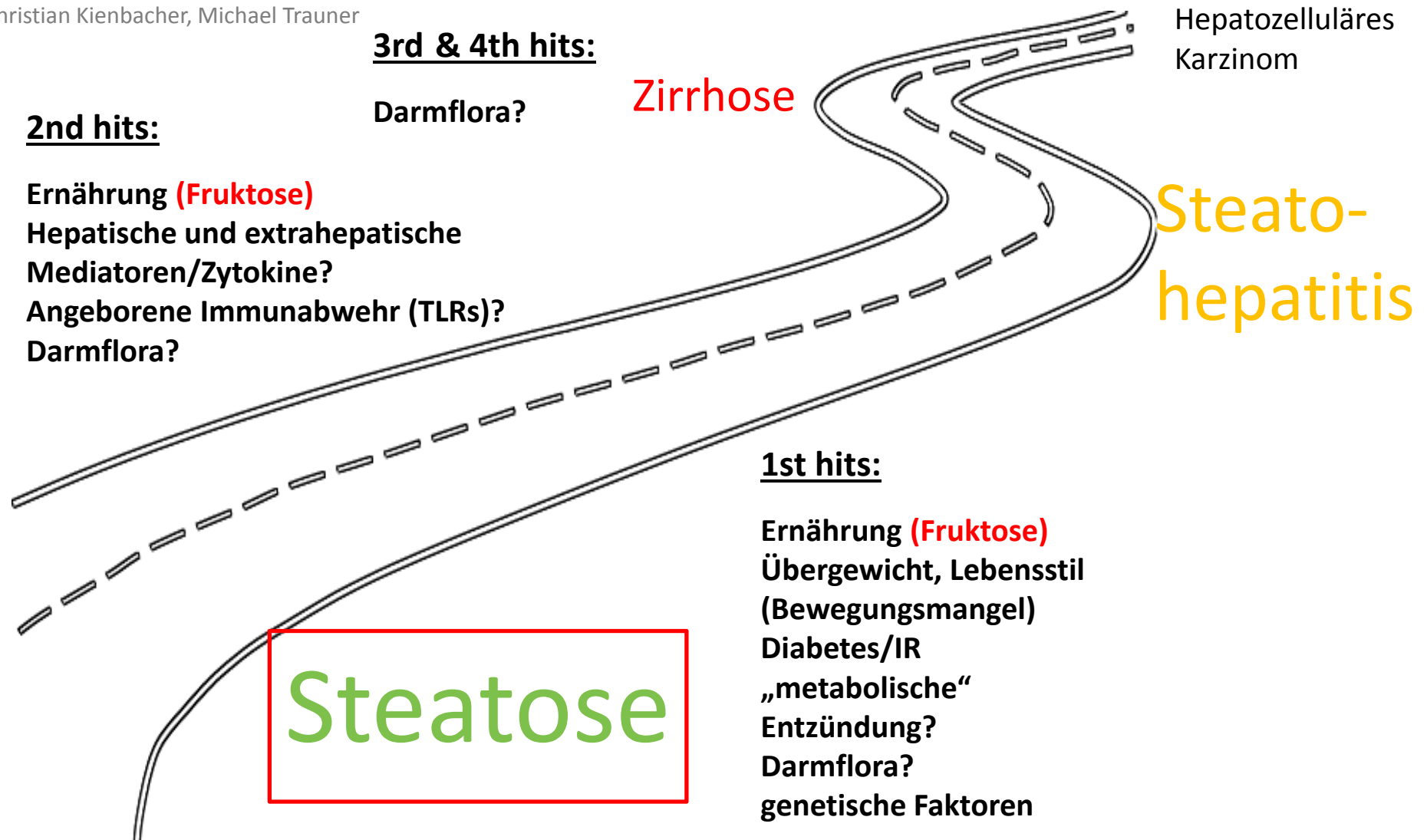
Warum im Fruktosekontext behandelt?

Christian Kienbacher, Michael Trauner

- **20-30% der westlichen Bevölkerung betroffen**
 - erhöhtes Auftreten bei Kindern/Jugendlichen
- **Hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms**
 - reflektiert unabhängig vom BMI noch besser metabolische Komplikationen (IR) *zB Marchesini G, Am J Med 1999; 107:450*
- **Assoziation Fruktosekonsum <-> Fettleber noch stärker als beim metabolischen Syndrom**

Multiple parallele “Hits” bei NAFLD

Christian Kienbacher, Michael Trauner



Fruktosekonsum und NAFLD

Fettleber

Christian Kienbacher, Michael Trauner

- Fruktosekonsum NAFLD 356kcal/~87,7g vs. non-NAFLD 170kcal/~41,9g ($p<0.05$) *Ouyang X; J Hepatol 2008; 48:993*
- Signifikanter Zusammenhang: Softdrinkkonsum und Steatose im Ultraschall
- Softdrinkkonsum OR 2.0 für Steatose *Abid A; J Hepatol; 51:918*
- Reversibel: nach 36 Monaten Weglassen von Softdrinks für 6 Monate durch intensive Diätberatung *Assy N; Can J Gastroenterol 2008; 22(10):811*

Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans

Christian Kienbacher, Michael Trauner



Fruktosekonsum (verglichen mit Glukose)

- vermehrt viszerales Fett
- erhöht LDL Serumspiegel
- hepatische de novo Lipogenese
- verringert Insulinsensitivität

Fruktose und Phosphat Homeostase

ATP/AMP

Christian Kienbacher, Michael Trauner

Higher Dietary Fructose Is Associated With Impaired Hepatic Adenosine Triphosphate Homeostasis in Obese Individuals With Type 2 Diabetes

Manal F. Abdelmalek,¹ Mariana Lazo,² Alena Horska,³ Susanne Bonekamp,³ Edward W. Lipkin,⁵
Ashok Balasubramanyam,⁶ John P. Bantle,⁷ Richard J. Johnson,⁸ Anna Mae Diehl,¹
Jeanne M. Clark^{2,4} and the Fatty Liver Subgroup of the Look AHEAD Research Group

- 250mg/kg Fruktose i.v.
- Patienten mit
 - hohem Fruktosekonsum
 - erhöhter Harnsäure
- Fruktosekonsum und Harnsäure assoziiert mit gestörter ATP/AMP Homeostase unter akuter Fruktosebelastung

Multiple parallele “Hits” bei NAFLD

Christian Kienbacher, Michael Trauner

3rd & 4th hits:
Darmflora?

Zirrhose

Hepatozelluläres
Karzinom

2nd hits:

Ernährung (**Fruktose**)
Hepatische und extrahepatische
Mediatoren/Zytokine?
Angeborene Immunabwehr (TLRs)?
Darmflora?

Steato-
hepatitis

Steatose

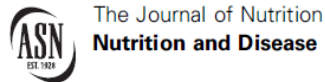
1st hits:

Ernährung (**Fruktose**)
Übergewicht
Diabetes
„Metabolische“
Entzündung?
Darmflora?

Inflammation

durch Darmpermeabilität und Endotoxämie

Christian Kienbacher, Michael Trauner



Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Humans Is Associated with Increased Plasma Endotoxin and Plasminogen Activator Inhibitor 1 Concentrations and with Fructose Intake¹

Sabine Thuy,² Ruth Ladurner,³ Valentina Volynets,² Silvia Wagner,³ Stefan Strahl,⁴ Alfred Königsrainer,³ Klaus-Peter Maier,⁴ Stephan C. Bischoff,² and Ina Bergheim^{1*}

~ 10g/d mehr Fruktose (NAFLD) →
endotoxin: 279.56 90.8E vs. 9.76 9.7 EU/L

+ intrahepatische TLR4 mRNA ↑
(r = 0,61; p = 0,0007)

→ reversibel mit Antibiotika

Diskussion und Übersicht:

Kienbacher C, Trauner M (2012). Rolle der Darmflora für die NASH.

Falk Gastro Forum 13.10.2012 Universitätsklinikum Regensburg.

http://www.dr.falkpharma.de/uploads/tx_tocfpshoperw/GastroForum_Regensburg_2012_Abstracts.pdf

Wigg AJ, Gut 2001; 48:206

Sajjad A, APT 2005; 22: 291

Übersicht: Bures J, World J Gastroenterol; 16:2978 **Free full text:** <http://www.wjgnet.com/1007-9327/16/2978.pdf>

Harte AL, J Inflamm 2010; 7:15

Fructose und Inflammation

mögliche Ursachen

Christian Kienbacher, Michael Trauner

Gut 2001;48:206–211

The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor α in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis

A J Wigg, I C Roberts-Thomson, R B Dymock, P J McCarthy, R H Grose, A G Cummins

Eleven (**50%**) **NASH** patients and five (**22%**) **control** subjects had positive ^{14}C -D-xylose and lactulose breath tests indicating SIBO ($\chi^2=3.92$, **$p=0.048$** , 95% CI for the difference between proportions 3.4–57.9%)

Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Nonalcoholic Steatohepatitis: Association with Toll-Like Receptor 4 Expression and Plasma Levels of Interleukin 8

Ahmed Abu Shanab • Paul Scully • Orla Crosbie •
Martin Buckley • Liam O'Mahony • Fergus Shanahan •
Sanaa Gazareen • Eileen Murphy • Eamonn M. M. Quigley

- Steatosegrad korreliert mit bakteriellem Überwuchs
- Steatosegrad korreliert mit Dünndarmpermeabilität (^{51}Cr -EDTA im Urin)
- Dünndarmpermeabilität erhöht in NAFLD vs. Kontrollen
- Dünndarmpermeabilität erhöht in NASH vs. Kontrollen

Miele L, Valenza, Hepatology 2009; 49:1877 (F1000 rated)

Free full text: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.22848/pdf>

Shanab AA, Dig Dis Sci 2011; 56:1524

Multiple parallele “Hits” bei NAFLD

Christian Kienbacher, Michael Trauner

3rd & 4th hits:
Darmflora?

2nd hits:

Ernährung (**Fruktose**)
Hepatische und extrahepatische
Mediatoren/Zytokine?
Angeborene Immunabwehr (TLRs)?
Darmflora?

Zirrhose

FIBROSE

Hepatozelluläres
Karzinom

Steato-
hepatitis

Steatose

1st hits:

Ernährung (**Fruktose**)
Übergewicht
Diabetes
„Metabolische“
Entzündung?
Darmflora?

Fruktose und hepatische Fibrose

Christian Kienbacher, Michael Trauner

Increased Fructose Consumption Is Associated with Fibrosis Severity in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Manal F. Abdelmalek,¹ Ayako Suzuki,¹ Cynthia Guy,² Aynur Unalp-Arida,³ Ryan Colvin,³ Richard J. Johnson,⁴
and Anna Mae Diehl¹ for the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network

Die “jungen” ÖsterreicherInnen

Alkopops: Fruktose und Alkohol -> BASH (Steven Caldwell)

Christian Kienbacher, Michael Trauner

Effects of light-to-moderate alcohol consumption on steatosis and steatohepatitis in severely obese patients

Helma P. Cotrim^a, Luiz Antônio Freitas^b, Erivaldo Alves^c, Alessandro Almeida^a, Daniel S. May^a and Stephen Caldwell^d *Eur J Gastroenterol Hepatol 2009*

< 20g Alkohol/d ~ 20-40g Alkohol/d:
Steatose, Zellballonierung, +/- Fibrose
-> moderater Konsum keine vorteilhafte Wirkung auf
NAFLD

- Alkopops enthalten durchschnittlich 4.3g Alkohol + 9.5g Kohlehydrate (davon 4.4g Fruktose)
- Dzt. noch kein überzeugender Nachweis für protektive Wirkung von moderatem Alkoholdosen bei NAFLD

Fruktose + Alkohol

$$1 + 1 = 2?$$

Christian Kienbacher, Michael Trauner

What Should We Recommend to Our Patients with NAFLD Regarding Alcohol Use?

Suthat Liangpunsakul, MD, MPH^{1,2} and Naga Chalasani, MD, FACP¹

It is generally recommended that patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) not consume alcohol. However, because these patients are at increased cardiovascular risk, and light to moderate alcohol consumption may have hepatic benefits in people with or at risk for NAFLD, this recommendation may be ill-advised. We reviewed the literature on alcohol consumption and NAFLD and conclude that (i) heavy consumption has many harmful effects, including those on the liver, and should be discouraged whether a person has NAFLD or not; (ii) it is unknown whether cardiovascular and metabolic benefits of light to moderate consumption observed in the general population extend to those with NAFLD; (iii) epidemiological and cohort studies suggesting that light to moderate drinking may have hepatic benefits are largely cross-sectional and used surrogate end points; and (iv) until further data from rigorous prospective studies become available, people with NAFLD should avoid alcohol of any type or amount.

Hoher Fruktosekonsum

ein gesamtinternistisches Problem

Christian Kienbacher, Michael Trauner

- Fruktosekonsum und „Fettniere“, Nierenschäden (Tubulus), Harnsäure (Gicht und kardioresnale Erkrankungen)
- Fruktosekonsum und Blutdruck (?)
- Fruktosekonsum, Blutlipide und Herz-Kreislaufkrankungen/Risiko

Ein Softdrink pro Tag erhöht das Risiko
für koronare Herzerkrankung um 20%

Epidemiology and Prevention

Sweetened Beverage Consumption, Incident Coronary Heart Disease, and Biomarkers of Risk in Men

Lawrence de Koning, PhD; Vasanti S. Malik, ScD; Mark D. Kellogg, PhD; Eric B. Rimm, ScD;
Walter C. Willett, MD, DrPH; Frank B. Hu, MD, PhD

de Koning L, Circulation 2012; 125:1735

Free full text: <http://circ.ahajournals.org/content/125/14/1735.full.pdf+html>

Bernstein AM, Am J Clin Nutr, 2012; 95:1190

Zusammenfassung

Saccharose, Fruktose im Visier

Christian Kienbacher, Michael Trauner

- **viele Assoziationsstudien**
 - Fruktose/HFCS/Saccharose <-> Metabolisches Syndrom / NAFLD
- **überzeugende Tier-/Mausstudien**
- **humane Studien nehmen Fruktose ins „Visier“**
 - Fruktose „heißer“ Kandidat
 - teilweise widersprüchlich

Zusammenfassung

Saccharose, Fruktose im Visier

Christian Kienbacher, Michael Trauner

- **Fruktose nicht isoliert als Zucker/Kalorien betrachten**
 - Fruktose Metabolismus -> Lipidstoffwechsel/-ablagerung
 - Leber, Niere, Gefäße, Muskel
 - Teil der „westlichen“ Diät (Fette, Alkohol,...)
 - „Wer gut isst, trinkt gut“
 - gleichzeitig zunehmender Bewegungsmangel

Effekte von Fastfood („Supersize me“-Diät) auf Leberwerte (Transaminasen/ALT)

Christian Kienbacher, Michael Trauner

Gut. 2008 May; 57(5): 649–654.

PMCID: PMC2565580

Published online 2008 February 14. doi: [10.1136/gut.2007.131797](https://doi.org/10.1136/gut.2007.131797)

Fast-food-based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects

[S Kechagias](#),¹ [Å Ernerson](#),¹ [O Dahlqvist](#),² [P Lundberg](#),^{1,2} [T Lindström](#),¹ [F H Nystrom](#),^{1,3} and for the Fast Food Study Group

- 2 fast food meals / Tag für 4 Wochen
- Gewicht: 67.6 (SD 9.1) kg -> 74.0 (SD 11) kg ($p < 0.001$)
- ALT 22.1 (SD 11.4) U/l -> 97 (SD 103) U/l (range 19.4–447 U/l)
- Mono-/Dissaccharide korrelierten ($r = 0.62$, $p = 0.006$) mit ALT/baseline ALT ratio

Zusammenfassung

Saccharose, Fruktose im Visier

Christian Kienbacher, Michael Trauner

- **Fruktose sollte jedenfalls im „Visier“ bleiben**
 - dosisabhängige Studien benötigt
 - weitere humane Studien zur definitiven Klärung benötigt

Diskussion und Übersicht: Kienbacher C, Trauner M (2012). Die "Soft-Drink Epidemie", metabolisches Syndrom und nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD): „Who is the bad guy“? Nutrition-News (1):1-5.

<http://www.medicom.cc/medicom-at/inhalte/nutrition-news/entries/NuNe112/Die-Soft-Drink-Epidemie.php>

Fruktose

Macht die Dosis das Gift?

Christian Kienbacher, Michael Trauner

Fruktose aktuell bis < 50g/d „sicher“?

Konservativ: 25-40g/d
- Fettleibigkeit- und Diabetes Raten
niedrig

Editorial

See corresponding article on page 1419.

How safe is fructose for persons with or without diabetes?¹⁻³

Laura Gabriela Sánchez-Lozada, MyPhuong Le, Mark Segal, and Richard J Johnson

Regulation

aber wie?

Christian Kienbacher, Michael Trauner

- politische Ebene -> Systeme, Umfeld (Gesetzgebung,...)
- öko/sozial (zB gesundheitsfördernde Programme) -> Gruppen und individuelle Verhaltensweisen
- individuelle Ebene -> individuelles Gesundheits/Krankheitsmanagement (Diätintervention, Lifestyleintervention, Medikation, Chirurgie)

Diskussion:

Swinburn BA, Lancet. 2011; 378:804

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3417037/pdf/nihms321570.pdf>

Wang YC, Lancet 2011; 378:815

Hall, KD, Lancet 2011; 378:826

Gortmarker SL, Lancet 2011; 378:838

Regulation aber wie?

Christian Kienbacher, Michael Trauner

Headline: „New York  verbietet XXL Softdrinks

<http://derstandard.at/1347492509164/XXL-Softdrink-Verbot-in-New-York>

Ing. Mag. rer. nat. Dr. med. univ. Christian Kienbacher
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
christian.a.kienbacher@meduniwien.ac.at