

Nicht-alkoholische Fettleber – die unterschätzte Volkskrankheit



Nicolai Worm

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD; Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) ist die am weitesten verbreitete Lebererkrankung in den Industrienationen. Aus der NAFLD kann sich eine Steatohepatitis (NASH) entwickeln, die wiederum in einer Zirrhose, Leberversagen oder Leberkrebs münden kann (1). In jüngerer Zeit wurde die NAFLD als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen erkannt (2). Über die NAFLD erklären sich direkt relevante kardiometabolische Risikofaktoren wie Dysglykämie, Dyslipidämie, Inflammation, oxidativer Stress, Gerinnungsstörungen mit Thromboseneigung und arterielle Hypertonie. Auch kommt der Fettleber eine ätiopathogenetische Bedeutung für Typ-2-Diabetes zu (4, 5). Entsprechend ist die NAFLD inzwischen als unabhängiger Risikofaktor für Typ-2-Diabetes etabliert (3, 6).

¹Deutsche Hochschule für Prävention und Gesundheitsmanagement, Saarbrücken

²Kliniken Frankfurt Sachsenhausen

³Abteilung Ernährungsphysiologie und Humanernährung, Institut für Lebensmittelwissenschaft, Leibniz Universität Hannover

Nicolai Worm¹, Jürgen Stein² und Alexander Ströhle³

Entstehung

Auf dem Boden einer genetischen Prädisposition entsteht die Fettleber aus einem Ungleichgewicht zwischen dem Eintrag aus Lipolyse des Fettgewebes, Nahrungsfett und De-novo-Lipogenese aus Kohlenhydraten und dem Verbrauch beziehungsweise der Abgabe von Lipiden aus der Leber (Übersicht bei [1]). Das Risiko für eine NAFLD nimmt zwar mit steigendem Body-Mass-Index zu, doch tritt sie auch bei Normalgewichtigen auf (7–9).

Der Grossteil des Leberfetts stammt aus der Lipolyse der Adipozyten (10). Dem liegt ein dysfunktionales Fettgewebe zugrunde (11–13): Bei maximaler Expansion der Fettzellen kann es zur Fibrosierung der Matrix und schliesslich zu Hypoxie kommen, die wiederum immunologische Reaktionen mit Entzündungen und einen Umbau des Fettgewebes hervorruft. Die proinflammatorischen Zytokine bewirken eine Insulinresistenz (IR), welche die Fettoxidation hemmt und die Lipolyse stimuliert. Dieser Funktionsverlust der Fettzellen bewirkt quasi ein «Überlaufen» von Lipiden (lipid overflow) (14). Auf diese Weise entstehen ektope Fetteinlagerungen 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, den Nieren und der Skelettmuskulatur. Die ektopen Lipide beinhalten Ceramide und Diacylglycerol (DAG), welche wiederum Entzündungen in diesen Geweben auslösen und dort Insulinresistenz hervorrufen (Übersicht bei [1]), was funktionelle Störungen dieser

Organe mit Glukose- und Fettstoffwechselstörungen, Blutdruckerhöhung sowie Filtrationsdefekten zur Folge hat und in Typ-2-Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen und chronischen Nierenerkrankungen münden kann (3, 15–17, *Abbildung 2*).

Der zweitgrösste Lipideintrag in die Leber stammt aus den Kohlenhydraten über die *De-novo-Lipogenese (DNL)*, der mit 26 Prozent fast doppelt so hoch ist wie der Eintrag aus Nahrungsfett mit 15 Prozent (10). Populationsstudien bestätigen, dass die DNL entscheidend zur Genese der NAFLD beiträgt (18–20). Bei bestehender NAFLD findet man selbst unter eukalorischer Kost und üblichen Nährstoffrelationen eine ausgeprägte DNL (21).

Der entscheidende Trigger für die DNL ist die mit Insulinresistenz verbundene Hyperinsulinämie (*Abbildung 1*). Bei IR wird im Vergleich zu insulinsensitiven Personen eine vielfache Menge an Fett in der Leber und in den Fettzellen synthetisiert (22). Mit Hyperinsulinämie und hohem Kohlenhydratkonsum reagieren selbst insulinsensitive Menschen mit einer massiven Steigerung der DNL in der Leber (23). Bei hohem Konsum und überkalorischer Ernährung trägt Fruktose am stärksten zur DNL bei. (24). Besonders kritisch ist in diesem Zusammenhang der heutige übermässige Konsum von Frucht- und Softdrinks zu sehen.

Unabhängig von der Energiezufuhr wird dem 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 (18–21), ist der Einfluss von gesättigten Fettsäuren aus der Nahrungsaufnahme umstritten (25, 26). Andererseits ist eine hohe Aufnahme von der einfach ungesättigten Ölsäure (27) und vor allem von langkettigen, hochungesättigten Omega-3-Fettsäuren mit einem verminderten Risiko für NAFLD assoziiert (28–30).

Stéatose hépatique non alcoolique – l'épidémie sous-estimée

Mots clés:

apparition – facteurs de risque – résistance à l'insuline – traitement – recommandations pour la pratique

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est la pathologie hépatique la plus répandue dans les pays industrialisés. Une NAFLD peut évoluer vers une stéatohépatite qui, elle, peut évoluer vers une cirrhose, une insuffisance hépatique ou un cancer du foie (1). Récemment, la NAFLD a été identifiée comme étant un facteur de risque indépendant de maladies cardiovasculaires (2). La NAFLD permet d'expliquer des facteurs de risque cardiométaboliques directs tels que la dysglycémie, la dyslipidémie, l'inflammation, le stress oxydatif, les troubles de la coagulation avec tendance aux thromboses et l'hypertension artérielle. La stéatose hépatique intervient également dans l'étiopathogénie du diabète de type 2 (4, 5). Il n'existe aucun médicament spécifiquement indiqué dans l'indication NAFLD. Par conséquent, les modifications portant sur l'alimentation et la sédentarité constituent la base du traitement.

Risikofaktoren der NAFLD

Die *muskuläre Inaktivität* ist ein eminenter NAFLD-Risikofaktor. Einerseits sinkt mangels Muskelaktivität die Oxidationsrate von Glukose und Fettsäuren in Muskel- und Leberzellen, was eine IR in der Muskelzelle bedingt (31, 32). Andererseits folgt aus der IR des Muskels prinzipiell eine Glykogensynthesestörung (33). Das Substratangebot wird zum Fettgewebe und zur Leber umgeleitet. Insbesondere bei hohem Kohlenhydratanteil in Verbindung mit einer hyperkalorischen Energiezufuhr wird die DNL in der Leber maximal gesteigert (34). Andererseits fehlt bei Inaktivität der adäquate Stimulus zur Angiogenese im sich bei positiver Energiebilanz ausdehnenden Fettgewebe, was wiederum eine Hypoxie im Fettgewebe fördert und dort zu einer Inflammation beiträgt (35). Eine weitere Ursache der NAFLD ist in der *Dysbiose* zu suchen. Die Störung des intestinalen Mikrobioms fördert die Darmpermeabilität und erhöht das Risiko für eine Endotoxinämie, welche wiederum die Entstehung einer NAFLD bzw. NASH begünstigt (36).

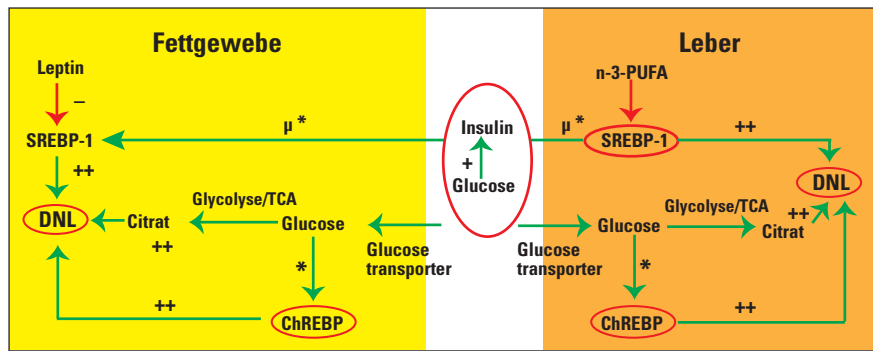


Abbildung 1: De-novo-Lipogenese aus Kohlenhydraten in Leber- und Fettzellen durch Aktivierung der Transkriptionsfaktoren ChREBP und SREBP-1 in Abhängigkeit von postprandialer Hyperglykämie und Hyperinsulinämie (nach Ameer F et al.: *Metabolism* 2014; 63: 895–902).

DNL: novo-Lipogenese; ChREBP: Carbohydrate-responsive element-binding protein; TCA: Tricarboxylic acid cycle; SREBP1: Sterol regulatory element-binding protein-1; n-3-PUFA: Omega-3-Fettsäuren

Therapie

Es existieren für die Indikation NAFLD keine speziell zugelassenen Medikamente. Folglich bildet das Fundament der Behandlung mit dem Ziel des Abbaus von ektopem Fett in der Leber die *Lebensstilintervention* mit Ernährungs- und Bewegungsmodifikation (Übersicht bei [1]).

Ernährungstherapie: Primäres Ziel der Ernährungstherapie ist die Senkung der Energiezufuhr, um eine Reduktion der Fettmasse zu erreichen. Zur Erlangung einer normalen Leberfunktion muss nicht eine fixe Reduktion von Körpergewicht beziehungsweise BMI erreicht werden. Entscheidend ist vielmehr das Unterschreiten der individuellen Verfettungs-

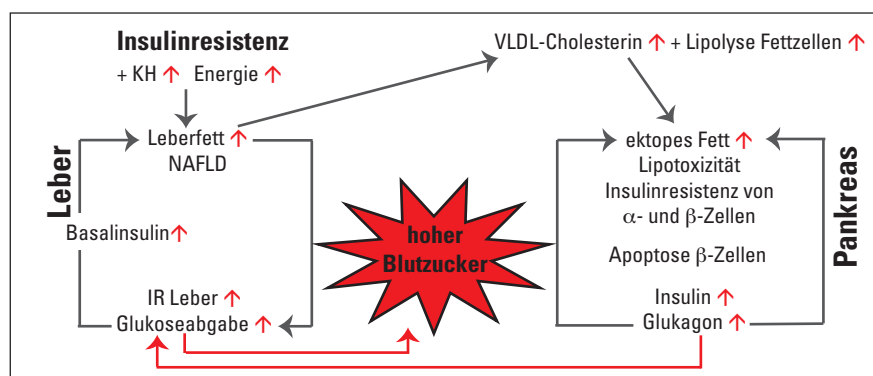


Abbildung 2: Aus ektope Fetteinlagerungen in Leber und Pankreas entwickelt sich der Typ-2-Diabetes. NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; KH: Kohlenhydrate; IR Leber: Insulinresistenz Leber; VLDL-Cholesterin: Very low density lipoprotein

schwelle, die zur Dysfunktion von Leber (und Pankreas) führt. Sie ist individuell unterschiedlich und unabhängig vom BMI oder anderen Normwerten (37). Eine Reduktion der Fettmasse lässt sich prinzipiell mit jeder Art hypokalorischer Diät erzielen. Im Allgemeinen sind die Effekte 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 kg unter Low-Fat; 5 bis 8 kg unter Low-Carb) (38, 39). Allerdings steigt danach unter allen Diätformen mangels Compliance typischerweise das Gewicht wieder an (Übersicht bei [40]). Eine aktuelle Meta-Analyse der 17 randomisiert-kontrollierten Diätstudien mit den höchsten Completer-Raten (ca. 75%) weist eine im Mittel zwei Kilogramm stärkere Gewichtsreduktion unter Low-Carb aus und eine insgesamt grössere Verbesserung bei den Risikofaktoren für artherosklerotische Herzgefäßerkrankungen (41).

Die ausgeprägteste Gewichtsreduktion über den Zeitraum von mehreren Jahren lässt sich mit Very Low Calorie Diets (VLCD) bei 400 bis 800 kcal/Tag oder bis 1200 kcal/Tag unter Einsatz von Formulamahlzeitenersatz erreichen (42–44). Eine beschleunigte Gewichtszunahme nach der Diätphase ist dabei nicht zu befürchten (45–47). Bemerkenswert ist die hohe Compliance (48). Studien mit VLCD- und LCD-Diäten haben auch ihre Wirksamkeit hinsichtlich eines Abbaus einer Lebersteatose belegt (49, 50). Dabei haben Formulas mit niedrigem Kohlenhydratanteil eine überlegene Wirkung gezeigt (51). Die am genauesten dokumentierte, randomisiert-kontrollierte Studie mit einer VLCD-Formula-Diät (600 kcal + 200 kcal über Gemüse) ergab parallel zur Gewichtsreduktion von 4 Prozent in der ersten Woche einen Abbau des Leberfetts um 30 Prozent und des Pankreasfetts um 10 Prozent. Damit einhergehend erhöht sich signifikant die Insulinsensitivität der Leber, gefolgt von einer signifikanten Reduktion der Glukoseabgabe

der Leber und einer Normalisierung des Nüchternblutzuckers (52).

Auch mit hypokalorischen Diäten auf Mischkostbasis lässt sich eine Besserung der NAFLD erzielen (51, 53–57). Dabei bedingten kohlenhydratreduzierte Reduktionsdiäten zumindest in den ersten Monaten ohne erkennbare Nebenwirkungen eine raschere Entfettung der Leber als kohlenhydratbetonte, fettarme Diäten (58). Darüber hinaus ermöglichen hypokalorische Low-Carb-Diäten bei vergleichbarer Energiereduktion und unabhängig von der Gewichtsreduktion einen signifikant stärkeren Abbau des Leberfetts (59, 60). 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 (61). Selbst nach vergleichbarer Gewichtsreduktion nach 3 Monaten ist unter Low-Carb eine signifikant bessere hepatische Insulinsensitivität nachzuweisen als unter Low-Fat (61). Ferner konnte gezeigt werden, dass kohlenhydratbegrenzte, mit einfach ungesättigten Fettsäuren angereicherte und proteinliberalisierte Kostformen den Leberfettgehalt ohne Kalorienreduktion (27, 62) beziehungsweise unabhängig von der Gewichtsreduktion (59) signifikant mindern, die Insulinsensitivität der Leber verbessern und die Glukoseabgaben der Leber hemmen. So spielt ernährungstherapeutisch die Kohlenhydratreduktion unabhängig von der Kalorienreduktion eine entscheidende Rolle.

Ausgehend von der Ätiopathogenese der NAFLD und den damit einhergehenden Folgeerkrankungen Typ-2-Diabetes, Hypertonie, atherogenes Lipidprofil und koronare Herzkrankheit 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 (Übersicht bei [1]). Zudem greifen verschiedene lösliche Ballaststoffe wie Beta-Glukan und Inulin auf Basis ihrer weitreichenden metabolischen und sättigenden Wirkungen systemisch in das

Fettlebergesehen ein (Übersicht zu den Ballaststoffeffekten bei Ströhle et al. [63, 64]). Experimentelle Untersuchungen beziehungsweise Beobachtungsstudien haben ausserdem leberschützende Effekte von Vitamin D, Cholin beziehungsweise Betain, L-Carnitin, Ursodesoxycholsäure, Resveratrol, Quercetin, Kurkuma, Koffein, Kaffeesäure und Taurin gezeigt, worauf hier nicht im Einzelnen eingegangen werden kann.

Bewegungstherapie: Das Ziel der Bewegungstherapie ist einerseits die Erhöhung des Energieverbrauchs und andererseits die Verminderung des Verlusts an Lean Body Mass (LBM, Körpergewicht minus Speicherfett), wie er sonst bei Gewichtsreduktion unweigerlich auftritt. Daneben ist körperliche Aktivität mit einer verbesserten Fähigkeit der Muskulatur, Nährstoffsubstrate zur Energiegewinnung heranzuziehen, verbunden (Übersicht bei [1]), 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 (16). Darüber hinaus kommt es zu einer Verbesserung des Glukose- und Lipidstoffwechsels, gekennzeichnet durch eine Abnahme der Nüchternblutzucker- und des HbA_{1c}-Werts sowie eine Senkung von LDL- und Triacylglycerolen im Plasma (65).

Fazit und Praxisempfehlungen

Als initiale Therapie zur schnellen und effektiven Methode der Leberentfettung haben sich Formula-Diäten etabliert. Zur längerfristigen Prävention und Therapie der NAFLD am besten geeignet ist eine moderne Form der mediterranen Ernährung, bei der ein Grossteil der herkömmlich verzehrten raffinierten stärke- und zuckerreichen Nahrungsmittel durch Gemüse, Salate, Beeren, Früchte und Hülsenfrüchte, Pilze und Vollkornprodukte, ergänzt durch einen Mehrkonsum von Milchprodukten, Eiern, Fisch, Fleisch und Geflügel, ersetzt werden (Übersicht bei [1]). Parallel ist eine Einschränkung des Konsums von fruktose- und saccharosehaltigen Getränken empfehlenswert.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Nicolai Worm
Deutsche Hochschule für Prävention
und Gesundheitsmanagement
Hermann Neuberger Sportschule 3
D-66123 Saarbrücken
E-Mail: nicolai.worm@t-online.de
Internet: www.logi-methode.de und
www.leberfasten.de

Literatur:

1. Ströhle A, Stein J: Nichtalkoholische Fettlebererkrankung. Pathophysiologisch orientierte Diagnostik und Therapie. *Med Monatsschr Pharm* 2015; 38 (5): 166–78.
2. Than NN, Newsome PN: A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* 2015; 239 (1): 192–202.
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. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ et al.: 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.
11. Cao Y: Angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases. *Chem Immunol Allergy* 2014; 99: 170–179.
12. Goossens GH, Blaak EE: Adipose tissue dysfunction and impaired metabolic health in human obesity: a matter of oxygen? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 6: 55.
13. 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: 970375.
14. 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.
15. Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF et al.: The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2014; 510 (7503): 84–91.
16. Shulman GI: Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med* 2014; 371 (12): 1131–1141.
17. Targher G, Chonchol MB, Byrne CD: CKD and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Kidney Dis* 2014; 64 (4): 638–652.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD et al.: Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2014; 146 (3): 726–735.
22. Ameer F, Scanduzzi L, Hasnain S et al.: De novo lipogenesis in health and disease. *Metabolism* 2014; 63 (7): 895–902.
23. Schwarz JM, Linfoot P, Dare D et al.: 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.
24. Softic S, Cohen DE, Kahn CR: Role of Dietary Fructose and Hepatic De Novo Lipogenesis in Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci* 2016.
25. Green CJ, Hodson L: The influence of dietary fat on liver fat accumulation. *Nutrients* 2014; 6 (11): 5018–5033.
26. Monteiro J, Leslie M, Moghadasian MH et al.: 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.
27. 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.
28. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA et al.: Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012; 56 (4): 944–951.
29. Pacifico L, Bonci E, Di Martino M et al.: A double-blind, placebo-controlled randomized trial to evaluate the efficacy of docosahexaenoic acid supplementation on hepatic fat and associated cardiovascular risk factors in overweight children with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25 (8): 734–741.
30. Nobili V, Alisi A, Musso G et al.: Omega-3 fatty acids: Mechanisms of benefit and therapeutic effects in pediatric and adult NAFLD. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2016; 53 (2): 106–120.
31. Cao Y: Angiogenesis and vascular functions in modulation of obesity, adipose metabolism, and insulin sensitivity. *Cell Metab* 2013; 18 (4): 478–489.
32. Gratas-Delamarche A, Derbre F, Vincent S et al.: Physical inactivity, insulin resistance, and the oxidative-inflammatory loop. *Free Radic Res* 2014; 48 (1): 93–108.
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. You T, Arsenis NC, Disanzo BL et al.: Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity: current evidence and potential mechanisms. *Sports Med* 2013; 43 (4): 243–256.
36. Schnabl B, Brenner DA: Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology* 2014; 146 (6): 1513–1524.
37. Taylor R, Holman RR: Normal weight individuals who develop type 2 diabetes: the personal fat threshold. *Clin Sci (Lond)* 2015; 128 (7): 405–410.
38. Hession M, Rolland C, Kulkarni U et al.: 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.
39. 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.
40. Ströhle A, Worm N: Metabolisches Syndrom: Pathophysiologische Grundlagen und rationale Empfehlungen zur Ernährungstherapie. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2012; 152 (1): 50–67.
41. Sackner-Bernstein J, Kanter D, Kaul S: Dietary Intervention for Overweight and Obese Adults: Comparison of Low-Carbohydrate and Low-Fat Diets. A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10 (10): e0139817.
42. Heymsfield SB, van Mierlo CA, van der Knaap HC et al.: 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.
43. 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.
44. Asher RC, Burrows TL, Collins CE: Very low-energy diets for weight loss in adults: A review. *Nutrition & Dietetics* 2012.
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 et al.: The effect of rate of weight loss on long-term weight management: a randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2 (12): 954–962.
47. Parretti HM, Jebb SA, Johns DJ et al.: Clinical effectiveness of very-low-energy diets in the management of weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2016; 17 (3): 225–234.
48. Rehackova L, Arnott B, Araujo-Soares V et al.: Efficacy and acceptability of Very Low Energy Diets in overweight and obese people with Type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analyses. *Diabet Med* 2015.
49. 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.
50. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM et al.: Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009; 49 (1): 80–86.
51. 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.
52. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS et al.: Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 2011; 54 (10): 2506–2514.
53. 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.
54. 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.
55. Lin WY, Wu CH, Chu NF et al.: Efficacy and safety of very-low-calorie diet in Taiwanese: a multicenter randomized, controlled trial. *Nutrition* 2009; 25 (11–12): 1129–1136.
56. 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.
57. Elias MC, Parise ER, de Carvalho L et al.: Effect of 6-month nutritional intervention on non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition* 2010; 26 (11–12): 1094–1099.
58. Browning JD, Davis J, Saboorian MH et al.: A low-carbohydrate diet rapidly and dramatically reduces intrahepatic triglyceride content. *Hepatology* 2006; 44 (2): 487–488.
59. Browning JD, Baker JA, Rogers T et al.: Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *Am J Clin Nutr* 2011.
60. Bian H, Hakkarainen A, Lundbom N et al.: Effects of dietary interventions on liver volume in humans. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22 (4): 989–995.
61. Kirk E, Reeds DN, Finck BN et al.: Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology* 2009; 136 (5): 1552–1560.
62. 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.
63. Ströhle A, Wolters M, Hahn A: Gesundheitliche Effekte von Ballaststoffen. Ein Update Teil 1: Von der Struktur zur Funktion. *Deutsch Apothek Z* 2012; 152: 40–48.
64. Ströhle A, Wolters M, Hahn A: Gesundheitliche Effekte von Ballaststoffen. Ein Update Teil 2: Systemische Effekte und Präventionspotenzial. *Deutsch Apothek Z* 2012; 152: 54–65.
65. Musso G, Cassader M, Rosina F et al.: 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.