

Fructosezufuhr fördert hepatische Insulinresistenz – auch bei Nicht-Diabetikern

Eine aktuelle Metaanalyse zeigt: Auch bei Nicht-Diabetikern fördert der kurzfristige Verzehr von Fructose die Entwicklung der hepatischen Insulinresistenz. Die Insulinsensitivität in Peripherie und Muskulatur wird jedoch nicht beeinträchtigt.

Das Hormon Insulin ist für die Regulation des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels lebensnotwendig. Die Bedeutung von Insulin wird besonders dann deutlich, wenn der funktionierende Stoffwechselprozess gestört ist und eine Insulinresistenz oder bereits ein Diabetes mellitus Typ 2 vorliegt.

Bei Personen mit Insulinresistenz und vermehrter Glucose- und Triglyceridproduktion in der Leber tragen sowohl die erhöhte Freisetzung von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe als auch eine beeinträchtigte Glucosebereitstellung in peripheren Geweben zur Pathogenese der Hyperglykämie und Dyslipidämie bei. Eine Insulinresistenz spielt daher eine zentrale Rolle für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 und letztendlich auch für kardiometabolische Komplikationen. Strategien zur Prävention und Therapie einer Insulinresistenz haben daher eine große Bedeutung für Public Health-Maßnahmen. Obwohl bisher einige Mechanismen in Leber, Fettgewebe und Muskel identifiziert werden

konnten, ist die Ursache für eine Insulinresistenz beim Menschen bisher nicht vollständig aufgeklärt.

Parallel zu den weltweit verstärkt auftretenden Prävalenzen von Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 und Metabolischem Syndrom ist die Zufuhr von Fructose in den letzten Jahrzehnten stark angestiegen. Das zeigen amerikanische Daten der NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey)-Studie: In den USA betrug im Zeitraum 1999 bis 2004 die mittlere Zufuhr von Fructose 49g/Tag, wobei für Kinder und Jugendliche noch höhere Zahlen ermittelt wurden. Diese Zahlen weisen auf die hohe Bedeutung der Fructose als Bestandteil der in Industrienationen weit verbreiteten „Western Diet“ hin.

Aus verschiedenen Tierversuchen ist bekannt, dass Fructose – im Gegensatz zu Glucose – zur Bildung von Insulinresistenz und Merkmalen des metabolischen Syndroms führen kann. Die Studienlage beim Menschen zur Wirkung von Fructose auf die Insulinresistenz ist dagegen nicht eindeutig. Bisher wurden in epidemiologischen Humanstudien starke positive Assoziationen zwischen der Zufuhr von Fructose und Komponenten des metabolischen Syndroms und Insulinresistenz aufgezeigt. Eine Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass eine isokalorische Fructosezufuhr bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 die glykämische Kontrolle verschlechterte. Bisher liegt allerdings keine Metaanalyse zum Einfluss von Fructose auf Glucosehomöostase oder Insulinsensitivität bei Nicht-Diabetikern vor.

Die bisher vorhandene Evidenz ist auch insofern schwierig zu interpretieren, als dass die Zufuhr von Zuckerarten wie Fructose oft mit einer erhöhten Energiezufuhr und Gewichtszunahme assoziiert ist, die sich wiederum unabhängig, als eigenständige Risikofaktoren, auf metabolische Parameter auswirken können. Dazu kommt, dass Fructose meist in Form von Saccharose, zusammen mit Glucose oder als „high-fructose corn syrup“ verzehrt wird, wodurch eine Unterscheidung der Zufuhr einzelner Monosaccharide in den Studien erschwert wird.

Um die Frage zu klären, inwiefern sich bei Personen ohne Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 die Zufuhr von Fructose auf die Insulinsensitivität auswirkt, wurde kürzlich eine Metaanalyse durchgeführt und die Ergebnisse im *Am J Clin Nutr* publiziert (ter Horst et al. 2016).

Fragestellung

Zur Bestimmung des Effekts von Fructose auf die Insulinsensitivität bei Personen ohne Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 führten Wissenschaftler eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse aus kontrollierten Diät-Interventionsstudien durch. In die Analyse wurden sowohl Daten von normalgewichtigen als auch von übergewichtigen und adipösen Erwachsenen miteinbezogen.

Methodik

Für die Identifikation geeigneter Studien zum Zusammenhang zwischen der Fructosezufuhr und Markern der Insulinsensitivität recherchierten zwei Wissenschaftler unabhängig voneinander in den wissenschaftlichen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library. Die Suche umfasste den Zeitraum „von Beginn an“ bis September 2016.

In die Auswertung eingeschlossen wurden kontrollierte klinische Studien, die den Effekt einer Fructosezufuhr auf Marker von Insulinsensitivität sowohl bei normalgewichtigen als auch bei übergewichtigen und adipösen Personen ohne Diabetes mellitus Typ 2 untersucht hatten. Nicht einbezogen wurden Studien, in denen die Kontrolldiät energiereicher war oder einen höheren Kohlenhydratanteil aufwies als die Fructose-supplementierte Diät. Auch unkontrollierte Studien, Studien an Kindern und Jugendlichen, Studien mit parentaler Fructosezufuhr wurden für die Auswertung ausgeschlossen.

Im Zweifelsfall wurde die Meinung eines dritten Wissenschaftlers eingeholt und ein Konsens gebildet. Zu den Auswahlkriterien der Studien zählte eine Studiendauer von mindestens 5 Tagen. Eingeschlossen wurden Studien mit folgenden Ergebnissen:

- Messwerte von Insulinsensitivität aus Nüchtern-Blutproben, z. B. nüchterne Plasma-Insulin-Konzentration und HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance),
- Messwerte der Insulinsensitivität aus Glucose-Toleranz-Tests, z. B. Minimal Model,
- Messungen der Insulinsensitivität aus metabolischen

Flux-Methoden, z. B. Freisetzung von Glucose unter einem euglykämischen hyperinsulinämischem Clamp und

- Messungen der hepatischen Insulinsensitivität, z. B. Insulin-vermittelte Suppression der endogenen Glucoseproduktion und hepatischer Insulin sensitivity Index.

Homeostasis model assessment (HOMA) ist ein Verfahren zur Berechnung theoretischer Strukturparameter des Regelkreises, der die Kohlenhydrat-Homöostase steuert. Die Methode berechnet eine gleichzeitig gemessene Insulin- und Glucosekonzentration, die im Nüchternzustand bestimmt werden. Hieraus können dann Betazellfunktion und Insulinsensitivität berechnet werden.

$HOMA\ IR = \text{Nüchtern-Insulin-Konzentration (mU/l)} * \text{Nüchtern-Glucosekonzentration (mmol/l)} / 22,5$ (DocCheck 2013).

Euglykämischer hyperinsulinämischer Clamp:

Methode zur Bestimmung der Insulinsensitivität der Gewebe und der Glucose-sensitivität der Betazelle (Bratusch-Marrain 1984).

Der Begriff **Minimal Model** bezeichnet ein mathematisches Modell der rückgekoppelten Interaktion zwischen Insulin und Glucose in der Homöostase des Kohlenhydratstoffwechsels (DocCheck 2007).

Die Ergebnisse wurden gepoolt und als Mittelwerte (mean differences, MD) oder standardisierte Mittelwerte (standardized mean difference, SMD) mit 95 % Konfidenzintervallen (CI) angegeben. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions durchgeführt.

Ergebnisse

Die ausgewählten 29 Publikationen stellten Daten für 46 Vergleiche bereit und ermöglichten die Auswertung von insgesamt 1 005 normalgewichtigen oder übergewichtigen Personen. In 32 Fällen wurde Fructose gegen andere Kohlenhydrate ausgetauscht („energetisch isokalorische Studien“). In 14 weiteren Vergleichen wurde zusätzliche Energie in Form von Fructose zugeführt („energetisch hyperkalorische Studien“). Alle ausgewerteten Studien waren bis auf eine mexikanische Studie in Europa und den USA durchgeführt worden.

18 „energetisch isokalorische Studien“ (56 %) und 12 „hyperkalorische“ Studien (86 %) wiesen ein Cross-Over-Design auf. 17 „isokalorische“ Vergleiche (53 %) und sieben „hyperkalorische“ Vergleiche (50 %) waren randomisiert durchgeführt worden.

Die Studien liefen tendenziell über eine kurze Zeit („isokalorische Studien“: durchschnittlich 28 Tage Follow-Up; „hyperkalorische Studien“: durchschnittlich 7 Tage) und wiesen eine geringe Anzahl an Studienteilnehmern auf („isokalorische Studien“: durchschnittlich 18 Teilnehmer zwischen 22 und 54 Jahren; „hyperkalorische Studien“: durchschnittlich 12 Teilnehmer zwischen 22 und 53 Jahren). Sowohl in den ausgewerteten „isokalorischen Studien“ als auch in den „hyperkalorischen Studien“ waren normal- und übergewichtige Teilnehmer vertreten.

In den ausgewerteten Studien hatten die Studienteilnehmer Fructose in verschiedenen Formen erhalten – als Getränke, kristalline Fructose oder in Form natürlicher, fester Lebensmittel. Die mittlere tägliche Fructosezufuhr betrug 26–293 g/d, wobei vor allem in den hyperkalorischen Studien oft eine besonders hohe Zufuhr vorlag.

Fructose wurde in den „isokalorischen Studien“ mit Glucose, Saccharose, Stärke, Galactose, Dextromaltose oder einer Mischung dieser Zucker verglichen. Alle Studien, in denen Fructose zusätzlich verzehrt wurde („hyperkalorische Studien“), verglichen eine mit Fructose angereicherte Diät mit einer Vergleichsdiät ohne Fructosesupplementation. Bei diesen Vergleichen betrug der durch Fructose zugeführte Energieanteil 18–33 % der Gesamtenergiezufuhr.

In den Vergleichen der „isokalorischen Studien“, in denen andere Kohlenhydrate durch Fructose ersetzt worden waren, wurde kein signifikanter Effekt der Fructose auf Nüchtern-Plasma-Insulinwerte beobachtet (MD: $-0,79$ pmol/L; 95% CI: $-6,41, 4,84$ pmol/L; $P = 0,78$). Bei übergewichtigen oder adipösen Studienteilnehmern wiesen die Nüchtern-Plasma-Insulinwerte einen steigenden Trend auf (MD: $7,10$ pmol/L; 95% CI: $-0,07, 14,27$ pmol/L, $P = 0,05$).

Allerdings führte der Ersatz anderer Kohlenhydrate durch Fructose bei normalgewichtigen Nicht-Diabetikern zu einer verstärkten hepatischen Insulinresistenz (SMD: $0,47$; 95% CI: $0,03, 0,91$; $P = 0,04$).

Die Zufuhr von Fructose beeinflusste weder HOMA-IR (MD: $0,13$; 95% CI: $-0,07, 0,34$; $P = 0,21$) noch die Frei-

setzung der Glucosemengen unter den Bedingungen eines euglykämischen hyperinsulinämischen Clamp (SMD: $0,00$; 95% CI: $20,41, 0,41$; $P = 1,00$).

Eine hyperkalorische Zufuhr von Fructose (ca. 25 % zusätzliche Energie verglichen mit der einer Kontroll-diät zur Erhaltung der Gewichtskonstanz) führte zu steigenden Konzentrationen von Nüchtern-Plasma-Insulin (MD: $3,38$ pmol/L; 95% CI: $0,03, 6,73$ pmol/L; $P < 0,05$) und rief eine hepatische Insulinresistenz hervor (SMD: $0,77$; 95% CI: $0,28, 1,26$; $P < 0,01$). Nicht beeinträchtigt wurden HOMA-IR (MD: $0,18$; 95% CI: $-0,02, 0,39$; $P = 0,08$) oder die Glucoserate (SMD: $0,10$; 95% CI: $-0,21, 0,40$; $P = 0,54$).

Eine hyperkalorische Fructosezufuhr bewirkte bei Nachkommen von Personen mit einem diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2 steigende Konzentrationen von Nüchtern-Insulin und HOMA-IR (MD: $0,56$; 95% CI: $-0,30, 0,81$; $P < 0,01$), nicht aber bei normalgewichtigen, übergewichtigen oder adipösen Studienteilnehmern.

Damit bestätigt diese Metaanalyse Ergebnisse aus epidemiologischen Humanstudien und Tierstudien, wonach der Verzehr von Fructose mit einer Insulinresistenz in Verbindung gebracht wurde. Bei der Interpretation der Ergebnisse sollten laut Aussage der Autoren allerdings einige Limitationen berücksichtigt werden – wie die geringe Anzahl an Studienteilnehmern und die meist kurze Laufzeit der ausgewerteten Studien (meist weniger als 60 Tage).

Fazit

Die vorliegende Metaanalyse zeigt erstmals, dass eine kurzzeitige Zufuhr von Fructose, entweder als energetisch isokalorischer Austausch zu anderen Kohlenhydraten oder aber

als hyperkalorische Supplementation, die Bildung einer hepatischen Insulinresistenz bei Erwachsenen ohne Diabetes mellitus Typ 2 auslösen kann. Dabei beeinflusste die Zufuhr von Fructose aber weder die Insulinsensitivität der Peripherie noch die der Muskulatur.

Auch wenn die Aussagekraft der Ergebnisse anhand kleiner Studienkollektive und relativ kurzer Studiendauer mit Vorsicht interpretiert werden sollte, macht die Metaanalyse deutlich, dass der Verzehr von Fructose auch bei normalgewichtigen gesunden Personen metabolische Konsequenzen haben kann.

In Zukunft sind größere und längerfristige Studien notwendig, um zu klären, ob sich der reale Fructoseverzehr negativ auf die Insulinsensitivität auswirkt und welche langfristigen Wirkungen damit verbunden sind.

LITERATUR

1. Bratusch-Marrain PR: Die euglykämische Insulin- und hyperglykämische Clamp-Technik. Methoden zur Bestimmung der Insulinsensitivität der Gewebe und der Glukosesensitivität der B-Zelle. – Eine Übersicht. Infusionstherapie 11 (1984) 4–10 (DOI:10.1159/000221622)
2. DocCheck Medical Services GmbH (Hrsg.): Homeostasis model assessment. (2013) http://flexikon.doccheck.com/de/Homeostasis_model_assessment (eingesehen am 10.03.2017)
3. DocCheck Medical Services GmbH (Hrsg.): Minimal Modell. (2007) http://flexikon.doccheck.com/de/Minimal_Model (eingesehen am 10.03.2017)
4. Ter Horst KW, Schene MR, Holman R et al.: Effect of fructose consumption on insulin sensitivity in nondiabetic subjects: a systematic review and meta-analysis of diet-intervention trials. Am J Clin Nutr. 104 (2016) 1562–1576. Epub 2016 Nov 9.