

Lebergesundheit und Langlebigkeit aus der Sicht des Ernährungsmediziners



DDr. Dietmar Rösler

In der täglichen ernährungsmedizinischen Praxis sieht man sich als Mediziner immer häufiger dem Thema Lebergesundheit gegenübergestellt. Während die Inzidenzen für viral und alkoholisch bedingte Lebererkrankungen stagnieren, oder teilweise, aufgrund besserer therapeutischer Möglichkeiten, sogar rückläufig sind, steigt die Mortalität des Hepatozellulären Karzinoms bei nahezu unveränderter Prävalenz [1].

Die auffälligste und für viele Gesundheitsökomen auch alarmierendste Veränderung sieht man jedoch in der Prävalenz einer lange Zeit als „harmlos“ erachteten hepatalen Störung. In den letzten zwei Jahrzehnten ist nämlich ein massiver Anstieg von nicht alkoholischen Fettlebererkrankungen (NAFLD) zu verzeichnen. Die weltweite Prävalenz dieser Erkrankung in der gesamten Weltbevölkerung beträgt besorgniserregende 32,4 % und ist von 2005 bis 2016 signifikant von 25,5 % auf 37,8 % angestiegen. Vor allem Männer sind von dieser Krankheit betroffen, hier liegt die Prävalenz mit 39,7 % hochsignifikant ($p < 0.0001$) höher als bei Frauen, die in etwa in 25,6 % an nicht alkoholischer Fettlebererkrankung leiden [2].

Die weltweite Prävalenz ist somit um einiges höher, als dies noch vor Jahren vermutet wurde. Bis zum Jahr 2030 wird NAFLD die häufigste chronische Lebererkrankungen sein und zudem auch noch die häufigste Indikation für Lebertransplantationen darstellen [3]. Die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) ist zwar seltener, zeigt aber in Bezug auf die Inzidenzen eine ähnliche Dynamik. Grund genug, sich aus ernährungsmedizinischer Sicht näher mit dieser progredient verlaufenden Erkrankung auseinanderzusetzen.

Ursachen und Pathophysiologischer Hintergrund

In einem sehr umfangreichen Review konnten Pafili und Kollegen im Jahr 2021 die wichtigsten Ursachen sowohl für Fettleber als auch für Steatohepatitis herausarbeiten. Dabei zeigte sich für beide Krankheitsentitäten ein nahezu siebenfach erhöhtes Erkrankungsrisiko bei Patienten mit Übergewicht und Insulinresistenz. Gewisse Genvarianten, wie beispielsweise das Glucokinase Regulatory Protein (GCRP) dürften hier ebenfalls eine bedeutende Rolle spielen. In den letzten Jahren ist auch, getriggert durch die vermehrte Forschung in diesem Milieu, die Rolle des

Mikrobioms in den Fokus der Hepatologen gerückt. Dabei fand man heraus, dass eine Alteration des Mikrobioms die Häufigkeit von Fettlebererkrankungen erhöhen kann. Vor allem Proteobakterien sind hier besonders negativ assoziiert. Inwieweit hierbei Folge und Ursache zu erkennen sind, wird sicherlich noch längere Zeit Thema des wissenschaftlichen Diskurses sein.

Der aus präventivmedizinischer Sicht jedoch interessanteste Mechanismus scheint, wie so oft, die Ernährung zu sein. Dabei ist die westlich orientierte, hyperkalorische und hoch prozessierte Ernährung mit vielen einfachen Kohlenhydraten und gesättigten Fettsäuren naturgemäß an erster Stelle der Risikofaktoren vertreten. Besonders trinkbare, süße Kalorien in Form von Soft Drinks mit hohem Fructoseanteil, scheinen die stärksten Antreiber der Leberverfettung, vor allem bei Männern, zu sein [4]. Fructose ist hier aufgrund ihrer speziellen hepatalen Metabolisierung über die Fructokinase C besonders problematisch. Dieser Stoffwechselweg führt unglücklicherweise zu gesteigerter Lipogenese bei gleichzeitig gestörter Fettsäure-Oxidation. Vieles spricht in diesem Zusammenhang aber auch für eine Multisystem Erkrankung: Die Diagnose NAFLD betrifft auch extrahepatische Organe und Regelkreise. Dementsprechend steigt das Risiko für Diabetes Typ II, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und chronischen Nierenerkrankungen [5].

Dieses Phänomen, das vor allem in den letzten Jahrzehnten zu immer mehr gesundheitlichen Problemen geführt hat, war bei unseren Vorfahren, den Jägern und Sammlern in der Steinzeit, lebens- ja sogar überlebensnotwendig.

Stellt man nämlich den Kontext zur annualen Rhythmik her, so erschließt sich eindeutig die Hauptfunktion der Fructose im nutriologischen Potpourri der Makronährstoffe. Im Jahreskreis war Fructose eigentlich nur im Spätsommer und Herbst verfügbar und zwar, um das Anfüttern von „Winterspeck“ zu ermöglichen, der wiederum das Überleben im kalten, kargen Winter sicherstellen musste [6].

Ernährungsmedizinische Therapieansatz

Bei der Leber handelt es sich, wie im Übrigen auch bei der Bauchspeicheldrüse, um ein alkalophiles Organ. Diese Alkalophilie steht im Widerspruch zum westlich orientierten Lebensstil, insbesondere zur Western Diet, die den Organismus mit zahlreichen sauren Stoffwechselmetaboliten belastet. Die diätä-

tische Omnipräsenz von Aminosäuren, Fettsäuren, sowie der im anaeroben Stoffwechsel massiv anfallenden Milchsäure (Laktat), steht in einem massiven Ungleichgewicht zur Zufuhr von alkalischen Lebensmitteln. Dazu zählen neben basischen Mineralwässern vor allem pflanzliche, chlorophyllhaltige Nahrungsmittel [7].

Ein weiterer Faktor, der die Säuren-Basen-Homöostase stark belastet, sind pharmakologische Interventionen in Form von orale Laxantien und Protonenpumpeninhibitoren (PPI). Erstere führen zu verstärktem enteralem Verlust von basischen Elektrolyten, Zweitere verhindern durch die Blockade der Belegzellen nicht nur die Salzsäureproduktion in das Magenlumen, sondern gleichzeitig auch die Bicarbonatexkretion in das intermediäre Kompartiment. Es ist also nicht verwunderlich, dass bei einer derartigen Pharmakotherapie gehäuft hepatale Nebenwirkungen auftreten [8].

Der Konnex zur Alkalophilie dieser beiden wichtigen Drüsenorgane wird in der Routinemedizin nur äußerst selten hergestellt, dabei handelt es sich hierbei um einen einfachen, kostengünstigen und obendrein quasi nebenwirkungsfreien therapeutischen Hebel.

Die Mariendistel (*Silybum Marianum*), beziehungsweise das im Extrakt enthaltene Silymarin, fungiert bereits seit Jahrhunderten als wirksames Phytotherapeutikum bei diversen Lebererkrankungen. Das zur Familie der Flavonolignane zählende Silymarin stabilisiert Lipidstrukturen der Leberzellmembran, stimuliert Regenerationsfähigkeit der Leber über Aktivitätssteigerung der RNA Polymerase I und wirkt zudem antiperoxidativ und antifibrotisch [9]. Die Wirkung bei NAFLD ist dabei mit höchster klinischer Evidenz dokumentiert [10].

Das vor allem in der Zuckerrübe vorkommende Betain, welches zu den hepatotropen und lipotropen Aminosäuren gehört, ist in seiner kurativen und präventiven Wirkung um die Lebergesundheit ebenfalls sehr gut dokumentiert. Seine Hauptfunktion scheint hierbei die eines Methylgruppen-Donators zu sein [9, 11].

In diesem Kontext versteht man auch die Wichtigkeit der Homocystein-Senkung für die Therapie der Fettleber. Dem Homocystein, das nicht nur als ein Risikofaktor für kardiovaskuläre und neurologische Erkrankungen gilt, kommt auch eine wichtige Rolle im Methylgruppen-Stoffwechsel zu [7, 8]. In Studien zeigt sich, dass Hyperhomocysteinämie mit Aggravation von Entzündung und Fibrose bei nicht alkoholischer Fettleber positiv korreliert ist. Belegt ist hierzu auch die diametrale Wirkung von Vitamin B12 (Cobalamin) und Folsäure [12].

In diesem Kontext scheint eine rezente Studie äußerst interessant zu sein. Lindschinger et al. zeigten im

Jahre 2019, dass eine Verabreichung eines moderat dosierten, aber äußerst komplexen, natürlichen Vitamin-B-Präparates eine deutliche Verbesserung der Homocysteinsenkung sowie der Antioxidativen Kapazität im Vergleich zu synthetisch hergestellten B-Vitaminen führte [13].

Die B-Vitamine im Komplex sind somit als potenteste Homocysteinsenker, als limitierende Faktoren bei Transmethylierungsprozessen und auch als antioxidativ wirksame Nährstoffe nicht nur in der Prävention von chronischen Lebererkrankungen, sondern vor allem in der Therapie eine entscheidende Säule.

Im Maus-Modell zeigen sich ebenfalls interessante Ernährungsmedizinische Erkenntnisse in Bezug auf chronische Lebererkrankungen. Vor allem zwei Nährstoffe sind in den letzten Jahren immer wieder im Fokus der klinischen, aber auch tierexperimentellen Untersuchungen gestanden. Die Rede ist von Quercetin und Spermidin.

Quercetin, das vor allem in Zwiebeln, Weintrauben und Rotwein vorkommt, zeigte bei Labormäusen vor allem gute Wirkung bei bereits manifestem Diabetes mellitus Typ II. Hier konnte man reproduzierbar rückläufige Entzündungsmarker, wie zum Beispiel TNF-alpha, darstellen. Zusätzlich sank die Fetteinlagerung in den Hepatozyten [14].

Quercetin hatte im Maus-Modell auch einen deutlich messbaren Einfluss auf Oxidative Parameter (ROS), vor allem auf die Lipidperoxidation. Diese konnte bei bereits steatotisch veränderten Maus-Hepatozyten deutlich gesenkt werden [15].

Sehr interessant sind auch rezente Erkenntnisse im Zusammenhang mit Spermidin und NAFLD beziehungsweise NASH. Hier erhoffte man sich naturgemäß deutliche Implikationen auf die Lebergesundheit, nachdem die Wirkung von dem biogenen Amin Spermidin als wichtigem Induktor der Autophagie bereits seit längerer Zeit bekannt war [16].

Wie zu erwarten konnte gezeigt werden, dass in den Leberzellen von Mäusen durch die Gabe von Spermidin die Expression von AMPK (AMP-aktivierte Proteinkinase) gesteigert werden konnte, was in weiterer Folge zur Blockade der Expression lipogenetisch wirksamer Gene führte [17].

Bei fortgeschrittener alkoholischer Steatohepatitis hingegen zeigten sich zwar bei sämtlichen (humanen) Patienten durchwegs erniedrigte Levels biogener Amine, somit auch von Spermidin, jedoch konnte ein kurativer Effekt bei Fortgeschrittener fibrotischer NASH nicht eindeutig gezeigt werden [18].

Nicht erst seit dem Medizin-Nobelpreis 2016 durch den japanischen Zellbiologen Yoshinori Ohsumi ist die Bedeutung des Fastens für die zelluläre

Gesundheit und Langlebigkeit ein zentrales präventivmedizinisches Thema. Besonders der Begriff der „Autophagie“, also des Verjüngung versprechenden „Zell-Recyclings“, fällt seit dieser Zeit gehäuft in ernährungsmedizinischen Praxen auf der ganzen Welt [19]. Die mannigfaltigen Wirkungen des Fastens, auf die hier im Detail nicht näher eingegangen werden kann, umfassen natürlich auch die Lebergesundheit. Somit sind Fastenmaßnahmen jeglicher Form einer kausalen und nachhaltigen Regeneration der Leberfunktionen unbedingt zuträglich.

Renommierte Langlebigkeitsforscher wie der italienischstämmige Biochemiker Valter Longo oder Harvard-Professor David Sinclair sind auf diesem Gebiet die Vorreiter im englischsprachigen Raum. Besonders das von Valter Longo geprägte Schein-Fasten (Fasting Mimicking Diet – FMD) welche eine sehr reduzierte Kalorienzufuhr aus pflanzlichen, kaum insulinogenen Nahrungsmitteln umfasst, eignet sich hervorragend, um auch Autophagie- und Reparaturprozesse in den Hepatozyten anzuregen. Die zellulären Mechanismen, die hierbei vor allem durch den Energiemangel und den dadurch provozierten Anstieg von AMPK hervorgerufen werden, scheinen hier eine entscheidende Rolle zu spielen. Besonders der Sirtuin- und PGC1-alpha-Pathway sind hier an vorderster Front zu nennen [8, 20, 21].

Fazit

Bei multifaktoriell getriggerten Störungen, zu denen auch NAFLD und NASH gehören, sollte dementsprechend auch der Therapieansatz mehrere Ebenen umfassen.

Eine nachhaltige Milieu-Korrektur der Säuren-Basen-Homöostase könnte also in Bezug auf Leberkrankungen allgemein und NAFLD im Speziellen ein bisher unterschätzter „Game-Changer“ sein, der – bei adäquater Indikationsstellung – sowohl im präventiven wie auch im kurativen Therapieansatz zum Einsatz kommen sollte. Neben einer basischen Ernährung sollte also vor allem auf die Zufuhr von Basenbildnern geachtet werden. Ebenfalls zu erwähnen ist hierbei auch Zink, als Kofaktor des „pH-Homöostase-Managers“ Carboanhydrase.

Der zweite unausweichlich erscheinende Schritt zur Lebergesundheit ist die effektive Homocysteinsenkung, ohne welche eine kurative Regeneration gemäß neuester Studienlage ausgeschlossen zu sein scheint [22]. Dieser Schritt wird am Besten durch eine adäquate Zufuhr der Vitamine des B-Komplexes, allen voran Cobalamin und Folsäure, erreicht.

Weiters ist die zeitlich beschränkte Durchführung einer Fastenkur, zum Beispiel nach dem Vorbild der FMD von Prof. Valter Longo, eine ideale Ergänzung zu den vorher genannten Maßnahmen.

Um diese diätetischen Maßnahmen durch zelluläre Bioaktivatoren optimal zu ergänzen, empfiehlt sich die Kombination von altbewährten hepatotropen Substanzen, wie zum Beispiel Silymarin aus der Mariendistel oder auch Betain aus der Zuckerrübe mit erst in rezenten Jahren auf dem Plan getretenen Stoffen. An vorderster Front seien hier Spermidin und Quercetin, aber auch das sehr gut erforschte, sirtuin-aktivierende Resveratrol genannt.

Selbstredend sollten in einer solchen Phase auch die Zufuhr von gesättigten tierischen Fetten, hochkalorischen kurzkettigen Kohlenhydraten, vor allem Fructose, und natürlich auch von alkoholischen Getränken strikt gemieden werden.

DDr. Dietmar Rösler
Moosham 29
5585 Unternberg | Österreich
office@inumed.at
www.inumed.at

Literatur

- [1] Warpakowski, A *Hepatology: Erkrankungsinzidenz nimmt zu. Dtsch Arztebl* 2018; 115(22): A-1058 / B-888 / C-884
- [2] Riazi K et al. *The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022 Sep;7(9):851-861
- [3] Byrne CD et al. *NAFLD: a multisystem disease. J Hepatol*. 2015 Apr;62(1 Suppl): S47-64.
- [4] Paffli K et al. *Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. Mol Metab* 2021 Aug;50:101122.
- [5] Jensen T et al. *Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol* 2018 May;68(5):1063-1075.
- [6] Stephen Gundry. *The plant paradox. Harper Collins US*, 2017
- [7] Norbert Fuchs. *Mit Nährstoffen heilen. Ralf Reglin Verlag Köln, 5. überarbeitete und erweiterte Auflage, 2020*
- [8] Dietmar Roesler „The Milieu – health between the lines“ Ralf Reglin Verlag Köln, 2023 (E-Book)
- [9] Fintelmann V, Weiß RF, Kuchta K. *Lehrbuch Phytotherapie, Haug Verlag* 13. überarbeitete Auflage 2017
- [10] Kalopitas G et al. *Impact of Silymarin in individuals with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis Nutrition* 2021 Mar;83:111092.
- [11] Wang C et al. *Preventive and therapeutic role of betaine in liver disease: A review on molecular mechanisms Eur J Pharmacol* 2021 Dec 5;912:174604.

- [12] Tripathi M et al. Vitamin B12 and folate decrease inflammation and fibrosis in NASH by preventing syntaxin 17 homocysteinylation. *J Hepatol* 2022 Nov;77(5):1246-1255.
- [13] Lindschinger M, et al. A Randomized Pilot Trial to Evaluate the Bioavailability of Natural versus Synthetic Vitamin B Complexes in Healthy Humans and Their Effects on Homocysteine, Oxidative Stress, and Antioxidant Levels. *Oxid Med Cell Longev*. 2019. PMID: 31915511 Free PMC article. *Clinical Trial*
- [14] Yang H et al.: Quercetin improves nonalcoholic fatty liver by ameliorating inflammation, oxidative stress, and lipid metabolism in db/db mice. *Phytother Res* 2019 Dec;33(12):3140-3152.
- [15] Jiang JJ et al. Targeting Mitochondrial ROS-Mediated Ferroptosis by Quercetin Alleviates High-Fat Diet-Induced Hepatic Lipotoxicity *Front Pharmacol* 2022 Apr 12;13:876550
- [16] Madeo F et al. Spermidine: a physiological autophagy inducer acting as an anti-aging vitamin in humans? *Autophagy* 2019 Jan;15(1):165-168.
- [17] Gao M et al. Spermidine ameliorates non-alcoholic fatty liver disease through regulating lipid metabolism via AMPK *Biochem Biophys Res Commun* 2018 Oct 20;505(1):93-98
- [18] Szydłowska M et al. : Restoring polyamine levels by supplementation of spermidine modulates hepatic immune landscape in murine model of NASH. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2023 Apr 11;1869(6):166697
- [19] Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research. *Cell Res* 2014 Jan;24(1):9-23.
- [20] Prof. Valter Longo. „The Longevity diet“ Avery of Penguin Random House, 2018
- [21] Dr. David Sinclair „Lifespan: Why We Age – and Why We Don't Have To“ Thorsons, 2019
- [22] Nakano S et al. Hyperhomocysteinemia abrogates fasting-induced cardioprotection against ischemia/reperfusion by limiting bioavailability of hydrogen sulfide anions. *J Mol Med (Berl)* 2015 Aug;93(8):879-89