

Vplyv nutričných zmien na nealkoholické tukové ochorenie pečene

Nealkoholické tukové ochorenie pečene (NAFLD) je hlavnou globálnou zdravotnou hrozbou kvôli jej rastúcemu výskytu a prevalencii. Stáva sa hlavnou príčinou ochorenia pečene popri jeho silnom spojení s kardio-metabolickým ochorením. Preto je jej prevencia a liečba veľkým záujmom verejnosti. Terapeutické prístupy zdôrazňujú modifikáciu životného štýlu vrátane fyzickej aktivity a osvojenia si zdravých stravovacích návykov, ktoré majú za cieľ hlavne kontrolovať telesnú hmotnosť a kardio-metabolické rizikové faktory spojené s metabolickým syndrómom. Intervencie v oblasti životného štýlu môžu byť v pokročilých štádiách posilnené farmakologickou liečbou, aj keď stále nie je registrovaný liek na špecifickú liečbu NAFLD. Účelom tohto prehľadu je posúdiť dostupné dôkazy týkajúce sa vplyvu stravovacích odporúčaní proti NAFLD, pričom sa zdôrazňuje vplyv zloženia stravy s makroživinami a stravovacích návykov pri zvládaní NAFLD.

Nealkoholické tukové ochorenie pečene (NAFLD) je výsledkom hromadenia tuku v pečeni (>5 % hmotnosti pečene), ktoré nie je spôsobené nadmernou konzumáciou alkoholu, autoimunitnými, infekčnými alebo inými potvrdenými ochoreniami pečene. NAFLD môže existovať ako čistá steatóza, steatóza s miernym lobulárnym zápalom, nealkoholická steatohepatitída (NASH) a hepatocelulárny karcinóm. Okrem stupňa fibrózy sa NASH v biopsii pečene klasifikuje ako mierna fibróza (F0–F1), významná fibróza (\geq F2), pokročilá fibróza (\geq F3, premostenie) a cirhóza (F4). Neexistujú presné údaje o výskyte NAFLD. Celosvetová prevalencia NAFLD sa pohybuje medzi 8–45 %. V Severnej Amerike a Európe sa odhaduje na 25 – 34 % a v Ázii medzi 15 – 20 %. Najvyššia prevalencia je opísaná na Blízkom východe a v Južnej Amerike. Avšak v určitých subpopuláciách (tj obezita, diabetes 2. typu [T2D]) je odhadovaná prevalencia NAFLD výrazne vyššia, v rozmedzí od 43 do 92 %. V porovnaní s bežnou populáciou majú pacienti s NAFLD vyššiu mortalitu z pečenej aj nesúvisiacich príčin. Majú zvýšené riziko kardiovaskulárnych ochorení, T2D a chronického ochorenia obličiek. NAFLD je v súčasnosti považovaná za druhú najčastejšiu príčinu transplantácie pečene a predpokladá sa, že sa stane prvou v západných krajinách. Okrem toho je NAFLD druhou najčastejšou príčinou hepatocelulárneho karcinómu. NAFLD je preto hlavnou globálnou hrozbou pre zdravie; jej prevencia a liečba predstavujú rastúcu výzvu v zdravotníckych službách. Terapeutické prístupy sa zameriavajú na úpravu životného štýlu [5. Diétne a cvičebné zásahy zostávajú ako prvá línia terapie zameraná hlavne na kontrolu telesnej hmotnosti a kardio-metabolických rizikových faktorov súvisiacich s metabolickým syndrómom. V počiatočných štádiách NAFLD môže postačovať zdravá strava a úbytok hmotnosti aspoň 7 %. V pokročilejších štádiách môže byť potrebné vysoké genetické riziko alebo v prípade diabetu zintenzívnený zásah do životného štýlu posilnený farmakologickou liečbou, aj keď ešte stále neexistuje registrovaný liek na liečbu NAFLD. Tento prehľad posudzuje dostupné dôkazy pre diétne odporúčania proti NAFLD.

Hľadali sme pôvodné články a recenzie publikované medzi 1. januárom 2000 a 31. decembrom 2018 so zameraním na diétnu liečbu NAFLD v PubMed a MEDLINE pomocou nasledujúcich hľadaných výrazov (alebo kombinácie výrazov): „NAFLD“, „NASH“, „tuková pečeň“, „makronutrient“, „diétna strava“, „odporúčania“, „zloženie“, „intervencia životného štýlu“, „stredomorská strava“. Zahrnuté boli iba články v plnom znení napísané v angličtine. Väčšia váha sa pripisovala štúdiám s vysokou úrovňou dôkazov buď z randomizovaných kontrolovaných štúdií, prospektívnych štúdií typu prípad-kontrola, metaanalýz alebo systematických prehľadov. Uprednostňovali sa články v časopisoch s explicitnými pravidlami upravujúcimi konflikt záujmov a prísnymi procesmi vzájomného hodnotenia. Na prezentovanie sa systematicky vyberali údaje z väčších replikovaných štúdií s dlhšími

obdobiami pozorovania, ak to bolo možné. Referenčné zoznamy vyhládaných článkov sa použili na získanie ďalších referencií.

Patofyziológia

Medzi hlavné rizikové faktory NAFLD patrí obezita, inzulínová rezistencia a dyslipidémia. Genetické modifikátory sú spojené so zvýšenou progresiou do NASH a cirhózy, avšak niektoré z nich sú spojené so zjavnou ochranou pred kardiovaskulárnymi ochoreniami. Najlepšie charakterizovaná genetická asociácia je s *PNPLA3* kódujúcim I148M (regulátor mobilizácie triglyceridov z lipidových kvapiek) a s *TM6SF2* kódujúcim E167K (regulátor sekrécie lipoproteínu s veľmi nízkou hustotou (VLDL)).

Diétne lipidy (15 %), lipolýza tukového tkaniva (60–80 %) a de novo lipogenéza (5 %) prispievajú k zásobe lipidov uložených v pečeni. Lipolýza tukového tkaniva je regulovaná pôsobením inzulínu na adipocyty. *De novo* lipogenéza je proces, pri ktorom hepatocyty premieňajú nadbytočné sacharidy, najmä fruktózu, na mastné kyseliny, je prísne regulovaný jadrovým receptorom a cytoplazmatickými transkripčnými faktormi vrátane pečeneového X receptora (zasahujúceho do syntézy mastných kyselín v pečeni), farnesoidu X receptor (zasahujúci do zostavy VLDL) a rodina receptorov aktivovaných peroxizómovým proliferátorom [PPARs]. PPAR- α reguluje oxidáciu voľných mastných kyselín, PPAR- γ má protizápalovú funkciu a PPAR- δ potláča lipogenézu pečene a znižuje expresiu prozápalových génov v pečeni.

Odstránenie lipidov je sprostredkované β -oxidáciou mitochondriálnych mastných kyselín a reesterifikáciou za vzniku triglyceridu. Triglyceridy môžu byť exportované do krvi ako VLDL alebo môžu byť uložené v lipidových kvapôčkach. Triglyceridy lipidových kvapiek môžu podliehať lipolýze, aby sa mastné kyseliny uvoľnili späť do zásoby voľných mastných kyselín v hepatocytoch. Aby sme pochopili rôzne výživové rady pre liečbu NAFLD, je potrebné pochopiť, že inzulínová rezistencia v tukovom tkanive prispieva k akumulácii tuku a NASH prostredníctvom dysregulovanej lipolýzy, čo vedie k nadmernému dodávaniu mastných kyselín do pečene.

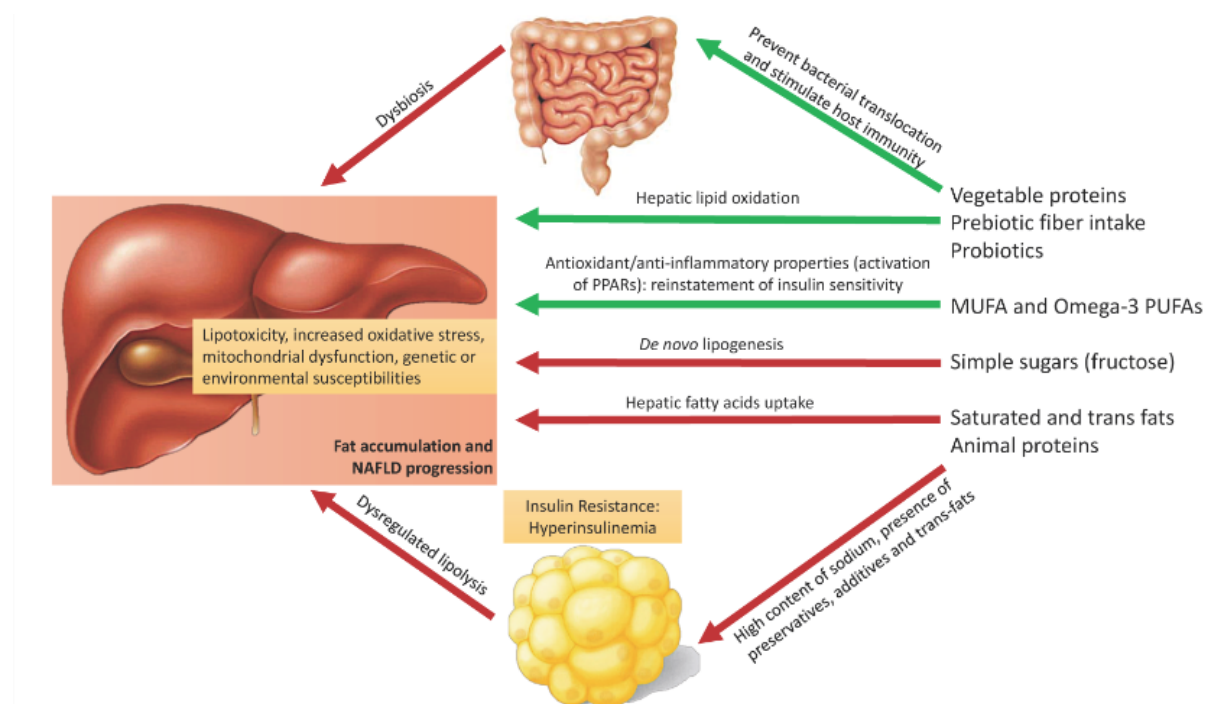
Bola navrhnutá hypotéza „dvoch zásahov“ na vysvetlenie vývoja NAFLD. „Prvým zásahom“ je steatóza, hromadenie tuku v hepatocytoch v dôsledku nadmerného množstva triglyceridov v dôsledku nerovnováhy v metabolizme lipidov. Steatóza je dôsledkom inzulínovej rezistencie. Inzulínová rezistencia vedie k akumulácii triglyceridov v pečeni v dôsledku zvýšenia lipolýzy v periférnom tukovom tkanive, čo vedie k vyšším hladinám cirkulujúcich neesterifikovaných mastných kyselín, ktoré sú vychytávané pečeneou a esterifikované na triglyceridy. Zhoršená inzulínová signalizácia má za následok kompenzačnú hyperinzulinémiu. Hyperinzulinémia znižuje syntézu glykogénu, čo zvyšuje vychytávanie mastných kyselín v pečeni, mení transport triglyceridov a inhibuje β -oxidáciu pečene. Okrem toho môže byť glukóza vychytávaná pečeneou cez transportér nezávislý na inzulíne a premenená na pyruvát (prekurzor acetyl-CoA a malonyl-CoA), ktorý sa môže premeniť na mastné kyseliny prostredníctvom de novo lipogenézy. Všetky tieto zmeny zvyšujú aktivitu prozápalových cytokínov, čo vedie k lipotoxicite sprostredkovanej oxidačným stresom, zhoršenej apoptóze hepatocytov, aktivácii zápalu a mitochondriálnej dysfunkcii, čo prispieva k akumulácii mastných kyselín, hepatocelulárnemu poškodeniu, zápalu a progresívnej akumulácii nadbytočnej extracelulárnej matrice. Oxidačný stres spúšťaný prozápalovými cytokínmi (ako je tumor nekrotizujúci faktor alfa [TNF- α], interleukín-6 a interleukín-8) alebo redukcia protizápalových cytokínov (adiponektín) sa považuje za „druhý zásah“ patogenézy

NAFLD. To môže ďalej zhoršiť inzulínovú rezistenciu a poškodenie hepatocytov vyvolané genetickou alebo environmentálnou náchylnosťou.

V dôsledku nedostatočnej regenerácie a apoptózy hepatocytov bola navrhnutá hypotéza „troch zásahov“. Všetky tieto hypotézy však môžu byť zastarané, pretože samotná akumulácia voľných mastných kyselín postačuje na vyvolanie poškodenia pečene. Nie je ani isté, či NASH vždy predchádza steatóza. Variabilná progresia NAFLD viedla k opisu hypotézy „multiple-hit“, ktorá naznačuje, že viaceré udalosti pôsobia paralelne (vrátane lipotoxicity, prozápalových cytokínov, zvýšeného oxidačného stresu, mitochondriálnej dysfunkcie, genetickej alebo environmentálnej náchylnosti). V dôsledku toho pri NAFLD mierna redukcia hmotnosti prostredníctvom diéty a cvičenia vedie k zlepšeniu preťaženia substrátu a citlivosti na inzulín.

Účinky rôznych makroživín na patofyziológiu nealkoholického stukovatenia pečene. Nezdravé stravovacie návyky zahŕňajúce nasýtené tuky, transmastné kyseliny, jednoduché cukry a živočíšne bielkoviny (červené a spracované mäso) vedú k zvýšeniu celkovej hmoty a viscerálneho tuku, inzulínovej rezistencii, zvýšenej hepatálnej de novo lipogenéze a črevnej dysbióze. Za týchto podmienok a súbežného pôsobenia sa tuk hromadí v pečeni, čo spôsobuje lipotoxicitu, zvýšený oxidačný stres a mitochondriálnu dysfunkciu, čo pridáva genetickú alebo environmentálnu predispozíciu na akumuláciu lipidov v pečeni („hypotéza viacerých zásahov“).

Červená šípka: nepriaznivý/škodlivý účinok; Zelená šípka: priaznivý/prospešný účinok. NAFLD: nealkoholické stukovatenie pečene; PPAR: receptory aktivované peroxizómovým proliferátorom.



Obrázok č. 1 sumarizuje pečenné účinky rôznych makroživín prítomných v zložení stravy (diskutované ďalej).

Intervencia životného štýlu

Systematický prehľad z roku 2011 (23 štúdií) hodnotil vplyv stravy a fyzickej aktivity na NAFLD. Úpravy životného štýlu vedúce k redukcii hmotnosti a/alebo zvýšenej fyzickej

aktivite konzistentne vykazovali zníženie pečenevého tuku, koncentrácie aminotransferáz a zlepšenie citlivosti na inzulín. Najsilnejšia korelácia bola pozorovaná so znížením hmotnosti o >7 %. Zníženie zápalu bolo dokázané v piatich štúdiách, ktoré zahŕňali histopatológiu. Avšak iba jedna štúdia odhalila významné zníženie fibrózy.

Nedávna sieťová metaanalýza (19 štúdií) potvrdila, že pri NAFLD je cvičenie a diétny zásah najúčinnějšíou liečbou. Diétna intervencia môže byť účinnejšia pri zlepšovaní aminotransferáz, hoci cvičenie preukázalo prevahu pri zlepšovaní citlivosti na inzulín a pri znižovaní indexu telesnej hmotnosti (BMI). Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) je multicentrická klinická štúdia zahŕňajúca 5 145 dospelých s nadváhou s T2D. Zníženie steatózy bolo preukázané po 12-mesačnom intenzívnom zásahu životného štýlu, pričom sa dosiahlo zníženie hmotnosti najmenej o 7%. Nedávna randomizovaná kontrolovaná štúdia ($n = 154$) opätovne potvrdila, že intervencia v oblasti životného štýlu s redukciou hmotnosti v závislosti od dávky účinne vedie k remisii NAFLD u neobéznych a obéznych pacientov. Chudnutie a udržiavanie je však náročná úloha. Existuje naliehavá potreba zjednodušiť diétna odporúčania pre pacientov s NAFLD.

Zloženie stravy Zameranie na makroživiny

Nezávisle od energetického príjmu je zloženie makronutrientov stravy spojené s rozvojom NAFLD/NASH. Rôzne epidemiologické štúdie identifikovali makronutrienty so škodlivým alebo priaznivým účinkom na pečeň (tabuľka 1). Od roku 2003 Musso a spol. zistili, že stravovacie návyky môžu priamo podporovať NASH moduláciou akumulácie triglyceridov v pečeni a antioxidačnej aktivity a nepriamo ovplyvnením citlivosti na inzulín a postprandiálneho metabolizmu triglyceridov. Vyšetřili 25 pacientov s NASH oproti 25 zdravým kontrolám. V porovnaní s kontrolami mali pacienti s NASH výrazne vyšší príjem nasýtených tukov a menšiu spotrebu polynenasýtených mastných kyselín (PUFA), vlákniny, vitamínu C a vitamínu E. Podobne v roku 2006 Cortez-Pinto a spol. porovnávali zloženie stravy u 45 pacientov s NASH vs. 856 zdravých kontrol. Pacienti s NASH mali výrazne vyššiu spotrebu celkového tuku a omega-6 PUFA a nižší príjem vlákniny. V roku 2014 prierezová kórejská štúdia u 348 pacientov (169 pacientov s NAFLD oproti 179 zdravým kontrolám) zistila inverznú súvislosť medzi rizikom NAFLD a vitamínom C, vitamínom K, folátom, omega-3 PUFA a orechmi a semenami spotreba. V roku 2016 Wehmeyer a spol. skúmali 55 pacientov s NAFLD oproti 88 zdravým kontrolám. Pacienti s NALFD mali vyšší energetický príjem s výrazne vyššou spotrebou glukózy a bielkovín a nižšou spotrebou vlákniny a minerálov na 1000 kcal. Neboli však ocenené žiadne významné rozdiely, pokiaľ ide o sacharidy, fruktózu a tuk na 1000 kcal energetického príjmu. Nedávno bolo zloženie makronutrientov analyzované u pacientov s NAFLD vo veku 61–79 rokov zo štúdie v Rotterdame. Celkovo bolo zahrnutých 3 882 účastníkov (pacientov s NAFLD = 1 337). Celkový príjem bielkovín bol spojený s NAFLD u pacientov s nadváhou aj po úprave na sociodemografické a životné premenné. Po úprave o metabolické kovariáty však zostali spojené iba živočíšne bielkoviny. Monosacharidy, disacharidy a vláknina neboli spojené s NAFLD.

ODPORÚČAME	
Celé zrníčka	Probiotiká ^a
MUFA	Resveratrol ^a
Omega-3 PUFA	Káva ^a
Rastlinný proteín	Taurín ^a
Prebiotická vláknina	Cholín ^a
TREBA SA VYHNÚŤ	
Jednoduché cukry (fruktóza)	
Nasýtené a trans tuky	
Živočíšne bielkoviny (červené a spracované mäso)	

Tabuľka 1. Súhrn diétnych indikácií na liečbu nealkoholického tukovatenia pečene (NAFLD).

Celkovo, tým, že zdravá strava je nezávislá od chudnutia a príjmu energie, je účinná pri znižovaní obsahu tuku v pečeni, a teda chráni pred kardiometabolickou morbiditou a mortalitou. Súčasné diétne odporúčania pre liečbu NAFLD zahŕňajú obmedzenie kalórií a dodržiavanie zloženia makronutrientov stredomorskej stravy (MD). Pred odporúčaním konkrétneho stravovacieho režimu je však potrebné analyzovať účinok každej makroživiny na pečeň.

Tuky

Nasýtené tuky

Nasýtené tuky sa vo všeobecnosti nachádzajú v živočíšnych produktoch (červené mäso, smotana, maslo a plnotučné mliečne výrobky), niektorých rastlinných produktoch (kokosový olej, palmový olej a olej z palmových jadier) a pripravených potravinách (dezerty a údeniny). Príjem nasýtených tukov koreluje so zhoršeným metabolizmom glutatiónu smerom k oxidačnému stresu, ktorý vedie k progresii NAFLD. Metaanalýza (8 randomizovaných štúdií) zahŕňajúca 13 614 pacientov zistila 10 % zníženie rizika koronárnych príhod (infarkt myokardu a/alebo srdcovú smrť) na každých 5 % energetického príjmu poskytnutého PUFA po nahradení nasýtených tukov najmenej 1 rok v bežnej populácii. Je zaujímavé, že myši kŕmené nasýtenými tukmi v porovnaní s bežnou stravou mali expresiu *PNPLA3* v hepatocytoch 23-krát vyššiu. Táto zvýšená regulácia bola zvrátená pôstom. U jedincov, ktorí konzumujú stravu s vysokým obsahom nasýtených tukov, môžu genetické variácie ovplyvniť citlivosť NAFLD. Celkovo je rozumné navrhnúť zníženie príjmu nasýtených tukov vo všeobecnej populácii.

Mononenasýtené tuky

Mononenasýtené mastné kyseliny (MUFA) sa nachádzajú v olivovom oleji, avokáde a orechoch. Olivový olej je najreprezentatívnejšou zložkou tradičného MD. Olivový olej tvoria prevažne MUFA (70–80 %) a kyselina palmitová (až 20 %). Vyššie triedy olivového oleja

(napr. extra panenský a panenský) obsahujú vyššie množstvá polyfenolov a fytochemikálií, ktoré sa strácajú pri rafinácii alebo zahrievaní olivového oleja. Fenolové zlúčeniny v MUFA preukázali antioxidantné a protizápalové vlastnosti, ktoré môžu vyvolať zlepšenie dyslipidémie a endoteliálnej dysfunkcie. Znížené riziko metabolického syndrómu a/alebo kardiovaskulárnych ochorení bolo dokázané pri vyššej spotrebe MUFA. Okrem toho môžu MUFA v strave chrániť pred zhoršením kognitívnych funkcií súvisiacim s vekom, Alzheimerovou chorobou a rakovinou. Systematický prehľad (9 štúdií), zahŕňajúci 1547 pacientov s T2D, hodnotil účinok MUFA na kontrolu glykémie. Významné zníženie Hb1Ac bolo preukázané bez zlepšenia plazmatickej glukózy nalačno alebo bez hodnotenia homeostatického modelu inzulínovej rezistencie (HOMA-IR).

Pokiaľ ide o NAFLD, v roku 2006 Cortez-Pinto et al. odhalili vyššiu spotrebu MUFA u pacientov s NAFLD. Podobne v roku 2017 Rietman a spol. hodnotili diétny príjem u 1 128 pacientov a preukázali súvislosť s indexom tuku v pečeni (FLI; odvodený od BMI, obvodu pása, triglyceridov a gama-glutamyltransferázy [GGT]). Spotreba MUFA a celkový príjem tukov boli pozitívne spojené s vyšším skóre FLI. V Rotterdamskej kohorte spotreba MUFA nenaznačovala priaznivý účinok pri NAFLD.

Na druhej strane, v roku 2007 Zelber Sagi a spol. nenašiel súvislosť medzi MUFA a vývojom NAFLD. Randomizovaná kontrolovaná štúdia s paralelnými skupinami ($n = 45$) u pacientov s T2D ukázala výrazné zníženie tuku v pečeni (merané protónovou nukleárnou magnetickou rezonančnou spektroskopiou (1H NMR)) po 8-týždňovej diéte obohatenej o izokalorické MUFA vs. diéta s vysokým obsahom vlákniny a nízkym glykemickým indexom sacharidov, nezávisle od aeróbného tréningového programu. Okrem toho nedávna randomizovaná, dvojito zaslepená klinická štúdia ($n = 66$ pacientov s NAFLD) hodnotila účinok 20 g/deň olivového oleja vs. slnečnicového oleja počas 12 týždňov. Olivový olej zlepšil závažnosť stukovatenia pečene (merané ultrasonografiou (US)), hladiny triglyceridov a tukovú hmotu nezávisle od korekcie kardio-metabolických rizikových faktorov. MUFA aj PUFA môžu redukovať steatózu v NAFLD aktiváciou PPAR, ktorá stimuluje oxidáciu voľných tukov a znižuje zápal, inzulínovú rezistenciu a expresiu génov zapojených do de novo lipogenézy pečene. Aj keď v niektorých štúdiách stále existuje kontroverzia, je rozumné odporúčať miernu konzumáciu MUFA (20 g/deň).

Polynenasýtené tuky

Esenciálne PUFA zahŕňajú omega-3 PUFA a omega-6 PUFA. Posledne menované sa väčšinou nachádzajú v rastlinných olejoch (kanola a bavlník), obilných zrnách (pšenica, kukurica a ryža) a orechoch. Kyselina linolová je hlavným omega-6 PUFA v strave. Zvýšené množstvo omega 6-PUFA súvisí s vyšším výskytom zápalových a trombotických príhod, vrátane kardiovaskulárnych ochorení, rakoviny, zápalových a autoimunitných ochorení. V západnej strave bol opísaný pomer omega-6/omega-3 15:1. Napriek tomu sa v randomizovanej štúdií ($n = 67$) preukázali nižšie hladiny inzulínu, zápalové markery a znížená steatóza pečene (hodnotená magnetickou rezonanciou (MRI) alebo 1H NMR) po 10-týždňovej izokalorickej diéte doplnenej o omega-6 PUFA vs. suplementácia nasýtených tukov.

Omega-3 PUFA sa väčšinou nachádzajú v morských plodoch (sardinky, sardinky, makrela, pstruh, losos, sled' a tuniak, treska jednoškrvná, treska a kôrovce, mäkkýše), v niektorých rastlinných olejoch (ľanový olej) a v menšom množstve vo vajciach. a mäso. Morské Omega-3 PUFA zahŕňajú kyselinu eikozapentaénovú (EA), kyselinu dokosahexaénovú (DHA) a kyselinu dokozapentaénovú. Omega-3 PUFA modulujú zloženie pečenej lipidov a zvyšujú protizápalové mediátory, čo vedie k zlepšeniu inzulínovej senzitivity, ktorá indukuje redistribúciu triglyceridov (ukladanie lipidov v tukovom tkanive a následné zníženie hladín triglyceridov v sére).

V súbore 12 300 pacientov s viacerými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi a po 5-ročnom sledovaní denná liečba omega-3 PUFA neznížila kardiovaskulárne príhody ani mortalitu. Napriek tomu systematický prehľad (23 randomizovaných kontrolovaných štúdií) vyhodnotil účinok suplementácie omega-3 PUFA u 1075 pacientov s T2D s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi. Suplementácia omega-3 PUFA (priemerná dávka: 3,5 g/deň; priemerná dĺžka liečby: 8,9 týždňa) preukázala zlepšenie dyslipidémie (hladiny triglyceridov a VLDL cholesterolu v sére), bez štatisticky významného vplyvu na telesnú hmotnosť, glykemickú kontrolu, inzulín nalačno, celkový- cholesterol alebo HDL-cholesterol.

Pokiaľ ide o NAFLD, v roku 2004 Araya a kol. použili kvapalinovú plynovú chromatografiu na analýzu mastných kyselín pečene a abdominálneho tukového tkaniva u 19 pacientov s NAFLD oproti 11 kontrolám; výrazné zvýšenie pomeru omega-6/omega-3 charakterizovalo pečeň pacientov s NAFLD. Prvá správa o suplementácii omega-3 PUFA u pacientov s NAFLD bola vykonaná v roku 2006. Štyridsaťdva pacientov s NAFLD dostávalo 1 g denne EA a DHA (v pomere 0,9:1,5) počas 12 mesiacov oproti 14 kontrolám. Suplementácia omega-3-PUFA významne znížila sérovú GGT, aspartátaminotransferázu (AST), alanínaminotransferázu (ALT), hladiny triglyceridov v sére a glukózu nalačno. Okrem toho sa u liečených pacientov znížil pomer cirkulujúceho arachidonátu a omega-6/omega-3. Okrem toho US preukázali zlepšenie echotextúry pečene a zvýšenie Dopplerovho perfúzneho indexu po suplementácii omega-3 bez významných zmien v kontrolnej skupine. Štúdia zistila celkový príjem PUFA pod odporúčanú hladinu a nižšie omega-3 a omega-6 PUFA v pečeni u pacientov s potvrdenou biopsiou NASH ($n = 38$) v porovnaní s pacientmi s potvrdenou biopsiou s jednoduchou steatózou ($n = 18$). Pacienti s NASH mali vyšší BMI, centrálnu obezitu, telesný tuk, inzulínovú rezistenciu, dyslipidémiu a nižšiu fyzickú aktivitu. Ako sa predpokladalo, boli dokázané vyššie peroxidy pečeneových lipidov s nižšou antioxidačnou silou, čo sa týka vyššieho oxidačného stresu, ktorý vedie k metabolickým abnormalitám. Podobne japonská štúdia dokázala nižší pomer príjmu PUFA/nasýtených tukov u pacientov s NASH potvrdenou biopsiou ($n = 28$) v porovnaní s pacientmi s biopsiou potvrdenou jednoduchou steatózou ($n = 18$).

V roku 2008 dve štúdie skúmali účinok diéty s obmedzeným príjmom kalórií s konzumáciou PUFA a bez nej. Spadaro a kol. zistili signifikantné zlepšenie sérových hladín ALT, triglyceridov a TNF- α , ako aj zlepšenie stukovatenia pečene merané pomocou US po 2 g/deň PUFA a diéte 25–30 kcal/kg/deň u pacientov s NAFLD ($n = 20$) vs. kontrolná skupina ($n = 20$), ktorá dodržiavala rovnakú diétu bez podávania PUFA. Zhu a kol. preukázali účinnosť suplementácie PUFA (olej z tuleňa) pri NAFLD v randomizovanej placebo kontrolovanej štúdií. Sedemdesiatdva pacientov dostávalo 2 g tuleného oleja trikrát denne plus diétne odporúčania oproti 72 kontrolám. PUFA z tuleného oleja významne zlepšili ich celkové skóre symptómov, závažnosť stukovatenia pečene meranú podľa US, ALT a sérových hladín triglyceridov. V roku 2012 metaanalýza (9 štúdií) suplementácie omega-3 PUFA vrátane 355 pacientov s NAFLD naznačila zlepšenie pečeneového tuku a hladín AST, zistila sa však značná heterogenita a optimálna dávka nebola objasnená.

Po 6-mesačnej liečbe 250 mg/deň ($n = 20$) alebo 500 mg/deň ($n = 20$) DHA sa preukázalo zníženie pečeneového tuku merané podľa US, zlepšenie HOMA-IR a znížené hladiny triglyceridov v sére bez prírastku hmotnosti u detí. Podobná randomizovaná placebo kontrolovaná štúdia sa opakovala u dospeljej populácie zo štúdie WELCOME (Wessex Evaluation of Fatty Liver and Cardiovascular markers in NAFLD with Omacor therapy). Šesťdesiat pacientov s NAFLD dostávalo suplementáciu omega-3 PUFA (4 g DHA plus EA) počas 15–18 mesiacov. Znížené množstvo tuku v pečeni merané pomocou 1H NMR nebolo možné významne preukázať, ani nebolo možné znížiť potvrdené skóre fibrózy pečene. Avšak

percentuálne obohatenie DHA v erythrocytoch pomocou plynovej chromatografie bolo lineárne spojené so zníženým percentom tuku v pečeni. Podobne multicentrická, dvojito zaslepená, randomizovaná, placebo kontrolovaná štúdia fázy 2b nezistila žiadne zlepšenie histologických alebo krvných markerov u 243 pacientov s NASH, ktorí dostávali 1,8 g/deň alebo 2,7 g/deň EA vs. placebo počas 12 mesiacov. Avšak s 2,7 g EA boli významne pozorované znížené hladiny triglyceridov.

Ľanový olej je ďalším zdrojom omega-3 PUFA. Dvojramenná randomizovaná klinická štúdia ukázala signifikantne vyššie zníženie telesnej hmotnosti, pečňových enzýmov, inzulínovej rezistencie, steatózy pečene a skóre fibrózy po 12 týždňoch s 30 g/deň ľanového oleja plus úpravou životného štýlu ($n = 25$) vs. len úprava životného štýlu ($n = 25$). Po šesťmesačnom používaní ľanového oleja a rybieho oleja vs. minerálneho oleja u pacientov s NASH sa však nepozorovalo žiadne histologické zlepšenie napriek tomu, že hladiny triglyceridov sa významne zlepšili v ramene s ľanovým olejom a rybím olejom.

Ako je dokázané, len málo klinických štúdií sa zaoberalo potenciálnymi výhodami omega-3 PUFA na NAFLD/NASH. Na úplné vyhodnotenie priaznivých účinkov omega-3 PUFA v NAFLD sú stále potrebné väčšie dobre navrhnuté klinické štúdie na dlhšie obdobia. Celkovo sú omega-3 PUFA výhodnejšie ako iné formy PUFA, preto je nevyhnutné odporučiť príjem omega-3 PUFA s pomerom omega-6/omega-3 mastných kyselín približne 1–2:1.

Trans-tuky

Podstatná strata trans-tukov z pečňového lipidového poolu súbežne so zlepšením NASH naznačuje potenciálnu úlohu trans-tukov v patogenéze NAFLD/NASH. Alferink a kol. nedávno naznačili, že trans-tuky (predovšetkým z dezertov, smotany alebo tuhých tukov) boli spojené s vyššími pravdepodobnosťami NAFLD. Vzhľadom na známe škodlivé účinky trans-tukov u ľudí chýbajú klinické štúdie na ľuďoch hodnotiace účinok na pečeň. V štúdiu na zvieratách boli myši kŕmené stravou s vysokým obsahom trans-tukov (čiastočne hydrogenovaný rastlinný olej) a fruktózovým kukuričným sirupom počas 16 týždňov. Rozvinula sa u nich hyperinzulinémia a ťažký nekrozápal pečene. Keď sa však trans-tuky odstránili, NASH sa biochemicky a histopatologicky zlepšil. Okrem toho bol vývoj hepatocelulárneho karcinómu pozorovaný u 6 z 10 myší po 12-mesačnom vysokom príjme trans-tukov a fruktózového kukuričného sirupu a sedavom životnom štýle. Bez váhania je potrebné odporučiť minimalizáciu alebo vyhýbanie sa konzumácii trans-tukov.

Proteín

Čo sa týka obsahu bielkovín v strave, viaceré štúdie preukázali signifikantne vyšší príjem bielkovín u pacientov s NAFLD. Iné štúdie však nezistili žiadny rozdiel v príjme bielkovín u pacientov s NAFLD v porovnaní s kontrolami. Kontroverzie možno vysvetliť povahou konzumovaného proteínu. Rietman a kol. zistili inverznú súvislosť medzi rastlinným proteínom a NAFLD hodnotenou skóre FLI v holandskej dospeljej populácii ($n = 1128$). Živočíšne bielkoviny, nealkoholické nápoje a menší príjem vlákniny boli pozitívne spojené s NAFLD.

Bortoletti a kol. pozorovali 20 % zníženie intrahepatocelulárnych lipidov merané pomocou MR u sedavých obéznych žien, ktoré konzumovali 60 g/deň srvátkového proteínu počas 4 týždňov. Pozorovalo sa aj zlepšenie plazmatického lipidového profilu bez vplyvu na glukózovú toleranciu alebo klírens kreatinínu. Podobne príjem sójového proteínu zlepšil funkciu pečene u myší s NASH. Sójový proteín obsahuje izoflavóny, ktoré majú antioxidačnú schopnosť schopnú zlepšiť inzulínovú rezistenciu a tým znížiť hladinu lipidov. Katabolizmus aminokyselín vyžaduje energiu, následne môže vysoký príjem bielkovín vyvolať zvýšenú

oxidáciu pečenevých lipidov, čo by mohlo vysvetliť priaznivý účinok rastlinných bielkovín pri NAFLD. Okrem toho experimentálne údaje na zvieratách naznačujú, že taurín, neesenciálna aminokyselina a konjugát žlčových kyselín, môže znížiť akumuláciu lipidov v pečeni, zápal, triglyceridy a hladiny inzulínu v sére. Suplementácia taurínu môže odteraz zlepšiť poškodenie pečene a stať sa možnou liečbou NAFLD vyvolanej stravou.

Naopak, je dobre známe, že vysoký príjem mäsa, najmä spracovaného mäsa, je spojený so zhoršenou citlivosťou na inzulín, a preto môže zvýšiť riziko T2D. Štúdia PREDIMED preukázala u 717 účastníkov (po roku sledovania), že vyššia spotreba červeného mäsa je spojená s výrazne vyšším výskytom a prevalenciou metabolického syndrómu. Pokiaľ ide o NAFLD, prierezová štúdia ($n = 349$) stanovila, že pacienti s NAFLD konzumovali o 27 % viac bielkovín zo všetkých druhov (s vysokým a nízkym obsahom tuku) vrátane hovädzieho, pečene, klobásy, jahňacieho, kuracieho a morčacieho mäsa. Podobne bola vykonaná vnorená štúdia prípad-kontrola s 200 pacientmi s NAFLD oproti 200 zodpovedajúcim kontrolám podľa veku a pohlavia. Pacienti s NAFLD mali výrazne vyššiu úroveň spotreby červeného mäsa. V rotterdamskej kohorte mali pacienti s NAFLD ($n = 1337$) vyšší príjem bielkovín aj po úprave o sociodemografické, životné a metabolické kovariáty vs. Ako sa očakávalo, vysoká spotreba spracovaného mäsa je spojená so zvýšeným rizikom NAFLD kvôli vysokému obsahu sodíka a prítomnosti konzervačných látok, prísad, zvýrazňovačov chuti potravín, nasýtených a trans-tukov.

Nedávna veľká epidemiologická štúdia zo šiestich štátov a dvoch metropolitných oblastí v Spojených štátoch amerických (USA) ($n = 536\ 969$; vo veku 50–71 rokov; 16-ročné sledovanie) odhalila, že vysoký príjem červeného mäsa bol spojený s úmrtnosťou zo všetkých príčin a konkrétne úmrtnosťou na ochorenia pečene. Preukázali tiež znížené riziká po nahradení bieleho mäsa červeným mäsom, najmä nespracovaného bieleho mäsa. Hémové železo a spracované mäso dusičnan/dusitan zo spracovaného mäsa boli nezávisle spojené s úmrtnosťou. Okrem toho nedávna izraelská štúdia ($n = 357$) zistila, že vysoká spotreba mäsa, konkrétne konzumácia červeného a spracovaného mäsa, bola spojená s vyššou pravdepodobnosťou inzulínovej rezistencie a NAFLD (hodnotené v USA), nezávisle od príjmu nasýtených tukov, BMI, fyzická aktivita, fajčenie a konzumácia alkoholu. Okrem toho, varenie mäsa pri vysokých teplotách po dlhú dobu (vyprážené, grilované alebo grilované na dobre prepečenú úroveň) bolo nezávisle spojené s inzulínovou rezistenciou v dôsledku vyššieho príjmu heterocyklických amínov. Nedávna nemecká prospektívna štúdia ($n = 37$) naznačila priaznivý účinok rastlinných alebo živočíšnych bielkovín na T2D. Pacientom bola pridelená diéta s vysokým obsahom rastlinných bielkovín (hlavne strukovinové bielkoviny) alebo diéta s vysokým obsahom živočíšnych bielkovín (bohatá na mäso a mliečne potraviny) bez obmedzenia kalórií počas 6 týždňov. Obe diéty mali rovnaké zloženie makroživín (30 % bielkovín, 40 % sacharidov a 30 % tukov). Po 6 týždňoch sa znížil intrahepatálny obsah lipidov (hodnotené pomocou MR a 1H NMR), inzulínová rezistencia a markery nekrozápalu pečene. Celkovo sa zdá byť opatrné obmedziť konzumáciu nezdravého mäsa. Okrem toho by sa ako súčasť diétny liečby NAFLD mali odporučiť vylepšené metódy varenia.

Sacharidy

Niekoľko štúdií preukázalo škodlivé metabolické účinky po vysokej konzumácii jednoduchých sacharidov (CHO). Wehmeyer a kol. pozorovali signifikantne vyšší príjem glukózy na 1000 kcal u pacientov s NAFLD ($n = 55$) v porovnaní so zdravými kontrolami ($n = 88$). Prierezová štúdia ($n = 375$ pacientov) preukázala, že jednoduchá konzumácia CHO (nealkoholických nápojov) bola signifikantne vyššia u pacientov s NAFLD. Podobne japonská štúdia odhalila, že strava bohatá na CHO, najmä jednoduché CHO, bola spojená s vyšším rizikom biopsiou potvrdenej NASH ($n = 28$) v porovnaní s biopsiou potvrdenou

jednoduchou steatózou ($n = 18$). Volynets a kol. identifikovali vyšší príjem celkových sacharidov, monosacharidov, disacharidov a bielkovín u pacientov s NAFLD ($n = 20$) v porovnaní s kontrolami ($n = 10$). Plazmatické hladiny inhibítora aktivátora plazminogénu-1, endotoxínu a ALT boli pozitívne spojené s celkovým príjmom bielkovín a sacharidov.

Naopak, v Rotterdamskej štúdií bol celkový príjem sacharidov, monosacharidov a disacharidov nepriamo úmerný prevalencii NAFLD. Autori uvádzajú, že táto štúdia bola vykonaná u staršej populácie (61–79 rokov), kde spotreba nealkoholických nápojov bola nižšia ako 1 nápoj/deň, a preto bolo hlavným zdrojom príjmu monosacharidov a disacharidov ovocie. Podobne Rietman a kol. zistili, že príjem monosacharidov a disacharidov bol nepriamo spojený s NAFLD, hoci konzumácia nealkoholických nápojov bola spojená s NAFLD. Diétna vláknina je diskutovaná dopredu. Celkovo je zdroj monosacharidov a disacharidov v strave nevyhnutný na určenie ich účinku na NAFLD.

Fruktóza

Rastúci výskyt metabolického syndrómu sa zhoduje s výrazným zvýšením spotreby fruktózy. V ázijských prierezných štúdiách Jia et al. ($n = 4365$) a Tajima et al. ($n = 2444$) uvádzali pozitívnu súvislosť medzi rizikom NAFLD a výrobkami s vysokým obsahom fruktózy (ovocie, koláče, nealkoholické nápoje a sladké pochutiny). Prierezná štúdia od NASH Clinical Research Network ($n = 427$ pacientov s NAFLD) zistila, že príjem fruktózy z nealkoholických nápojov je spojený s pokročilejšou fibrózou pečene pri biopsii. Dôkazy naznačujú, že aj 1-týždňová spotreba fruktózy 4 g/kg/deň alebo spotreba glukózy 3 g/kg/deň môže zvýšiť obsah tuku v pečeni meraný pomocou 1H NMR alebo MR. Randomizovaná kontrolovaná štúdia hodnotila účinok vysokého príjmu sacharózy (1 l koly/deň počas 6 mesiacov) oproti vode, mlieku alebo umelo sladeným nealkoholickým nápojom u 47 jedincov s nadváhou. Bola zistená súvislosť medzi príjmom sacharózy a pečňovým tukom (merané pomocou 1H NMR), ako aj medzi kostným tukom a viscerálnym tukom (merané pomocou dvojenergetickej röntgenovej absorpciometrie a MR). Okrem toho bol v skupine so sacharózou evidentný vyšší systolický krvný tlak, sérové triglyceridy a celkový cholesterol. V 4-týždňovej dvojito zaslepanej štúdií ($n = 32$) sa nezistili žiadne rozdiely v HOMA-IR a obsahu tuku v pečeni (merané pomocou 1H NMR) medzi vysokým príjmom fruktózy a vysokým príjmom glukózy. Dôkazy naznačujú skôr energeticky sprostredkovaný účinok než špecifický účinok makroživín na akumuláciu tuku. Napriek tomu sa zdá rozumné odporučiť obmedziť spotrebu rafinovaných uhl'ohydrátov, najmä z nealkoholických nápojov a ovocných štiav.

Predpokladá sa, že fruktóza je silný de novo induktor lipogenézy, pravdepodobne v dôsledku priameho toku fruktózového uhlíka do glykolytickej dráhy, vyhýbajúc sa fosfofruktokináze (kľúčový regulačný enzým glykolýzy), a tým prispieva k syntéze triglycerid glycerolu. Okrem toho môže fruktóza aktivovať expresiu lipogénneho génu a môže vyvolať bakteriálny nadmerný rast v tenkom čreve, čo zvyšuje hladiny endotoxínu v portálnej žile, ktorá spôsobuje zápal pri NASH.

Vláknina

Slabý príjem vlákniny je bežný pri NAFLD a pri NASH. Mechanizmus, ktorým môže zlé požitie vlákniny ovplyvniť NAFLD, ešte nebol úplne pochopený. Niektoré vlákna sú prebiotiká. Prebiotická vláknina je skupina nestráviteľných sacharidov, ktoré sa nachádzajú v cesnaku, špargli, póre, koreni čakanky a cibuli. Prebiotikum je neživotaschopná zložka potravy, ktorá prostredníctvom modulácie mikrobioty poskytuje hostiteľovi zdravotný prínos. Nedávno sa prebiotická vláknina pridala ako prísada do mnohých bežných potravinárskych produktov, ako je chlieb, cereálne tyčinky a raňajkové cereálie. Fruktooligosacharidy sú v

súčasnosti čoraz populárnejšie vďaka ich prebiotickému účinku. Podporujú *bifidobaktérie* ako dominantné druhy v hrubom čreve, čím kontrolujú rast škodlivých baktérií.

Prebiotiká modulujú ľudskú mikroflóru znížením lumenálneho pH a tým inhibíciou rastu patogénov. Je známe, že translokácia baktérií do systémového obehu môže viesť k systémovému zápalu, ktorý zvyšuje inzulínovú rezistenciu podporujúcu poškodenie pečene. Avšak mikrobiálne metabolity vrátane etanolu a iných prchavých organických zlúčenín (VOC) produkovaných v dysbiotickom črevnom prostredí môžu mať po absorpcii v čreve toxické účinky aj na pečeň. U obeznych pacientov s klinicky suspektným NAFLD sa pozoruje významne zmenený fekálny profil VOC a posun v zložení vo fekálnom mikrobióme.

Modifikácia črevnej bakteriálnej flóry sa navrhuje ako terapeutický prístup na liečbu NASH. Štúdie na zvieratách poskytujú sľubné dôkazy. Diétna vláknina, bez ohľadu na fermentovateľnosť, znižuje adipozitu a steatózu pečene u hlodavcov. U ľudí sa dokázalo zníženie telesnej hmotnosti, zlepšenie metabolizmu glukózy a lipidov ($n = 48$) po suplementácii oligofruktózy 21 g/deň počas 12 týždňov oproti placebo. Oligofruktóza je forma vlákniny, ktorá sa nachádza v zelenine. Randomizovaná dvojito zaslepená skrížená štúdia hodnotila účinok prebiotickej vlákniny u siedmich pacientov s NASH potvrdeným biopsiou po tom, čo dostávali počas 8 týždňov 16 g/deň oligofruktózy vs. placebo. Dokázalo sa zlepšenie sérových aminotransferáz a hladín inzulínu. Na potvrdenie potenciálnych účinkov prebiotickej vlákniny u pacientov s NAFLD je potrebný ďalší výskum, hoci je bezpečné a rozumné podporovať jej konzumáciu.

Probiotiká

Probiotiká sú baktérie alebo kvasinky bežnej črevnej flóry so schopnosťou poskytnúť hostiteľovi zdravotný prínos. Črevná mikroflóra sa podieľa na rôznych poruchách vrátane metabolických ochorení. Kmene *Bifidobacterium* a *Lactobacillus* sú najčastejšie používané baktérie vykazujúce probiotické vlastnosti. Pri obezite bol popísaný nárast *Firmicutes* a pokles *Bacteroidetes*. Rastie záujem o hľadanie toho, či ľudia s NAFLD majú dysfunkčný mikrobióm, ktorý môže podporovať progresiu NAFLD. Črevné baktérie sa môžu podieľať na NAFLD zvýšením intestinálnej permeability, priamou aktiváciou zápalových cytokínov prostredníctvom uvoľňovania lipopolysacharidu (LPS), uprednostňovaním absorpcie endotoxínov, produkciou endogénneho etanolu a ovplyvnením metabolizmu cholínu a žlčových kyselín v strave. Probiotiká komunikujú s imunitným systémom hostiteľa prostredníctvom receptorov rozpoznávania vzorov črevných buniek. Neefektívna prezentácia antigénu a nepretržitá prítomnosť endotoxínu môžu vyvolať aktiváciu vrodeneho imunitného systému, čo vedie k chronickému subklinickému zápalu. U zdravého jedinca sú tieto bakteriálne produkty rýchlo odstránené pečenným imunitným systémom, ale v poškodenej pečeni môžu viesť k uvoľneniu reaktívnych kyslíkových metabolitov, proteáz a iných degeneratívnych enzýmov, ktoré zhoršujú poškodenie pečene. Dysbióza v črevnej mikroflóre môže podnietiť hepatickú de novo lipogénu zvýšením expresie lipogénnych enzýmov. Okrem toho boli pri NAFLD dokumentované zvýšené hladiny LPS. LPS odvodený z čreva môže prechádzať cez tesné spojenia čreva, čo indukuje poškodenie pečene prostredníctvom aktivácie Kupfferových buniek, čím prispieva k nástupu fibrózy pečene. Okrem toho by črevná mikroflóra mohla prispieť k produkcii vyššej endogénnej koncentrácie etanolu v krvi. Okrem toho sú žlčové kyseliny regulátormi metabolizmu pečenných lipidov a glukózy a majú silný baktericídny účinok vďaka ich účinku na fosfolipidy bakteriálnej bunkovej membrány. Metabolizmus žlčových kyselín môže byť zmenený mikrobiotami a diétami bohatými na tuky, čo prispieva k patogenéze NAFLD.

Aller a kol. skúmali vplyv suplementácie probiotík u 28 dospelých pacientov s NAFLD. Probiotická intervencia pozostávala z 500 miliónov kolónií *Lactobacillus bulgaricus* a *Streptococcus thermophiles* denne počas troch mesiacov. Terapia bola spojená s významným znížením pečeňových enzýmov v porovnaní s placebom. Medzi skupinami neboli zistené žiadne významné zmeny v antropometrii alebo kardiovaskulárnych rizikových faktoroch.

Podobne 6-mesačná štúdia probiotík (suplementácia *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*) u 10 pacientov s NASH potvrdených biopsiou oproti 10 kontrolám viedla k signifikantne nižším intrahepatálnym hladinám triglyceridov (merané pomocou H1 MRS) a AST nezávisle od BMI, obvodu pásu hladiny glukózy alebo lipidov. Ďalšia štúdia ($n = 52$ pacientov s NAFLD), ktorí dostávali rovnakú suplementáciu počas 6 mesiacov, znamenala zníženie ALT, AST, GGT, zápalových markerov a stuhnutosti pečene hodnotené prechodnou elastografiou oproti placebo.

Vajro a spol. skúmali 22 obéznych detí, ktoré nerešpektovali zásahy do životného štýlu, ktoré dostávali buď probiotický *Lactobacillus rhamnosus* kmeň GG (12 miliárd CFU/deň) vs. placebo počas 8 týždňov. Pozoroval sa významný pokles ALT a anti-peptidoglykán-polysacharidových protilátok bez ohľadu na zmeny BMI a viscerálneho tuku. Paralelne, Malaguarnera a kol. hodnotili účinky *Bifidobacterium longum* s fruktooligosacharidmi a úpravou životného štýlu oproti samotnej úprave životného štýlu u 66 pacientov s biopsiou potvrdenou NASH. Probiotická suplementácia a úprava životného štýlu v porovnaní so samotnou úpravou životného štýlu významne znížili TNF- α , CRP (C reaktívny proteín), AST, HOMA-IR, sérový endotoxín, steatózu a index aktivity NASH. Metaanalýza z roku 2013 zahŕňajúca 4 randomizované štúdie ($n = 134$) naznačila, že probiotiká môžu znížiť inzulínovú rezistenciu, pečeňové aminotransferázy, celkový cholesterol a TNF- α . Užívanie probiotík však nebolo spojené so zmenami BMI, glukózy a LDL-cholesterolu. Prehľad v randomizovaných klinických štúdiách u ľudí hodnotil účinky probiotík a synbiotík na obezitu, T2D a NAFLD. Priaznivé účinky niektorých probiotík a synbiotík zlepšili funkciu pečene a metabolické parametre u pacientov s NAFLD.

Obmedzené štúdie hodnotili probiotický zásah do NAFLD s použitím probiotických potravín. Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia ($n = 36$ pacientov s NAFLD) ukázala, že konzumácia 300 g/deň probiotického jogurtu s *Lactobacillus acidophilus* La5 a *Bifidobacterium lactis* Bb12 počas ôsmich týždňov znížila pečeňové aminotransferázy, celkové a LDL-cholesterol v porovnaní s pacientmi konzumujúcimi klasický jogurt. Ďalšia nedávna 24-týždňová randomizovaná kontrolovaná štúdia ($n = 102$) skúmala účinky synbiotického jogurtu (obsahujúceho 108 jednotiek tvoriacich kolónie *Bifidobacterium animalis* /ml a 1,5 g inulínu) na NAFLD. Konzumácia synbiotického jogurtu zlepšila steatózu pečene (hodnotená podľa US) a koncentrácie pečeňových enzýmov. Nedávna metaanalýza zahŕňajúca 1 309 pacientov z 25 štúdií podporuje potenciálne použitie mikrobiálnych terapií pri liečbe NAFLD po preukázaní významného zníženia BMI, pečeňových enzýmov, sérového cholesterolu a triglyceridov, avšak nezaznamenali sa žiadne zmeny zápalu a či tieto účinky môžu pretrvávať, zostáva neisté. Aj keď na zvieracom modeli NAFLD/NASH sa ukázalo, že probiotiká zabraňujú fibróze pečene aj pri absencii významných zmien zápalových markerov a tuku v pečeni. V súčasnosti nie je dostatok dôkazov na odporúčanie jeho použitia, ale vzhľadom na ich dobrý bezpečnostný profil (okrem pacientov s oslabenou imunitou, kde bolo opísané riziko fungémie) a že opísané štúdie podporujú ich prínos, môžeme bezpečne odporučiť jeho použitie v NAFLD. Ďalšie štúdie s klinicky relevantnými výsledkami súvisiacimi s pečeňou budú informatívne.

Káva

Dôkazy založené na pozorovacích štúdiách uvádzajú inverznú súvislosť medzi príjmom kofeínu a NASH. Káva má antioxidantné, protizápalové a antifibrotické vlastnosti, ktoré by mohli vysvetliť toto zistenie. V prierezovej štúdií ($n = 177$) sa na začiatku odobrala biopsia pečene a spotreba kávy sa prospektívne zisťovala počas 6 mesiacov; denná konzumácia kávy (>2 šálky/deň) bola spojená s výrazne nižšou pravdepodobnosťou fibrózy pečene. Podobné výsledky boli pozorované o dva roky neskôr v skupine špecifickejšej pre NASH ($n = 306$). V ďalšej prospektívnej štúdií ($n = 5147$) bola spotreba kávy zaznamenaná na začiatku a po 7 rokoch u pacientov s NAFLD. Tí, ktorí pili viac kávy (>3 /deň), mali nižšie skóre fibrózy. Systematický prehľad z roku 2013 hodnotil účinky kávy na pečeň a ukázal, že jej konzumácia bola spojená so zlepšenými hodnotami GGT, AST a ALT v sére v závislosti od dávky. Okrem toho spotreba kávy nepriamo súvisela so závažnosťou NASH. Okrem toho by konzumácia kávy mohla znížiť riziko vzniku hepatocelulárneho karcinómu v kohorte 63 257 osôb. Jedinci, ktorí konzumovali 3 alebo viac šálok denne, zaznamenali 44% zníženie rizika vzniku hepatocelulárneho karcinómu. Na potvrdenie týchto účinkov a určenie presnej dávky schopnej vyvolať histologické zmeny sú potrebné prospektívne štúdie.

Resveratrol

Resveratrol je antioxidant, ktorý sa nachádza v červenom víne. Devätnásť pacientov bolo zaradených do 4-týždňovej dvojito zaslepenej randomizovanej štúdie porovnávajúcej resveratrol (10 mg/deň) vs. placebo. Zdá sa, že resveratrol zlepšuje citlivosť na inzulín a oxidačný stres. Ich účinok na efektívnejšiu inzulínovú signalizáciu cestou Akt môže byť pozitívnym vplyvom proti steatóze pečene. Tieto intervencie zostávajú v teoretickom záujme, kým nebudú k dispozícii dobre vedené prospektívne údaje a rozsiahlejšie klinické štúdie.

Alkohol

Prierezová analýza 251 celoživotných nepijúcich ľudí s NAFLD vs. 331 skromných pijanov s NAFLD (≤ 2 nápoje/deň) zistila, že skromní pijani mali nižšie šance na NASH, fibrózu alebo nafukovanie. Podobne bola analyzovaná konzumácia alkoholu u 77 biopsiou potvrdených pacientov s NAFLD, pričom určitý stupeň pravidelnej konzumácie alkoholu počas života vs. minimálny príjem má zrejme ochranný vplyv na histologickú závažnosť. Tieto zistenia dokazujú potrebu prospektívnych štúdií na stanovenie odporúčaní pre konzumáciu alkoholu v NAFLD.

Cholín

Cholín je základná živina nachádzajúca sa vo vaječných žĺtkoch a živočíšnych bielkovinách [9]. Cholín je fosfolipidová zložka bunkových membrán, ktorá pomáha pri zostavovaní VLDL a transportu lipidov z pečene. Potreba cholínu na výživu je modulovaná stavom estrogénu a genetickými variáciami v špecifických génoch metabolizmu cholínu a folátu. Deficit cholínu môže geneticky indukovať NAFLD indukciou nepravidelnej syntézy fosfolipidov, porúch sekrécie lipoproteínov a oxidačného poškodenia v dôsledku mitochondriálnej dysfunkcie. Na objasnenie jeho terapeutického účinku pri NAFLD sú potrebné štúdie na ľuďoch.

Rôzne štúdie hodnotiace účinok zloženia makronutrientov u pacientov s NAFLD sú zhrnuté v tabuľke.

NASÝTENÉ TUKY					
Autor, roč	Študovať dizajn	n	Zásah	Čas intervencie	Výsledky
Mozaffarian a kol., 2010 [22]	Systematický prehľad a metaanalýza 8 randomizovaných kontrolovaných štúdií	13 614 účastníkov	Vyhodnotte štúdie so zvýšenou spotrebou PUFA ako náhradu za SFA a uveďte výskyt infarktu myokardu a/alebo srdcovej smrti	1–8 rokov	Konzumácia PUFA namiesto SFA znižuje výskyt koronárných srdcových chorôb o 19 %, čo zodpovedá 10 % zníženiu rizika koronárných srdcových chorôb (RR = 0,90, 95 % CI = 0,83–0,97) na každých 5 % nárastu energie PUFA
MONONENASÝTENÉ TUKY					
Schwingshackl a kol., 2011 [26]	Systematický prehľad a metaanalýza 9 randomizovaných kontrolovaných intervenčných štúdií	1547 pacientov s abnormálnym metabolizmom glukózy a s nadváhou alebo obezitou	Vyhodnotte účinky diét s vysokým obsahom MUFA vs. diét s nízkym obsahom MUFA na glykemickú kontrolu T2D	6–48 mesiacov	Dokázalo sa zlepšenie Hb1Ac (vážený priemerný rozdiel – 0,21 %, 95 % CI –0,40 až –0,02, $p = 0,03$), ale bez zlepšenia plazmatickej glukózy nalačno alebo HOMA-IR. Spotreba MUFA by sa mala odporúčať v T2D
POLYNENASÝTENÉ OMEGA-3 TUKY					
Toshimitsu a kol., 2007 [38]	Aplikovaný nutričný výskum	46 pacientov (28 s biopsiou potvrdenou NASH vs. 18 s jednoduchou steatózou)	Stravovacie návyky a príjem živín boli analyzované prostredníctvom podrobného dotazovania lekárov a dietológov	3 po sebe nasledujúce dni	Vyšší príjem jednoduchých sacharidov a nižší príjem bielkovín, PUFA a zinku
Hartweg a kol., 2009 [34]	Systematický prehľad 23 randomizovaných kontrolovaných intervenčných štúdií	1075 T2D pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi	Účinek suplementácie omega-3 PUFA na NAFLD (priemerná dávka: 3,5 g/deň, priemerná dĺžka liečby: 8,9 týždňa)	4 týždne – 8 mesiacov	Zlepšený triglycerid (znížený o 0,45 mmol/l (95 % CI –0,58 až 0,32, $p < 0,00001$)) a VLDL cholesterol (znížený o –0,07 mmol/l (95 % CI –0,13 až 0,00, $p = 0,04$)). Môže zvýšiť LDL cholesterol (nevýznamný v podskupinách). Žiadny štatisticky významný vplyv na telesnú hmotnosť, glykemickú kontrolu, inzulín nalačno, celkový alebo HDL-cholesterol
Parker a kol., 2012 [41]	Systematický prehľad a metaanalýza 9 randomizovaných kontrolovaných intervenčných štúdií	Zaradených bolo 355 pacientov, ktorým boli podávané buď omega-3 PUFA alebo kontrolná liečba	Účinek suplementácie omega-3 PUFA na NAFLD (stredná dávka: 4 g/deň (rozsa: 0,9–13,7 g/deň); medián trvania liečby: 6 mesiacov)	8 týždňov – 12 mesiacov	Zlepšenie pečeneového tuku (–0,97, 95 % CI –0,58 až –1,35, $p < 0,001$) a hladín AST (–0,97, 95 % CI –0,13 až –1,82, $p = 0,02$), bola však zistená podstatná heterogenita a optimálna dávka nebola objasnená
Sanyal a kol., 2014 [44]	Multicentrická, dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia fázy 2b	243 pacientov so skóre aktivity NASH a NAFLD > 4 (75 dostáva placebo, 82 EA s nízkou dávkou (1800 mg/d), 86 s vysokou dávkou EA (2700 mg/d)).	Biopsie pečene sa odoberali 2 týždne po poslednej dávke. Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bol NAS <3, bez zhoršenia fibrózy; alebo zníženie NAS o >2 bez zhoršenia fibrózy	12 mesiacov	Žiadne významné histologické účinky alebo zlepšenie krvných markerov. Avšak s 2,7 g EA sa pozorovali znížené hladiny triglyceridov (–6,5 mg/dl vs. zvýšenie o 12 mg/dl v skupine s placebom; $p = 0,03$)
Nogueira a kol., 2016 [46]	Randomizovanej kontrolovanej štúdie	50 pacientov s biopsiou potvrdenou NASH (23 dostávalo placebo (minerálny olej), 27 dostávalo omega-3 PUFA (ľanový olej a rybi olej)).	Biopsie pečene, plazmatické biochemické markery metabolizmu lipidov, zápal, funkcia pečene a plazmatické hladiny omega-3 PUFA boli hodnotené ako marker príjmu na začiatku a po 6 mesiacoch liečby	6 mesiacov	Po šesťmesačnom užívaní ľanového oleja a rybieho oleja nebolo pozorované žiadne histologické zlepšenie napriek tomu, že sa výrazne zlepšili hladiny ALA, EA a triglyceridov. Zlepšenie NAS korelovalo so zvýšenými hladinami PUFA v plazme
FRUKTÓZA					
Abdelmalek a kol., 2010 [66]	Prierezová štúdia	427 pacientov s NAFLD	Údaje z dotazníka o blokovej potrave sa zhromaždili do 3 mesiacov od biopsie pečene	3 mesiace	Denný príjem fruktózy z ovocných štiav a nealkoholických nápojov je spojený s nižším stupňom steatózy a vyšším štádiom fibrózy. U pacientov > 48 rokov sa zistila súvislosť so zápalom pečene a balónom ($p < 0,05$)
VLÁKNINA					
Daubioul a kol., 2005 [78]	Randomizovaná, dvojito zaslepená, križová štúdia	7 pacientov s biopsiou potvrdeným NASH	Denný príjem 16 g oligofruktózy alebo maltodextrínu (placebo)	8 týždňov	Denné požitie oligofruktózy znižuje sérové aminotransferázy a zlepšuje hladinu inzulínu
PROBIOTIKA					
Malaguerne a kol., 2011 [86]	Randomizovanej kontrolovanej štúdie	66 pacientov s biopsiou potvrdenou NASH (33 pacientov dostávalo <i>Bifidobacterium longum</i> s fruktooligosacharidmi a úpravou životného štýlu vs. 33 so samotnou úpravou životného štýlu)	Analytické hodnotenie v 0., 6., 12., 18. a 24. týždni. Biopsie pečene sa uskutočnili pri vstupe a opakovali sa po 24 týždňoch liečby	24 týždňov	<i>Bifidobacterium longum</i> s fruktooligosacharidmi a úpravou životného štýlu v porovnaní so samotnou úpravou životného štýlu významne znižuje TNF- α , CRP, sérové hladiny AST, HOMA-IR, sérový endotoxín, steatózu a index aktivity NASH ($p \leq 0,05$)
Ma a kol., 2013 [73]	Metaanalýza 4 randomizovaných kontrolovaných štúdií	134 pacientov	Posúdiť účinnosť probiotických terapií pri úprave funkcie pečene, metabolizmu tukov a inzulínovej rezistencie	8 týždňov – 6 mesiacov	Probiotiká môžu znížiť inzulínovú rezistenciu, pečeneové aminotransferázy, celkový cholesterol a TNF- α . Užívanie probiotik však nebolo spojené so zmenami BMI, glukózy a LDL-cholesterolu

Loman a kol., 2018 [89]	Systematický prehľad a metaanalýza 25 randomizovaných kontrolovaných štúdií	1309 pacientov s NAFLD	Systematicky kontrolovať a kvantitatívne syntetizovať dôkazy o prebiotických, probiotických a synbiotických terapiách pre NAFLD	1,5-4,3 mesiaca	Zníženie BMI (0,37 kg/m ² ; 95 % CI: 0,46 až 0,28; $p < 0,001$), pečenej enzýmov (ALT, 6,9 U/l (95 % CI: 9,4 až 4,3); AST, 4,6 U/l (95 % CI: 6,6 až 2,7 GGT, 7,9 U/l (95 % CI: 11,4 až 4,4) , sérový cholesterol (10,1 mg/dl 95 % CI: 13,6 až 6,6; $p < 0,001$); cholesterol LDL-c (4,5 mg/dl; 95 % CI: 8,9 až 0,17; $p < 0,001$) a triglyceridy (10,1 mg/dl; 95 % CI: 18,0 až 2,3; $p < 0,001$), avšak bez zmien zápalu (TNF-a a CRP).
KÁVA					
Saab a kol., 2014 [92]	Systematické preskúvanie prípadových kontrol alebo prierezových štúdií	2723 pacientov s NAFLD	Účinky kávy na ochorenia pečene	-	Konzumácia kávy bola spojená so zlepšenými hodnotami GGT, AST a ALT v sére v závislosti od dávky. Spotreba kávy nepriamo korelovala so závažnosťou NASH
ALKOHOL					
Dunn a kol., 2012 [98]	Prierezová analýza	582 biopsiou potvrdených pacientov s NAFLD (251 celoživotných nepijúcich ľudí oproti 331 miernym pijanom (≤2 nápoje/deň))	Vyhodnotte súvislosť medzi miernym pitím alkoholu (dotazník celoživotného pitia) a NASH medzi subjektmi s biopsiou potvrdenou NAFLD	-	Mierni pijani mali nižšiu pravdepodobnosť, že budú mať diagnózu NASH (súhrn OR 0,56, 95 % CI: 0,39–0,84, $p = 0,002$), fibrózu (ALEBO 0,56 95 % CI: 0,41–0,77) alebo nafukovanie (ALEBO 0,60,48 % CI 95 % –0,92)
Kwon a kol., 2013 [99]	Prierezová analýza	77 biopsiou potvrdených pacientov s NAFLD	Stanovte vplyv konzumácie alkoholu (dotazník celoživotnej konzumácie alkoholu) na histologickú závažnosť NAFLD	-	Zdá sa, že určitá miera pravidelnej konzumácie alkoholu (≥24 gramov-rokov) v porovnaní s minimálnym príjmom má ochranný účinok na histologickú závažnosť NAFLD (OR 0,26, 95 % CI: 0,07–0,97, $p = 0,04$)

Tabuľka - Publikované systematické prehľady, metaanalýza, klinické štúdie na ľuďoch a prierezová analýza s použitím biopsie pečene na vyhodnotenie účinku zloženia makroživín pri NAFLD.

Diétne vzorce

Stravovacie návyky sú založené na pravidelnej konzumácii potravín a zohľadňujú interakcie medzi rôznymi živinami. Západný stravovací vzorec, ktorý zvyčajne kombinuje vysoký príjem nasýtených tukov a fruktózy, sa podieľa na vývoji NAFLD. V roku 2013 sa pomocou faktorovej analýzy analyzovalo 995 stravovacích návykov adolescentov. Západný stravovací režim bol spojený so zvýšeným rizikom NAFLD, najmä u obéznych adolescentov. Nízkokalorická diéta je nevyhnutná na dosiahnutie úbytku hmotnosti (< 1500 kcal/deň). Najviac študovaným ochranným stravovacím vzorcom v NAFLD je MD.

Stredomorská strava

Od 60. rokov 20. storočia pozorovania dokazujú nižšiu úmrtnosť na kardiovaskulárne ochorenia v krajinách stredomorského regiónu v porovnaní so severoeurópskou populáciou alebo Spojenými štátmi americkými. MD je stravovací vzorec pôvodne inšpirovaný ich tradičným životným štýlom, ktorý sa vyznačuje vysokou konzumáciou potravín rastlinného pôvodu (celozrnné výrobky, obilniny, semená, orechy, strukoviny, zelenina a ovocie), miernou konzumáciou potravín so zdrojom bielkovín (ryby, morské plody a hydina), nízka až mierna konzumácia červeného vína, nízka spotreba mäsa, mlieka a mliečnych výrobkov a zvyčajne spojená s optimálnou fyzickou aktivitou. MD obsahuje prevažne MUFA z olivového oleja, väčší pomer omega-3/omega-6 PUFA, polyfenoly, karotenoidy a potraviny s vysokým obsahom vlákniny.

Pacienti s metabolickým syndrómom pod MD preukázali zlepšenie inzulínovej rezistencie a zápalových markerov (CRP, IL-6, IL-7 a IL-18). Systematický prehľad Cochrane z roku 2013 zahrňajúci 11 randomizovaných štúdií ($n = 52\ 044$) dospel k záveru, že MD môže modulovať dôležité kardiovaskulárne rizikové faktory (zníženie celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu). Pokiaľ ide o primárnu prevenciu T2D, randomizovaná kontrolovaná štúdia PREDIMED preukázala relatívne zníženie rizika u subjektov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, liečených MD + extra panenský olivový olej v porovnaní s MD + orechy alebo nízkotučnou diétou bez energetických obmedzení . V T2D 12-týždňová štúdia ($n = 27$) s

krížovou intervenciou MD oproti bežnej strave uprednostňovala MD kvôli nižším hladinám HbA1C, nasýtených a trans mastných kyselín v plazme.

Hoci je pravdepodobné, že tieto údaje možno extrapolovať na ľudí s NAFLD, randomizované štúdie skúmajúce histologický účinok na pečeň MD sú obmedzené. V NAFLD MD preukázalo, že znižuje pečeňový tuk a zlepšuje citlivosť na inzulín v pečeni nezávisle od cvičenia a chudnutia. V hongkongsko-čínskej populácii ($n = 797$) bola vyššia spotreba zeleniny, strukovín a ovocia spojená so zníženou pravdepodobnosťou NAFLD. Trovato a kol. preukázali významné zníženie pečeňového tuku (hodnotené podľa US) a HOMA-IR v jednoramennej MD 6-mesačnej štúdiu ($n = 90$ pacientov s nadváhou, bez diabetu). Účinok MD bol nezávislý od iných zmien životného štýlu. Kontogianni a kol. ($n = 73$) zistili, že väčšia adherencia k MD významne korelovala s nižším stupňom inzulínovej rezistencie, závažnosťou ALT a NAFLD. Podobne Aller a kol. skúmali potenciálne súvislosti medzi adherenciou MD a histologickými charakteristikami u 82 pacientov s NAFLD. Väčšia adherencia k MD bola spojená s nižšou pravdepodobnosťou steatózy vysokého stupňa a prítomnosťou steatohepatitídy. Trovato a kol. preukázali dodržiavanie MD, HOMA-IR a BMI ako najnezávislejších prediktorov závažnosti stuhnutia pečene v observačnej štúdiu zahŕňajúcej 532 pacientov s NAFLD oproti 667 zdravým kontrolám. Pozitívny vplyv na zápaly a fibrózu pečene bol testovaný len v niekoľkých observačných štúdiách a štúdiách s malou populáciou. Napriek tomu v roku 2015 Európska asociácia pre štúdium pečene (EASL), Európska asociácia pre štúdium diabetu (EASD) a Európska asociácia pre štúdium obezity (EASO) odporučili MD pre liečbu NAFLD na základe tejto strednej kvality dôkaz.

Randomizovaná skrížená štúdia (12 pacientov potvrdených biopsiou NAFLD) zaznamenala zníženie steatózy pečene (merané pomocou 1H MRS) a inzulínovej rezistencie po MD, nezávisle od úbytku hmotnosti. Pacienti nasledovali MD počas 6-týždňového prechodu na štandardnú diétu (s nízkym obsahom tuku a vysokým obsahom sacharidov) počas rovnakého časového obdobia so 6-týždňovým obdobím vymývania. Nedávno randomizovaná kontrolovaná, jednoducho zaslepená klinická štúdia ($n = 63$) skúmala pečeňový efekt MD vs. stredomorský životný štýl (cvičenie aspoň 30 minút/deň, optimálne trvanie spánku a poludňajší odpočinok) vs. . Stredomorský životný štýl spolu s úbytkom hmotnosti bol lepší a vykazoval výrazné zlepšenie hladín ALT a stuhnutosti pečene. V ďalšej nedávnej randomizovanej kontrolovanej štúdiu ($n = 48$) sa analyzovala steatóza (meraná pomocou MR) a kardio-metabolické rizikové faktory u pacientov, ktorí dostávali MD vs. nízkoenergetickú diétu počas 12 týždňov. Obe diéty zlepšujú steatózu pečene v podobnom stupni, avšak Framinghamské rizikové skóre, celkový cholesterol, sérové triglyceridy a zníženie HbA1c bolo vyššie v skupine MD s ďalšou vyššou adherenciou v porovnaní s diétou s nízkym obsahom tuku.

MD nemusí byť v niektorých krajinách alebo subpopuláciách praktické, odporúčanie aspoň niektorých jeho zložiek však môže byť tiež užitočné. MD bola úspešne aplikovaná na multietnickú austrálsku populáciu, čo demonštrovalo možnosť prekladu kľúčových prvkov tradičnej MD na populácie mimo stredomorského regiónu. Sú potrebné dlhodobé štúdie vrátane optimálnej nutričnej analýzy s výsledkami súvisiacimi s pečeňou. Vzhľadom na vysoký potenciál dlhodobej udržateľnosti a schopnosť predchádzať kardiovaskulárnym príhodám alebo súvisiacim ochoreniam sa zdá byť rozumné odporučiť tento stravovací prístup.

DASH diéta

Diéta „Dietary Approach to Stop Hypertension“ (DASH) je diétny vzorec podobný MD, ale s dôrazom na nízky príjem sodíka, celkového tuku, nasýtených tukov, cholesterolu a

pridaných cukrov. Hoci tento stravovací režim bol primárne navrhnutý pre hypertenziu, nedávno preukázal priaznivé účinky na NAFLD, pravdepodobne preto, že vysoký krvný tlak predstavuje významný prediktor progresívnej fibrózy. V roku 2016 štúdia prípadovej kontroly u 102 pacientov s NAFLD oproti 204 kontrolám zistila inverznú súvislosť medzi skóre diéty DASH a rizikom rozvoja NAFLD. Po úprave BMI a dyslipidémie význam tohto vzťahu zmizol. V tom istom roku randomizovaná kontrolovaná štúdia ($n = 60$ pacientov s NAFLD s nadváhou) vykonaná počas 8 týždňov preukázala významné zníženie telesnej hmotnosti, hladiny triglyceridov v sére, VLDL, pečenej enzýmov a súčasné zlepšenie citlivosti na inzulín, oxidačného stresu a biomarkery zápalu v skupine s diétou DASH oproti kontrolám, ktoré dostávali diétu s obmedzeným obsahom kalórií. Vyšší príjem vápnika a horčička charakterizoval DASH diétu a môže mať priaznivé účinky na citlivosť na inzulín znížením oxidačnej aktivity a obnovením antioxidantných enzýmov. Na určenie vlastností DASH diéty, ktoré sú spojené s najväčšími prínosmi u pacientov s NAFLD, je potrebných viac štúdií.

Diéta s nízkym obsahom sacharidov

Diéty s nízkym obsahom CHO sa stali bežnou stratégiou na reguláciu hmotnosti a stavov súvisiacich s metabolickým syndrómom. Nízkosacharidové (60–150 g/deň) a veľmi nízkosacharidové diéty (< 60 g) sú obľúbené diéty známe pre svoju krátkodobú (menej ako 2 týždne) schopnosť schudnúť. Niektoré diéty s nízkym obsahom sacharidov (napr. Atkinsova diéta) obmedzujú príjem sacharidov na 20 g/deň, ale umožňujú neobmedzené množstvo tukov a bielkovín. Keď je príjem sacharidov < 50 g/deň, ketóza sa vyvinie z glykogenolýzy.

V roku 2003 jednoročná multicentrická kontrolovaná štúdia ($n = 63$ obéznych pacientov) náhodne prideliť pacientov buď nízkosacharidovej, vysokoproteínovej a tukovej diéte vs. nízkokalorickej, vysokosacharidovej a nízko - tučná strava. Väčší úbytok hmotnosti po šiestich mesiacoch bol zaznamenaný pri nízkosacharidovej diéte, napriek tomu tento rozdiel nebol významný po 12 mesiacoch. Okrem toho diéta s nízkym obsahom sacharidov bola spojená s väčším zlepšením koncentrácií HDL-cholesterolu a triglyceridov. Okrem toho päť biopsiou potvrdených pacientov s NAFLD absolvovalo šesťmesačnú ketogénnu diétu s nízkym obsahom CHO (<20 g/deň), ktorá významne zlepšila histologickú steatózu, zápal a fibrózu. Tieto výsledky sú však nepresvedčivé vzhľadom na možnosť, že toto zlepšenie môže byť spôsobené stratou hmotnosti.

V roku 2009 dostávalo 22 obéznych pacientov diétu s obmedzeným príjmom kalórií (1100 kcal/deň) počas 3 mesiacov, jedna skupina mala nízky obsah CHO (<50 g/deň) a druhá skupina mala vysoký obsah CHO (>180 g/deň). Pokles intrahepatálnych triglyceridov (merané pomocou H1 MRS) bol podobný v oboch skupinách. Podobná štúdia bola vykonaná v roku 2010; 162 obéznych pacientov bolo randomizovaných v nízkotučnej diéte vs. nízkotučnej diéte po dobu 3 mesiacov, obe diéty preukázali zlepšenie antropometrických meraní (BMI, hmotnosť, tuková hmota), kardiovaskulárnych rizikových faktorov (krvný tlak, HOMA-IR, hladiny triglyceridov, LDL a celkového cholesterolu) a pečenej enzýmy (ALT, AST, GGT). Neskôr šesťmesačná štúdia nízkotučnej alebo nízkotučnej diéty u 170 pacientov s nadváhou preukázala rovnaký účinok na intrahepatálnu akumuláciu lipidov (hodnotené pomocou MR), nezávisle od straty viscerálneho tuku a zmien citlivosti na inzulín. V roku 2016 metaanalýza zahŕňajúca dvadsať klinických štúdií ($n = 1073$) podporuje, že diéty s nízkym/stredným obsahom tuku (≤ 30 % denného príjmu kalórií), ako aj diéty s miernym CHO (≤ 45 % denného príjmu kalórií) majú podobný priaznivý vplyv na funkciu pečene.

Napriek popularite a úbytku hmotnosti pozorovanému pri diéte s nízkym obsahom sacharidov, vysokým obsahom bielkovín a vysokým obsahom tukov (Atkins) a zlá dlhodobá dodržiavanie. Metaanalýza piatich štúdií ($n = 447$) zistila, že diéty s nízkym obsahom

uhl'ohydrátov a diéty s nízkym obsahom tukov sú schopné vyvolať úbytok hmotnosti po dobu až 12 mesiacov. Nízkosacharidové diéty sú však spojené s nepriaznivými zmenami celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu. Dospeli k záveru, že pri absencii kardiovaskulárnej morbidity a úmrtnosti sa takéto diéty v súčasnosti nemôžu odporúčať na prevenciu kardiovaskulárnych ochorení. Prospektívna kohorta z Nurses' Health Study a Health Professionals' Follow-up Study skúmala úmrtnosť nízkosacharidových diét počas 26-ročného sledovania. Nízkosacharidová strava založená na živočíšnych bielkovinách a tuku bola spojená s vyššou úmrtnosťou zo všetkých príčin. Nízka CHO diéta bola spojená s poruchou elektrolytov, hypotenziou a cholelitiázou. Diéta s veľmi nízkym obsahom sacharidov by sa nemala odporúčať, ak nie je pod dohľadom kvalifikovaného zdravotníckeho personálu. Doteraz dostupné dôkazy podporujú diéty s obmedzeným príjmom kalórií nezávisle od množstva CHO. U pacientov s NAFLD/NASH sú potrebné dlhodobé a rozsiahlejšie štúdie porovnávajúce diéty s nízkym obsahom CHO a nízkotučné, a čo je najdôležitejšie, na vyhodnotenie dlhobodej bezpečnosti a účinnosti.

Záver a perspektívy do budúcnosti

Úpravy životného štýlu smerom k zdravej strave a zvyčajnej fyzickej aktivite sú v NAFLD žiaduce. U pacientov s NAFLD je cieľom úbytok hmotnosti 7–10 % a jej udržateľnosť. Znížený príjem kalórií, zlepšené zloženie makroživín a zvýšená fyzická aktivita môžu pôsobiť nezávisle na zastavenie progresie ochorenia. Dodržiavanie diéty je dôležitým determinantom udržateľnosti chudnutia. Preto je nevyhnutné poskytnúť vysokokvalitné a praktické hlavné body diétnych intervencií pre NAFLD. Vysoká spotreba CHO, jednoduchých cukrov, nasýtených tukov, trans-tukov, živočíšnych bielkovín (červené mäso) a spracovaných potravín a nízky príjem vlákniny sú spojené s rozvojom NAFLD. Diétne odporúčania by mali zohľadňovať energetické obmedzenia a zloženie makroživín by malo byť upravené podľa MD. Avšak výber prispôbenej stravy so zložením makroživín podľa chuti jednotlivca môže dosiahnuť lepšie dodržiavanie. Príjem CHO by mal byť orientovaný na vysokú preferenciu celozrnných potravín a potravín s nízkym glykemickým indexom. Príjem tukov by sa mal zamerať na vysokú spotrebu MUFA a omega-3 PUFA. Príjem bielkovín by mal uprednostňovať konzumáciu rastlinných bielkovín. Na podporu zníženého príjmu kalórií a priaznivej mikrobioty sa musí odporúčať príjem prebiotickéj vlákniny a jogurt obohatený o probiotiká. Dostupné dôkazy o diétnych zásahoch však pochádzajú väčšinou z pozorovacích štúdií. Aby sa poskytli silné dôkazy o zásahoch do životného štýlu u pacientov s NAFLD, sú potrebné dlhšie trvajúce štúdie štandardizovaných diétnych zásahov hodnotiacich účinkov na fibrózu. Okrem toho, pokiaľ ide o budúce perspektívy v oblasti výživy, bolo by dôležité pokúsiť sa nájsť mechanické stopy. V tejto súvislosti by sa mal vykonať podrobnejší pohľad na vplyv rôznych stravovacích návykov na adipokíny a hepatokíny. Pozoruhodné je, že leptín, fibroblastové rastové faktory sérový amyloid A a caveoli okrem iného, sa ukázali ako zvýšené pri obezite a T2D, ktoré sú základom charakteristického chronického zápalu nízkeho stupňa a zníženie po strate hmotnosti.

Zdroj: **Impact of Nutritional Changes on Nonalcoholic Fatty Liver Disease**, Carolina M. Perdomo, Gema Frühbeck, Javier Escalada, 2019

Department of Endocrinology and Nutrition, Clínica Universidad de Navarra, 31008 Pamplona, Spain,

https://www.mdpi.com/2072-6643/11/3/677?fbclid=IwAR2DOiv2JnHbEIMtZHGvV4VvvtGwR-fHz_UTvpowg9MFKW7p9pesz1wj-DQ_aem_AaFgFULuH-A5hMFByD-YBQYkNUcM4miRyITeNg_gTPyGkNSU5raZH2i0IFFBrKlquMYTRdXAP74C7x2G2eqHL72