

# Léčba NAFLD pomocí přerušované kalorické restriktce nebo nízkosacharidové diety s vysokým obsahem tuků - randomizovaná kontrolovaná studie

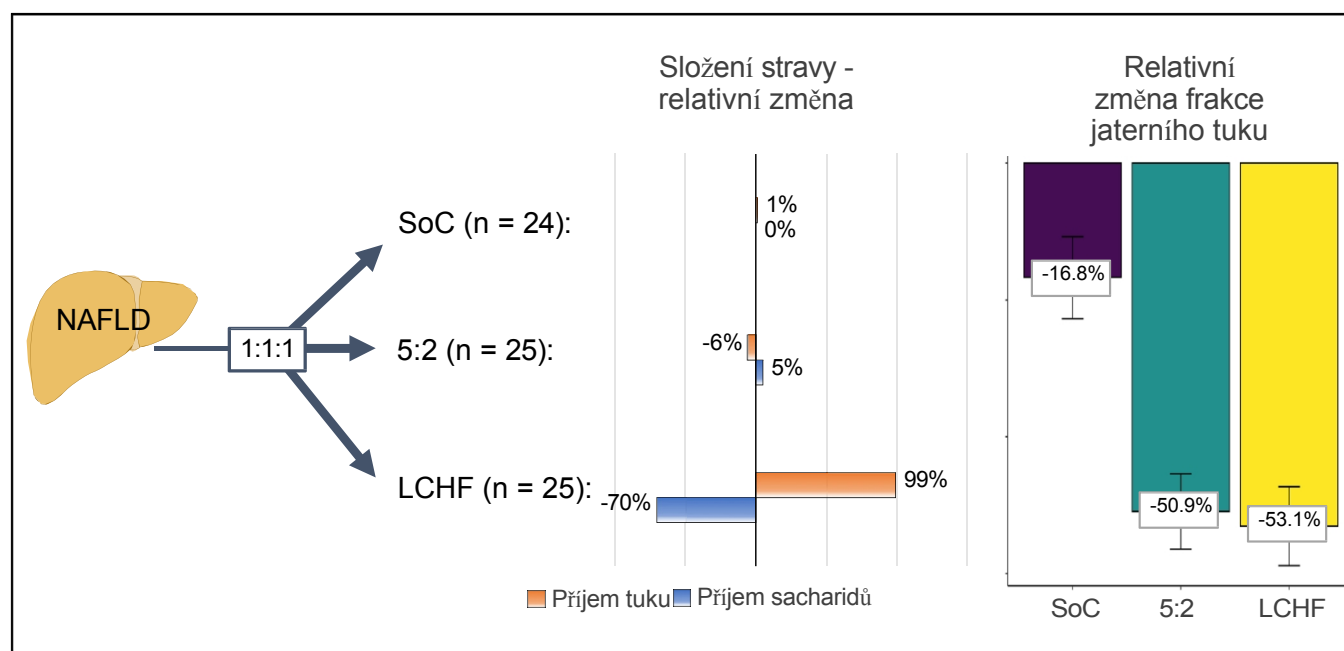
## Autoři

Magnus Holmer, Catarina Lindqvist, Sven Petersson, John Moshtaghi-Svensson, Veronika Tillander, Torkel B. Brismar, Hannes Hagström, Per Stål

## Korespondence

[magnus.holmer@ki.se](mailto:magnus.holmer@ki.se) (M. Holmer).

## Grafický abstrakt



## Nejdůležitější informace

- Jedinou obecně dostupnou léčbou NAFLD je dnes redukce hmotnosti.
- Diety s vysokým obsahem tuků, jako je LCHF, jsou v léčbě NAFLD kontroverzní.
- Dieta 5:2 se stala populární a je hojně využívána k dosažení úbytku hmotnosti.
- V této RCT byly diety LCHF i 5:2 vysoce účinné při léčbě NAFLD.
- Dieta 5:2 snižovala LDL a tuhost jater a byla lépe tolerována.

## Laické shrnutí

U obézních osob, které trpí ztukovatěním jater, může být účinnou léčbou ke zlepšení stavu jater snížení hmotnosti pomocí diety. Mnoho populárních diet, které jsou doporučovány pro redukci hmotnosti, jako jsou diety s vysokým obsahem tuků a diety založené na přerušovaném hladovění, nemělo přímo vyhodnoceny své účinky na játra. Tato studie ukazuje, že jak nízkosacharidová dieta s vysokým obsahem tuků, tak dieta 5:2 jsou účinné při léčbě ztukovatění jater způsobeného obezitou.

# Léčba NAFLD pomocí přerušované kalorické restrikce nebo diety s nízkým obsahem sacharidů a vysokým obsahem tuků - randomizovaná kontrolovaná studie



Magnus Holmer,<sup>1,2</sup> \* Catarina Lindqvist,<sup>3,10</sup> Sven Petersson,<sup>4,5</sup> John Moshtaghi-Svensson,<sup>6</sup> Veronika Tillander,<sup>7</sup> Torkel B. Brismar,<sup>5,8</sup> Hannes Hagström,<sup>1,2,9</sup> Per Stål<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Oddělení hepatologie, Oddělení horní části trávicího traktu, Karolinska University Hospital, Stockholm, Švédsko; <sup>2</sup> Oddělení gastroenterologie a hepatologie, Lékařské oddělení Huddinge, Karolinska Institutet, Stockholm, Švédsko; <sup>3</sup> Lékařské oddělení klinické výživy, Karolinska University Hospital, Stockholm, Švédsko; <sup>4</sup> Oddělení klinické vědy, intervence a technologie v Karolinska Institutet, Oddělení lékařského zobrazování a technologie, Stockholm, Švédsko; <sup>5</sup> Oddělení lékařské radiační fyziky a nukleární medicíny, Karolinska University Hospital, Stockholm, Švédsko; <sup>6</sup> Godfy AB, Stockholm, Švédsko; <sup>7</sup> Oddělení klinické chemie, Oddělení laboratorní medicíny, Karolinska Institutet, Stockholm, Švédsko; <sup>8</sup> Oddělení radiologie, Karolinska univerzitní nemocnice v Huddinge, Stockholm, Švédsko; <sup>9</sup> Oddělení klinické epidemiologie, Lékařské oddělení, Solna, Karolinska Institutet, Stockholm, Švédsko; <sup>10</sup> Lékařské oddělení Huddinge, Karolinska Institutet, Stockholm, Švédsko.

Zprávy JHEP 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100256>

**Východiska a cíle:** Léčbou první volby nealkoholického ztukovatění jater (NAFLD) je redukce hmotnosti. Bylo navrženo několik diet s různými účinky na steatózu jater. Tato studie porovnávala účinky přerušované kalorické restrikce (dieta 5:2) a nízkosacharidové diety s vysokým obsahem tuku (LCHF) na snížení jaterní steatózy.

**Metody:** Provedli jsme otevřenou randomizovanou kontrolovanou studii, která zahrnovala 74 pacientů s NAFLD randomizovaných v poměru 1:1:1 k 12týdenní léčbě buď dietou LCHF nebo 5:2, nebo obecným poradenstvím o životním stylu od hepatologa (standardní péče; SoC). Primárním výsledkem bylo snížení jaterní steatózy měřené pomocí magnetické rezonanční spektroskopie. Sekundární výsledky zahrnovaly tranzientní elastografii, inzulinovou rezistenci, krevní lipidy a antropometrické údaje.

**Výsledky:** LCHF i dieta 5:2 byly lepší než dieta SoC ve snížení steatózy (absolutní snížení: LCHF: -7,2 % [95% CI = -9,3 až -5,1], 5:2: -6,1 % [95% CI = -8,1 až -4,2], SoC: (LCHF: -3,6 % [95% CI = -5,8 až -1,5]) a tělesné hmotnosti (LCHF: -7,3 kg [95% CI = -9,6 až -5,0], 5:2: -7,4 kg [95% CI = -8,7 až -6,0], SoC: V případě SoC: -2,5 kg [95% CI = -3,5 až -1,5]. Mezi 5:2 a LCHF nebyl žádný rozdíl ( $p = 0,41$  pro steatózu a 0,78 pro hmotnost). Tuhost jater se zlepšila ve skupině 5:2 a SoC, ale ne ve skupině LCHF. Dieta 5:2 byla spojena se snížením hladiny LDL a byla tolerována ve vyšší míře než LCHF.

**Závěry:** LCHF a dieta 5:2 byly účinnější při snižování steatózy a tělesné hmotnosti u pacientů s NAFLD než SoC, což naznačuje, že dietní doporučení lze přizpůsobit individuálním preferencím.

**Laické shrnutí:** U obézních osob, které trpí ztukovatěním jater, může být účinnou léčbou ke zlepšení stavu jater snížení hmotnosti pomocí diety. U mnoha populárních diet, které jsou doporučovány pro redukci hmotnosti, jako jsou diety s vysokým obsahem tuku a diety založené na přerušovaném hladovění, nebyl jejich vliv na játra přímo vyhodnocen. Tato studie ukazuje, že jak dieta s nízkým obsahem sacharidů a vysokým obsahem tuků, tak dieta 5:2 jsou účinné při léčbě ztukovatění jater způsobeného obezitou.

**Registrace klinických studií:** Tato studie je registrována na [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT03118310).

© 2021 Autoři. Vydala společnost Elsevier B.V. jménem Evropské asociace pro studium jater (EASL). Jedná se o článek s otevřeným přístupem pod licencí CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Úvod

Nealkoholické ztukovatění jater (NAFLD) je nejčastější chronické onemocnění jater, které postihuje přibližně 25 % světové populace.<sup>1</sup> NAFLD úzce souvisí s obezitou, diabetem mellitem 2. typu (T2DM) a metabolickým syndromem.<sup>2</sup> a má potenciál k progresi do cirhózy a rakoviny jater.<sup>3</sup>

V současné době neexistuje žádná schválená farmakologická léčba NAFLD, ačkoli několik látek je ve vývoji.<sup>4</sup> Namísto toho je třeba změnit životní styl a snížit hmotnost.

považována za léčbu první volby.<sup>5</sup> Snížení hmotnosti má potenciál zvrátit steatózu, nealkoholickou steatohepatitidu (NASH) a jaterní fibrózu.<sup>6</sup> Některé důkazy naznačují, že úprava stravy je proveditelnější než cvičení a změna životního stylu je obecně dostupnější než bariatrická operace.<sup>7</sup>

Není jasné, zda by se pacientům s NAFLD měla doporučovat nějaká specifická dieta, aby se dosáhlo snížení jaterního tuku. Nejnovější pokyny pro léčbu NAFLD doporučují pragmatický a individuální přístup a neobhajují žádnou konkrétní dietu. Navrhuje se však složení makronutrientů přizpůsobené středomořské dietě.<sup>8</sup>

V posledních desetiletích si získala oblibu nízkosacharidová dieta (low-CHO). Jedním z příkladů je nízkosacharidová dieta s vysokým obsahem tuků (LCHF dieta), která má potenciál snížit tělesnou hmotnost a inzulinovou rezistenci (IR).<sup>9-11</sup> LCHF však zahrnuje vysoký podíl tuků ve stravě a může zvyšovat sérové hladiny LDL.<sup>12</sup>

**Klíčová slova:** Nízkosacharidová dieta s vysokým obsahem tuků (LCHF); přerušovaná kalorická restrikce; dieta 5:2.

Přijato 18. listopadu 2020; v revidované podobě 26. ledna 2021; přijato 6. ledna 2021 únor 2021; k dispozici online 17. února 2021

\* Korespondující autor. Adresa: Oddělení hepatologie, Karolinska University Hospital, 141 86 Stockholm, Švédsko. Tel: +46-8-5858-1805; fax: +46-8-5858-2335.

E-mailová adresa: [magnus.holmer@ki.se](mailto:magnus.holmer@ki.se) (M. Holmer).



Dalším oblíbeným dietním režimem je přerušované omezování kalorií (ICR). Jedním z příkladů ICR je dieta 5:2, která je založena na omezení kalorií po dva dny v týdnu. ICR diety mohou mít příznivý vliv na tělesnou hmotnost a IR.<sup>13–15</sup> Navzdory rostoucímu zájmu o ICR diety je však o jejich úloze při léčbě NAFLD známo jen málo.<sup>16</sup>

V tomto článku předkládáme výsledky 12týdenní randomizované kontrolované studie porovnávající léčbu NAFLD pomocí diet LCHF a diety 5:2 podávané dietologem a standardních doporučení lékaře. K měření snížení jaterní steatózy od výchozího stavu do konce léčby (EoT) byla použita magnetická rezonanční spektroskopie (MRS).

## Materiály a metody

### Účastníci studie

Účastníci byli získáváni ze dvou zdrojů: z ambulance na hepatologickém oddělení Karolinské univerzitní nemocnice ve Stockholmu a z inzerátu v místních novinách. Zařazovací kritéria byla 1 z následujících: (1) NAFLD diagnostikovaná radiologickým hodnocením (ultrazvuk, počítačová tomografie [CT] nebo magnetická rezonance), (2) Fibroscan® (Echosens, Paříž, Francie) s kontrolovaným parametrem útlumu (CAP) >280 dB/m v kombinaci s obezitou (BMI >-30 kg/m<sup>2</sup>), nebo (3) CAP >280 a zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) (>46 IU/l u žen, >66 IU/l u mužů) a nadváha (BMI >-25 kg/m<sup>2</sup>).

Kritéria pro vyloučení jsou uvedena na [obrázku 1](#). Žádný účastník nebyl vystaven vitaminu E nebo steatogenním lékům, jako jsou steroidy.

Při zařazení bylo celkem 16 účastníků léčeno statiny, které mají potenciálně příznivý vliv na játra (5:2 n = 7; LCHF n = 5; SoC n = 4). Všichni účastníci poskytli písemný informovaný souhlas a protokol studie byl schválen regionální etickou komisí ve Stockholmu ve Švédsku (Dnr 2017/258-31) a zaregistrován na [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT03118310). Všichni autoři měli přístup k údajům studie a zkontrolovali a schválili závěrečný rukopis.

### Protokol studie

Účastníci podstoupili 12týdenní intervenci s dietou LCHF, dietou 5:2 nebo SoC. Při randomizaci byl proveden komplexní

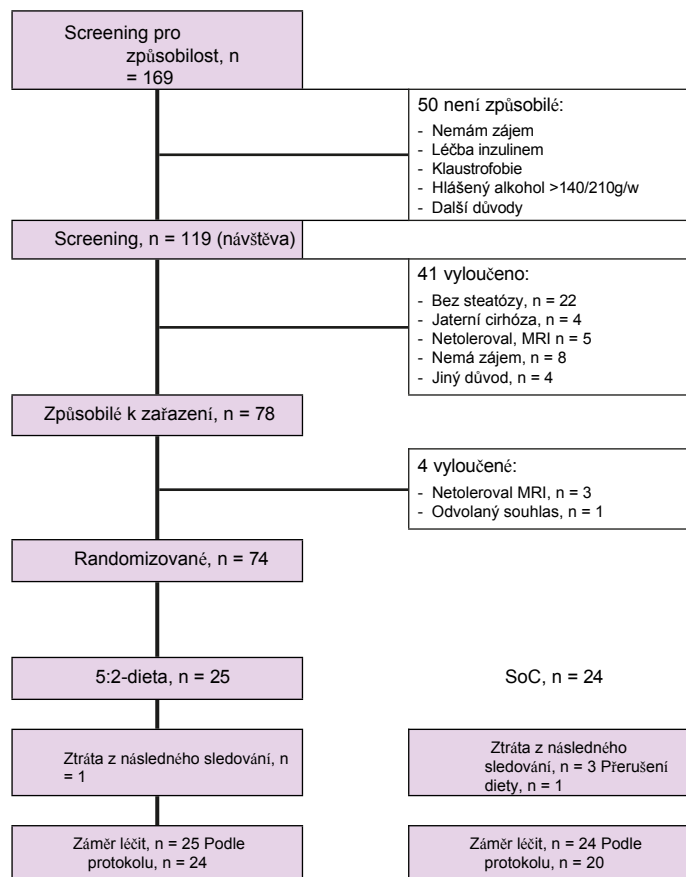
bylo provedeno fyzické hodnocení (viz [Doplňkový materiál](#)). Účastníci byli požádáni, aby v dotazníku kvantifikovali úroveň (min/týden) fyzické aktivity. Byli poučeni, že během intervence nesmí začít užívat žádné doplňky stravy. Při závěrečné návštěvě byla znovu shromážděna všechna výše uvedená měření.

### Dietní zásah

Účastníci byli náhodně rozděleni do bloků po třech v poměru 1:1:1 losováním zapečetěných obálek. Pořadí přidělení bylo účastníkům a všem vyšetřovatelům utajeno. Specializovaný dietolog (CL) poskytoval účastníkům ve skupinách LCHF a 5:2 zvlášť poradenství týkající se stravy, jak je popsáno níže, a účastníkům byly poskytnuty písemné materiály a kuchařky týkající se stravy. Na podporu dodržování příslušných

#### Kritéria pro vyloučení:

- Věk <18 let
- Jiné chronické onemocnění jater včetně cirhózy
- Souběžná malignita
- Spotřeba alkoholu ≥ 140/210 g/týden (ženy/muži)
- Léčba inzulínem
- Chronické onemocnění ledvin ≥ stadiu 4
- Těhotenství
- Expozice jedné z obou diet během posledních 6 měsíců



Obr. 1. Vývojový diagram screeningu a zařazení účastníků.

účastníci randomizovaní k dietě LCHF nebo 5:2 byli telefonicky kontaktováni ve 2., 4. a 8. týdnu a v 6. týdnu byla naplánována návštěva dietologa. K odhadu příjmu stravy na začátku a také ke sledování dodržování diety a výpočtu příjmu makroživin v 6. a 12. týdnu intervence byl použit podrobný třídní potravinový deník, který si vedli sami. Pro porovnání skupin byl příjem pro skupinu 5:2 ve dnech, kdy se dodržoval půst, a ve dnech, kdy se nedodržoval půst, vážen koeficientem 2, resp. 5, aby se získal příjem živin za celý týden, a poté byl uveden jako denní průměr. Dodatečně byla hodnocena také adherence pomocí 24hodinového vzpomínání na stravu.<sup>17</sup> během telefonického sledování ve 2., 4. a 8. týdnu (obr. S1).

Účastníci zařazení do léčby SoC absolvovali na začátku intervence individuální konzultaci s hepatologem. Během následného sledování byli poučeni, aby se na hepatologa obraceli s dotazy týkajícími se studie telefonicky nebo e-mailem. U skupiny léčené SoC byl na začátku a ve 12. týdnu shromažďován třídní potravinový deník, který si sami vedli (obr. S1). Skupina SoC tedy sloužila jako placebo-léčba, a proto nebyla v průběhu intervence průběžně v kontaktu s dietologem.

#### Dieta 5:2

Dva dny v týdnu, které po sobě nenásledovaly, měli účastníci skupiny 5:2 za úkol konzumovat 500 kcal/den pro ženy a 600 kcal/den pro muže. Byly jim poskytnuty recepty s návrhy jídel, která by nepřekračovala kalorické omezení. Po zbývajících 5 dní v týdnu dostávali pokyny a recepty, které se řídily *Severskými výživovými doporučeními 2012* (NNR),<sup>18</sup> s limitem příjmu 2 000 kcal/den pro ženy a 2 400 kcal/den pro muže. Průměrný denní příjem kalorií v průběhu týdne byl stanoven na 1 600 kcal/den pro ženy a 1 900 kcal/den pro muže. Podíl energie (E %) z různých makroživin v receptech byl 45-60 E % sacharidů, 25 E % tuků a 10-20 E % bílkovin. Složení makroživin NNR má společné zásady se středomořskou stravou, ale je přizpůsobeno místním produktům a tradicím v severských zemích.<sup>18</sup>

#### Dieta LCHF

Účastníci byli instruováni, aby konzumovali průměrný denní příjem kalorií 1 600 kcal/den u žen a 1 900 kcal/den u mužů. Příjem sacharidů byl omezen na maximálně 10 % celkového energetického příjmu. Kromě toho bylo v receptech uvedeno rozdělení energie na 5-10 E % sacharidů, 50-80 E % tuků a 15-40 E % bílkovin. Základem diety LCHF je maso, ryby, vejce, zelenina, rostlinné oleje a mléčný tuk. Mezi potraviny, kterým je třeba se vyhnout, patřil cukr, chléb, těstoviny, rýže, koláče, brambory a ovoce.

#### Standard péče

Skupina SoC dostala individuální vedení od hepatologa, jak si vybrat zdravou stravu, snížit příjem sladkostí a nasycených mastných kyselin, zvýšit zdroje nenasycených tuků, vyhýbat se velkým porcím a jíst pravidelně 3 jídla denně. Každý účastník obdržel písemný souhrn dietních rad (viz [doplňkový materiál](#)).

#### Magnetická rezonanční spektroskopie

Dvacet čtyři až 72 hodin před randomizací všichni účastníci podstoupili MRS.<sup>19</sup> Data MRS byla analyzována pomocí softwaru magnetické rezonance založeného na uživatelském rozhraní Java (JAVA, Sun Microsystems, Menlo Park, Kalifornie, USA).<sup>20</sup> a píky tuku a vody byly kvantifikovány pomocí pokročilé metody pro

přesný a efektivní algoritmus pro spektrální fitování.<sup>21</sup> Kompletní popis metody MRS naleznete v [doplňkovém materiálu](#).

#### Složení mastných kyselin

Kromě údajů z jídelních deníků a 24hodinového vzpomínání byly na začátku, v 6. týdnu (pro skupinu 5:2 a LCHF) a ve 12. týdnu odebrány vzorky pro zjištění složení celkových lipidových mastných kyselin v plazmě, aby bylo možné odhadnout příjem tuků v potravě jako měřítko dodržování diety (obr. S1). Metoda je popsána v [doplňkovém materiálu](#).

#### Statistická analýza

*A priori* provedený výpočet síly předpokládal 30% relativní snížení jaterního tuku ve skupinách LCHF a 5:2 *oproti* 10% snížení ve skupině SoC. Při  $\alpha$  0,05 a 80% síle pro detekci tohoto účinku bylo potřeba nejméně 16 osob na skupinu. Aby bylo možné kompenzovat odpadnutí a zjistit menší rozdíl v účinku mezi stravou 5:2 a LCHF, byla velikost vzorku rozšířena na 25 osob na skupinu.

Hlavní analýzy byly provedeny na základě populace, u které se předpokládalo, že chybějící údaje jsou náhodné. Do analýzy ITT byli zahrnuti všichni účastníci randomizovaní k intervenci. K odhadu hodnot před a po intervenci, jakož i změn v rámci diet a mezi dietami pro hlavní výsledky byl použit lineární smíšený model s dietou a časem, včetně interakčního členu, jako fixními efekty. Účastníci byli do této analýzy zahrnuti jako náhodný efekt. Odhady byly prezentovány jako průměry nejmenších čtverců. Pro vyhodnocení rozdílů před a po všech sekundárních výsledcích byly použity párové *t* testy a údaje byly v případě potřeby logaritmicke transformovány.

Byly provedeny dvě analýzy citlivosti. Za prvé, pohlaví a MRS míra jaterní tukové frakce (MR procento tuku) se na počátku lišily, a proto byly zahrnuty do modelu jako faktory přizpůsobení. Za druhé byla provedena analýza per-protokol (PP). Do analýzy PP byli zahrnuti všichni účastníci, kteří uvedli dodržování diety až do EoT a kteří nebyli ztraceni ze sledování. Verze R

3.6.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vídeň, Rakousko) byl použit pro všechny analýzy.

## Výsledky

### Účastníci a základní charakteristiky

Od září 2017 do ledna 2020 bylo do skupin randomizováno celkem 74 účastníků. Podrobný popis screeningu a zařazení účastníků viz vývojový diagram (obr. 1). Celkově bylo vyřazení méně časté v rameni 5:2 ( $n = 1$  [4 %]) ve srovnání s ramenem LCHF ( $n = 5$  [20 %]) a ramenem SoC ( $n = 4$  [17 %]). Z těch, kteří léčbu přerušili, bylo 7 ztraceno ze sledování. Do analýzy PP bylo tedy zahrnuto 64 účastníků. Jeden účastník ve skupině 5:2 hlásil závažnou nežádoucí příhodu během dne nalačno (pád v důsledku hypoglykémie). Důvody přerušování léčby a nežádoucí příhody [jsou uvedeny v doplňkovém materiálu](#).

Na začátku byly všechny skupiny vyrovnané co do věku, BMI, tuhosti jater, poměru pasu k bokům (WHR), prevalence T2DM, hodnocení homeostatického modelu pro inzulinovou rezistenci (HOMA-IR), hladiny cholesterolu v krvi a úrovně fyzické aktivity. Nebyl pozorován žádný signifikantní rozdíl v sebehodnocení konzumace alkoholu na počátku studie. Podíl žen byl vyšší ve skupině SoC. Výchozí hodnoty vlastního příjmu energie (E %) ze sacharidů, lipidů a bílkovin byly mezi skupinami podobné. Procento tuků MR na počátku bylo 12,0 % ve skupině 5:2

Tabulka 1. Základní charakteristiky při randomizaci.

	Standardní péče (n = 24)	Dieta 5:2 (n = 25)	LCHF-dieta (n = 25)
Věk, roky	56 (9)	57 (10)	56 (12)
Pohlaví ženy, n (%)	17 (71)	12 (48)	12 (48)
Diabetes 2. typu, n (%)	6 (25)	6 (24)	5 (20)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	32.9 (5.2)	32.3 (2.7)	32.1 (3.8)
Tělesná hmotnost, kg	94.0 (18.1)	96.9 (14.3)	92.0 (11.8)
WHR	1.0 (0.1)	1.0 (0.1)	1.0 (0.1)
Systolický tlak, mmHg	140 (17)	140 (15)	134 (14)
Diastolický tlak, mmHg	91 (9)	89 (11)	89 (9)
MR-tuk, %	16.6 (8.3)	12.0 (8.1)	12.7 (7.2)
MR-tuk >5 %, n (%)	23 (95.8)	21 (84.0)	21 (84.0)
Elastografie, kPa	7.3 (3.0)	7.5 (3.1)	6.6 (2.8)
CAP, dB/m	339 (40)	340 (42)	330 (46)
HbA1c, mmol/l	41.8 (8.0)	42.6 (8.9)	39.8 (6.9)
HOMA-IR	8.4 (9.3)	6.8 (2.7)	6.1 (3.8)
OGTT, mmol/l	9.3 (2.0)	7.7 (2.0)	7.7 (1.6)
ALT, IU/L	76 (47)	59 (23)	59 (35)
AST, IU/L	48 (21)	37 (17)	36 (14)
Celkový cholesterol, mmol/l	5.3 (0.9)	5.3 (1.2)	4.8 (0.9)
LDL, mmol/l	3.2 (0.9)	3.2 (1.1)	2.9 (0.8)
HDL, mmol/l	1.3 (0.3)	1.2 (0.2)	1.1 (0.2)
Triglyceridy, mmol/l	2.0 (1.4)	1.9 (0.6)	1.6 (0.7)
Celkový energetický příjem, kcal	1,897 (360)	1,900 (435)	1,890 (436)
Sacharidy, E%	39.6 (8.3)	42.0 (6.3)	42.8 (8.2)
Bílkoviny, E%	17.5 (3.2)	16.8 (2.4)	17.9 (4.5)
Tuk, E%	41.1 (6.4)	39.8 (6.0)	36.4 (7.4)
Alkohol, g/den	4.9 (8.0)	4.1 (9.6)	8.3 (12.5)
Fyzická aktivita, min/týden	45.1 (23.9)	45.4 (31.0)	61.1 (44.0)

Spojité proměnné jsou prezentovány jako průměr (±SD) nebo jako počet účastníků (%). BP, krevní tlak; CAP, kontrolovaný parametr útlumu; HOMA-IR, hodnocení homeostatického modelu pro inzulínovou rezistenci; MR tuku, steatóza jater, %, měřeno pomocí magnetické rezonanční spektroskopie; OGTT, orální glukózový toleranční test; WHR, poměr pasu k bokům.

12,7 % ve skupině LCHF a 16,6 % ve skupině SoC (tabulka 1).

#### Snížení jaterní steatózy

V analýze ITT bylo pozorováno významné snížení jaterního tuku ve všech 3 skupinách od výchozího stavu do EoT. Absolutní a relativní snížení procenta tuku na MR je uvedeno na obrázku 2. V meziskupinovém srovnání bylo absolutní snížení procenta MR tuku významně vyšší ve skupinách 5:2 i LCHF ve srovnání se skupinou SoC (rozdíl ve změně 5:2 vs. SoC:

-2,6 % [95% CI = -5,0 až -0,2] a LCHF vs. SoC: -3,9 [95% CI = -6,3 až -1,4]). Mezi skupinami 5:2 a LCHF nebyl pozorován žádný rozdíl ve snížení jaterního tuku (rozdíl ve změně LCHF vs. 5:2: -1,3 [95% CI = -3,6 až 1,1]).

#### Vliv na tuhost jater a CAP

Tuhost jater se od výchozího stavu do EoT významně snížila ve skupině 5:2 a SoC, ale ne ve skupině LCHF (tabulka 2). V meziskupinovém srovnání bylo snížení tuhosti jater významně větší jak ve skupině 5:2, tak ve skupině SoC ve srovnání se skupinou LCHF (rozdíl ve změně mezi 5:2 a LCHF: -1,5 kPa [95% CI = -2,5 až -0,4]) a skupinou SoC (diference ve změně mezi SoC a LCHF: -1,2 kPa [95% CI = -2,3 až -0,1]). Hladiny CAP se oproti výchozí hodnotě snížily ve skupině 5:2 i ve skupině LCHF, ale ne ve skupině SoC (tab. 2). Vzhledem k poruše přístroje Fibroscan® (Echosens) během části období zařazení do studie byl sběr hladin CAP částečně neúplný.

#### Vliv na tělesnou hmotnost, inzulínovou rezistenci, celkový cholesterol a krevní lipidy

BMI a tělesná hmotnost se významně snížily ve všech třech skupinách, přičemž největší snížení bylo pozorováno ve skupinách 5:2 a LCHF.

Podíl účastníků, kteří dosáhli snížení hmotnosti o >5 % a >7 %, byl vyšší ve skupinách 5:2 a LCHF (SoC >5 % n = 6 [28 %], >7 % n = 4 [19 %]; 5:2 >5 % n = 20 [83 %], >7 % n = 15 [63 %]; LCHF >5 % n = 18 [81 %], >7 % n = 16 [73 %]). U pacientů ve skupinách 5:2 a LCHF došlo k významnému snížení hladiny HbA1c a HOMA-IR. Významné snížení hladiny celkového sérového cholesterolu a LDL bylo pozorováno ve skupině 5:2, ale ne ve skupinách LCHF a SoC. Ve skutečnosti byl ve skupině LCHF pozorován trend k vyššímu LDL a významně vyššímu HDL (tab. 2).

#### Dodržování diety

Ve skupině LCHF se zvýšil příjem E % tuků o 99 % a E % bílkovin o 24 % oproti výchozí hodnotě, zatímco E % sacharidů se snížilo o 70 %. Ve skupině 5:2 se podíl bílkovin E% zvýšil o 16 %. Příjem nasycených mastných kyselin se významně zvýšil ve skupině LCHF, ale snížil se ve skupinách 5:2 a SoC (tab. 2 a obr. S2). Při EoT nebyl mezi skupinami pozorován žádný rozdíl v množství zkonsumovaného alkoholu.

Jako hrubé měřítko celkového příjmu tuků ve stravě se relativní hladiny kyseliny linolové (LA [C18:2n-6]) a a-linolenové (ALA [C18:3n-6]) oproti výchozí hodnotě zvýšily ve skupině LCHF, ale ve skupinách 5:2 a SoC se nezměnily (obr. S2).

#### Fyzická aktivita

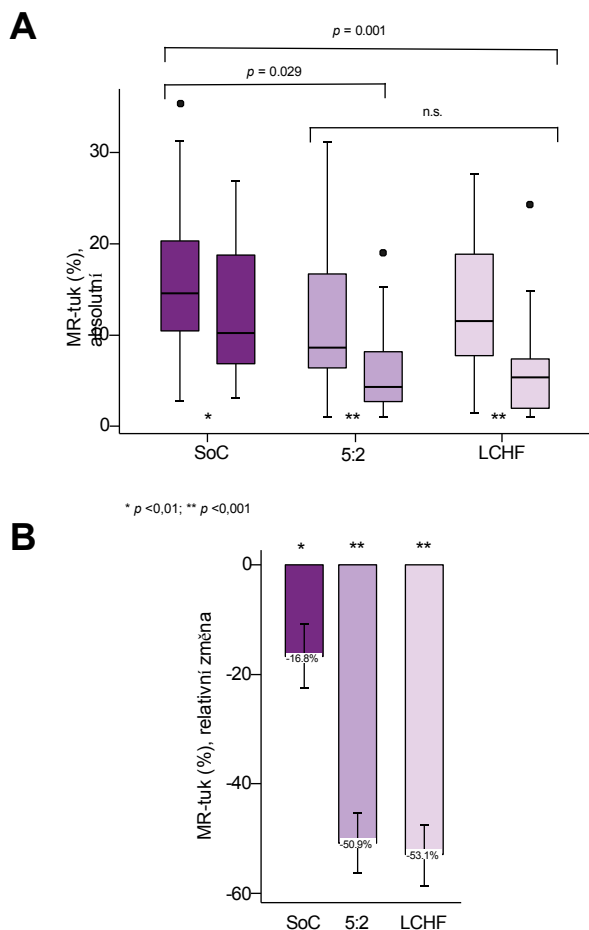
Délka fyzické aktivity uváděná samotnými pacienty se na začátku studie mezi skupinami nelišila (tabulka 1). Během sledování nebyla u žádné skupiny pozorována významná změna fyzické aktivity (tabulka 2).

#### Analýza citlivosti

Po úpravě na pohlaví a výchozí procento tuku na MR nebyly

pozorovány žádné rozdíly v našem primárním výsledku ve srovnání s hlavními výsledky ([tabulka S2](#)). Rozdíl v účinku na tuhost jater





Obr. 2. Změna jaterní steatózy. (A) Boxplot zobrazující procento tuku na MR při začátku a na konci léčby, pro každou skupinu: SoC:  $-(95\% \text{ CI} = -5,8 \text{ až } -1,5)$ ; 5:2:  $-6,1\%$  ( $95\% \text{ CI} = -8,1 \text{ až } -4,2$ ); LCHF:  $-(95\% \text{ CI} = -9,3 \text{ až } -5,1)$ . \* \*\* $p$  hodnoty pro změnu v rámci každé skupiny od výchozího stavu do konce léčby.  $p$  hodnoty v závorkách, významnost pro srovnání mezi skupinami pomocí lineárního smíšeného modelu. (B) Relativní změna MR tuku od výchozího stavu do konce léčby, pro každou skupinu. \* \*\* $p$  hodnoty pro změnu v rámci skupiny s lineárním smíšeným modelem. 5:2, dieta 5:2; LCHF, dieta s nízkým obsahem sacharidů a vysokým obsahem tuků; MR, magnetická rezonanční spektroskopie; SoC, standardní léčba.

mezi skupinami s LCHF a SoC již nebyl významný, i když trend byl stále pozorován ( $p = 0,052$ ).

V analýze PP zůstalo snížení jaterního tuku signifikantní ve všech skupinách. Změna tučnosti jater ve skupině 5:2 a SoC zůstala rovněž významná (tabulka S3).

## Diskuse

V této randomizované kontrolované studii jsme zjistili, že dietologem podporovaná léčba dietou LCHF nebo 5:2 byla účinnější než SoC při snižování jaterního tuku po 12týdenní léčbě. Mezi dietou 5:2 a LCHF nebyl pozorován žádný rozdíl ve snížení jaterního tuku. Předchozí studie uváděly korelaci mezi úbytkem hmotnosti a snížením jaterního tuku u NAFLD.<sup>6</sup> Předkládané výsledky tuto korelaci podporují a ukazují, že dietní doporučení lze individualizovat tak, aby bylo dosaženo krátkodobého snížení hmotnosti. Individualizované dietní

oznámila, že přesná výživa bude v letech 2020 až 2030 hlavní výzkumnou strategií.<sup>23</sup>

Přestože se dieta LCHF stala v posledním desetiletí populární,<sup>24</sup> přínos diety s nízkým obsahem CHO je sporný. Bylo prokázáno, že diety s nízkým obsahem CHO, jako je LCHF, snižují obezitu a IR u pacientů s T2DM.<sup>11,25</sup> Diety s nízkým obsahem CHO mohou být stejně účinné nebo účinnější při snižování jaterní steatózy u NAFLD ve srovnání s nízkotučnými nebo nízkokalorickými dietami.<sup>26,27</sup> U NAFLD však mohou mít význam i typy lipidů konzumovaných ve stravě. Předchozí studie ukázaly, že u obézních osob s vysokým příjmem nasycených mastných kyselin dochází k většímu rozvoji steatózy ve srovnání s těmi, kteří konzumují stravu bohatou na polynenasycené mastné kyseliny.<sup>28,29</sup> Tato zjištění se v naší studii nepotvrdila vzhledem k tomu, že dieta LCHF byla stejně účinná jako dieta 5:2 při snižování steatózy u NAFLD. Toto zjištění naznačuje, že hypokalorický kontext má větší význam při zvrácení jaterní steatózy než složení makronutrientů.

Diety ICR, jako je dieta 5:2, si získaly širokou popularitu a jsou propagovány v médiích.<sup>30,31</sup> ICR diety vykazují dobré výsledky při snižování tělesné hmotnosti, kardiovaskulárních rizikových faktorů a IR u obézních pacientů.<sup>32</sup> Pokud je nám známo, pouze 2 studie zkoumaly účinnost ICR jako léčby NAFLD, přičemž obě naznačují, že ICR může mít příznivý vliv na steatózu jater.<sup>33,34</sup> V jedné z těchto studií<sup>33</sup> 8týdenní intervence pomocí ICR vedla ke snížení steatózy a fibrózy měřené pomocí ultrazvuku a elastografie. Pokud je nám známo, žádná předchozí studie nesrovnávala účinnost ICR nebo konkrétně diety 5:2 s dietou LCHF při léčbě NAFLD.

Klíčovým cílem léčby je snížení jaterní fibrózy.<sup>3</sup> V této studii bylo pozorováno významné snížení tuhosti jater ve skupinách 5:2 a SoC, ale ne ve skupině LCHF. Ačkoli je toto pozorování pozoruhodné, nemůžeme z těchto výsledků vyvodit závěr, že zlepšení tuhosti jater se přímo promítá do snížení jaterní tkáně. jaterní fibróza. Jiné příčiny změn v elastografických měřeních, tj. stupeň zánětu, nelze vyloučit, protože v této studii nebyly získány jaterní biopsie.

Mezi hladinou LDL a rizikem kardiovaskulárních onemocnění existuje silná korelace.<sup>35</sup> V této studii vedla dieta 5:2 ke snížení hladiny LDL, zatímco ve skupině LCHF byl zaznamenán trend ke zvýšení LDL. Toto zjištění je v souladu s výsledky jiných studií zkoumajících vliv LCHF na LDL.<sup>25</sup> Pacienti s NAFLD mají často další rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění. Longitudinální studie přirozeného průběhu NAFLD ukázaly, že hlavní příčinou úmrtí jsou kardiovaskulární onemocnění.<sup>36–38</sup> Vzhledem k těmto okolnostem by LCHF mohla být méně vhodná jako léčba pro pacienty s NAFLD s kardiovaskulárními komorbiditami. Tato studie však nebyla navržena tak, aby zkoumala konkrétně hladinu cholesterolu v krvi, a v rameni s LCHF jsme také zjistili významné zvýšení HDL v krvi, o němž je známo, že působí kardioprotektivně. Proto je třeba provést další výzkum

je třeba tuto otázku prozkoumat.

poradenství může mít zásadní význam vzhledem k tomu, že metabolismus těla ovlivňuje mnoho faktorů specifických pro danou osobu.<sup>22</sup> Americký Národní institut zdraví nedávno

Účastníci ve skupině LCHF hlásili více nežádoucích účinků, zejména gastrointestinálních, které vedly k přerušení diety. Jak bylo předpokládáno, pacienti dodržující dietu 5:2 hlásili během dnů půstu hlad a únavu, ale jen málo dalších nepředvídaných nežádoucích účinků. Ze skupiny 5:2 vypadlo méně účastníků ve srovnání se skupinami LCHF a SoC. To by mohlo naznačovat, že dieta 5:2 se snadněji dodržuje a má méně vedlejších účinků, ale to by bylo třeba ověřit v dalších studiích.

Tato studie má několik silných stránek. Zprvé se jedná o prospektivní randomizovanou kontrolovanou studii s dobře vyváženými skupinami v základní linii. Za druhé, velká část účastníků dokončila protokol studie. Zatřetí, záznamy o příjmu potravy a změnách ve

Tabulka 2. Popis výsledných opatření.

	Standardní péče (n = 24)			Dieta 5:2 (n = 25)			LCHF-dieta (n = 25)		
	Kompletní data	D (95% CI)	p	Kompletní data	D (95% CI)	p	Kompletní data	D (95% CI)	p
Hmotnost, snížení v %	21	-2,6 (-3,7 až -1,5)	<0.001	24	-7,4 (-8,7 až -6,2)	<0.001	22	-7,7 (-10,0 až -5,4)	<0.001
Hmotnost, kg	21	-2,5 (-3,5 až -1,5)	<0.001	24	-7,4 (-8,7 až -6,0)	<0.001	22	-7,3 (-9,9 až -5,1)	<0.001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	21	-0,9 (-1,3 až -0,5)	<0.001	24	-2,4 (-2,8 až -2,0)	<0.001	22	-2,5 (-3,3 až -1,7)	<0.001
WHR	20	-0,02 (-0,04 až -0,008)	0.004	24	-0,03 (-0,04 až -0,01)	0.001	21	-0,05 (-0,07 až -0,02)	0.002
Systolický tlak, mmHg	20	-0,6 (-9,6 až 8,4)	0.89	24	-5,8 (-13,0 až 1,5)	0.114	22	-6,4 (-10,7 až -2,2)	0.005
Diastolický tlak, mmHg	20	-2,1 (-6,5 až 2,2)	0.311	24	-3,8 (-7,8 až 0,3)	0.07	22	-4,0 (-7,6 až -0,3)	0.036
Elastografie, kPa	20	-1,5 (-2,5 až -0,5)	0.005	24	-1,8 (-2,7 až -0,9)	<0.001	22	-0,3 (-1,3 až 0,7)	0.522
CAP, dB/m	13	-20,2 (-46,4 až 6,0)	0.118	16	-63,8 (-86,7 až -40,8)	<0.001	18	-61,9 (-84,8 až -39,0)	<0.001
Hba1c, mmol/mol	21	-1,1 (-2,4 až 0,2)	0.093	24	-4,8 (-6,5 až -3,0)	<0.001	22	-3,2 (-4,6 až -1,7)	<0.001
HOMA-IR	21	-2,4 (-5,2 až 0,5)	0.097	24	-3,2 (-4,1 až -2,2)	<0.001	22	-2,9 (-4,9 až -0,9)	0.006
ALT, IU/L	21	-11,8 (-17,6 až -3,5)	0.006	24	-17,6 (-29,4 až -11,8)	<0.001	22	-17,6 (-29,4 až -3,5)	0.013
AST, IU/L	21	-9,1 (-16,5 až -1,7)	0.018	24	-6,0 (-12,3 až 0,5)	0.068	22	-4,9 (-10,6 až 0,9)	0.091
Celkový cholesterol, mmol/l	21	-0,07 (-0,3 až 0,1)	0.452	24	-0,50 (-0,8 až -0,3)	<0.001	22	0,20 (-0,08 až 0,5)	0.146
LDL-cholesterol, mmol/l	20	-0,05 (-0,2 až 0,1)	0.544	24	-0,40 (-0,6 až -0,2)	<0.001	22	0,20 (-0,03 až 0,5)	0.075
HDL-cholesterol, mmol/l	21	0,05 (-0,01 až 0,1)	0.125	24	0,05 (-0,008 až 0,1)	0.085	22	0,10 (0,04 až 0,2)	0.004
Triglyceridy, mmol/l	21	-0,2 (-0,4 až 0,04)	0.092	24	-0,4 (-0,6 až -0,1)	0.004	22	-0,2 (-0,5 až -0,01)	0.041
ALA + LA, mol%	18	0,4 (-2,1 až 3,0)	0.724	21	0,5 (-0,6 až 1,5)	0.374	17	1,9 (0,6 až 3,2)	0.008
Energetický příjem, kcal/den	18	-282,9 (-443,2 až -122,6)	0.002	23	-587,8 (-791,0 až -384,6)	<0.001	21	-184,1 (-383,7 až 15,5)	0.069
Carb, E%	18	-1,0 (-5,3 až 3,2)	0.614	23	1,2 (-3,2 až 5,5)	0.585	21	-30,0 (-36,1 až -24,0)	<0.001
Bílkoviny, E%	18	1,2 (-0,8 až 3,2)	0.237	23	2,2 (0,8 až 3,7)	0.005	21	3,4 (0,4 až 6,4)	0.028
Tuk, E%	18	-0,4 (-4,5 až 3,7)	0.832	23	-3,7 (-8,6 až 1,2)	0.13	21	31,6 (26,2 až 37,0)	<0.001
SFA, g/den	18	-8,8 (-13,8 až -3,8)	0.002	23	-16,1 (-20,6 až -11,5)	<0.001	21	21,2 (11,8 až 30,6)	<0.001
PUFA, g/den	18	-0,3 (-3,8 až 3,3)	0.881	23	-2,3 (-4,9 až 0,3)	0.076	21	6,4 (2,9 až 9,8)	0.001
MUFA, g/den	18	-3,3 (-8,1 až 1,5)	0.164	23	-9,6 (-15,3 až -3,9)	0.002	21	15,6 (8,9 až 22,4)	<0.001
Vláknina, g/den	18	0,6 (-2,8 až 4,0)	0.711	23	-4,2 (-7,6 až -0,8)	0.018	21	-4,8 (-7,2 až -2,4)	<0.001
PA, min/týden	16	-3,3 (-20,7 až 14,1)	0.699	15	18,4 (-4,7 až 41,5)	0.114	14	1,6 (-35,5 až 38,7)	0.929

Změna výsledných ukazatelů od výchozího stavu do konce léčby. □ označuje relativní snížení v % pro hmotnost a absolutní rozdíl průměru od výchozího stavu do konce léčby pro ostatní proměnné. Hodnoty p označují srovnání průměrů na počátku a na konci léčby v každé skupině pomocí párového t-testu. Hodnoty vyznačené tučně označují statistickou významnost na hladině  $p < 0,05$ .

ALA, kyselina  $\alpha$ -linolenová; BP, krevní tlak; CAP, kontrolovaný útlumový parametr; Carb, sacharidy; HOMA-IR, hodnocení homeostatického modelu inzulinové rezistence; LA, kyselina linolová; MUFA, mononenasyčené mastné kyseliny; OGTT: orální glukózový toleranční test; PA - fyzická aktivita; PUFA - polynenasycené mastné kyseliny; SFA - nasycené mastné kyseliny; WHR - poměr pasu k bokům.

koncentrace lipidů v plazmě naznačují dobrou adhezenci k dietám.<sup>39</sup> Výsledný ukazatel v naší studii, MRS, je dobře ověřená a spolehlivá neinvazivní metoda měření jaterní steatózy.<sup>40</sup> Několik pacientů mělo jaterní steatózu mezi 3 a 5 %. Předchozí studie však ukázaly, že pro detekci steatózy pomocí MRS lze použít hraniční hodnotu 3 %, a proto jsme se rozhodli zařadit do studie i pacienty, u nichž bylo v základní linii zjištěno 3-5 % tuku na MR.<sup>41</sup> Studijní populace je reprezentativní pro většinu pacientů s NAFLD, což zajišťuje, že tato studie má vysokou externí validitu a naznačuje, že tyto diety je vhodné používat na úrovni primární péče.

Je třeba si uvědomit některá omezení. Vzhledem k tomu, že tato studie zkoumala dietní léčbu NAFLD, byla navržena jako otevřená studie. V ideálně navržené randomizované kontrolované

studie je přidělená léčba dvojité zaslepená. Nicméně, toto nelze dosáhnout u dietních intervencí, kde je expozice jistota zřejmá jak účastníkům, tak výzkumníkům. Doba trvání studie byla krátká (12 týdnů). Krátkodobý úbytek hmotnosti může být obtížné udržet po delší dobu.<sup>42</sup> Naše studie nemůže předpovědět dlouhodobé riziko recidivy steatózy po intervenci. Pro studium této problematiky by budoucí studie měly mít delší dobu sledování. Navzdory randomizaci nebyla skupina SoC vyvážená ve stejném rozsahu jako skupiny 5:2 a LCHF z hlediska pohlaví a výchozího procenta tuku na MRS. Analýza citlivosti upravující tyto faktory však potvrdila hlavní výsledky.

K hodnocení složení stravy během studie byl použit tří denní potravinový deník. Při psaní potravinového deníku pacienti často podcenili

nahlásit celkové množství energie.<sup>43</sup> Vzhledem k této odpovědnosti je třeba výsledky, které naznačují, že všechny 3 skupiny měly hypokalorickou stravu již na počátku, interpretovat s opatrností.

A konečně, skupině SoC se nedostalo stejného vedení dietologem jako skupinám LCHF a 5:2. Rozdíly pozorované u skupin LCHF a 5:2 ve srovnání se skupinou SoC lze přičíst častějším konzultacím během sledování. Primárním cílem této studie však bylo porovnat efektivitu diety s nízkým obsahem CHO a diety ICR se standardní péčí. Cílem designu této studie bylo, aby skupina SoC sloužila jako *placebo-léčba*. Budoucí studie by měly zhodnotit, zda lze účinků diety LCHF a diety 5:2 dosáhnout bez komplexního vedení dietologem.

## Závěry

Dieta 5:2 a dieta LCHF byly stejně účinné při snižování jaterní steatózy, tělesné hmotnosti a míry IR u NAFLD, což podporuje individuální rozhodování pacientů s NAFLD, kteří chtějí snížit jaterní steatózu. Dieta 5:2 však také snižovala tuhost jater, byla lépe tolerována a měla příznivější účinky na LDL cholesterol než dieta LCHF. Vzhledem k tomu by dieta 5:2 mohla být možná celkově výhodnější pro pacienty s NAFLD, zejména pro ty s kardiovaskulárními rizikovými faktory.

## Zkratky

ALA, kyselina a-linolenová; ALT, alaninaminotransferáza; CAP, kontrolovaný parametr zeslabení; CT, počítačová tomografie; E%, energetické procento; EoT, konec léčby; HOMA-IR, hodnocení homeostatického modelu pro inzulínovou rezistenci; ICR, přerušovaná kalorická restrikce; IR, inzulínová rezistence; ITT, analýza záměru léčby; LCHF, nízkosacharidová dieta s vysokým obsahem tuku; nízkochol- CHO, nízkosacharidová dieta; MRS, magnetická rezonanční spektroskopie; MUFA, mononenasyčené mastné kyseliny; NAFLD, nealkoholické ztukovatění jater; NASH, nealkoholická steatohepatitida; NNR, Severská výživová doporučení 2012; OGTT, orální glukózový toleranční test; PP, analýza per protokol; PUFA, polynenasycené mastné kyseliny; SFA, nasycené mastné kyseliny; SoC, standard péče; T2DM, diabetes mellitus 2. typu; WHR, poměr pasu k bokům.

## Finanční podpora

Studie byla podpořena granty Stockholmské krajské rady (ALF LS 2019-0064), Nadace pro výživu (Kostfonden), výzkumné nadace Skandia a nadace Åke Wiberg. PS byla podpořena granty Stockholmské krajské rady, Švédsko (Clinical research appointment K2017-4579), Centra pro inovativní medicínu, Stockholm, Švédsko (CIMED 20180889) a Švédské společnosti pro boj proti rakovině (170690).

## Střet zájmů

Autoři neuvádějí žádné střety zájmů, které by se týkaly této práce.

Další podrobnosti naleznete v příložených formulářích ICMJE.

## Příspěvky autorů

Koncepce a design studie: H.H., M.H., P.S. Získávání dat: M.H., C.L., S.P., T.B., H.H., V.T., P.S. Statistická analýza: H.H., V.T., P.S. J.M.-S., M.H. Analýza a interpretace dat: všichni autoři. Příprava rukopisu: M.S. M.H. Kritická revize: všichni autoři. Garanti článku: M.H. M.H., P.S. Schválení konečné verze článku včetně seznamu autorů: všichni autoři.

## Dostupnost dat

Všichni údaje, které potvrzují výsledky této studie, byly získány v Karolinska Institutet ve Stockholmu ve Švédsku. Anonymizované údaje ze studie jsou na základě odůvodněné žádosti k dispozici u odpovídajícího autora. To vylučuje sdílení údajů, které je v rozporu s prohlášením o důvěrnosti v informovaném souhlasu.

## Poděkování

Autoři by rádi vyjádřili své poděkování Marii Anderssonové, Kerstin Erikssonové a Pii Loqvistové za jejich tvrdou práci a pomoc při sběru dat pro tuto studii.

**Doplňující údaje** Doplnující údaje k tomuto článku jsou k dispozici online na adrese <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100256>.

## Odkazy

*Tučně vyznačená jména autorů označují společně první autorství*

- [1] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease - meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
- [2] Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence a rizikové faktory jaterní steatózy v severní Itálii. *Ann Intern Med* 2000;132:112-117.
- [3] Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stal P, Hultcrantz. Stupeň fibrózy, ale nikoli NASH, předpovídá úmrtnost a dobu do rozvoje závažného jaterního onemocnění u biopsicky prokázané NAFLD. *J Hepatol* 2017;67(6):1265-1273.
- [4] Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanismy vzniku NAFLD a terapeutické strategie. *Nat Med* 2018;24:908-922.
- [5] Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Blendis L, Halpern Z, et al. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *J Hepatol* 2007;47:711-717.

- [6] Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Snížení hmotnosti prostřednictvím úpravy životního stylu významně snižuje rysy nealkoholické steatohepatitidy. *Gastroenterology* 2015;149:367-378. e5; quiz e14-5.
- [7] Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol* 2012;56:255-266.
- [8] EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease (Pokyny pro klinickou praxi EASL-EASD-EASO pro léčbu alkoholického ztukovatění jater). *J Hepatol* 2016;64:1388-1402.
- [9] Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition* 2015;31:1-13.
- [10] Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE, Quann EE, Wood RJ, Puglisi MJ, et al. Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids* 2009;44:297-309.
- [11] Skytte MJ, Samkani A, Petersen AD, Thomsen MN, Astrup A, Chabanova E, et al. Dieta se sníženým obsahem sacharidů a vysokým obsahem bílkovin zlepšuje HbA1c a obsah tuku v játrech u účastníků s diabetem 2. typu se stabilní hmotností: randomized controlled trial. *Diabetologia* 2019;62:2066-2078.
- [12] Retterstøl K, Svendsen M, Narverud I, Holven KB. Effect of low carbohydrate high fat diet on LDL cholesterol and gene expression in normal-weight, young adults: a randomized controlled study. *Atherosclerosis* 2018;279:52-61.
- [13] Schubel R, Nattenmuller J, Sookthai D, Nonnenmacher T, Graf ME, Riedl L, et al. Effects of intermittent and continuous calorie restriction on body weight and metabolism over 50 wk: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2018;108:933-945.
- [14] Klempel MC, Kroeger CM, Bhutani S, Trepanowski JF, Varady KA. Intermittentní hladovění v kombinaci s omezením kalorií je účinné pro snížení hmotnosti a kardio-ochranu u obézních žen. *Nutr J* 2012;11:98.
- [15] Carter S, Clifton PM, Keogh JB. Effect of intermittent compared with continuous energy restricted diet on glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized noninferiority trial. *JAMA Netw Open* 2018;1:e180756.
- [16] Cai H, Qin YL, Shi ZY, Chen JH, Zeng MJ, Zhou W, et al. Effects of alternate-day fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2019;19:219.
- [17] Gibson RS. *Principles of Nutritional Assessment*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
- [18] Severská rada ministrů. Severské výživové doporučení 2012(2014)5,(11):1. Integrace výživy a fyzické aktivity. Uppsala: Švédská národní potravinová agentura; 2012.
- [19] Heba ER, Desai A, Zand KA, Hamilton G, Wolfson T, Schlein AN, et al. Accuracy and the effect of possible subject-based confounders of magnitude-based MRI for estimating hepatic proton density fat fraction in adults, using MR spectroscopy as reference. *J Magn Reson Imaging* 2016;43:398-406.
- [20] Naressi A, Couturier C, Devos JM, Janssen M, Mangeat C, de Beer R, et al. Grafické uživatelské rozhraní založené na Javě pro kvantifikační balíček MRUI. *MAGMA* 2001;12:141-152.
- [21] Vanhamme L, van den Boogaart A, Van Huffel S. Vylepšená metoda pro přesnou a efektivní kvantifikaci dat MRS s využitím předchozích znalostí. *J Magn Reson* 1997;129:35-43.
- [22] Berry SE, Valdes AM, Drew DA, Asnicar F, Mazidi M, Wolf J, et al. Human postprandial responses to food and potential for precision nutrition. *Nat Med* 2020;26:964-973.
- [23] Rodgers GP, Collins FS. Přesná výživa - odpověď na otázku "co jíst, abychom zůstali zdraví". *JAMA* 2020;324:735-736.
- [24] Noakes TD, Windt J. Důkazy podporující předepisování diet s nízkým obsahem sacharidů a vysokým obsahem tuků: přehledový článek. *Br J Sports Med* 2017;51:133-139.
- [25] Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy Jr WS, Brehm BJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285-293.
- [26] Browning JD, Baker JA, Rogers T, Davis J, Satapati S, Burgess SC. Krátkodobý úbytek hmotnosti a snížení jaterních triglyceridů: důkaz metabolického efektu. *Am J Clin Nutr* 2011;93:1048-1052.
- [27] Goss AM, Dowla S, Pendergrass M, Ashraf A, Bolding M, Morrison S, et al. Effects of a carbohydrate-restricted diet on hepatic lipid content in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomized trial. *Pediatr Obes* 2020;15:e12630.
- [28] Bjermo H, Iggman D, Kullberg J, Dahlman I, Johansson L, Persson L, et al. Účinky n-6 PUFA ve srovnání s SFA na jaterní tuk, lipoproteiny a zánět u abdominální obezity: randomizovaná kontrolovaná studie. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1003-1012.
- [29] Rosqvist F, Iggman D, Kullberg J, Cedernaes J, Johansson HE, Larsson A, et al. Overfeeding polyunsaturated and saturated fat causes distinct effects on liver and visceral fat accumulation in humans. *Diabetes* 2014;63:2356-2368.
- [30] Seimon RV, Roekenes JA, Zibellini J, Zhu B, Gibson AA, Hills AP, et al. Do intermittent diet provide physiological benefits over continuous diet for weight loss? Systematický přehled klinických studií. *Mol Cell Endocrinol* 2015;418(Pt 2):153-172.
- [31] Alhamsan BA, Garcia-Alvarez A, Alzahrani AH, Karanxha J, Stretchberry DR, Contrera KJ, et al. Alternate-day versus daily energy restriction diet: which is more effective for weight loss? A systematic review and meta-analysis. *Obes Sci Pract* 2016;2:293-302.
- [32] Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel MC, Bhutani S, Hoddy KK, et al. Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:930-938.
- [33] Johari MI, Yusoff K, Haron J, Nadarajan C, Ibrahim KN, Wong MS, et al. A randomized controlled trial on the effectiveness and adherence of modified alternate-day calorie restriction in improving activity of non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2019;9:11232.
- [34] Drinda S, Grundler F, Neumann T, Lehmann T, Steckhan N, Michalsen A, et al. Effects of periodic fasting on fatty liver index - a prospective observational study. *Nutrients* 2019;11:2601.
- [35] Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2631-2639.
- [36] Fiorentino TV, Succurro E, Sciacqua A, Andreozzi F, Perticone F, Sesti G. Nealkoholické ztukovatění jater je spojeno s kardiovaskulárním onemocněním u osob s různou glukózovou tolerancí. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36:e3333.
- [37] Baratta F, Pastori D, Angelico F, Balla A, Paganini AM, Cocomello N, et al. Nealkoholické ztukovatění jater a fibróza spojené se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních příhod v prospektivní studii. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2324-2331. e4.
- [38] Paik JM, Deshpande R, Golabi P, Younossi I, Henry L, Younossi ZM. The impact of modifiable risk factors on the long-term outcomes of non-alcoholic fatty liver disease (Vliv modifikovatelných rizikových faktorů na dlouhodobé výsledky nealkoholického ztukovatění jater). *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:291-304.
- [39] Raatz SK, Bibus D, Thomas W, Kris-Etherton P. Total fat intake modifies plasma fatty acid composition in humans. *J Nutr* 2001;131:231-234.
- [40] Lin SC, Heba E, Bettencourt R, Lin GY, Valasek MA, Lunde O, et al. Assessment of treatment response in non-alcoholic steatohepatitis using advanced magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:844-854.
- [41] Nasr P, Forsgren MF, Ignatova S, Dahlstrom N, Cedersund G, Leinhard OD, et al. Použití 3% protonové hustoty tukové frakce jako hraniční hodnoty zvyšuje citlivost detekce jaterní steatózy na základě výsledků histo- patologické analýzy. *Gastroenterology* 2017;153:53-55. e7.
- [42] Hensrud DD, Weinsier RL, Darnell BE, Hunter GR. Prospektivní studie udržování hmotnosti u obézních osob se sníženou tělesnou hmotností na normální bez tréninku na snížení hmotnosti. *Am J Clin Nutr* 1994;60:688-694.
- [43] Cook A, Pryer J, Shetty P. The problem of accuracy in dietary surveys. Analýza britského národního průzkumu o výživě a stravování ve věku nad 65 let. *J Epidemiol Commun Health* 2000;54:611-616.