

## Nichtalkoholische Fettlebererkrankung – das Bindeglied zwischen Lebensstil und kardiometabolischem Risiko

Sie ist die neue Volkskrankheit - die nichtalkoholische Fettlebererkrankung. Abgekürzt mit NAFLD (von Non Alcoholic Fatty Liver Disease) ist sie die am weitesten verbreitete Lebererkrankung in der industriellen Welt. Der natürliche Verlauf der NAFLD ist nicht vorhersehbar. Über einen Zeitraum von 10 Jahren entwickelt sich aus einer NAFLD in bis zu 30 % der Fälle eine Steatohepatitis (NASH). Bei etwa 20 % der NASH-Patienten kommt es zu einer Zirrhose und etwa 40 % der Zirrhosepatienten sind innerhalb von 10 Jahren von einem Leberversagen betroffen. In 10 bis 25 Prozent dieser Fälle ist mit einem Leberkarzinom zu rechnen (1). Allerdings gibt es auch eine blande Form der NAFLD ohne entsprechende Risikofaktoren (2).

Die NAFLD ist keine isolierte Lebererkrankung. Sie fördert die Ausprägung relevanter kardiovaskulärer Risikofaktoren wie die Dysglykämie, Dyslipidämie, Inflammation, Oxidativen Stress, Gerinnungsstörungen mit Thromboseneigung und arteriellen Hochdruck (3). Vor allem die Entwicklung zur gestörten Nüchtern-Glukose und Glukose-Toleranz bis hin zum manifesten Typ-2-Diabetes ist eng an das Vorhandensein einer Fettleber gekoppelt (4, 5). Inzwischen ist sie als unabhängiger Risikofaktor für Typ-2-Diabetes (6, 7) und kardiovaskuläre Erkrankungen (3, 8, 9) sowie für chronische Nierenerkrankungen anerkannt (10, 11). Die NAFLD ist aber auch unabhängig von den klassischen Risikofaktoren mit metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert (9, 12).

### Ursachen und Entstehung

Die NAFLD basiert auf multifaktoriellen Ursachen auf dem Boden einer genetischen Prädisposition (13). Im Prinzip entsteht die Fettleber aus einem Ungleichgewicht zwischen Eintrag und Verbrauch bzw. Abgabe von Lipiden. Da Adipositas keine hinreichende Bedingung ist tritt die NAFLD auch bei 7 bis 16 % der Normalgewichtigen auf (14-16).

Das Leberfett stammt zum grössten Teil aus der Lipolyse der Adipozyten (17). Dem liegt ein dysfunktionales Fettgewebe zu Grunde (18-20). Eine unphysiologische Expansion des Fettgewebes bewirkt eine Infiltration von Immunzellen und einen Umbau des Fettgewebes, was dort wiederum eine Entzündung hervorruft. Die proinflammatorischen Zytokine lösen in Folge eine Insulinresistenz (IR) aus, hemmen damit die Fettoxidation und stimulieren die Lipolyse. Insgesamt führen diese Prozesse zum Funktionsverlust des betroffenen Fettgewebes (21). Die derart geminderte Fettspeicherkapazität bedingt ein "Überlaufen" von Lipiden (lipid overflow). Dies führt zu ektopen Ablagerungen in Geweben, die nicht primär für die Fettspeicherung vorgesehen sind, insbesondere im Bauchraum und dort an erster Stelle in Leber und Pankreas aber auch in und um das Herz, Nieren und Skelettmuskulatur. Die ektopen Lipidablagerungen enthalten Ceramide und Diacylglycerol (DAG), welche wiederum Entzündungen in diesen Geweben auslösen und dort Insulinresistenz bedingen, was funktionelle Störungen dieser Organe mit



Glukose- und Fettstoffwechselstörungen, Blutdruckerhöhung, Filtrationsdefekten zur Folge hat und im Endeffekt in Typ-2-Diabetes kardiovaskulären Erkrankungen und chronischen Nierenerkrankungen mündet (3, 10, 22, 23).

Ein wesentlicher Grund für die Zunahme der NAFLD-Fälle ist die chronische positive Energiebilanz als Folge von hochkalorischer Ernährung und geringer körperlicher Aktivität. Dabei ist der Eintrag aus Kohlenhydraten der Nahrung über die de novo Lipogenese (DNL) mit 26 % fast doppelt so hoch wie der Eintrag aus Nahrungsfett mit 15 % (17). Populationsstudien weisen darauf hin, dass die DNL aus Kohlenhydraten entscheidend zur Genese der NAFLD beitragen (24-26). Bei bestehender NAFLD findet man selbst unter eukalorischer Kost und üblichen Nährstoffrelationen eine ausgeprägte de DNL (27). Entscheidender Faktor für die DNL ist der Grad der Insulinsensitivität: Insulinresistente bilden bei üblicher, energetisch angepasster Mischkost rund 4 bis 5-fach mehr Leberfett als insulin-sensitive Personen. Werden sehr hohe Kohlenhydratmengen zugeführt, dann reagieren auch insulin-sensitive Menschen mit einer massiven Steigerung der DNL in der Leber (28). Und unter einer kohlenhydratbetonten Kost, die mit niedrigen Proteinanteilen (5 % der Energie) gepaart ist, steigt die DNL selbst bei insulin-sensitiven Menschen signifikant an (29).

Insbesondere die Fruktosezufuhr in Reinform, aber auch als Saccharose und insbesondere in Form von Softdrinks, steht im Verdacht Fetteinlagerung in der Leber zu fördern. In einigen Studien bewirkten fruktosereiche Kostformen unter vergleichbaren hyperkalorischen Bedingungen signifikant höhere Fetteinlagerungen in der Leber, als unter glukosereicher Diät. Andere Studien konnten dies nicht bestätigen, so dass die Datenlage uneinheitlich ist. Metaanalyse lassen darauf schliessen, dass der NAFLD-fördernde Effekt von Fruktose bei Zufuhrmengen unterhalb 100 Gramm pro Tag zumindest teilweise auf eine gleichzeitig überhöhte Energiezufuhr und weniger auf Fruktose selbst zurückzuführen ist (30, 31).

Muskuläre Inaktivität erhöht das NAFLD-Risiko einerseits durch Abnahme der Oxidation von Glukose und Fettsäuren in Muskel und Leber. Andererseits fehlt der adäquate Stimulus zur Angiogenese im sich ausdehnenden Fettgewebe, was wiederum eine Hypoxie im Fettgewebe fördert und dort schliesslich zu Inflammation, Insulinresistenz und vermehrter Lipolyse beiträgt (32). Vor allem löst muskuläre Inaktivität IR aus. IR ist prinzipiell mit einer Glykogensynthesestörung gepaart (33). Um das Substratangebot alternativ zu verwerten, wird insbesondere in Verbindung mit einer hyperkalorischen Ernährung und hohem Kohlenhydratanteil, eine um das Vielfache gesteigerte DNL und das primär in der Leber ausgelöst (34).

Eine weitere Ursache der NAFLD ist in der Dysbiose zu suchen. Sie ist mit einer Störung der Darmpermeabilität und einer Endotoxinämie assoziiert, was wiederum die Entstehung einer NAFLD bzw. NASH begünstigt (35).

Unabhängig von der Energiezufuhr wird der Einfluss der Fettqualität eine wesentliche Rolle zugesprochen. Während bei der DNL aus Kohlenhydraten vor allem gesättigte Fettsäuren mit 16 und 18 C-Atomen entstehen und deren Einlagerung in die Gewebe mit einem erhöhten Risiko für NAFLD in Beziehung stehen (24-27), ist der Einfluss von gesättigten Fettsäuren aus der Nahrungsaufnahme nicht hinreichend untersucht und umstritten (36, 37). Andererseits mehren sich die Hinweise, dass eine hohe Aufnahme von einfach ungesättigten Fettsäuren und vor allem langkettigen, hochungesättigten Omega-3-Fettsäuren mit einem verminderten Risiko assoziiert sind.



## Therapie

Es existieren noch keine für die Indikation NAFLD zugelassenen Medikamente. Damit kommt der medikamentösen Therapie nur die Behandlung von Begleiterkrankungen und der Beseitigung von Risikofaktoren des metabolischen Syndroms zu (38). Folglich bildet die Lebensstilintervention mit Bewegungs- und Ernährungsmodifikation das Fundament der Behandlung mit dem Ziel des Abbaus der Fettmasse.

**Bewegungstherapie:** Eine Erhöhung der körperlichen Aktivität steigert den Energieverbrauch und vermindert den Verlust an Lean Body Mass (LBM), wie er bei Gewichtsreduktion unweigerlich auftritt. Daneben ist körperliche Aktivität mit einer verbesserten Fähigkeit der Muskulatur Nährstoffsubstrate zur Energiegewinnung heranzuziehen verbunden, was in günstigen metabolischen Effekten mündet. In Verbindung mit der gesteigerten Insulinsensitivität sinkt die Substratverfügbarkeit der Leber und die intrahepatische Bildung von Fetten nimmt ab (23). Darüber hinaus kommt es zu einer Verbesserung des Glukose- und Lipidstoffwechsels, gekennzeichnet durch eine Abnahme der Nüchtern-Glukose und des HbA1c-Werts sowie eine Senkung von LDL- und Triacylglycerolen im Plasma (39).

Interventionsstudien haben gezeigt, dass eine Steigerung der körperlichen Aktivität auch ohne Gewichtsreduktion einen Rückgang der Leberverfettung bewirkt. Erforderlich sind 2 bis 3 Ausdauereinheiten pro Woche mit je 30 bis 60 Minuten Dauer bzw. ein entsprechendes Krafttraining (40). Die europäischen Fachgesellschaft für Hepatologie (EASL) empfiehlt zur Therapie der NAFLD eine Kombination von Ausdauer- und Kraftsport (41).

**Ernährungstherapie:** Primäres Ziel der Ernährungstherapie ist die Senkung der Energiezufuhr, um eine Reduktion der Fettmasse zu erreichen. Neue Analysen weisen darauf hin, dass zur Erlangung der normalen Leberfunktion nicht fixe Vorgaben bezüglich der BMI- bzw. Gewichtsreduktion erreicht werden müssen. Vielmehr muss die individuelle Schwelle der Verfettung, die beim Überschreiten zur Dysfunktion der Leber (und des Pankreas) geführt hat, wieder unterschritten werden und dies gelingt unabhängig vom BMI oder anderen Normwerten (42).

Eine Reduktion der Fettmasse lässt sich prinzipiell mit jeder Art von Diät erzielen – vorausgesetzt, sie ist hypokalorisch. Im Allgemeinen ist der Gewichtsverlust unter kohlenhydratreduzierten, fett- und proteinbetonten Diäten mit niedriger glykämischer Last unter ad libitum Bedingungen in den ersten sechs Monaten signifikant stärker als unter fettreduzierten Diäten (3 bis 4 Kilo unter Low Fat; 5 bis 8 Kilo unter Low Carb) (43, 44), allerdings steigt danach mangels Compliance unter allen Diätformen typischerweise das Gewicht wieder an.

Die mit Abstand deutlichste Gewichtsreduktion lässt sich mit Formula-Diäten erzielen. Very Low Calorie Diets (VLCD) mit 400 – 800 kcal/Tag und Low Calorie Diets (LCD) mit 800 – 1.200 kcal/Tag unter Einsatz von Formula-Mahlzeiten als Mahlzeitenersatzkonzept bewirken über den Zeitraum von mehreren Jahren einen stärkeren Gewichtsverlust im Vergleich zu kalorienreduzierten Mischkostdiäten und führen auch nicht zu einer vergleichsweise beschleunigten Gewichtszunahme (45, 46). Der damit erzielte maximale Gewichtsverlust beträgt nach einem halben Jahr 18 bis 20 Kilo (47-49). Mit Mahlzeitenersatz-Konzepten, bei denen eine oder zwei normale Mahlzeiten durch Flüssig-Formula-Diäten ersetzt werden, beträgt der Gewichtsverlust nach sechs Monaten etwa 8 Kilo (47, 48, 50, 51).

Zahlreiche Studien mit VLCD und LCD haben auch ihre Wirksamkeit hinsichtlich eines Abbaus der Lebersteatose belegt (52, 53). Dabei haben VLCD mit niedrigem Kohlenhydratanteil eine



Schweiz. Natürlich.



Schweizer Milchproduzenten SMP, Swissmilk  
Public Relations  
Weststrasse 10, 3000 Bern 6  
Telefon 031 359 57 57  
factsandnews@swissmilk.ch  
[www.swissmilk.ch/symposium](http://www.swissmilk.ch/symposium)

überlegene Wirkung gezeigt (54). Die am genauesten dokumentierte, randomisiert-kontrollierte Studie mit einer VLCD Formula-Diät (600 kcal + 200 kcal über Gemüse) hat ergeben, dass parallel zu einer Gewichtsreduktion von 4 % in der ersten Woche bereits 30 % des Leberfetts und 10 % des Pankreasfetts abgebaut wird und damit die Insulinsensitivität der Leber signifikant erhöht und eine signifikante Reduktion der Glukoseabgabe der Leber und eine Normalisierung des Nüchtern-Blutzuckers erreicht wird (55).

Auch mit hypokalorischen Diäten auf Mischkostbasis lässt sich nicht nur ein Gewichtsverlust, sondern auch eine Besserung der NAFLD erzielen (54, 56-60). Die kohlenhydratreduzierten Reduktionsdiäten bewirken - zumindest in den ersten Monaten - eine raschere Entfettung der Leber, im Vergleich zu kohlenhydratbetonten, fettarmen Diäten. Und das ohne erkennbare Nebenwirkungen (61). Darüber hinaus ist belegt, dass hypokalorische Low-Carb-Diäten bei vergleichbarer Energiereduktion und auch unabhängig von der Gewichtsreduktion einen signifikant stärkeren Abbau von Leberfett erzielen (62, 63). Vor allem in den ersten Wochen der Kalorienrestriktion führt Low Carb gegenüber einer identisch energiereduzierten Low-Fat-Diät zu einem signifikant stärkeren Abbau des Leberfetts (64). Auch liess sich im 3. Monat nach vergleichbarer Gewichtsreduktion unter Low Carb eine signifikant bessere hepatische Insulinsensitivität nachweisen als unter Low Fat (64). Ferner konnte gezeigt werden, dass kohlenhydratbegrenzte, mit einfach ungesättigten Fettsäuren angereicherte und proteinliberalisierte Kostformen den Leber-fettgehalt ohne Kalorienreduktion (65, 66) bzw. unabhängig von der Gewichtsreduktion (62) signifikant mindern, die Insulinsensitivität der Leber verbessern und die Glukoseabgaben der Leber hemmen. Damit wird deutlich, dass ernährungstherapeutisch die Kohlenhydratreduktion unabhängig von der Kalorienreduktion eine entscheidende Rolle spielt.

Protektive Nahrungskomponenten: Ausgehend von der Ätiopathogenese der NAFLD und den davon ausgehenden Folgeerkrankungen Typ-2-Diabetes, Bluthochdruck, atherogene Lipidprofil und KHK, ergibt sich die Indikation zu einer erweiterten diätetischen Therapie. Gute Evidenz in diesem Zusammenhang besteht für den gezielten Einsatz langkettiger Omega-3-Fettsäuren, Vitamin E und Probiotika. Zudem greifen verschiedene lösliche Ballaststoffe wie Beta-Glukan und Inulin auf Basis ihrer weitreichenden metabolischen Wirkungen systemisch in das Fettlebergesehen präventiv und therapeutisch ein. Schliesslich spielen diese Ballaststoffe auch wegen ihrer ausgeprägten Sättigungswirkungen für die schwierige Compliance unter den hypokalorischen Diäten eine gut begründete Rolle. In Bezug auf Hepatoprotektion werden zur Zeit weiterhin die Effekte von Molkenprotein, Vitamin-D, Cholin bzw. Betain, L-Carnitin, Ursodesoxycholsäure, Resveratrol, Quercetin, Kurkuma, Koffein, Kaffesäure und Taurin diskutiert, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann.

## Fazit

Die wissenschaftliche Datenlage lässt den Schluss zu, dass die am besten zur Prävention und Therapie der NAFLD geeignete Ernährung eine moderne Form der mediterranen Ernährung ist, bei der ein grosser Teil des herkömmlich verzehrten raffinierten stärke- und zuckerreichen Nahrungsmittel durch mehr Gemüse, Salate, Beeren, Früchte und Hülsenfrüchte, Pilze und Vollkornprodukte, ergänzt durch ein Mehrkonsum von Milchprodukten, Fisch, Fleisch und Geflügel ersetzt werden. Parallel ist eine Einschränkung des Konsums von fruktose- und saccharosehaltigen Getränken empfehlenswert.

## Literatur

1. Levene AP, Goldin RD. The epidemiology, pathogenesis and histopathology of fatty liver disease. *Histopathology* 2012;61(2):141-152.



2. Stefan N, Häring HU. The metabolically benign and malignant fatty liver. *Diabetes* 2011;60(8):2011-2017.
3. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015;62(1 Suppl):S47-64.
4. Taylor R. Type 2 Diabetes: Etiology and reversibility. *Diabetes Care* 2013;36(4):1047-1055.
5. Taylor R. Banting Memorial lecture 2012: reversing the twin cycles of type 2 diabetes. *Diabet Med* 2013;30(3):267-275.
6. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013.
7. Jäger S, Jacobs S, Kroger J, et al. Association between the Fatty Liver Index and Risk of Type 2 Diabetes in the EPIC-Potsdam Study. *PLoS One* 2015;10(4):e0124749.
8. Byrne CD, Targher G. Ectopic fat, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease: implications for cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34(6):1155-1161.
9. Than NN, Newsome PN. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* 2015;239(1):192-202.
10. Targher G, Chonchol MB, Byrne CD. CKD and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Kidney Dis* 2014;64(4):638-652.
11. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11(7):e1001680.
12. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(11):901-910.
13. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012;142(7):1592-1609.
14. Vos B, Moreno C, Nagy N, et al. Lean non-alcoholic fatty liver disease (Lean-NAFLD): a major cause of cryptogenic liver disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2011;74(3):389-394.
15. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore)* 2012;91(6):319-327.
16. Fukuda T, Hamaguchi M, Kojima T, et al. The impact of non-alcoholic fatty liver disease on incident type 2 diabetes mellitus in non-overweight individuals. *Liver Int* 2015.
17. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005;115(5):1343-1351.
18. Cao Y. Angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases. *Chem Immunol Allergy* 2014;99:170-179.
19. Goossens GH, Blaak EE. Adipose tissue dysfunction and impaired metabolic health in human obesity: a matter of oxygen? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015;6:55.
20. Moreno-Indias I, Tinahones FJ. Impaired adipose tissue expandability and lipogenic capacities as ones of the main causes of metabolic disorders. *J Diabetes Res* 2015;2015:970375.
21. Grant RW, Stephens JM. Fat in flames: influence of cytokines and pattern recognition receptors on adipocyte lipolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015;309(3):E205-213.
22. Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2014;510(7503):84-91.
23. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med* 2014;371(12):1131-1141.
24. Eissing L, Scherer T, Todter K, et al. De novo lipogenesis in human fat and liver is linked to ChREBP-beta and metabolic health. *Nat Commun* 2013;4:1528.





25. Zong G, Zhu J, Sun L, et al. Associations of erythrocyte fatty acids in the de novo lipogenesis pathway with risk of metabolic syndrome in a cohort study of middle-aged and older Chinese. *Am J Clin Nutr* 2013;98(2):319-326.
26. Jacobs S, Jager S, Jansen E, et al. Associations of Erythrocyte Fatty Acids in the De Novo Lipogenesis Pathway with Proxies of Liver Fat Accumulation in the EPIC-Potsdam Study. *PLoS One* 2015;10(5):e0127368.
27. Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, Parks EJ. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2014;146(3):726-735.
28. Schwarz JM, Linfoot P, Dare D, Aghajanian K. Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. *Am J Clin Nutr* 2003;77(1):43-50.
29. Martens EA, Gatta-Cherifi B, Gonnissen HK, Westerterp-Plantenga MS. The potential of a high protein-low carbohydrate diet to preserve intrahepatic triglyceride content in healthy humans. *PLoS One* 2014;9(10):e109617.
30. Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ, et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr* 2014;68(4):416-423.
31. Chung M, Ma J, Patel K, Berger S, Lau J, Lichtenstein AH. Fructose, high-fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;100(3):833-849.
32. Cao Y. Angiogenesis and vascular functions in modulation of obesity, adipose metabolism, and insulin sensitivity. *Cell Metab* 2013;18(4):478-489.
33. Petersen KF, Dufour S, Savage DB, et al. The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(31):12587-12594.
34. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* 2012;148(5):852-871.
35. Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology* 2014;146(6):1513-1524.
36. Green CJ, Hodson L. The influence of dietary fat on liver fat accumulation. *Nutrients* 2014;6(11):5018-5033.
37. Monteiro J, Leslie M, Moghadasian MH, Arendt BM, Allard JP, Ma DW. The role of n - 6 and n - 3 polyunsaturated fatty acids in the manifestation of the metabolic syndrome in cardiovascular disease and non-alcoholic fatty liver disease. *Food Funct* 2014;5(3):426-435.
38. Roeb E, Steffen HM, Bantel H, Baumann U. S2k Leitlinie: Nicht- alkoholische Fettlebererkrankungen. AWMF Leitlinie Register Nr 021-025 2015.
39. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012;55(4):885-904.
40. Keating SE, George J, Johnson NA. The benefits of exercise for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015:1-4.
41. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53(2):372-384.
42. Taylor R, Holman RR. Normal weight individuals who develop type 2 diabetes: the personal fat threshold. *Clin Sci (Lond)* 2015;128(7):405-410.
43. Hession M, Rolland C, Kulkarni U, Wise A, Broom J. Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obes Rev* 2009;10(1):36-50.



Schweiz. Natürlich.



Schweizer Milchproduzenten SMP, Swissmilk  
Public Relations  
Weststrasse 10, 3000 Bern 6  
Telefon 031 359 57 57  
factsandnews@swissmilk.ch  
[www.swissmilk.ch/symposium](http://www.swissmilk.ch/symposium)

44. Hu T, Mills KT, Yao L, et al. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol* 2012;176 Suppl 7:S44-54.
45. Johansson K, Neovius M, Hemmingsson E. Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014;99(1):14-23.
46. Purcell K, Sumithran P, Prendergast LA, Bouniu CJ, Delbridge E, Proietto J. The effect of rate of weight loss on long-term weight management: a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(12):954-962.
47. Heymsfield SB, van Mierlo CA, van der Knaap HC, Heo M, Frier HI. Weight management using a meal replacement strategy: meta and pooling analysis from six studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(5):537-549.
48. Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, et al. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc* 2007;107(10):1755-1767.
49. Asher RC, Burrows TL, Collins CE. Very low-energy diets for weight loss in adults: A review. *Nutrition & Dietetics* 2012.
50. Tsai AG, Wadden TA. The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14(8):1283-1293.
51. Hamdy O, Zwiefelhofer D. Weight management using a meal replacement strategy in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2010;10(2):159-164.
52. Larson-Meyer DE, Heilbronn LK, Redman LM, et al. Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, beta-cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects. *Diabetes Care* 2006;29(6):1337-1344.
53. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009;49(1):80-86.
54. Yu H, Jia W, Guo Z. Reducing Liver Fat by Low Carbohydrate Caloric Restriction Targets Hepatic Glucose Production in Non-Diabetic Obese Adults with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Med* 2014;3(3):1050-1063.
55. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 2011;54(10):2506-2514.
56. Larson-Meyer DE, Newcomer BR, Heilbronn LK, et al. Effect of 6-month calorie restriction and exercise on serum and liver lipids and markers of liver function. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(6):1355-1362.
57. Viljanen AP, Iozzo P, Borra R, et al. Effect of weight loss on liver free fatty acid uptake and hepatic insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(1):50-55.
58. Lin WY, Wu CH, Chu NF, Chang CJ. Efficacy and safety of very-low-calorie diet in Taiwanese: a multicenter randomized, controlled trial. *Nutrition* 2009;25(11-12):1129-1136.
59. Lazo M, Solga SF, Horska A, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(10):2156-2163.
60. Elias MC, Parise ER, de Carvalho L, Szejnfeld D, Netto JP. Effect of 6-month nutritional intervention on non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition* 2010;26(11-12):1094-1099.
61. Browning JD, Davis J, Saboorian MH, Burgess SC. A low-carbohydrate diet rapidly and dramatically reduces intrahepatic triglyceride content. *Hepatology* 2006;44(2):487-488.
62. Browning JD, Baker JA, Rogers T, Davis J, Satapati S, Burgess SC. Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *Am J Clin Nutr* 2011.



Schweiz. Natürlich.



Schweizer Milchproduzenten SMP, Swissmilk  
Public Relations  
Weststrasse 10, 3000 Bern 6  
Telefon 031 359 57 57  
factsandnews@swissmilk.ch  
[www.swissmilk.ch/symposium](http://www.swissmilk.ch/symposium)



63. Bian H, Hakkarainen A, Lundbom N, Yki-Jarvinen H. Effects of dietary interventions on liver volume in humans. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22(4):989-995.
64. Kirk E, Reeds DN, Finck BN, Mayurranjan SM, Patterson BW, Klein S. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology* 2009;136(5):1552-1560.
65. Bozzetto L, Prinster A, Annuzzi G, et al. Liver fat is reduced by an isoenergetic MUFA diet in a controlled randomized study in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2012;35(7):1429-1435.
66. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013;59(1):138-143.

## Kontakt:

Dr. Nicolai Worm  
Ernährungswissenschaftler  
Geibelstrasse 9  
D-81679 München  
+49 89 419 29 38 7  
nicolai.worm@t-online.de  
www.logi-methode.de  
www.leberfasten.de

Dr. Nicolai Worm  
Deutsche Hochschule für Prävention und Gesundheitsmanagement  
Hermann Neuberger Sportschule 3  
D-66123 Saarbrücken



Schweizer Milchproduzenten SMP, Swissmilk  
Public Relations  
Weststrasse 10, 3000 Bern 6  
Telefon 031 359 57 57  
factsandnews@swissmilk.ch  
[www.swissmilk.ch/symposium](http://www.swissmilk.ch/symposium)

