

Dr. Michael Steuerwald

—

Gastroenterologie

Hepatologie

Abklärung erhöhter Leberwerte

Fructose-Malabsorption und
Diätkrankheiten

Normal Aminotransferase Levels and Risk of Mortality from Liver Diseases


	ALT (IU/L)	No (men)	RR (95% CI)
"Normal"	< 20	37425	1.0 (0.7-1.4)
	20-29	36589	2.9 (2.4-3.5)
	30-39	11975	9.5 (7.9-11.5)
"Elevated"	40-49	4068	19.2 (15.3-24.2)
	50-99	3887	30.0 (25.0-36.1)
	≥ 100	589	59.0 (43.4-80.1)

Kim HC, et al. *BMJ* 2004;328:983.

US-Bevölkerung 1999-2002: erhöhte ALAT bei 8.9%

Leberwerte

- **ALAT/ASAT:** hepatozellulärer Schaden
 - **Direktes Bilirubin:** Obstruktion oder Exkretion↓
 - **Spontanquick:** Synthesedefekt (HWZ Tage)
 - **Albumin:** Synthesedefekt (HWZ 28 Tage)

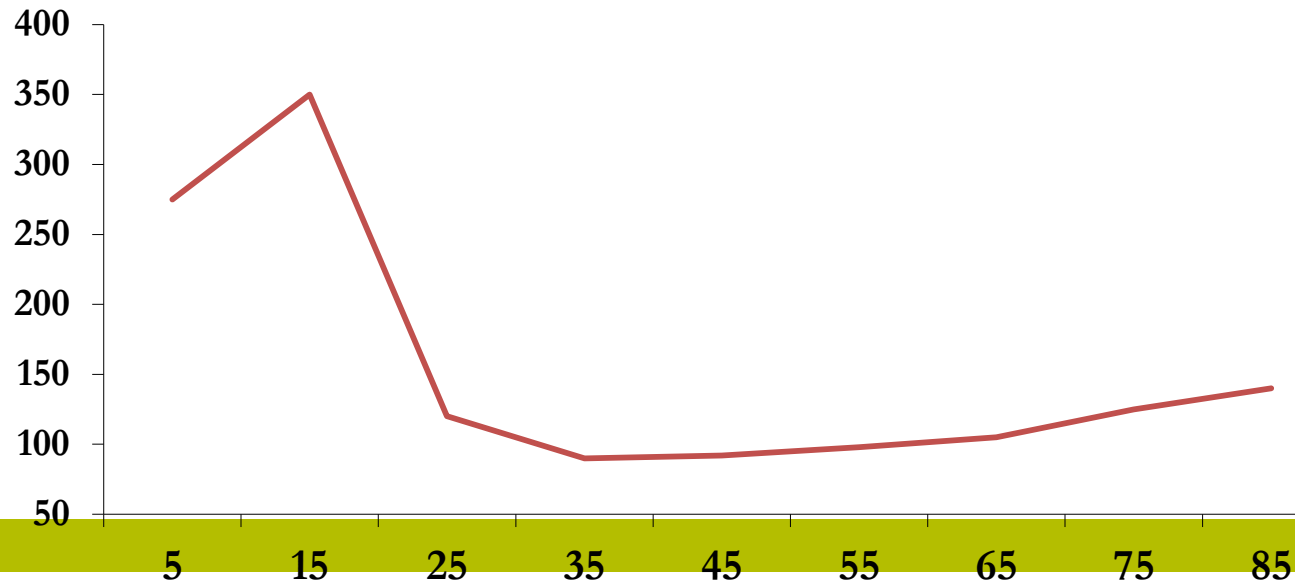
 - **Alk. Phosphatase:** duktilärer Schaden(Granulome, Obstruktion, PBZ, Tumoren, Abstossung)
 - **γ-GT (mikrosomales Enzym):** meist parallel zu aP, induziert durch Alkohol, Barbiturate, Phenytoin
- 

Transaminasen AST, ALT

- Lokalisiert in den Hepatozyten, Enzyme der Glukoneogenese
- Bei Leberzellschaden: Leck ins Serum, gemessen wird die Aktivität. Cave: Falsch tiefe Werte bei tiefen Coenzymen wie Pyridoxin: “Anstieg” nach Substitution mit Vitamin B₆
- ALT: Zytosol, spezifisch für Leberzellschaden
- AST: weniger spezifisch (Myokardinfarkt, Krafttraining), steigt schneller an als ALT

Alkalische Phosphatase

- Vorkommen in der Leber: Hepatozytenmembran am Galle-canalculus
- Vorkommen: Leber > Knochen > Darm
- Plazenta
- Variabilität nach Alter



Bilirubin

- Abbauprodukt von Häm (70-80% aus Abbau alternder EC's)
- Konjugation im Hepatozyt, konjugiertes "direktes" Bilirubin wird in die Galle "gepumpt"
- Bilirubin bei Gesunden: 90% ist indirekt
- Bilirubin erhöht bei:
 - Hämolyse (selten über 80 $\mu\text{mol/L}$)
 - Verminderte Glucuronidierung (z.B. Gilbert-Meulengracht)
 - Galleabflusstörung
 - Hepatozellulärem Schaden
- Bilirubin im Urin: immer direkt


Nach dem Test ist vor dem Test

Erkrankung	Geschätzte Prävalenz
NASH	10-20 %
ASH	5-10%
Hep. C	1 %
Hep. B	1 %
Med.-tox. Hepatopathie	2.5/100'000 Patientenjahre
Autoimmun- Erkrankungen	1:2000
Andere	< 1: 10'000


Abklärungen sollten nach Vortestwahrscheinlichkeit erfolgen



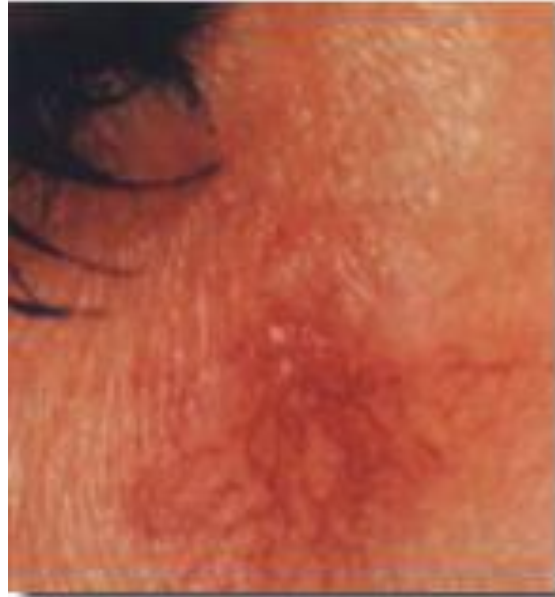
Anamnese: Ursache?

- Alkohol: Menge in g angeben. 1 Glas Wein = 2.5 dl Bier = 7 cl Aperitif = 3 cl Schnaps
 - Kein „Schwellenwert“ für Zirrhose, „heavy consumption“ > 40 g (w)/ 60 g(m) Alkohol/Tag
 - Diabetes, metabolisches Syndrom, Adipositas
 - Medikamente (neu? Generikum? OTC? Andere Ärzte?)
 - Heredität
 - Parenterale Exposition, unsafe sex, Kokain, Reisen
 - St.n. hepatobiliärer Chirurgie
- 

Status

- BMI, Bauchumfang, Blutdruck
 - Ikterus: Zeitfaktor?, Begleitsymptome ?
 - Lebergrösse, -konsistenz, Druckdolenz
 - Integument: spider naevi, Palmarerythem, Weissnägel, Dupuytren, Pigmentierung, Raynaud, Xanthelasmen
 - Neurologie: HE? Polyneuropathie?
 - Gelenke: MPG 2+3 bei Hämochromatose, Arthritiden bei PBZ
 - Augen: Kayser-Fleischer Ring
- 

Klinische Zeichen




Konkretes Vorgehen (I)

- ASAT/ALAT/ γ GT > 1.5 x ULN (2 x gemessen)
 - Ultraschall
 - Alkoholstop und/oder Abnehmen (3-5% des KG)
 - Serologie für chronische virale Hepatitis
 - Beobachten während 6 Monaten

- Falls immer noch erhöht:
 - Abklärung des metabolischen Syndroms
 - Serologien

Konkretes Vorgehen (II)

Werte > 3x ULN

- Chemogramm, Blutbild, Akutphasenreaktion, Malnutrition
 - Serologie für akute virale Hepatitis bei entsprechender Anamnese: HAV (IgM), HBV (HBs Ag, HBc IgM), HCV (HCV-AK, HCV-RNA), HEV (IgM)
 - Marker für AIH (ANA, Anti-SMA, Aktin)
 - Marker für PBZ bei cholestatischem Bild
 - Marker für Zöliakie
 - Coeruloplasmin bei Alter < 40
 - EW-Elektrophorese
- 

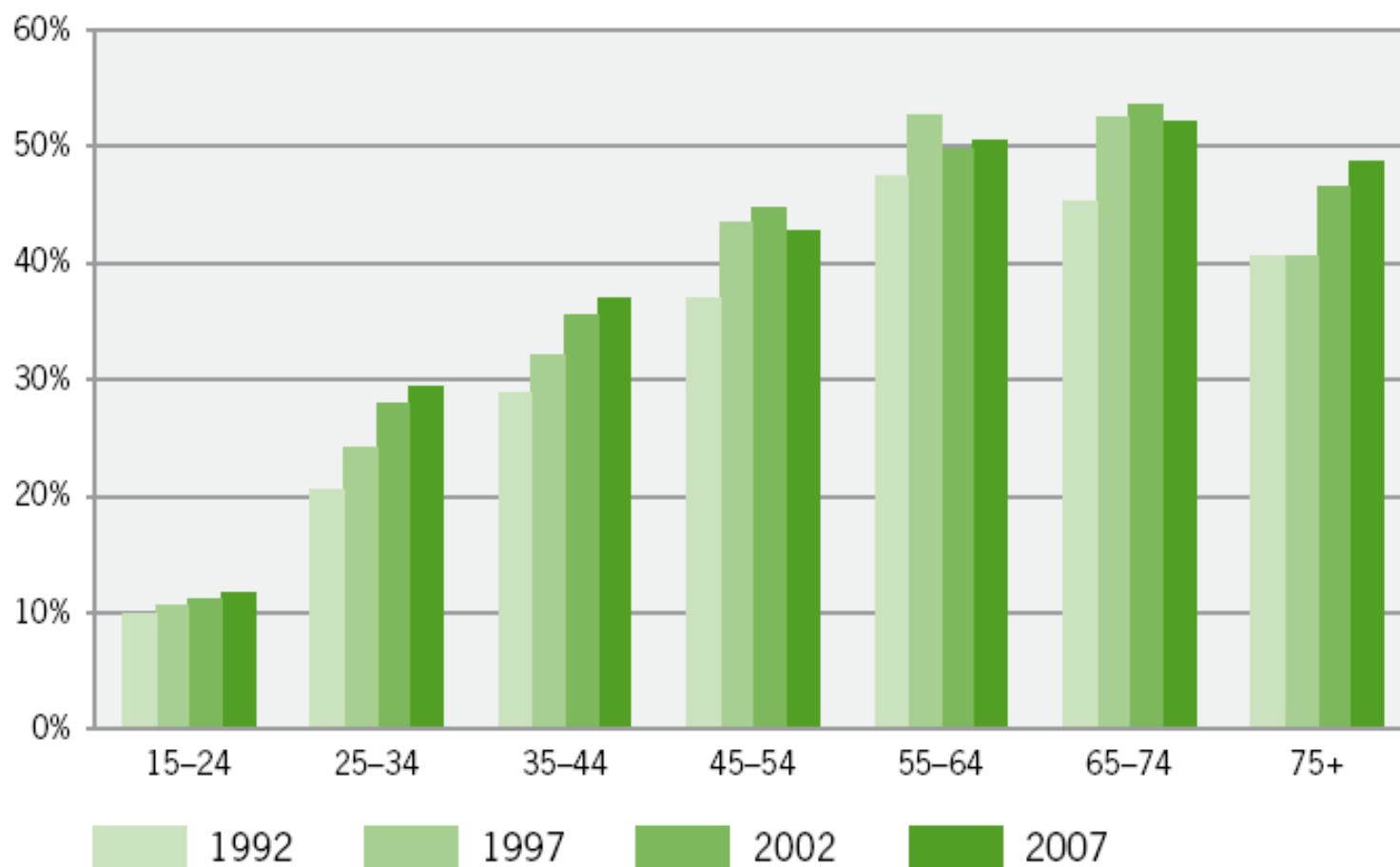
Diagnostik NASH

- Asymptomatische Krankheit
- Ultraschall und Steatose: Sensitivität 64%, Spezifität 97% (bei schlanken Individuen).
- Bildgebung: Unterscheidung zwischen Steatose und NASH nicht möglich
- Labor: ALAT 1.5-3 x ULN > ASAT
- Biopsie: Goldstandard, Unters.-Variabilität, Trefferfehler, Merkmale verschwinden bei Zirrhose: Entzündung, Fett, Mallorykörper

NASH: Epidemiologie

- Metabolisches Syndrom (MetS): NASH in 47-71%, oft mit höhergradiger Fibrose
- Metabolisches Syndrom: assoziiert mit erhöhter ALAT (> 40 IU/l)
- Metabolisches Syndrom und NAFLD: häufig assoziiert mit kardiovaskulären Erkrankungen (CVD)
- Frage: ALAT = NASH = MetS = CVD ?

Anteil der Übergewichtigen, nach Altersgruppen, 1992, 1997, 2002 und 2007



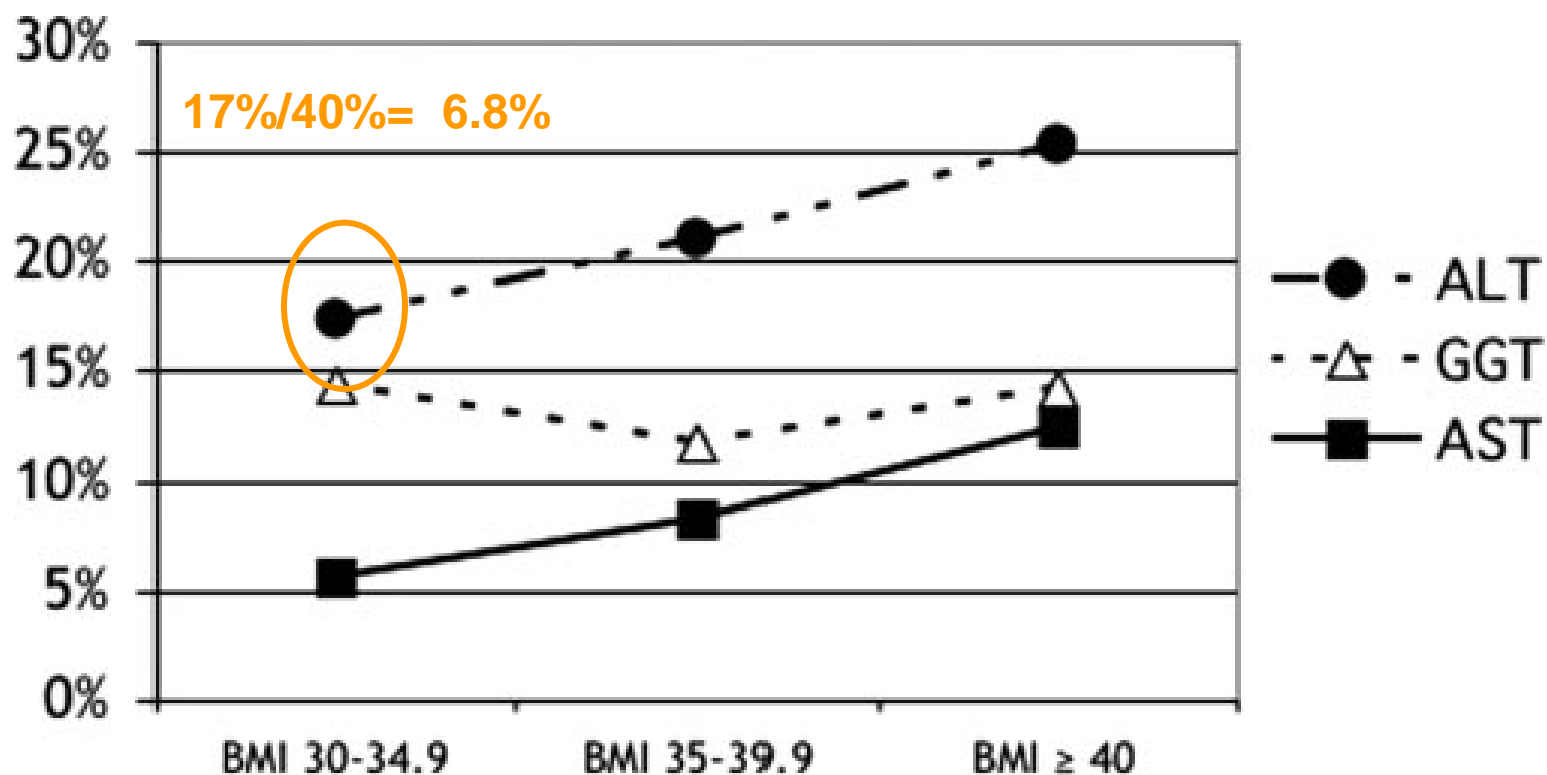



FIG. 2. Prevalance of AST, ALT, and GGT at various BMI levels. Median AST and ALT increased with increasing obesity class and on average exceeded normal limits in 21% and 10% cases respectively, but the higher the BMI, the higher the prevalence of elevated liver enzymes.

Aminotransferase Levels and 20-Year Risk of Metabolic Syndrome, Diabetes, and Cardiovascular Disease

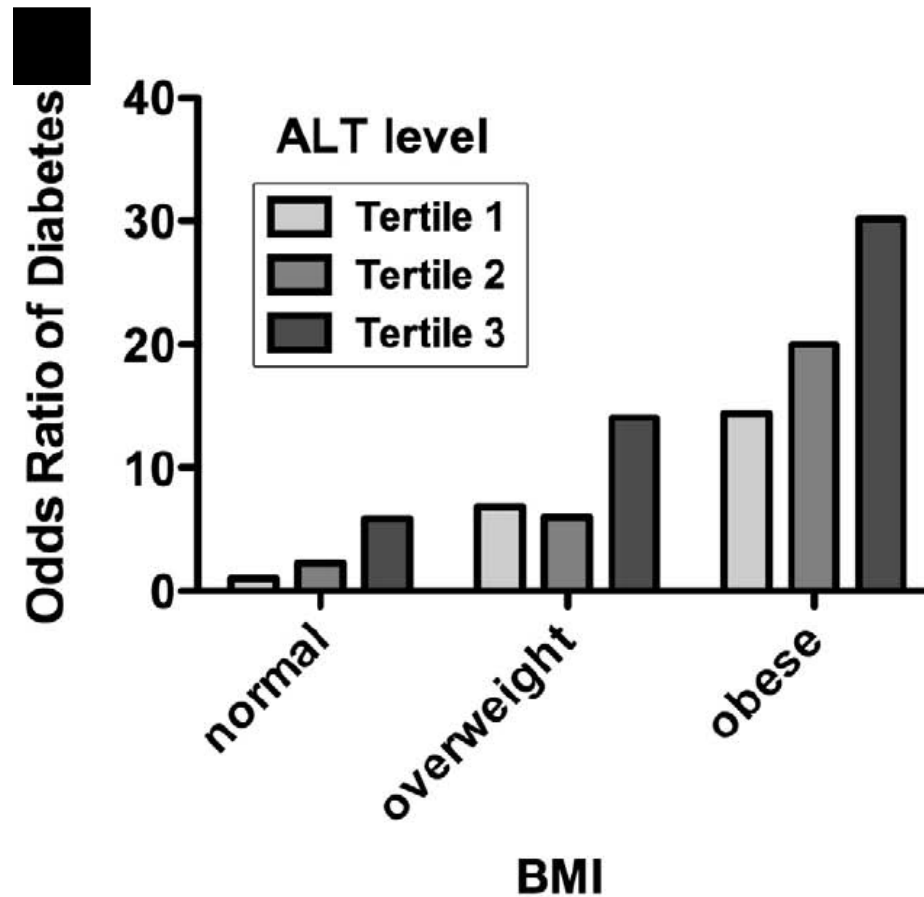
WOLFRAM GOESSLING,^{*,§,||} JOSEPH M. MASSARO,[#] RAMACHANDRAN S. VASAN,^{||,††,§§} RALPH B. D'AGOSTINO Sr,^{**}
R. CURTIS ELLISON,^{††} and CAROLINE S. FOX^{†,§,¶}

- Framingham offspring study (1971), prospektive Kohortenstudie (Boston, MA), 2800 Teilnehmer, 20 Jahre F/U
- Fragestellung: Korrelation Transaminasen mit DM, MetS, CVD (KHK, Herzinfarkt, Stroke, Herzinsuffizienz)
- OR (a/b / c/d) pro SD Erhöhung log (ALAT)

Resultate

- ALAT und Inzidenz MetS: OR 1.22, unabhängig von Alter, Geschlecht, Rauchen, Menopause, Alkohol in g/d
 - ALAT und Inzidenz DM: OR 1.72, unabhängig von Alter, Geschlecht, Rauchen, Menopause, Alkohol (g/d)
 - ALAT und CVD: OR 1.23, unabhängig von Alter und Geschlecht
- 

Effekt von Gewicht und ALAT



Interpretation

- ALAT ist ein Prädiktor von MetS, DM und CVD.
Erhöhte ALAT = doppeltes Risiko
- ALAT ist ein Prädiktor von DM und CVD nach Korrektur durch BMI und Gewichtszunahme bei Auftreten d. Endpunkts
- ALAT ist nicht nur ein Marker der Adipositas, sondern ein Biomarker von ektopem Fett und damit des Risikos von DM und CVD
- Risiko erhöht ab ALAT > 20-30 U/l

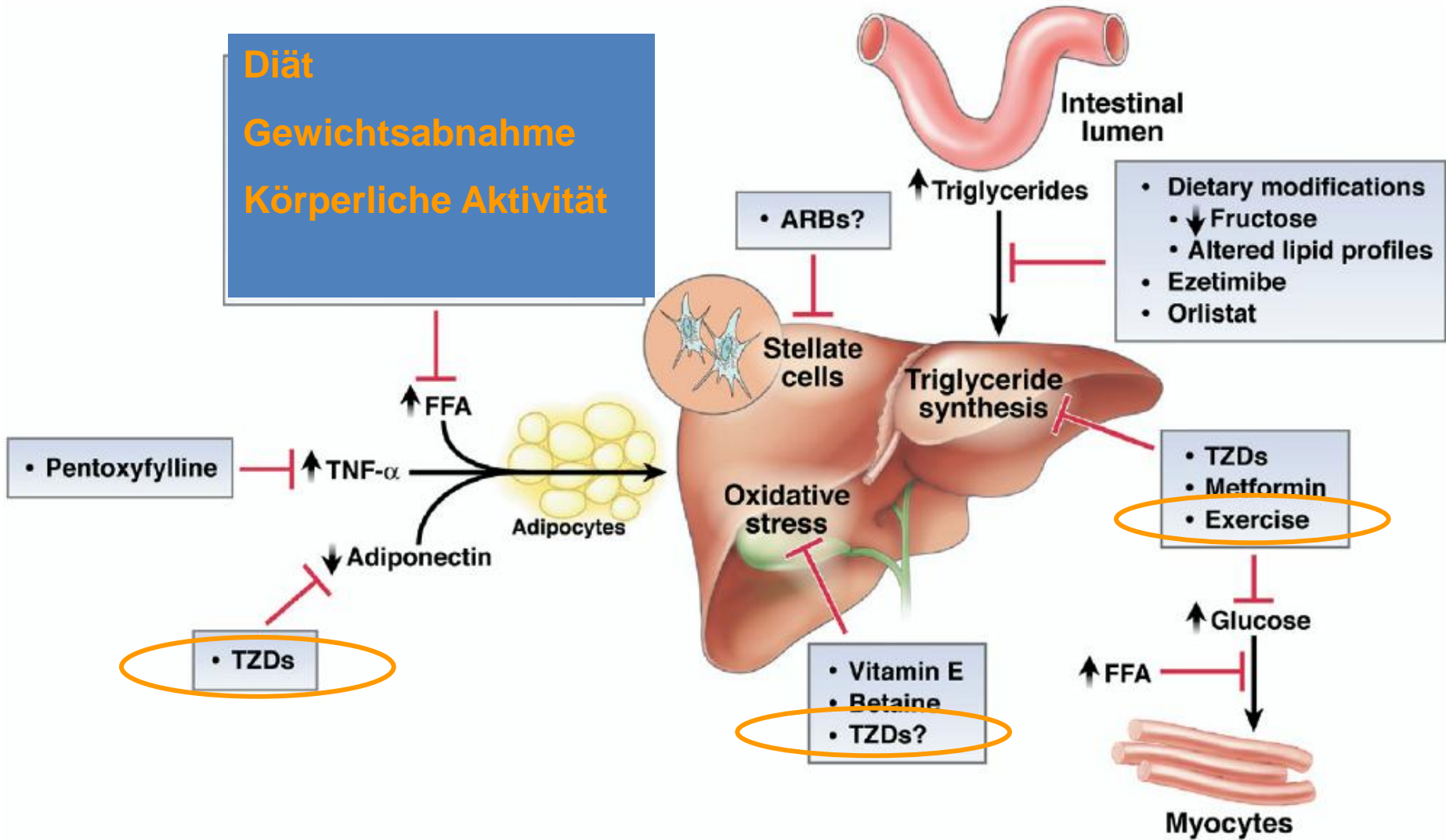
NASH Pathophysiologie (1)

- Exzessive Energiezufuhr → TG-Speicherung → Insulinresistenz des Fettgewebes → Freisetzung von freien Fettsäuren (FFA) und Zytokinen → Entzündung
- Ansammlung von FFA in Organen, die zur Lipidspeicherung nicht ausgelegt sind
- Folge in Leber: Insulinresistenz, β -Oxidation ↓, de novo Lipogenese ↑ → Steatose

NASH Pathogenese: Lipotoxizität

- Fett alleine führt nicht zu Entzündung
- Fructose, gesättigte Fettsäuren und Zytokine aus insulinresistentem Fettgewebe → Entzündung
- Mitochondriale Adaption dekompenziert → „freie Radikale“ (ROS) → Stimulation Kupfferzellen → Zytokine → Entzündung
- NASH → Fibrose (4. Schritt?)

Diät
Gewichtsabnahme
Körperliche Aktivität



NASH: Lifestyle Modification

- Energieverbrauch < 40% als vor 50 J.
- Nahrungsüberangebot, Energiegehalt↑
- genetische Prädisposition
- Diät-Verhalten von Patienten mit NASH: mehr gesättigte FS und Cholesterin, weniger Antioxidantien
- Gewichtsverlust: FFA-Zufuhr↓, Reduktion der Fettgewebs-Entzündung

	Intervention	Gewichts- reduktion	Outcome
1970 Drenick	0-500 kcal/d JI-Bypass	40-60 kg	Steatose rückläufig
Palmer 1990	600-800 kcal/d	43% Pat. >10 % KG	ALAT↓ Hepatomegalie ↓
Peterson 2005	Fettred. Diät	8%	Steatose ↓
Tendler 2007	KH-red. Diät	12.8 kg	Steatose und Entzündung ↓
Huang 2005	40/40/20% KH/Fett/Prot.	7%	NASH score und Steatose ↓

Effekt von Sport

- 60% VO_{2max} 400 kcal 3x/Wo verbessert Insulinsensitivität
- 70% VO_{2max} 700 kcal/d/12 Wo.: 8% KG↓ Insulinresistenz ↓, abd. Fett ↓, Hüftumfang ↓
- tägliches aerobes Training (70% VO_{2max}) über 4 Wo.: Insulinresistenz↓, viszerales Fett↓ bei nur 3% Gewichtsabnahme

Effekt von Sport und Diät auf NASH

	Sport	Diät	Outcome
Ueno 1997	Walking + Jogging	25 kcal/kg IBW	Steatose rückläufig
Hickman 2004	Walking	0.5 kg ↓ pro Woche (DB)	Steatose und Fibrose ↓
Baba 2005	Walking, Jogging	25 kcal/kg IBW	BMI, Hüftumfang, 5% KG ↓ = ALAT 50% ↓



„Glitazone“ und NASH

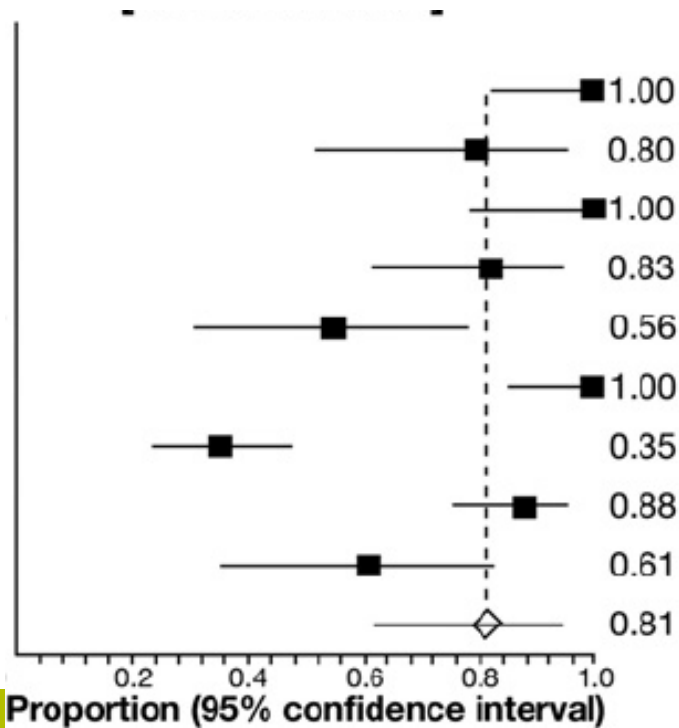
- Prinzip: Insulinsensitizer (PPAR γ -Agonist) Verbesserung der Insulinresistenz
- FFA-Zufuhr zur Leber vermindert
- Reduktion inflammatorischer Zytokine
- Erhöhung des Fettabbaus in der Leber
- Dadurch Reduktion von Steatose und –Entzündung in der Leber
- Wirkung bei Nichtdiabetikern?

Schlussfolgerung

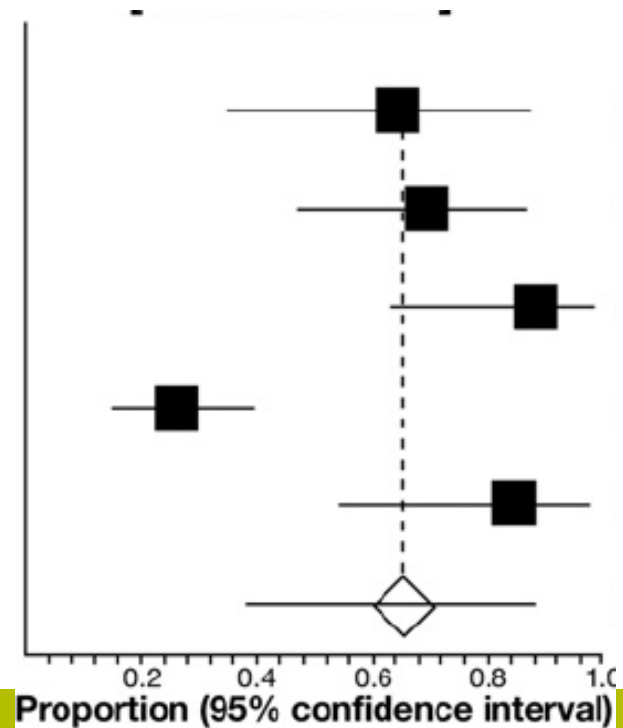
- „Glitazone“ (Thiazolidinedione): Positiver Effekt auf NASH
- Gewicht (TBF) , Oedeme, Müdigkeit
- Keine Langzeitstudien
- Sicher nur nach Ausschöpfen einer Lebensstiländerung (Kalorienreduktion und Steigerung der körperlichen Aktivität)

Bariatrische Chirurgie

Besserung oder Verschwinden von Steatohepatitis



Besserung oder Verschwinden von Fibrose



Zusammenfassung (I)

- Neue Krankheit (1980), bedingt durch Adipositas-Epidemie (Verminderung des Kalorienverbrauch und Steigerung des Kalorienkonsums)
- potentiell reversibel
- Diagnostik: ALAT \uparrow , „helle Leber“ im Ultra-schall, Ausschluss anderer Hepatopathien
- Diagnose: prinzipiell Biopsie, aber nicht immer praktikabel

Zusammenfassung (II)


- Pathophysiologie: Insulinresistenz
- Wahrscheinlich „frühes“ Phänomen im Kontinuum Adipositas-metabolisches Syndrom- Diabetes mellitus Typ 2
- Erhöhte ALAT: unabhängiger Prädiktor von MetS, Diabetes mellitus Typ 2, CVD
- Leber (ALAT): „metabolischer Sensor“ systemischer Lipotoxizität

Zusammenfassung (III)

- Billige und nebenwirkungsfreie Therapie verfügbar (Sport und Kalorienverzicht)
- Glitazone sind wirksam. Langzeitwirkung?
- Bariatrische Chirurgie: Heilung möglich

- Risikofaktoren für höhergradige Fibrose?
- Wirksamkeit sozietales Massnahmen?

72- jg. F., Schmerzloser Ikterus, AZ vermindert

- Anamnese: Seit 2 Wo. allg. Krankheitsgefühl, seit 4 Tagen dunkler Urin, Sklerenikterus beobachtet, leichter Druck im rechter Oberbauch
 - AST 800 U/l, ALT 1200 U/l, aP 200 U/l, γ GT 378 U/l, Bilirubin total 94 μ mol/l
 - Ultraschall: Leber normal, Gallewege intrahepatisch nicht erweitert, Gallenblase normal, Choledochus nicht einsehbar
 - MRCP: keine Erweiterung der extrahepatischen Gallewege
- 

72- jg. F., Schmerzloser Ikterus, AZ vermindert

- Differentialdiagnose?
 1. Akute virale Hepatitis
 2. Med.- toxische Hepatopathie
 3. Budd-Chiari?
 4. PBZ?
 5. AIH?
- Weiterabklärung?
- Stationär oder ambulant?

72- jg. F., Schmerzloser Ikterus, AZ vermindert

- ANA 1:1280, SMA 1: 640, γ -Globuline 2 x ULN
- Histologie: 17837. Nadelbiopsie Leber: Chronische Hepatitis schwerer Aktivität mit perizentral akzentuierten, konfluierenden Nekrosen, zusammen mit den Serumwerten vereinbar mit einer Autoimmun-Hepatitis. Portalfeldfibrose. Kollapsfibrose perizentral.
- Therapie?
 - Prednison/Azathioprin
 - Prednison/MMF (CellCept)
 - Prednison
- Abklärung vor Azathioprin: TMPT? Prävalenz niedriger/fehlender Aktivität?

Teil II: Diätkrankheitsbilder

- Fructose-Intoleranz
- Gluten-Sensitivität
- FODMAP-“Konzept“

Fructose-Intoleranz

Fructose-Intoleranz

 Vorlesen

Inhaltsverzeichnis [[Verbergen](#)]

1 Erklärung Fructose-Intoleranz (FI)

1.1 Fructoseintoleranz - Was ist das?

1.2 Häufige Symptome

1.3 Ist eine Fructose-Intoleranz erblich oder erworben?

1.4 Häufigkeit

1.5 Verbindung zwischen Fructose-Intoleranz und Kryptopyrrolurie

1.6 Zusammenhang zwischen Candida und Fructose-Intoleranz

2 Diagnose

2.1 Wie erfolgt die Fructose-Intoleranz-Diagnose?

3 Behandlung

3.1 Wie erfolgt die Behandlung

3.2 Was kann ich in der Diätphase noch essen?

3.3 Was sollte ich in der Diätphase unbedingt meiden?

3.4 Wieviel Fructose kann ich in der Diätphase zu mir nehmen?

3.5 Werden die Symptome bei jedem FI-Betroffenen besser?

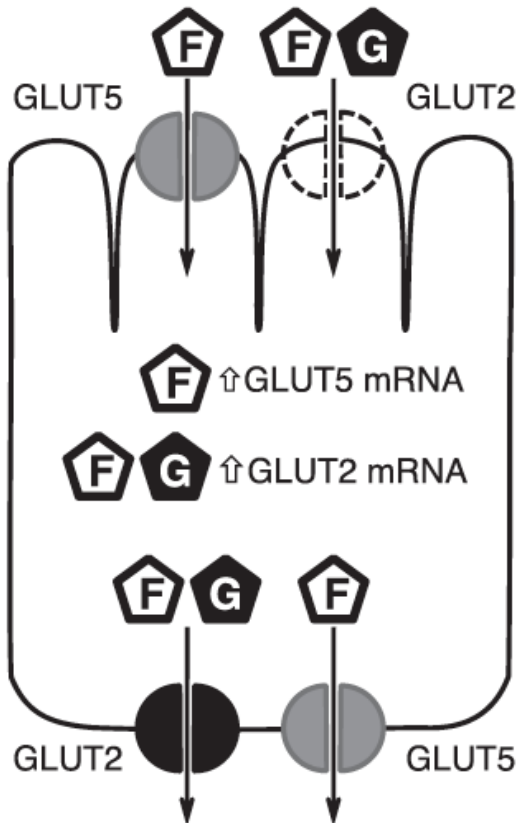
4 Weitere Informationen

4.1 Bücher

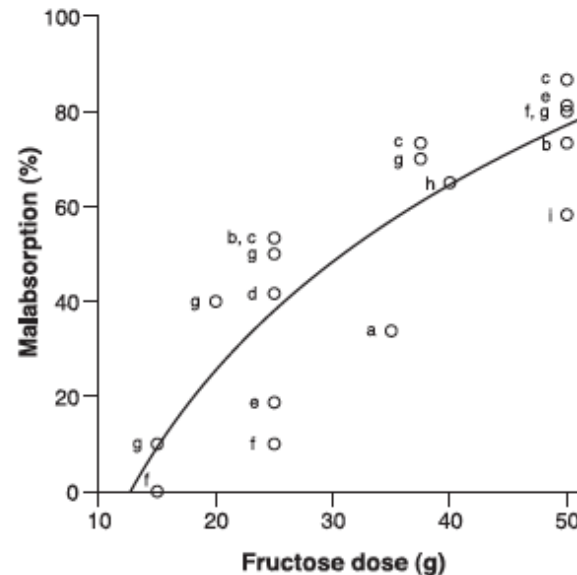
4.2 Web-Links

1,
bei
den!
spezifische

Pathophysiologie



- Fructose: Hexose, Monosaccharid
- Resorption: enzymatisch erleichterter Transport
- GLUT5-knockout Mäuse: Malabsorption und Blähungen im proximalen Colon
- Indirekter Test: H₂-Atemtest



	g Fructose/100 g
Apfel:	6 g
Orangen:	4 g
Trauben:	8 g
Dörräpfel:	30 g

Gas = Symptome ?

Comparison of the prevalence of fructose and lactose malabsorption across chronic intestinal disorders

J. S. BARRETT, P. M. IRVING, S. J. SHEPHERD, J. G. MUIR & P. R. GIBSON

Table 1. Comparison of demographics across the subject groups

Characteristic	Healthy controls	Functional gastrointestinal disorders	Crohn's disease	Ulcerative colitis	Treated coeliac disease	Untreated coeliac disease
<i>n</i>	83	221	100	66	58	85
Male (% total)	23 (28%)	41 (19%)	44 (44%)*	22 (34%)†	12 (21%)	18 (21%)
Age, median (IQR) y	34 (29–46)	41 (29–55)	40 (31–50)	40 (30–52)	41 (33–48)	39 (31–47)
Non-H ₂ producers	5	17	9	10	1	6
Chinese/South-East Asian descent	7	3	0	0	0	0
<i>n</i> (analysis)	71	201	91	56	57	79

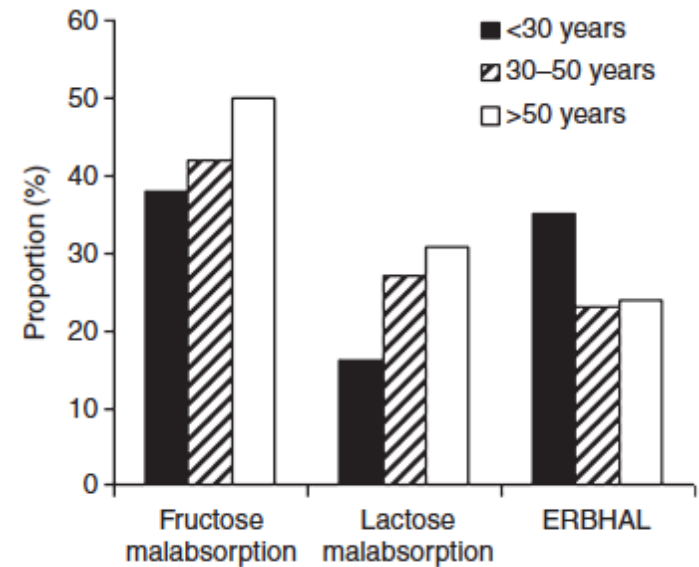
* More male subjects compared with those for functional gastrointestinal disorders, treated and untreated coeliac disease ($P < 0.008$).

† More men than for functional gastrointestinal disorders ($P = 0.01$).

Resultate

Diagnose	n	Fructose Malabsorption (%)
Gesunde	71	34
M. Crohn	92	61
Zöliakie	79	34
Funktionell	201	45

M. Crohn: signifikant häufiger „Malabsorption“



Schlussfolgerungen

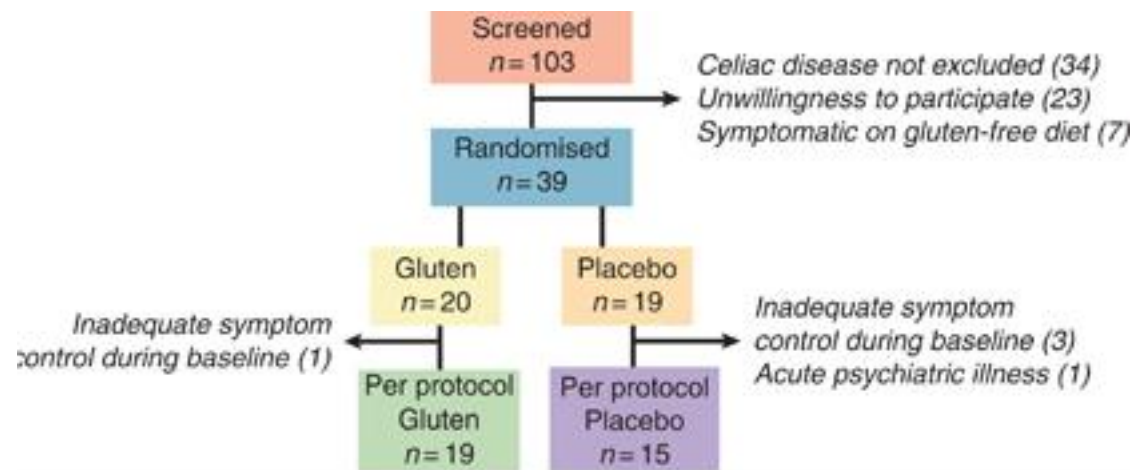
- Carbohydrate malabsorption and ERBHAL are normal physiological phenomena. The abnormal patterns observed in Crohn's disease may have pathogenic importance
- 50% aller Patienten haben einen positiven Atemtest
- Keine Angaben darüber, ob der Test Symptome verstärkt oder ausgelöst hat
- Wenn der overlap zwischen Gesunden und Patienten mit organischen und funktionellen Erkrankungen so gross ist, dann ist dieser Test wertlos

Gluten-Sensitivität

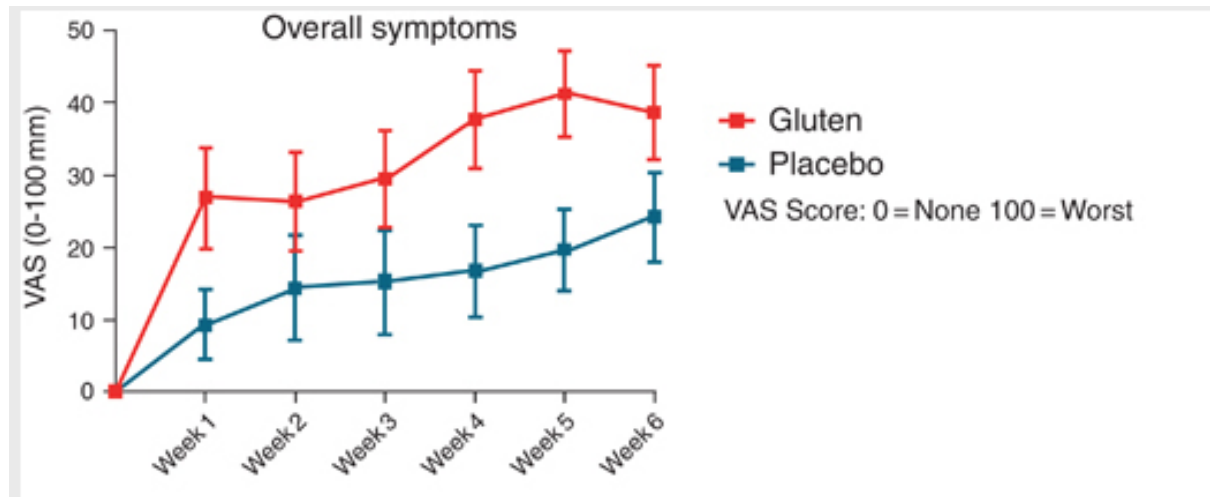
- Gluten-Exklusion wird bei schlecht definierten abdominalen Symptomen empfohlen: Besserung bei Befolgung dieser Diät

Am J Gastroenterol advance online publication 11 January 2011; doi: 10.1038/ajg.2010.487

Gluten Causes Gastrointestinal Symptoms in Subjects Without Celiac Disease: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial



Resultat



On a visual analog scale, patients were significantly worse with gluten within 1 week for overall symptoms ($P=0.047$), pain ($P=0.016$), bloating ($P=0.031$), satisfaction with stool consistency ($P=0.024$), and tiredness ($P=0.001$).


Interpretation

- Glutenfreies Brot und Studien-Muffin = Placebo?
- Risiko eines Nocebo-effektes, d.h. Patienten welche das Gluten „rochen“, wurden symptomatisch
- Mechanismus unklar

- Diättempfehlung gerechtfertigt?

- Conversion towards the mean gegen Ende der Studie?

FODMAP- Alles wird gut

- FODMAP= *Fermentable Oligo-, Di- and Monosaccharides And Polyols*
 - Autoren: Peter Gibson et al., Australien
 - Diät = Kur, bevor Evidenz der Wirksamkeit für functional bloating und irritable bowel syndrome
 - Gemeinsame Eigenschaften: Schlecht resorbiert im Dünndarm, klein und deshalb osmotisch aktiv (sic!), rasch durch Bakterien fermentiert
 - Behauptung: FODMAP verursachen die Krankheiten nicht, lindern aber die Symptome
- 

Vorgeschlagener Algorithmus

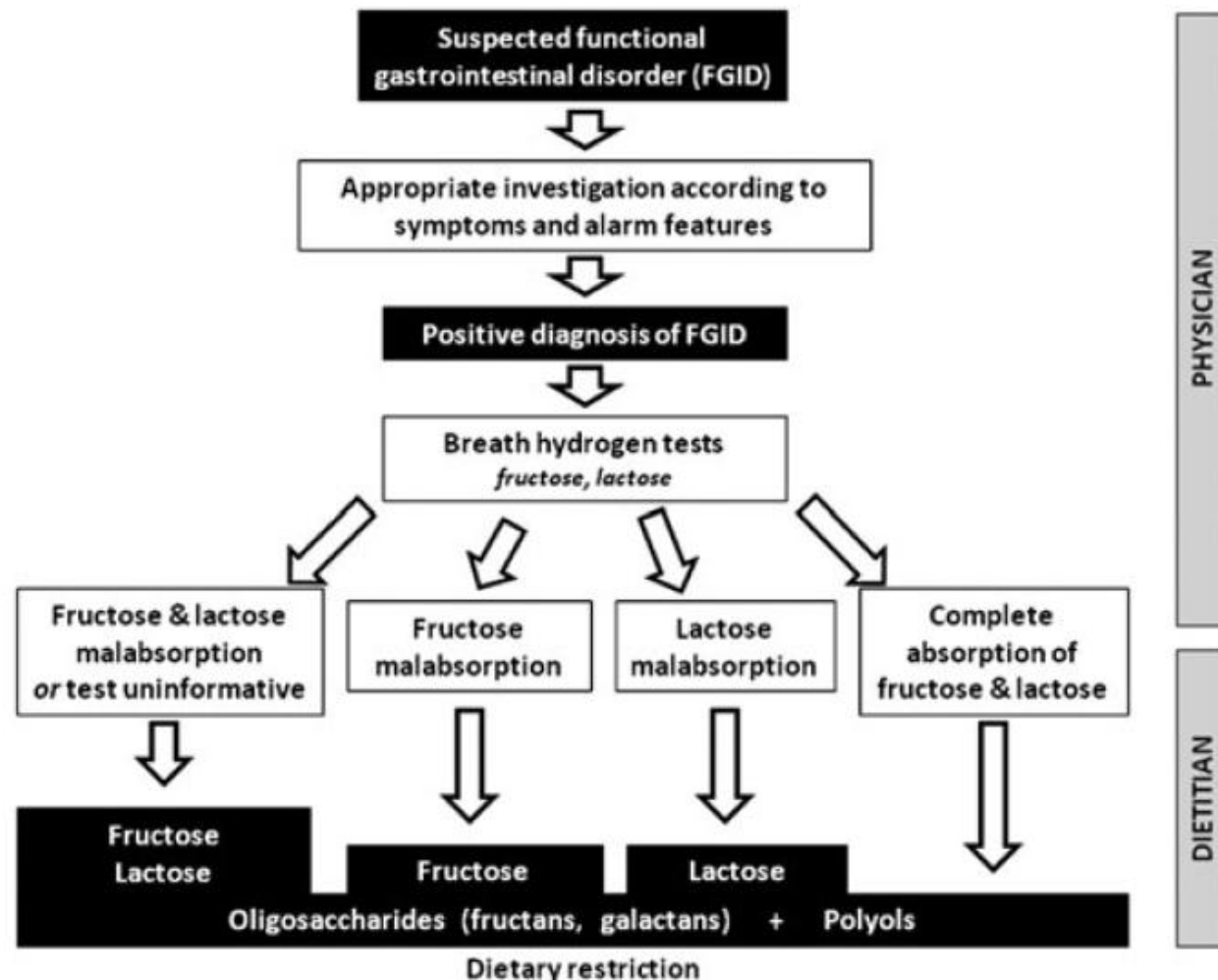


Table 1 Food sources of FODMAPs (where FODMAPs are problematic based on standard serving size) and suitable alternatives

FODMAP	Excess fructose	Lactose	Oligosaccharides (fructans and/or galactans)	Polyols
Problem high FODMAP food source	<p><i>Fruits:</i> apples, pears, nashi pears, clingstone peaches, mango, sugar snap peas, watermelon, tinned fruit in natural juice</p> <p><i>Honey</i></p> <p><i>Sweeteners:</i> fructose, high fructose corn syrup</p> <p><i>Large total fructose dose:</i> concentrated fruit sources; large serves of fruit, dried fruit, fruit juice</p>	<p><i>Milk:</i> cow, goat and sheep (regular & low-fat), Ice cream</p> <p><i>Yoghurt</i> (regular & low-fat)</p> <p><i>Cheeses:</i> soft & fresh (e.g. ricotta, cottage)</p>	<p><i>Vegetables:</i> artichokes, asparagus, beetroot, Brussels sprout, broccoli, cabbage, fennel, garlic, leeks, okra, onions, peas, shallots.</p> <p><i>Cereals:</i> wheat & rye when eaten in large amounts (e.g. bread, pasta, couscous, crackers, biscuits)</p> <p><i>Legumes:</i> chickpeas, lentils, red kidney beans, baked beans</p> <p><i>Fruits:</i> watermelon, custard apple, white peaches, rambutan, persimmon</p>	<p><i>Fruits:</i> apples, apricots, cherries, longon, lychee, nashi pears, nectarine, pears, peaches, plums, prunes, watermelon</p> <p><i>Vegetables:</i> avocado, cauliflower, mushrooms, snow peas</p> <p><i>Sweeteners:</i> sorbitol(420), mannitol(421), xylitol(967), maltitol (965), isomalt (953) & others ending in '-ol'</p>
Suitable alternative low-FODMAP food source	<p><i>Fruit:</i> banana, blueberry, carambola, durian, grapefruit, grape, honeydew melon, kiwifruit, lemon, lime, mandarin, orange, passionfruit, paw paw, raspberry, rockmelon, strawberry, tangelo.</p> <p><i>Honey substitutes:</i> maple syrup, golden syrup</p> <p><i>Sweeteners:</i> any except polyols</p>	<p><i>Milk:</i> lactose-free, rice milk</p> <p><i>Cheese:</i> 'hard' cheeses including brie, camembert</p> <p><i>Yoghurt:</i> lactose-free</p> <p><i>Ice cream substitutes:</i> gelati, sorbet</p> <p><i>Butter</i></p>	<p><i>Vegetables:</i> bamboo shoots, bok choy, carrot, celery, capsicum, choko, choy sum, corn, eggplant, green beans, lettuce, chives, parsnip, pumpkin, silverbeet, spring onion (green only), tomato</p> <p><i>Onion/garlic substitutes:</i> garlic-infused oil</p> <p><i>Cereals:</i> gluten-free & spelt bread/cereal products</p>	<p><i>Fruits:</i> banana, blueberry, carambola, durian, grapefruit, grape, honeydew melon, kiwifruit, lemon, lime, mandarin, orange, passionfruit, paw paw, raspberry, rockmelon</p> <p><i>Sweeteners:</i> sugar (sucrose), glucose, other artificial sweeteners not ending in 'ol'</p>

Kommentar

1. Funktionelle Krankheiten sind häufig. Die Pathogenese ist nur partiell verstanden. Es ist „kompliziert“. Deshalb ist eine Diäthypothese genauso irreführend wie andere „Mono-Erklärungsmodelle“.
2. Diagnostische Tests, welche in der Normalbevölkerung in 40% positiv ausfallen, sind wertlos
3. Komplexe Diäten sind nicht praktikabel (s. Diabetes)