

Ketogénna diéta pri metabolickom syndróme

Michal R. Piják

I. Interná klinika LF SZU a UNB Dionýza Diešku,
Univerzitná nemocnica Bratislava,
Nemocnica akad. L. Déreera

Dieškov deň s témou Medicínske výzvy súčasnosti,
Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava
27.11.2015

SYLLABUS

- 1. Indoktrinácia lipofóbie**
2. Kľúčová úloha NAFLD v patogenéze MetS
3. Nutričná ketóza
4. Bezpečné a nebezpečné tuky
5. Klinické štúdie: obezita/kardimetabolické markery
6. Špecifický význam KD pre DM
7. Záver

Kde sa v modernej výžive urobila najväčšia chyba?

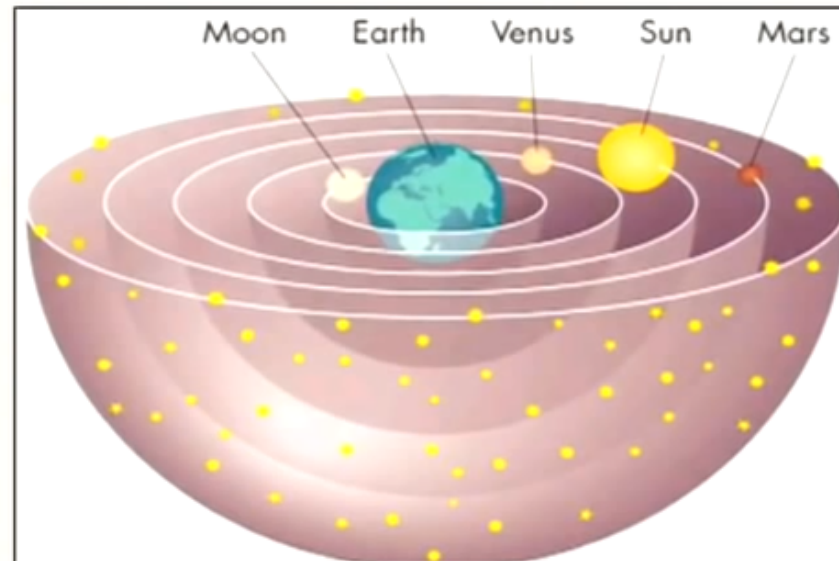
Indoktrinácia lipofóbie, ktorá predstavuje najväčšiu komerčnú silu v moderných výživových odporúčaníach a čo ju spôsobilo



Kacírske názory potvrdené EBM

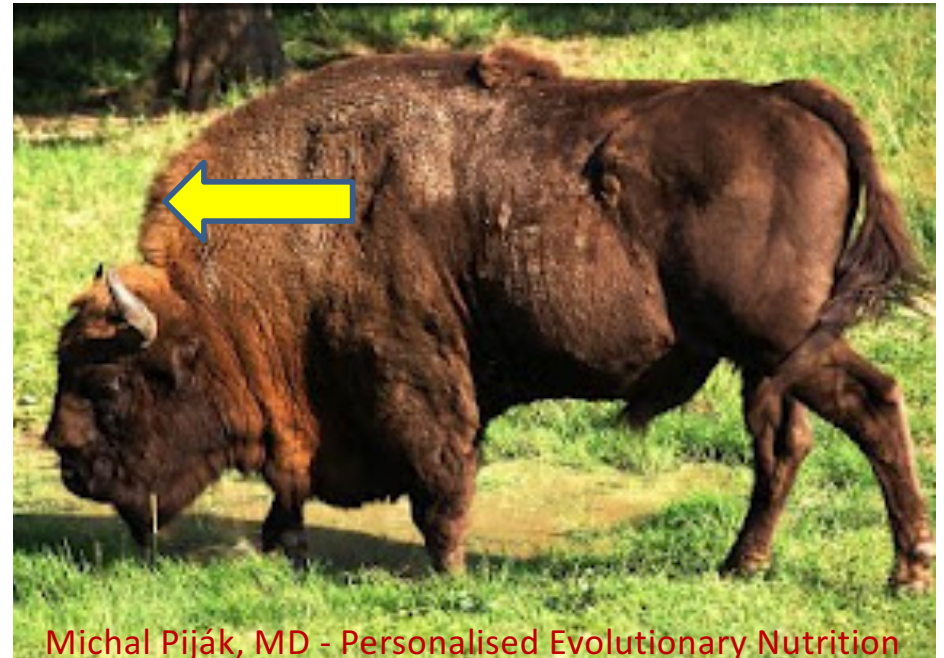
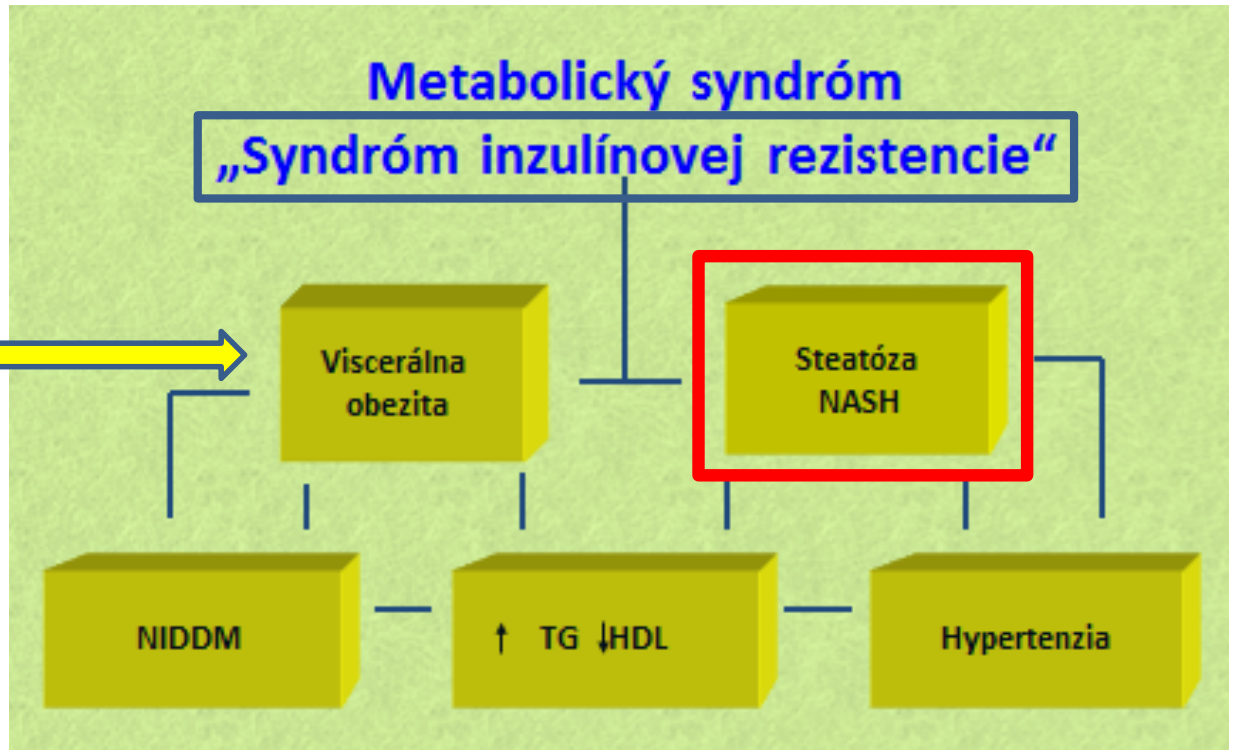
NESCHOPNOSŤ VYSPORIADAŤ SA S DOGMAMI

Geocentrizmus pretrvával ešte 450 rokov po jeho jednoznačnom vyvrátení



Geocentrizmus

(Aristoteles 340 r. PNL)

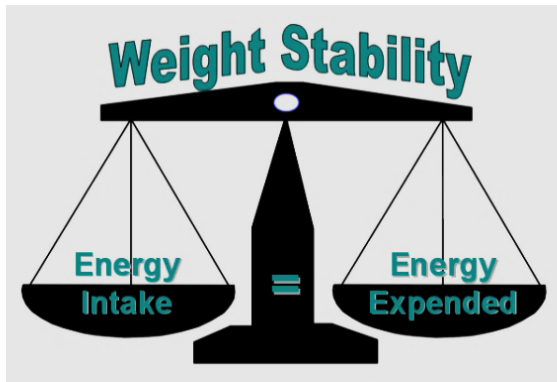


Michal Piják, MD - Personalised Evolutionary Nutrition

LFD vs. LCD

- Podľa oficiálnych smerníc, najvhodnejšou liečbou pre pacientov s NAFLD je redukcia hmotnosti a strava s nízkym obsahom kalórií a tukov a vysokým obsahom sacharidov (LFD)(1)
- **Hlavnou nevýhodou LFD je zhoršenie lipidového spektra a zhoršenie humorálnych zápalových parametrov (2,3).**
- **LCD sú účinnejšie pri redukcii hmotnosti, zlepšujú lipidové parametre a majú protizápalové účinky**

1. *Expert Panel on the Identification E, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults,. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Arch Intern Med 1998; 158: 1855–1867.*
2. *Andersen T, et al. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. J Hepatol 1991; 12: 224–229.*
3. *Solga S,, et al. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. Dig Dis Sci 2004; 49: 1578–1583.*



I. Redukcia celkového príjmu energie

II. Zvýšenie výdaja energie

- Termogenéza fyzickou aktivitou
- Termogenéza indukovaná diétou
- Zvýšenie bazálneho metabolizmu

Termický efekt makroživín

Proteíny	20-35%
Sacharidy	5-15%
Tuky	5-15%

Termogenéza indukovaná špecifickými zložkami potravy prostredníctvom BAT

- resveratrol ([1](#),[2](#)), žlčové k. ([3](#)), genipin ([4](#))
- SFA (butyrát): prostredníctvom rezistentného škrobu, alebo KD

1. Lagouge M, et al., *Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha*. *Cell* 2006; 127: 1109– 1122
2. Baur JA, et al. *Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet*. *Nature* 2006; 444: 337– 342
3. Watanabe M, et al., *Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation*. *Nature* 2006; 439: 484– 489
4. Zhang CY, et al., *Genipin inhibits UCP2-mediated proton leak and acutely reverses obesity- and high glucose-induced beta cell dysfunction in isolated pancreatic islets*. *Cell Metab* 2006; 3: 417– 427

Diétne opatrenia

ABSENCIA REDUKCIE SACHARIDOV

Zníženie telesnej hmotnosti o 5-10%

Redukčná diéta

Zvýšený príjem zeleniny a ovocia

Zvýšený príjem vlákniny

Preferencia rastlinných olejov, orechov, rýb

Mierny príjem alkoholu a kávy

Obmedzený príjem sekundárne spracovaného mäsa

Non-alkoholové tukovatenie pečene (NAFL)

In: Choroby pečene, 1. Vydanie © doc. MUDr. Ladislav Kužela, CSc./
Univerzita Komenského v Bratislave, 2013
Recenzent: MUDr. P. Jarčuška, PhD.

V liečbe je nutná redukcia váhy – ale veľmi pomalá 0,5-1kg/mesiac pri súčasnej ľahkej fyzickej aktivite. Je nutná zmena životného štýlu, obmedzenie živočíšnych tukov, úplná abstinencia od alkoholu, vysadenie všetkých liekov u ktorých je to možné. Je nevyhnutná korekcia OGTT a DM, ako aj hyperliproteinémie. V prípade sekundárnych NAFL je potrebné skúsiť korekciu príčiny, pokiaľ to je možné.

AKV – BRAVČOVÁ MASŤ, MASLO, VAJCIA – A BIZNIS?

„A čo sa týka tuku, poznám dokonca profesora internej medicíny, ktorý hovorí, že vyprážať na bravčovej masti je zdravšie ako na oleji.“



Prof J. Gvozdják, DrSc

4.8.1926-10.12.2000

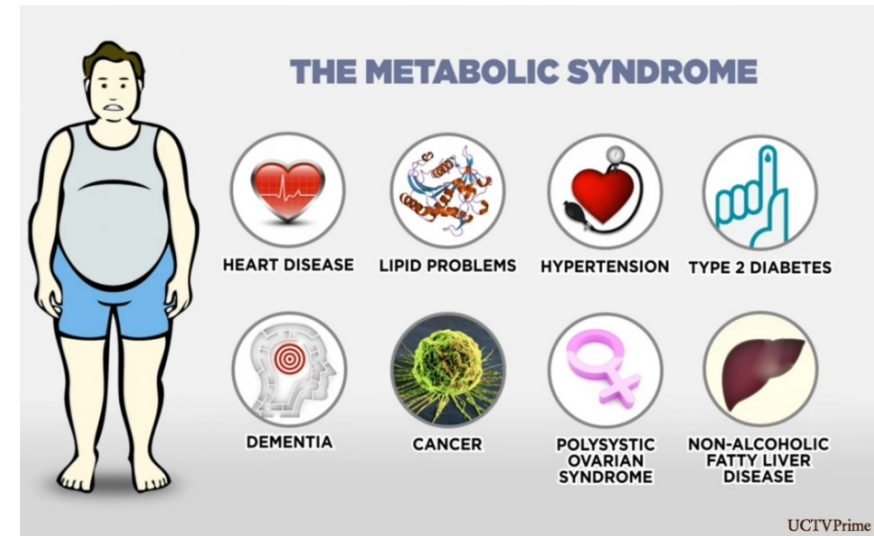
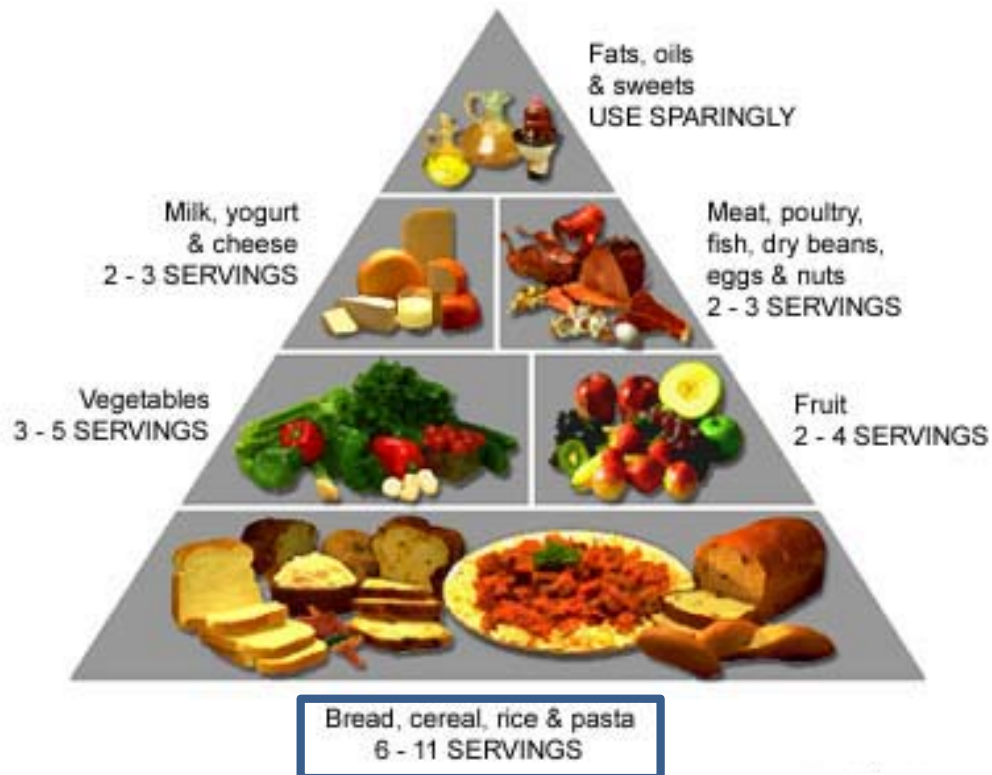


Prof V. Bada, CSc

Propagátori tradičnej slovenskej stravy

Potravinová pyramída USDA 1992 a jej následky

IR/intolerancia glukózy

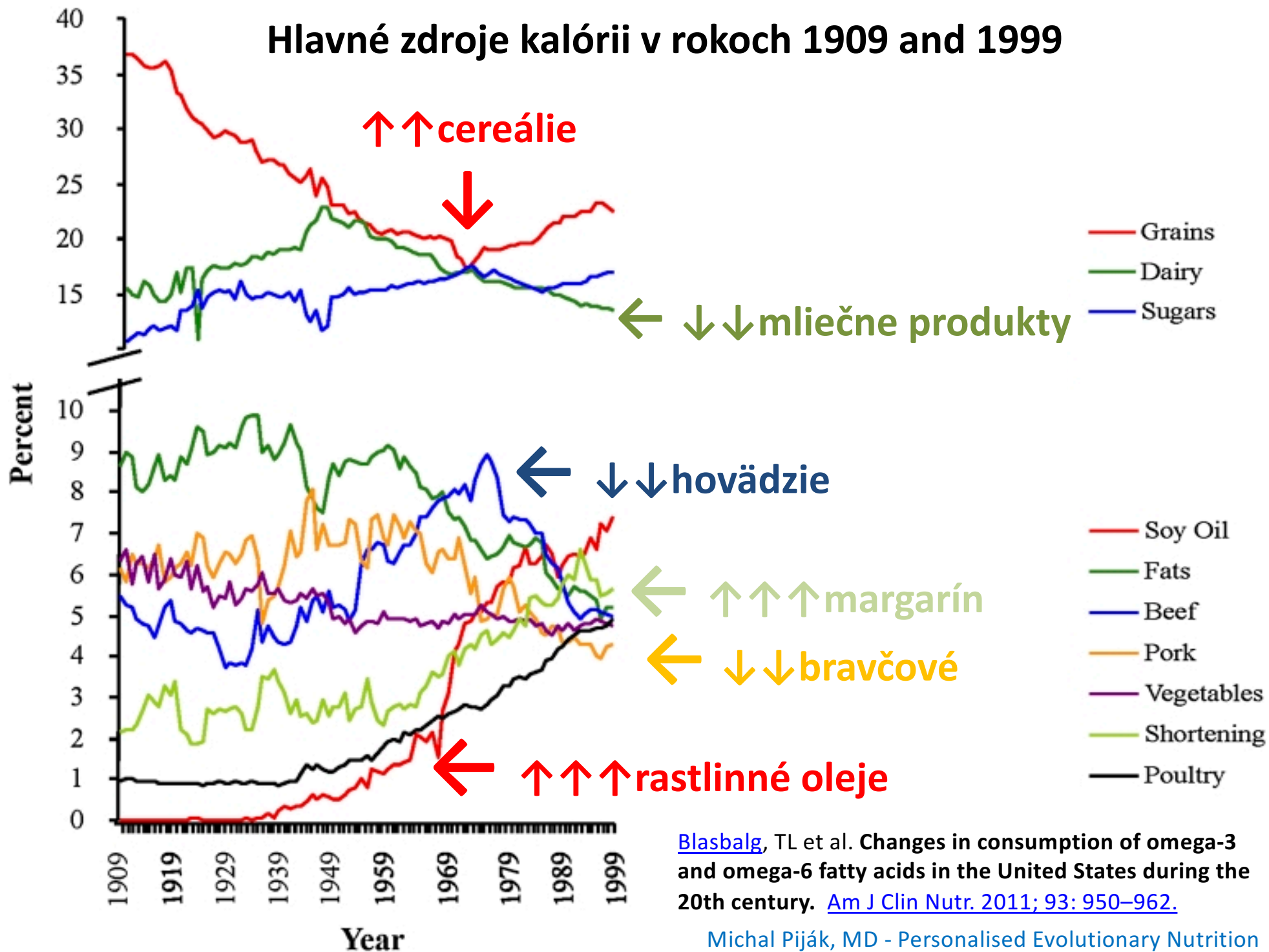


1 in 3



- ↑ Glukóza
- ↑ Inzulín
- ↑ TG
- ↑ Malé LDL
- ↓ HDL
- ↑ Urikémia
- ↑ CRP

Hlavné zdroje kalórii v rokoch 1909 and 1999



[Blasbalg](#), TL et al. Changes in consumption of omega-3 and omega-6 fatty acids in the United States during the 20th century. *Am J Clin Nutr.* 2011; 93: 950–962.

Trends in individual consumption of dietary fat in the United States, 1920-1984

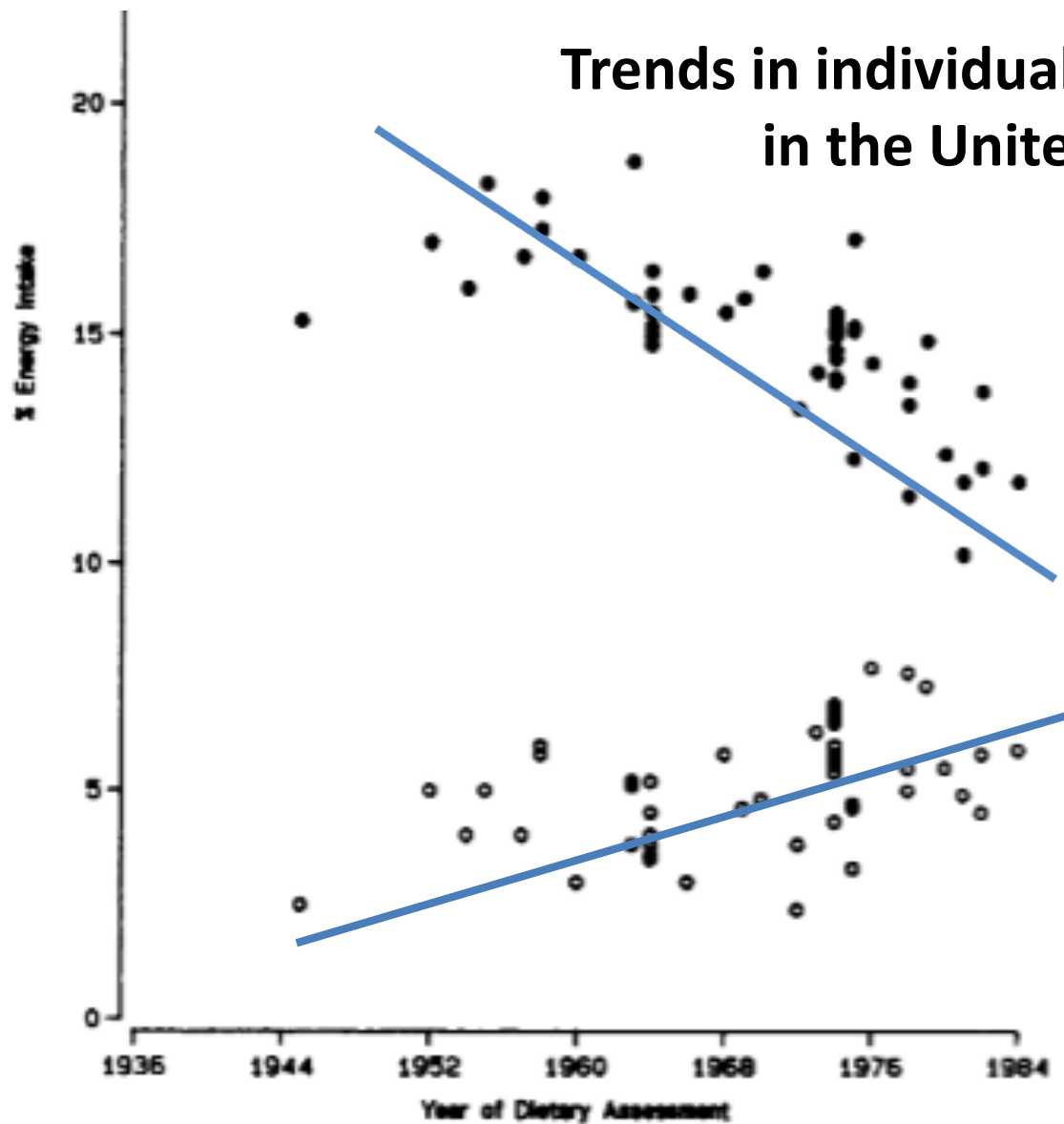
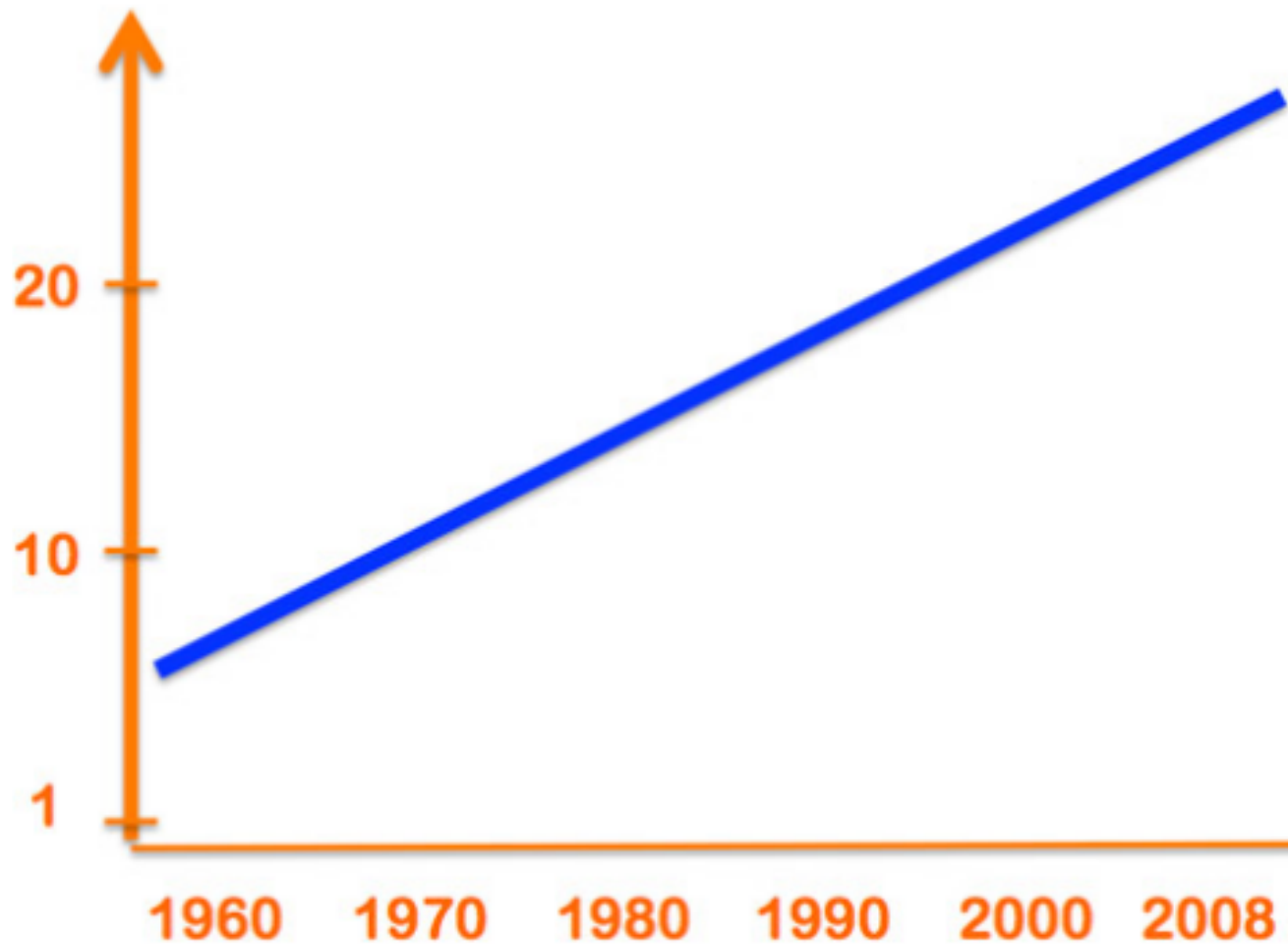


FIG 3. Intake of saturated ● and polyunsaturated ○ fatty acids, as percent of energy intake, for all studies for which values were reported by year of dietary assessment. Although not shown, there was a significant weighted linear regression for saturated fatty acids ($t = 7.04$, $p < 0.001$; $n = 51$) and for polyunsaturated fatty acids ($t = 2.60$, $p < 0.05$; $n = 50$).

Stephen AM and Wald NJ .
Am J Clin Nutr 1990;52:457–69.

Obsah omega-6 v telesnom tuku (1961-2008)



Obsah prozápalového a ľahko oxidovateľného omega-6 tuku (kys. linolová) v podkožnom tuku sa v posledných 50 rokoch zvýšil o 200%

Upravené dr. S. Guynettom podľa Whole Health Source

SYLLABUS

1. Indoktrinácia lipofóbie
- 2. Kľúčová úloha NAFLD v patogenéze MetS**
3. Nutričná ketóza
4. Bezpečné a nebezpečné tuky
5. Klinické štúdie: obezita/kardimetabolické markery
6. Špecifický význam KD pre DM
7. Záver

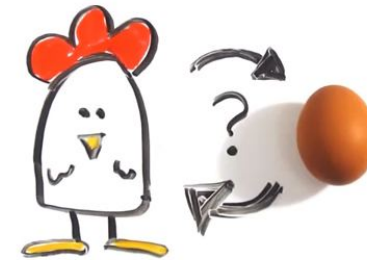
Identification of reciprocal causality between non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome by a simplified Bayesian network in a Chinese population .

Zhang Y et al. *BMJ Open* 2015;5:e008204



R. 1999 bolo publikovaných niekoľko prác, ktoré poskytli viacero biologických, klinických a epid. dôkazov, že NAFLD možno považovať za hepatálny prejav MetS. Odvtedy pretrváva vedecká diskusia na tému, čo bolo prvé „**sliepka, alebo vajce**“

“THE CHICKEN - OR - THE CHICKEN EGG”



Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome.

Lonardo A et al. [Dig Liver Dis.](#) 2015 Mar;47(3):181-90.



Vztáh mezi obezitou a NAFLD

	Steatóza	NASH
Neobézní	15%	3% (1:5 NAFLD)
Obézní I. a II. tr. (BMI, 30,0-39,9kg/m ²)	65%	20% (1:3 NAFLD)
Extrémně obézní (BMI ≥40 kg/m ²).	85%	40% (1:2 NAFLD)

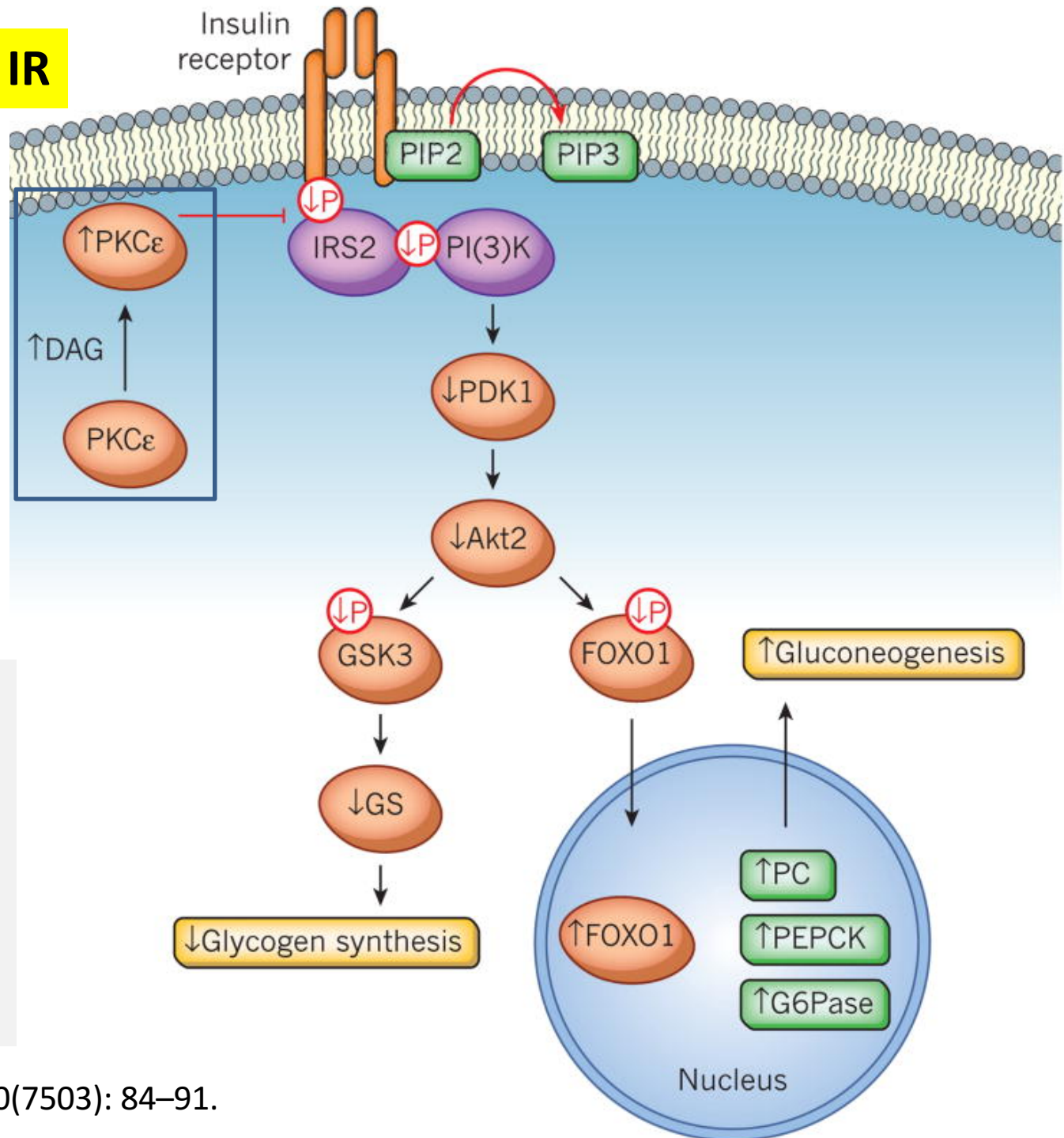
Vztáh mezi BMI a NAFLD ovplyvňuje rasovo/etnický základ a genetická variabilita špecifických génov

[Fabbrini E et al. Hepatology. 2010; 51: 679–689.](#)

Úloha DAG pri vzniku IR

Zvýšenie diacylglycerolu (DAG) v pečeni vedie k aktivácii proteínkinázy C ϵ (PKC ϵ) a jej translokácii na bunkovú membránu, čo má za následok inhibíciu signalizácie inzulínu

Znížená aktivita Akt2 redukuje inzulínom stimulovú aktivitu glykogén syntetázy a redukuje inzulínom suprimovanú hepatálnu glukoneogézu

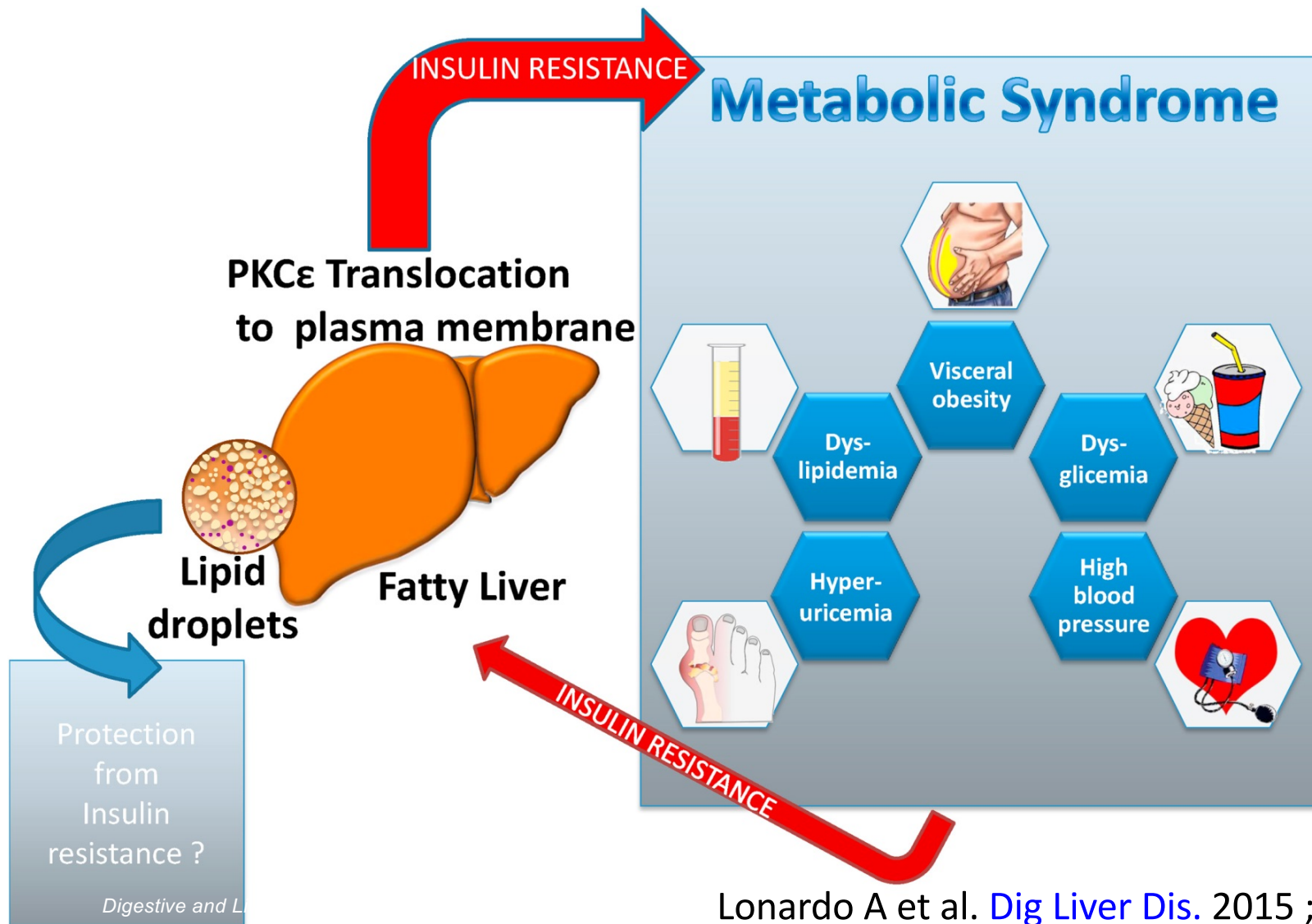


Perry RJ et al., Nature. 2014; 510(7503): 84–91.

Michal Piják, MD - Personalised Evolutionary Nutrition

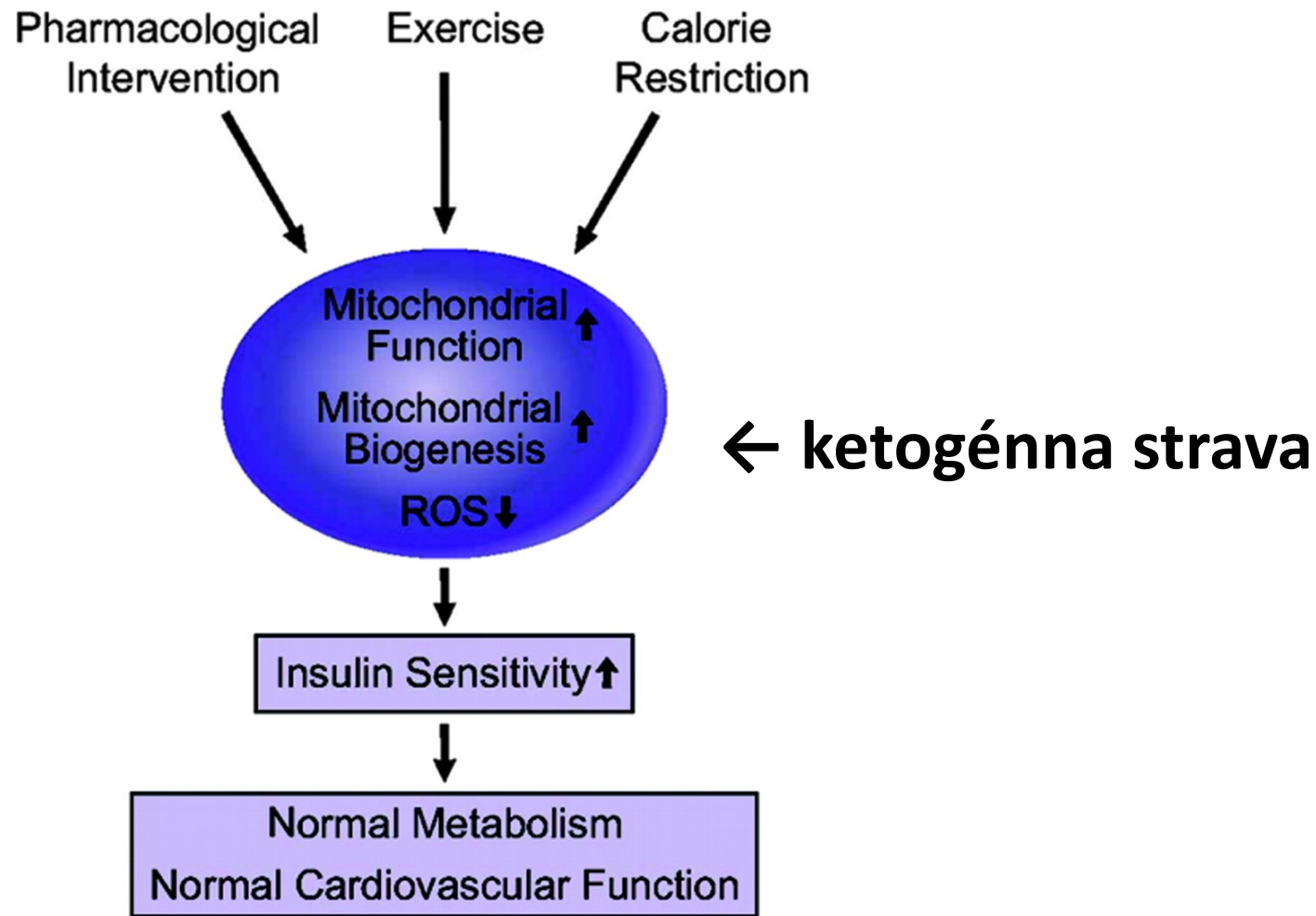
Primárna úloha NAFLD v patogenéze METS

Racionálna, patogenetická liečba IR a METS by mala byť zameraná na prevenciu NAFLD

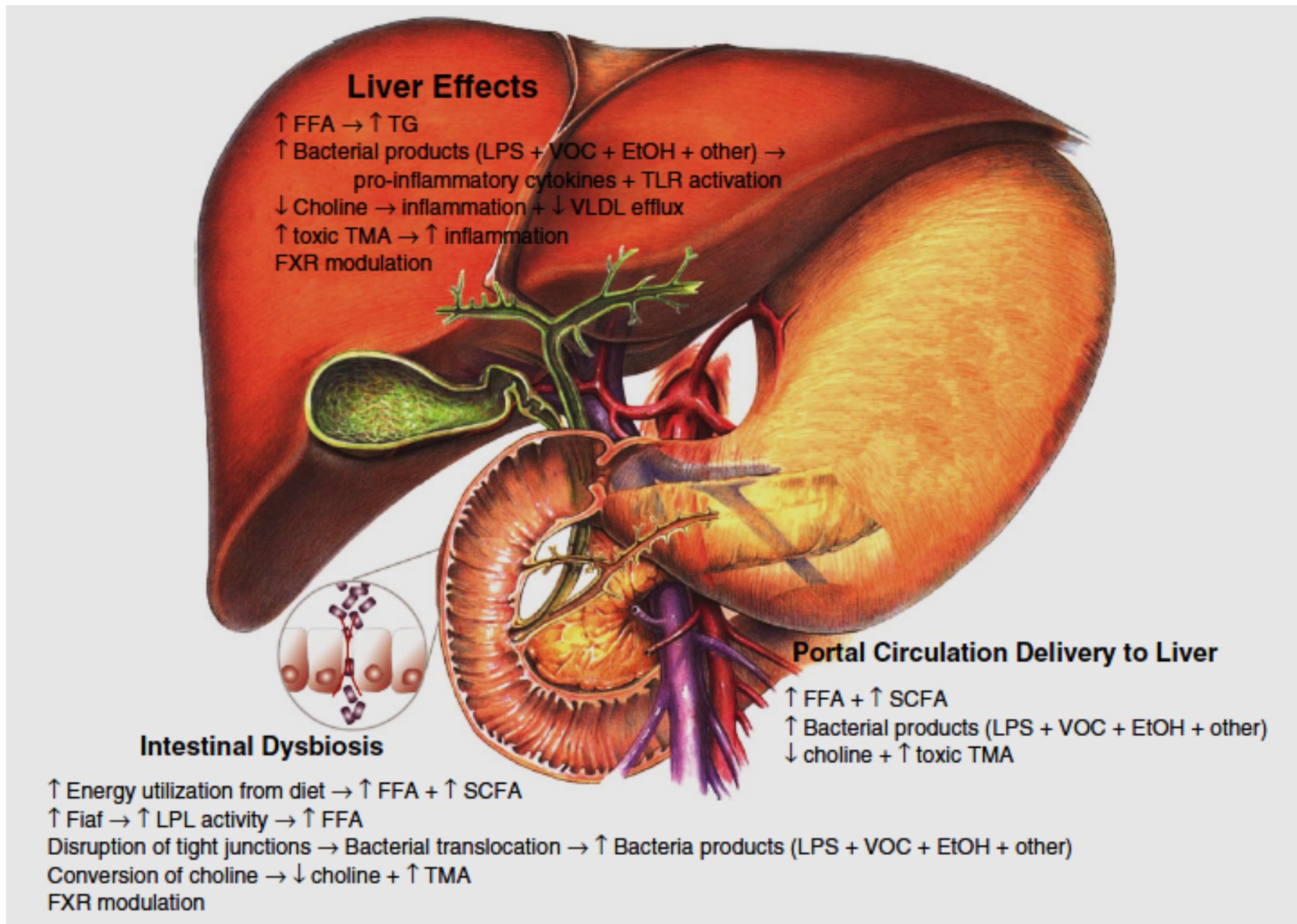


Lonardo A et al. [Dig Liver Dis.](#) 2015 ;47:181-90.

Zlepšenie funkcie mitochondrii farmakologickou intervenciou, fyzickou aktivitou, kalorickou a ketogénnou diétou môže zlepšiť inzulínovú senzitivitu a jej metabolické dôsledky.

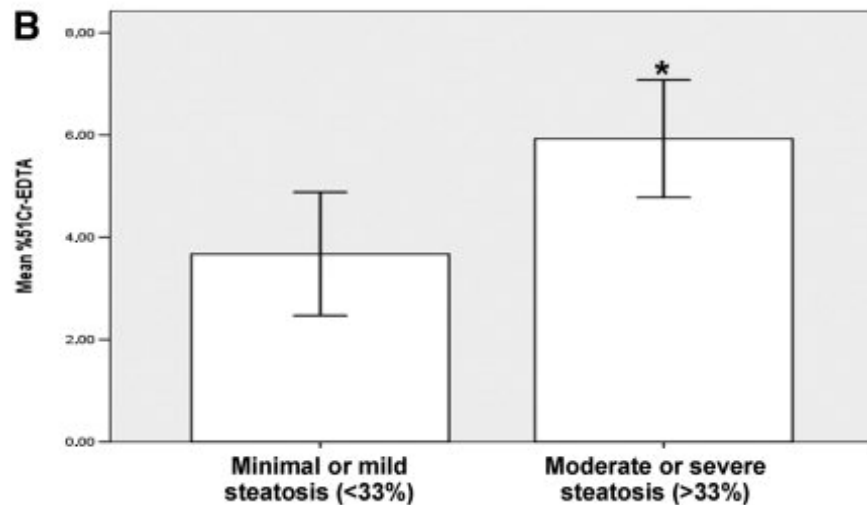
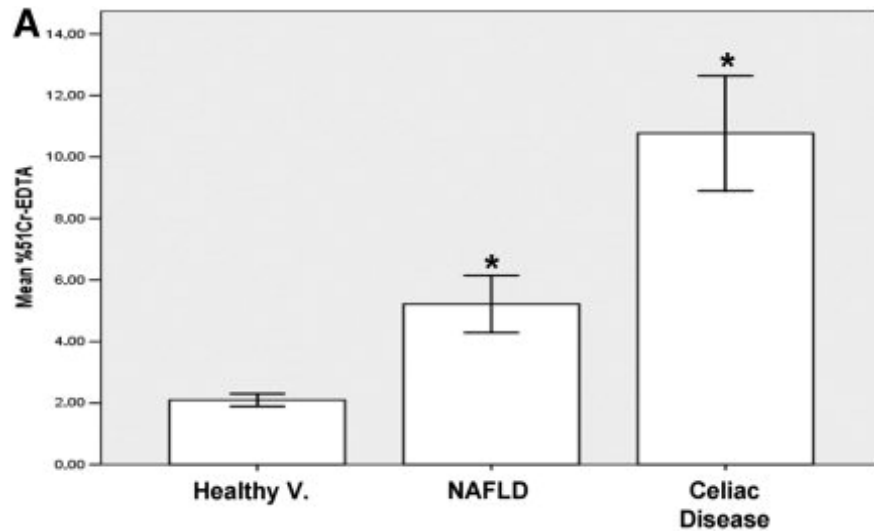


**Upravené podľa: Jeong-a Kim et al. Role of Mitochondrial Dysfunction in Insulin Resistance
Circulation Research. 2008;102:401-414**

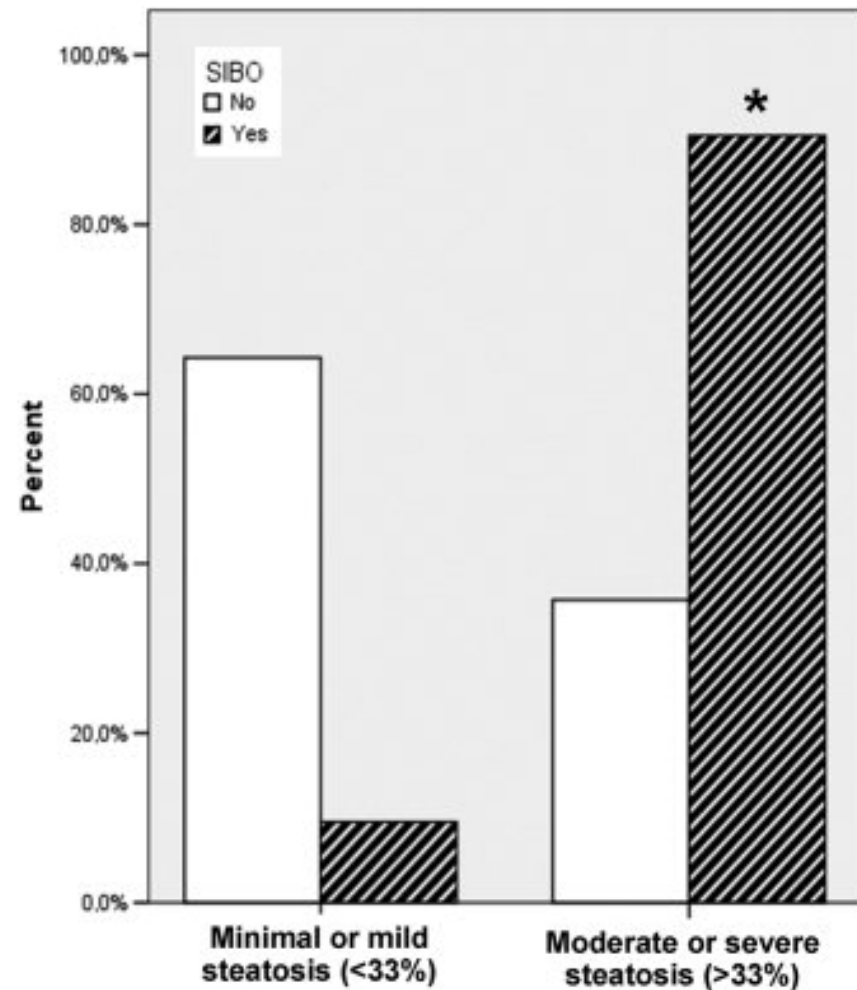


Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease
 Wieland A et al. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;42:1051-63

Zvýšená intestinálna permeabilita a SIBO u pacientov s NAFLD



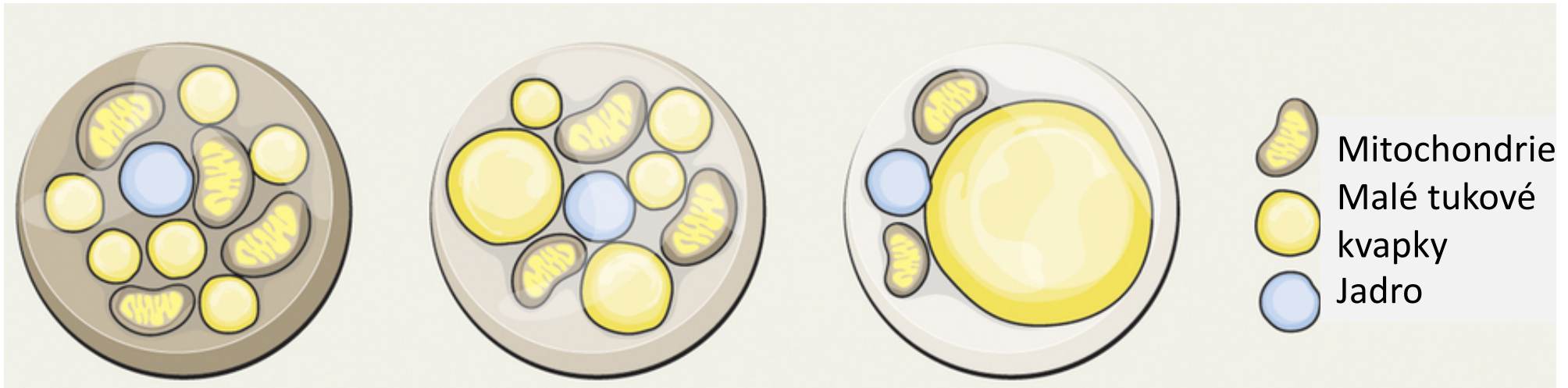
Inestinálna permeabilita



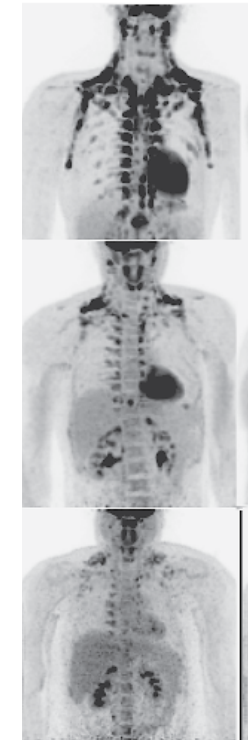
SIBO glucose breath testing (GBT)

Miele L et al Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease [Hepatology 2009;49:1877-87](https://doi.org/10.1002/hep.23877)

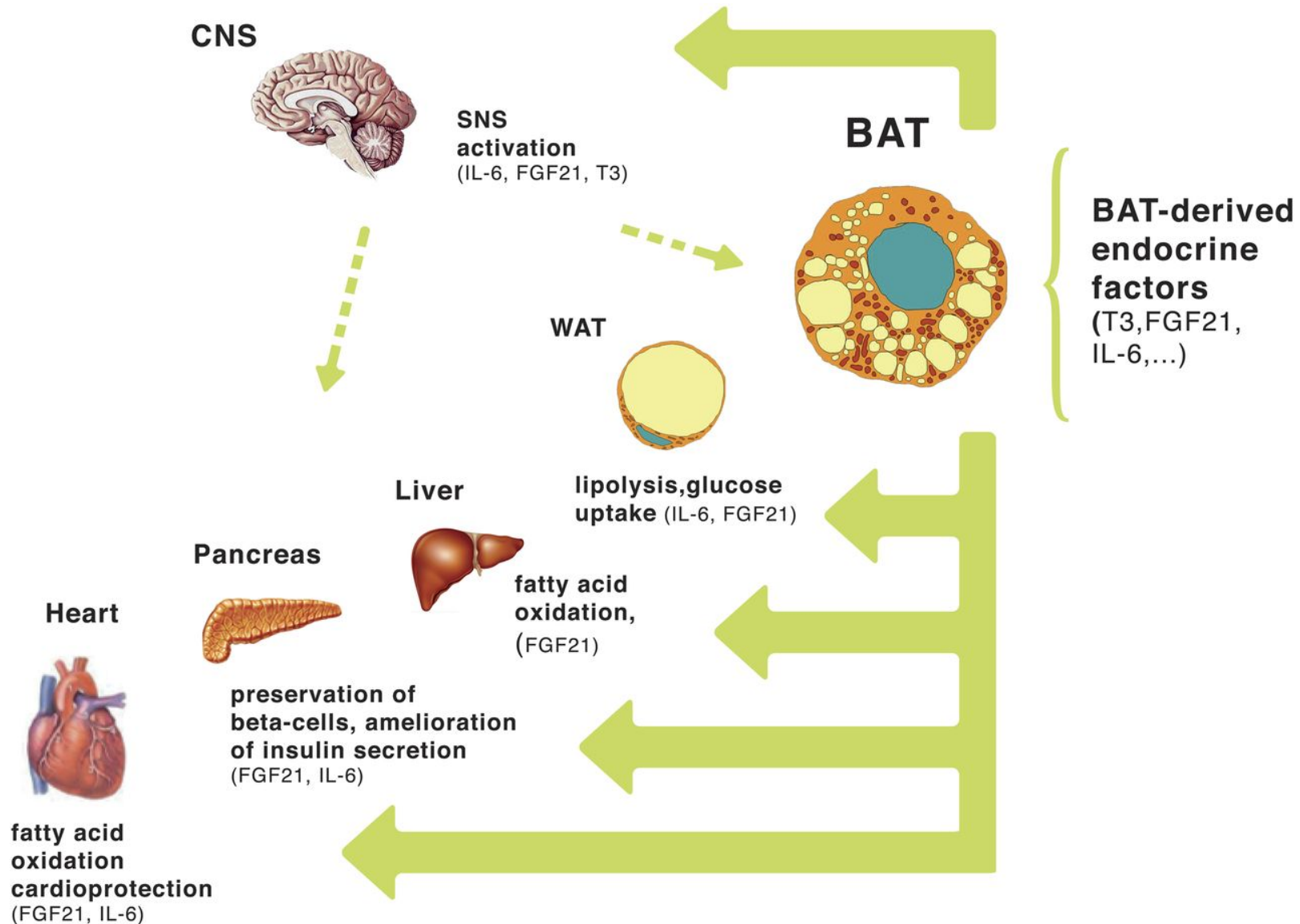
Základné typy tukových buniek



Hnedá tuková bunka	Béžová tuková bunka	Biela tuková bunka
Tvorí tzv. hnedý tuk (BAT), tvoriaci malé vakovité zhľuky okolo krku a pozdĺž miechy. Jeho úlohou je spaľovanie kalórií a tvorba tepla v chladnom prostredí.	Tvorí tzv. béžový tuk - nezrelé bunky rozptýlené medzi bielymi tukovými bunkami, ktoré sú po dozretí schopné spaľovať kalórie a tvoriť teplo.	Tvorí tzv. biely tuk, lokalizovaný v okolí pása a pod kožou a možno ho prirovnať izolačnému materiálu, ktorého úlohou je uskladňovať energiu, namiesto jej spaľovania.

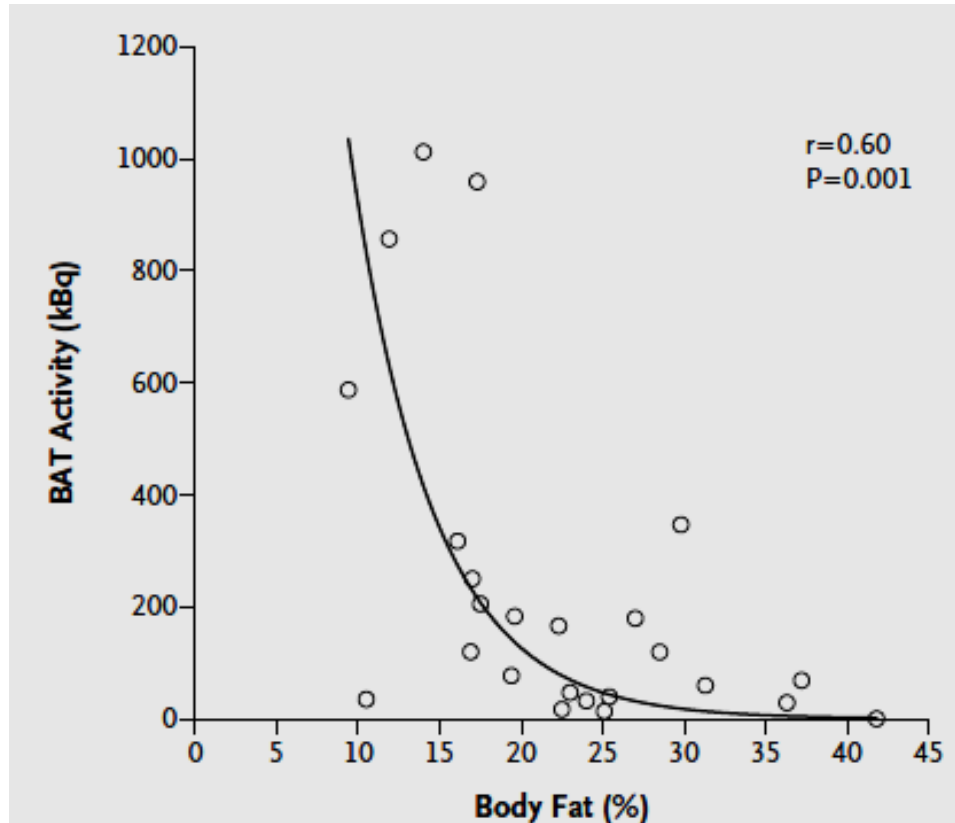


Hypotetická úloha endokrinných faktorov uvoľňovaných z hnedého tukového tkaniva (BAT) v komunikácii medzi rôznymi orgánmi

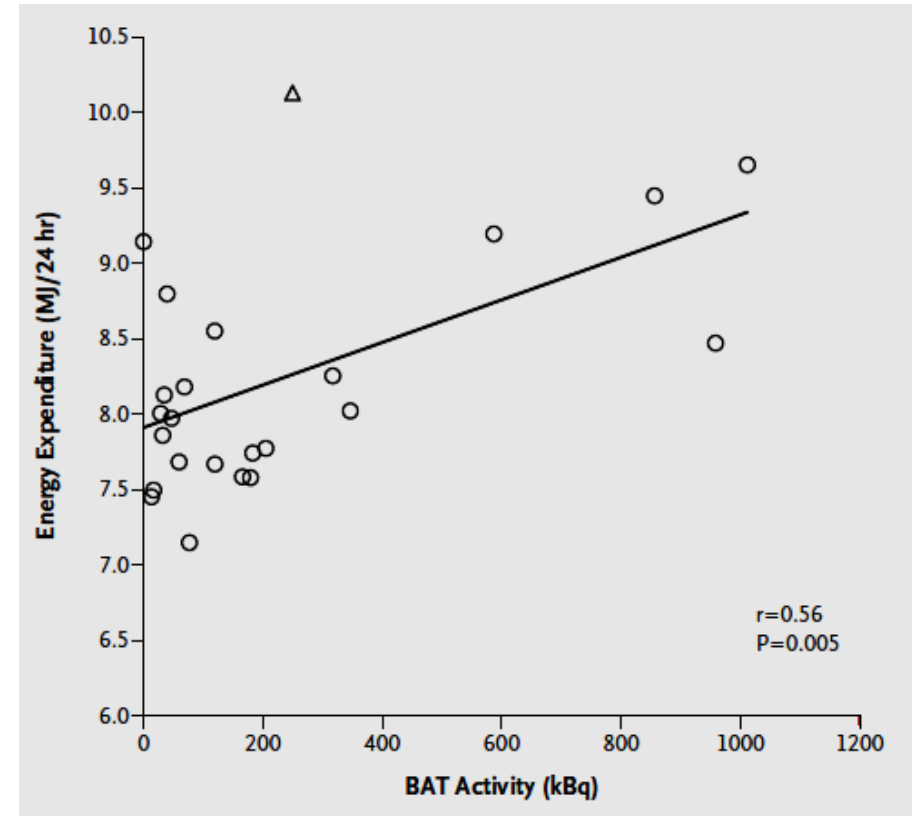


Villarroya J et al. An endocrine role for brown adipose tissue? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;305:E567-E572

Vztáh mezi obezitou, BAT a rychlostí metabolismu



Aktivita BAT vo vzťahu k percentu telesného tuku

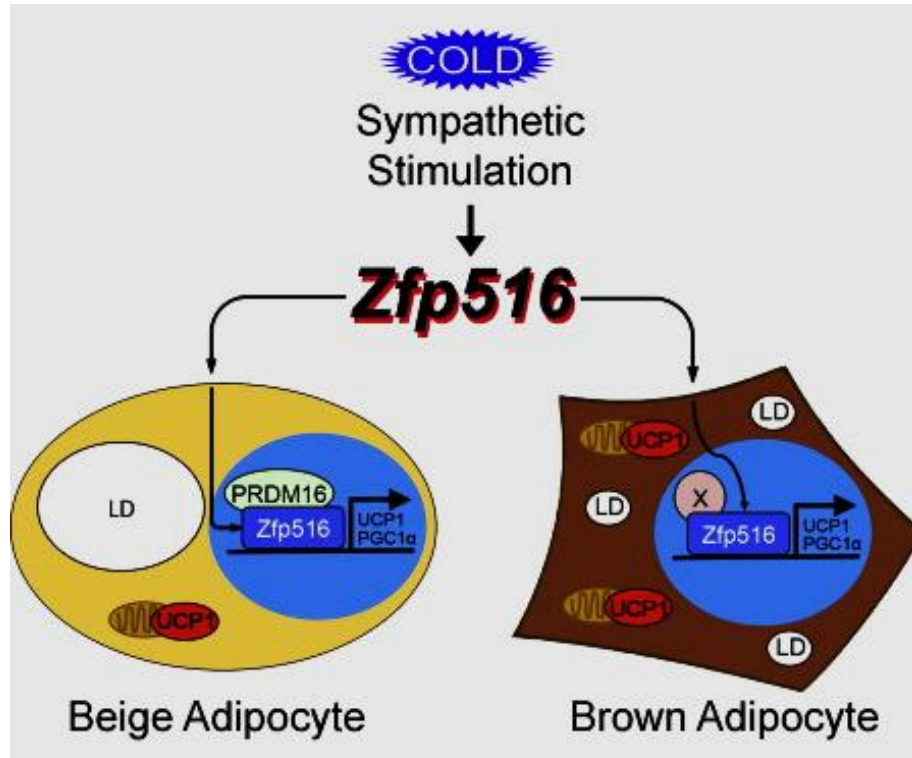


Rýchlosť metabolismu v pokoji vo vzťahu k BAT

[van Marken Lichtenbelt](#) et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med.* 2009;360:1500-8.

Cold-Inducible Zfp516 Activates UCP1 Transcription to Promote Browning of White Fat and Development of Brown Fat

Dempersmier J et al. Mol Cell 2015; 57:235–246,



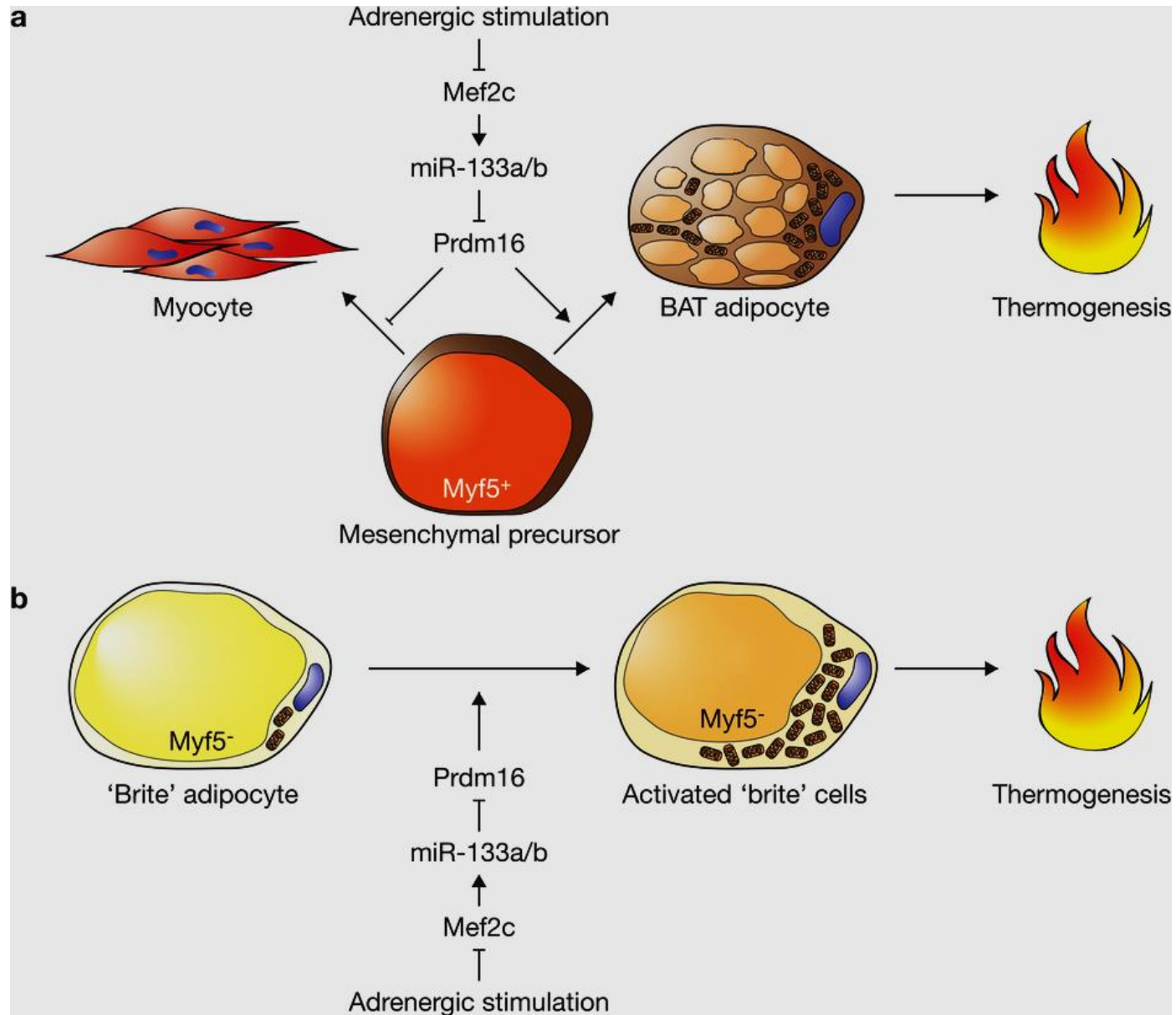
UCP1 (uncoupling protein 1) reguluje netrasovú termogenézu a po chladovej expozícii indukuje BAT (brown adipose tissue) a iWAT (subcutaneous white adipose tissue). Zfp516 indukovaný chladom, alebo sympatikom sa priamo viaže na proximálnu oblasť UCP1 promotora a interakciou s PRDM16, vedie k aktivácii transkripcie UCP1. Toto má za následok zvýšenie telesnej teploty, energetického výdaja a prevencii diétou-indukovanej obezity. Zfp516 takto podporuje tvorbu BAT a môže mať terapeutický význam pri redukcii obezity, dokonca pri izbovej teplote.

A ketogenic diet increases brown adipose tissue mitochondrial proteins and UCP1 levels in mice.

Srivastava S et al. [IUBMB Life](#). 2013;65:58-66

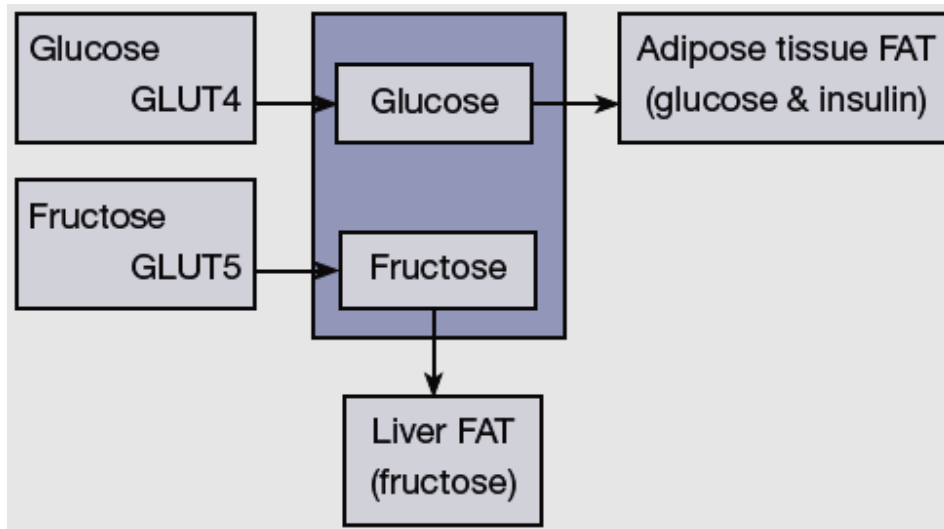
MyomiRs-133a/b turn off the heat.

Nature Cell Biology 2012;14:1248–1249

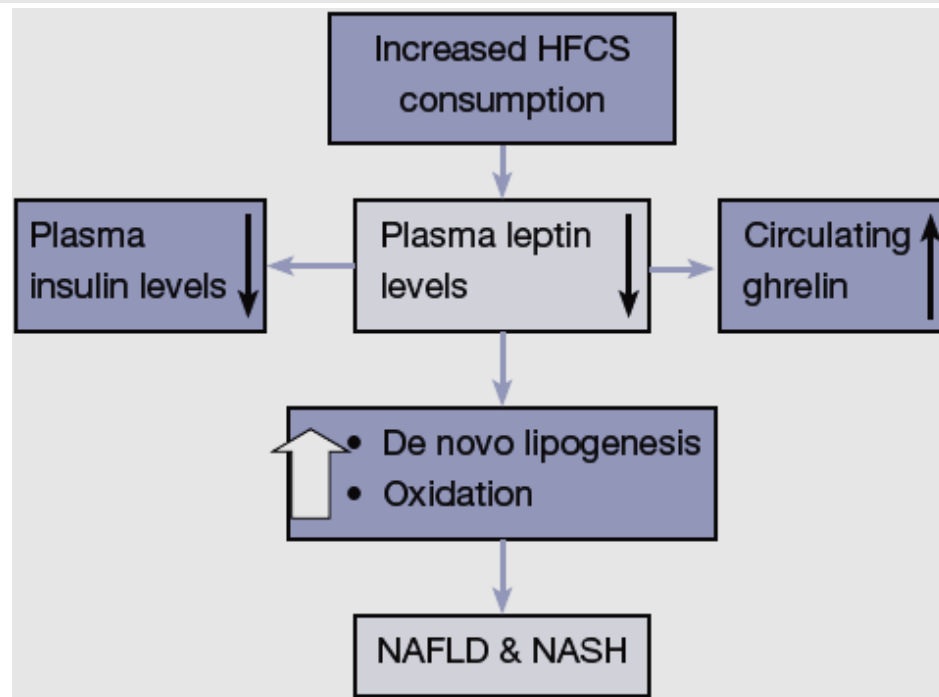


Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: fructose as a weapon of mass destruction.

Basaranoglu et al. *HepatoBiliary Surg Nutr* 2015;4:109-116



Fruktóza sa slabo absorbuje z GIT glukózovým transportérom typu-5 (GLUT-5). Glukóza sa transportuje do buniek inzulín-dependnetným transportným systémom (GLUT-4), kým fruktóza sa úplne extrahuje pečňou. Hepatálny metabolizmus fruktózy indukuje de novo lipogenézu. Fosforilácia fruktózy v pečeni konzumuje ATP , a akumulovaná ADP slúži, ako substrát pre tvorbu kyseliny močovej.



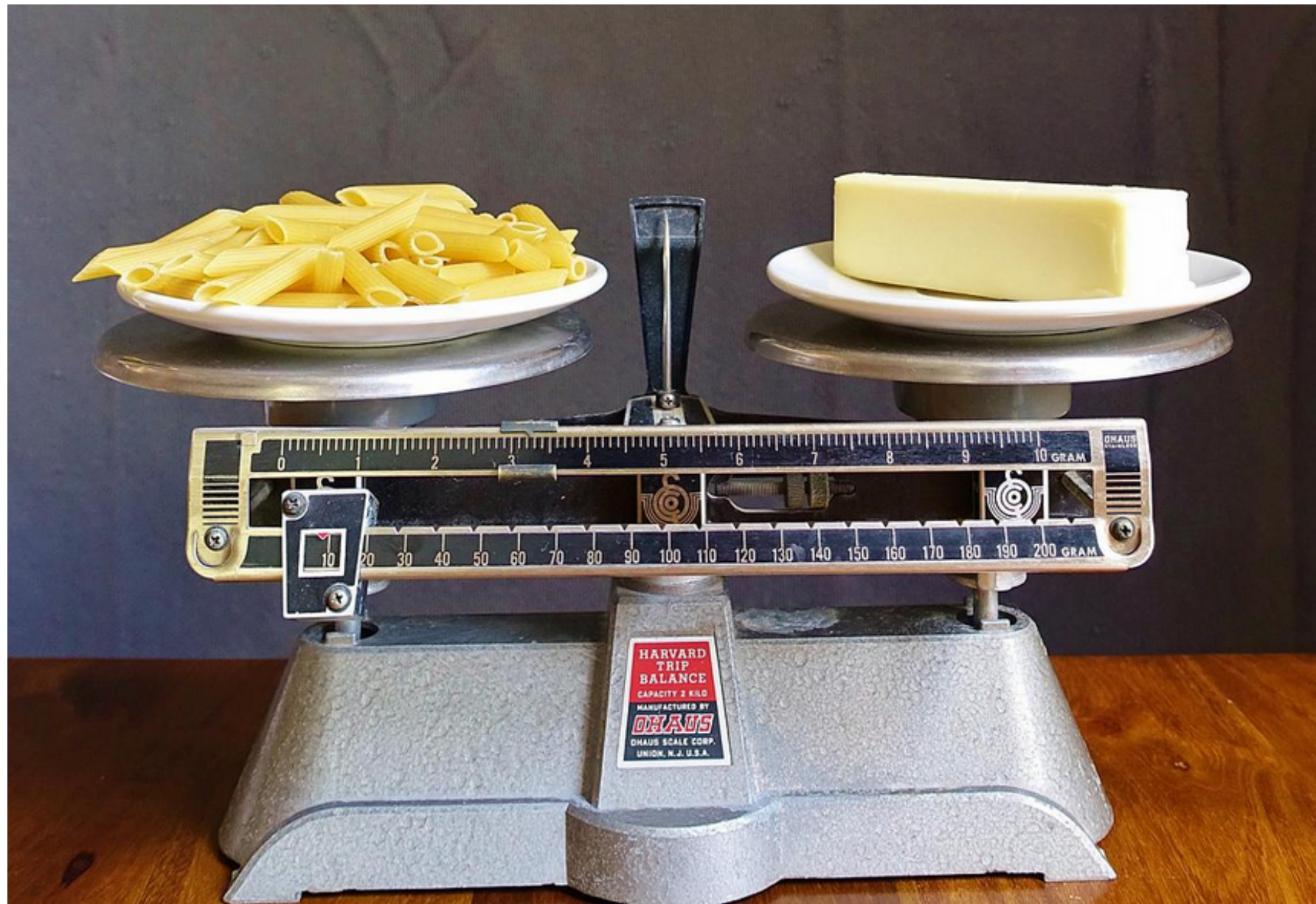
Ingescia fruktózy môže u experiment. zvierat rýchlo vyvolať stukovatenie pečene spojené s rozvojom leptínovej rezistencie, znížením konc. inzulínu a leptínu a non-supresibilným zvýšením ghrelínu.

SYLLABUS

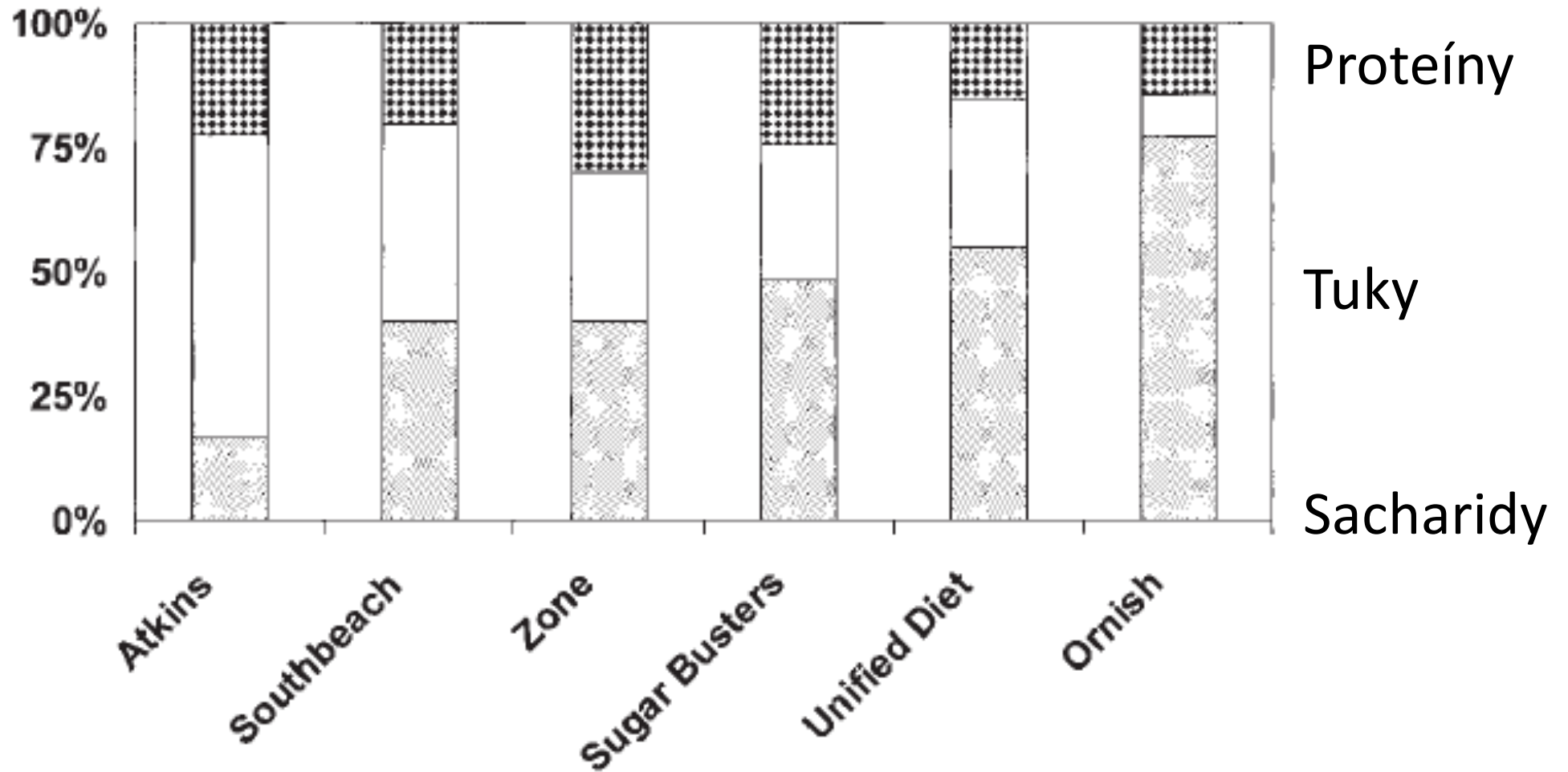
1. Indoktrinácia lipofóbie
2. Kľúčová úloha NAFLD v patogenéze MetS
- 3. Nutričná ketóza**
4. Bezpečné a nebezpečné tuky
5. Klinické štúdie: obezita/kardimetabolické markery
6. Špecifický význam KD pre DM
7. Záver

AKÝ BY MAL BYŤ OPTIMÁLNY POMER MAKROŽIVÍN, ABY NEDOCHÁDZALO K STIMULÁCII HORMÓNOV, KTORÉ PODPORUJÚ VZNIK OBEZITY

- Existuje všeobecná zhoda, že množstvo bielkovín by nemalo presahovať 30% celkového energetického príjmu. Ak by bolo množstvo bielkovín vyššie, ako 40-50% hrozí fenomén tzv. „zajačieho hladovania“ (**rabbit starvation**“).
- Keďže množstvo bielkovín by malo byť limitované na 30% kalorického príjmu, zvyšných 70% by sa malo rozdeliť na kľúčové energetické substráty, t.j. na cukry a tuky. Najoptimálnejší pomer makroživín, ktorý by vyhovoval väčšine zdravých ľudí by mohol byť T-40%, S- 30% , B- 30%



Podiel makroživín v populárnych diétach

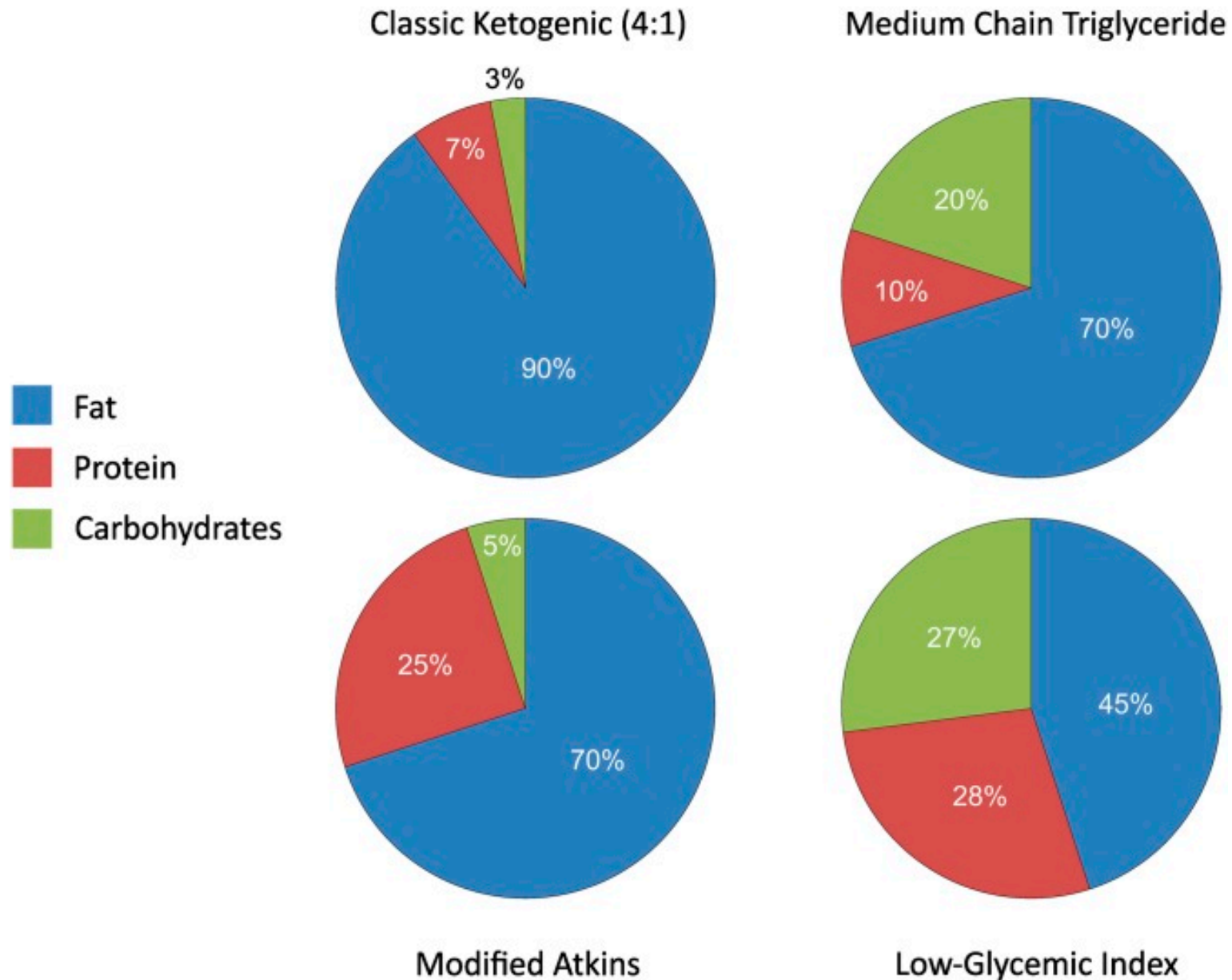


Klasifikácia redukčných diét používaných pri obezite, MS a NAFLD

Kategória	Množstvo sacharidov g/d, resp. %E
Veľmi nízko-sacharidové ketogénne (VLCKD)	20–50 g/d resp. <10% E, 2000 kcal/d . Vzhľadom na individ. variabilitu ketóza (>0.5 mM) nemusí byť prítomná. Indukčná perióda pri Atkinsovej d. <20g/d (2t)
Nízko-sacharidové	50-130 g/d resp. 10-26% E(ADA definícia 130 g, ako odporúčané minimum)
Mierne sacharidové	130-225g/d, resp. 26%–45% E. Priemerný príjem pred epidémiou obezity (43%).
Vysoko-sacharidové	>45% E, podľa ADA .

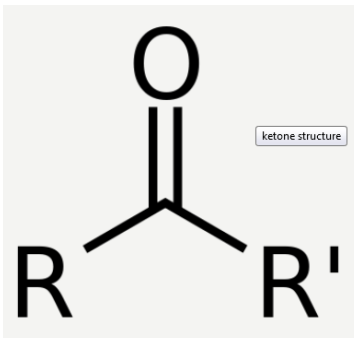
Upravené podľa: Feinman, RD, et al. **Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base** Nutrition, 2015;31: 1–13

Porovnanie 4 hlavných typov LCD

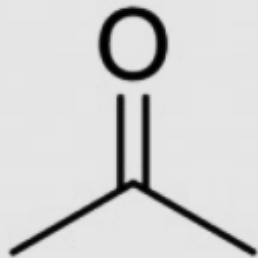


Čo je ketóza?

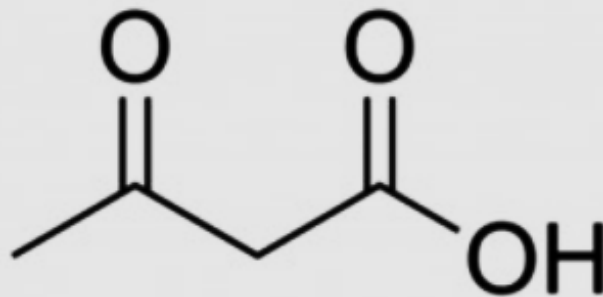
Ide o metabolický stav, v ktorom pečeň vo zvýšenej miere produkuje malé organické molekuly, ktoré sa nazývajú **ketolátky**.



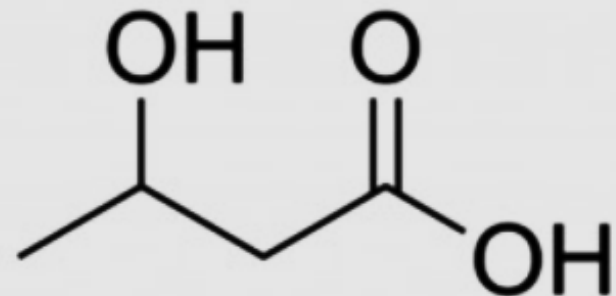
Termín **ketolátky** je sémanticky nesprávny, pretože nie všetky ketolátky sú **ketóny**. Termínom **ketóny** sa označujú organické molekuly, v ktorých je jeden atóm uhlíka sendvičovo vsunutý medzi dva iné atómy (R a R'), a dvojitou väzbou spojený s atómom kyslíka



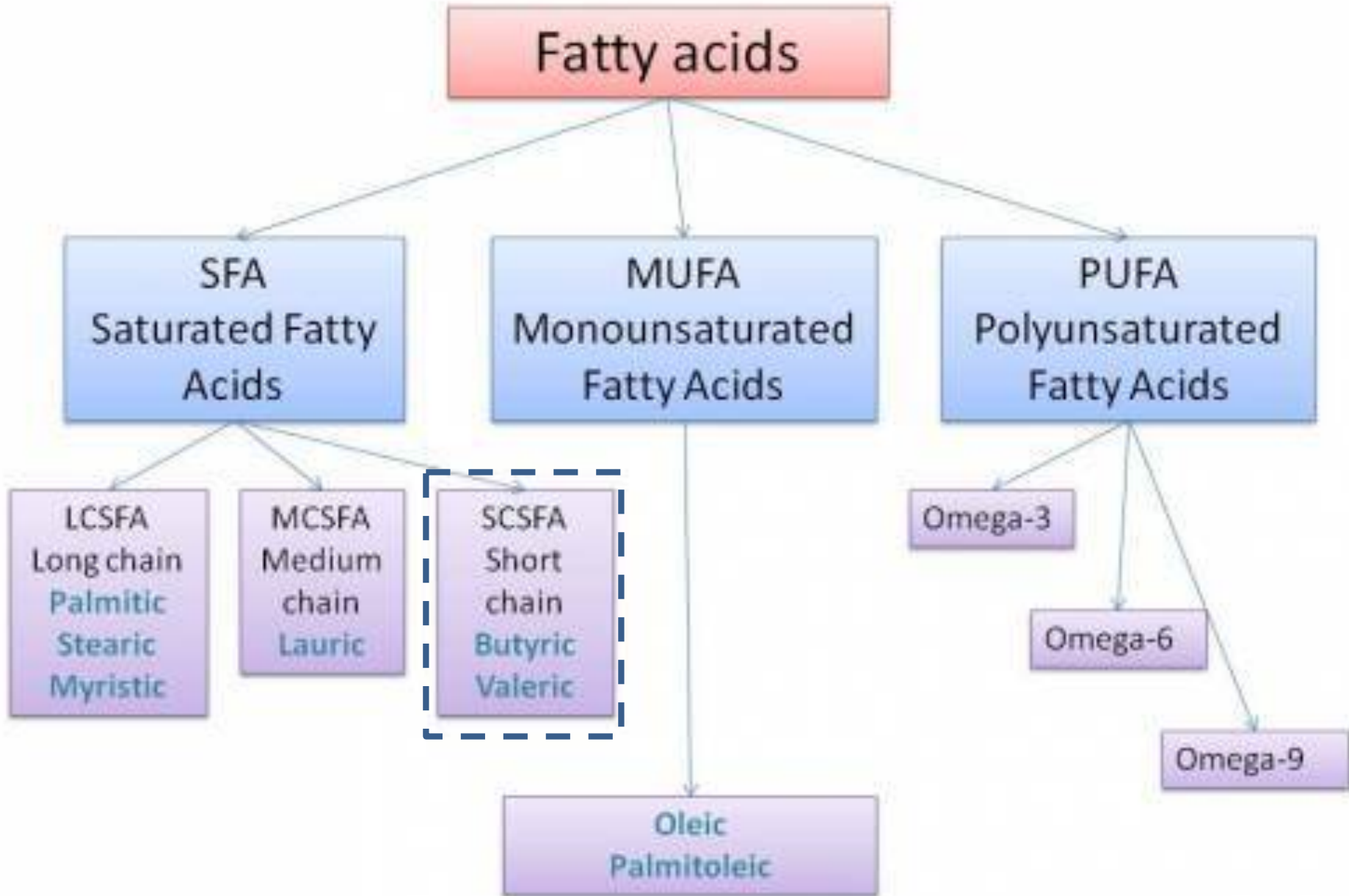
Acetone
(technically, a ketone)



Acetoacetic acid
(technically, a ketone)



Beta-hydroxybutyric acid
(technically, NOT a ketone)



Stručná charakteristika KD

- KD je nízkosacharidová, vysokotuková diéta, ktoré bola pôvodne použitá pri liebe epilepsie u detí
- KD imituje stav hladovania, o ktorom bolo známe už od čias Hippokrata, že zvyšuje prah epileptických záchvatov.
- Terapeutické účinky KD sú založené na zmene sacharidového metabolizmu na tukový.
- Podobne, ako terapeutickom hladovaní, alebo kalorickej reštrikcii nie je jasné, či antiepileptické a antikonvulzívne účinky KD sú spojené poklesom glykémie, zvýšením ketonémie, alebo kombináciou oboch.
- Produkcia ketolátok je vyššia, ak je KD spojená s reštrikciou kalórii keď sú diéte prítomné MCT.

Fyziologická ketóza

Tvorba ketolátok, podobne ako tvorba glukózy je za určitých okolností potrebná pre prežitie človeka

Hypokalorická ketóza- hladovanie

Dojčenská ketóza- novorodenecký vek

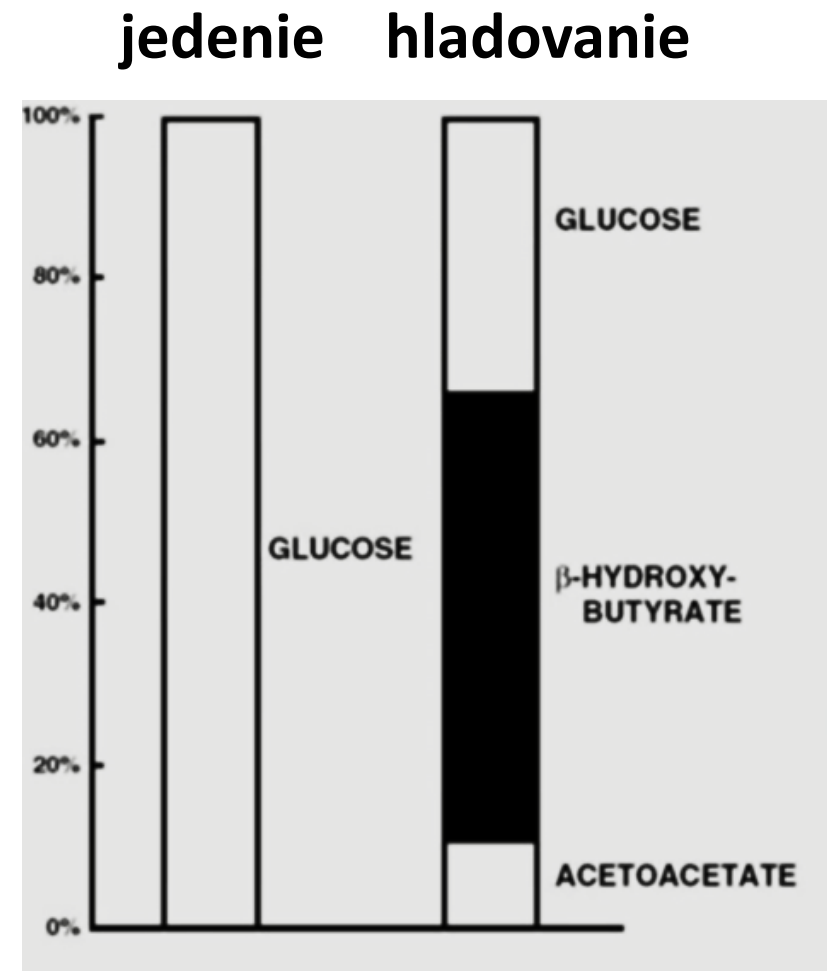
Nutričná ketóza -nízko-sacharidová strava

Ketóza po fyzickej aktivite

Ketolátky sú prítomné v krvi u väčšiny ľudí a väčšinu času nezávisle na tom, či sú alebo nie sú na ketogénnej strave. Ak sa nezistí ich prítomnosť v moči, neznamená to, že nie sú prítomné v krvi, hoci v tomto prípade ich koncentrácia v krvi nie je veľmi vysoká.

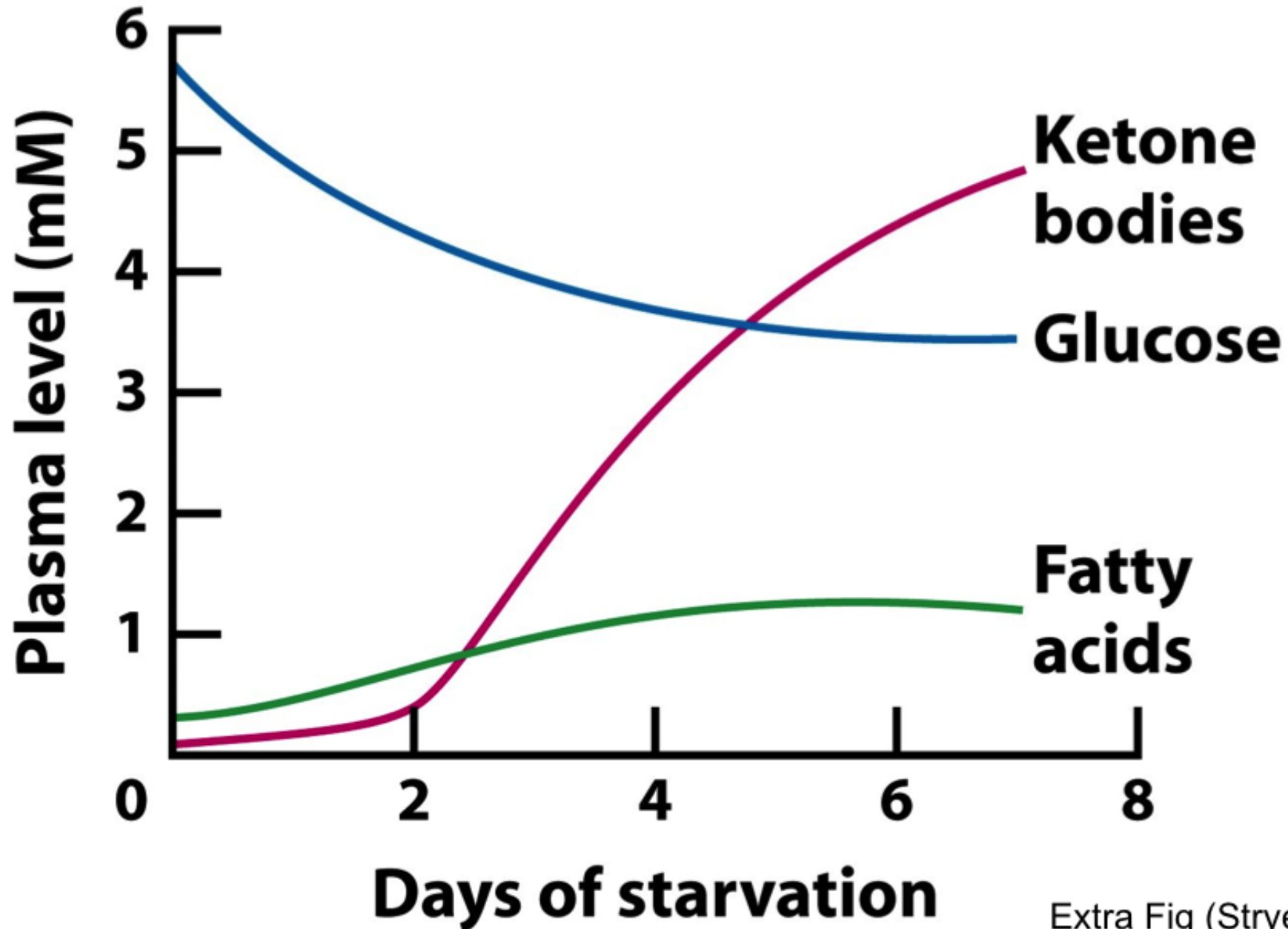
NUTRIČNÁ KETÓZA

- Ide o stav, ktorý sa dosiahne po výraznej redukcii sacharidov (zvyčajne menej ako **50g/deň**).
- Pri tomto stave sa ľudské telo počas hladovania, alebo nedostatku exogénneho príjmu sacharidov prestáva spoliehať na glykogén, resp. glukoneogézu, ako hlavný zdroj energie, ale na tuk.
- Počas ketoadaptácie, mozog, namiesto glukózy efektívnejšie využíva ketolátky, ako je napr. **beta-hydroxymaslová kyselina**.



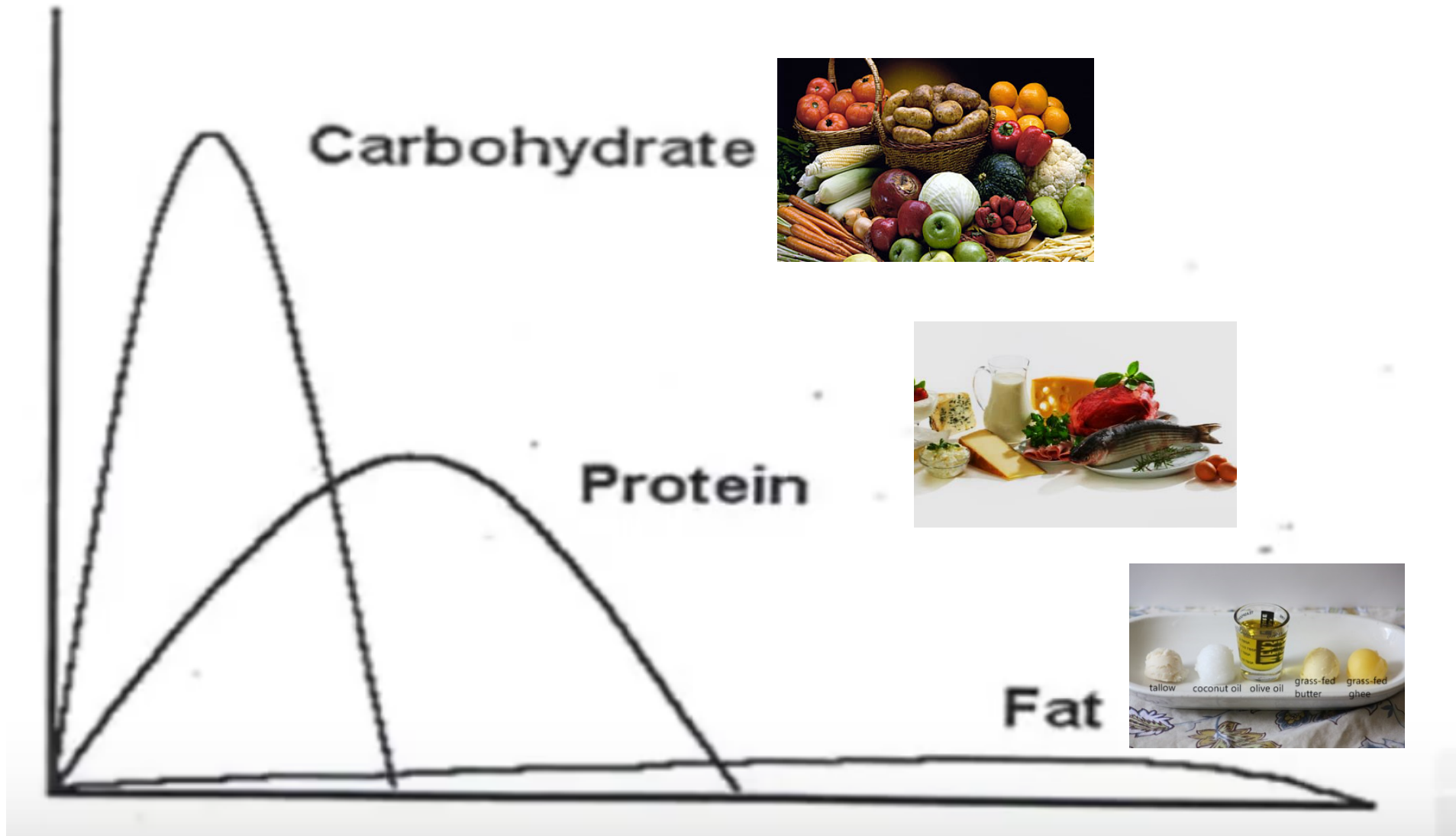
Tento stav nemá nič spoločné s tzv. diabetickou ketoacidózou (DKA)!!!

Koncentrácie energetických substrátov počas hladovania



Extra Fig (Stryer)
similar to Fig. 23-31 p.958 (more details)

Vplyv makroživín na glykémiiu



Nové lieky vo vývoji indikované pre liečbu NAFLD/NASH

Spoločnosť	Produkt	Mech. účinku	Primárne ciele
GENFIT	GFT ₅₀₅	PPAR α/δ agonist	Nedoriešené
INTERCEPT (NIDDK)	Obetichol. kys.	FXR agonista (žlčová kys.)	1. Zlepšenie fibrózy, bez horšenia NASH 2. Zlepšenie NASH bez zhoršenia fibrózy
CENTAUR	Cenicriviroc	Inhibítor väzobného ligandu na CCR2/CCR5	Zlepšenie NASH (o 2 body) bez zhoršenia fibrózy
GILEAD	Simtuzumab	Mab againsta LOXL ₂	Morfometrická zmena kvantity kolagénu
IMMURON	Hyperimmúne hovädzie kolostrum	Indukcia regulačných T buniek	Zmena pečeňové tuku
CONATUS	Emricasan	Inhibítor kaspáz, proteáz r	Zmena ALT
GALMED	Aramchol	Syntetický konjugát mastných a žlč. kyselín	Zmena steatózy pri NMRS
GALECTIN	GR-MD- ₀₂	Inhibítor galektínu-3	Zlepšenie HVPG
BMS	BMS986036	Rekombinantný FGF-21	Zmená pečeňového tuku

CCR, chemokine (C–C motif) receptor; FGF-21, fibroblast growth factor 21; FXR, farnesoid X receptor; HVPG, hepatic venous pressure gradient; Mab, monoclonal antibody; NAS, NAFLD activity score; NIDDK, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; NMRS, nuclear magnetic resonance spectroscopy; PPAR, peroxisome proliferator–activated receptor. Harrison SA. *Hepatology*. 2015 Oct 8. doi

Biologická funkcia ketolátok

Energetický substrát	Signálne metabolity
Nosiče energie k periférnym tkanivám počas hladovania a fyzickej aktivity	β OHB prostredníctvom extracelulárnych receptorov účinkuje ako endogénny inhibítor histónových deacetyláz (HDAC), čím sa podieľa na transkripcii génov
Počas hladovania, predstavujú KL alternatívny mobilný zdroj energie pre tkanivá. KL hrajú esenciálny význam pre mozog, ktorý na rozdiel od iných tkanív, nie je schopný využívať MK, ktoré nie sú rozpustné vo vode a nie sú schopné prechádzať HE bariérou. Za týchto okolností kryjú KL 75% energetických potrieb mozgu.	HDAC je skupina enzýmov, ktoré odstraňujú acetylové skupiny zo zbytkov lyzínu na histónoch, ako aj na nehistónových proteínoch, čo má často za následok transkripčnú represiu. HDI je skupina látok, ktoré inhibujú účinky HDAC. HDI (kys. valproová, Na-butyrát a trichostatín A) sa skúmajú, ako potenciálne látky pri liečbe rakoviny, zápalových chorôb a prevencii stárnutia.

Biologické a metabolické účinky kyseliny maslovej a jej analógov

Molekula	Predpokladaný mech. účinku	Celková biologická odpoveď
Butyrát (kyselina maslová)	Zvýšenie PGC1 α expression a aktivity AMPK	Zvýšenie množstva svalových vlákien typu I, zvýšenie inzulínovej senzitivity, redukcia adipozitiy
	Inhibícia HDAC (Histone deacetylases)	Zníženie glykémie u streptozotocínového diabetu. a zníženie apoptózy β -buniek.
	Inhibícia HDAC3	Indukcia FGF21, oxidácie mastných kys. a produkcie ketolátok
BHB (Kys. D- β -hydroxymaslová)	Väzba a aktivácia GPCR PUMA-G/Gpr109	Inhibícia lipolýzy v adipocytoch adipocyte lipolysis
	Väzba a aktivácia GPCR FFA3/Grp41	Regulates energy consumption through FFA3/Grp41 activation in the sympathetic nervous system
	HDACs inhibition	Protection from oxidative stress
Kys. 4-fenylmaslová	HDAC5 inhibition	Increased GLUT4 gene expression and promotion of glucose metabolism
	Inhibition of oxidative stress and endoplasmic reticulum stress	Alleviation of diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetes
Kys. β -aminomaslová	Activates PPAR α	Induction of hepatic β -oxidation and brown adipose tissue
	Restores normal plasma leptin levels	Increase of fatty acid oxidation and alleviation of diet-induced obesity in <i>ob/+</i> heterozygous mice
	Induces liver ketogenesis, increasing circulating D- β -hydroxybutyrate	Decreased body fat mass

Benefits SCFA

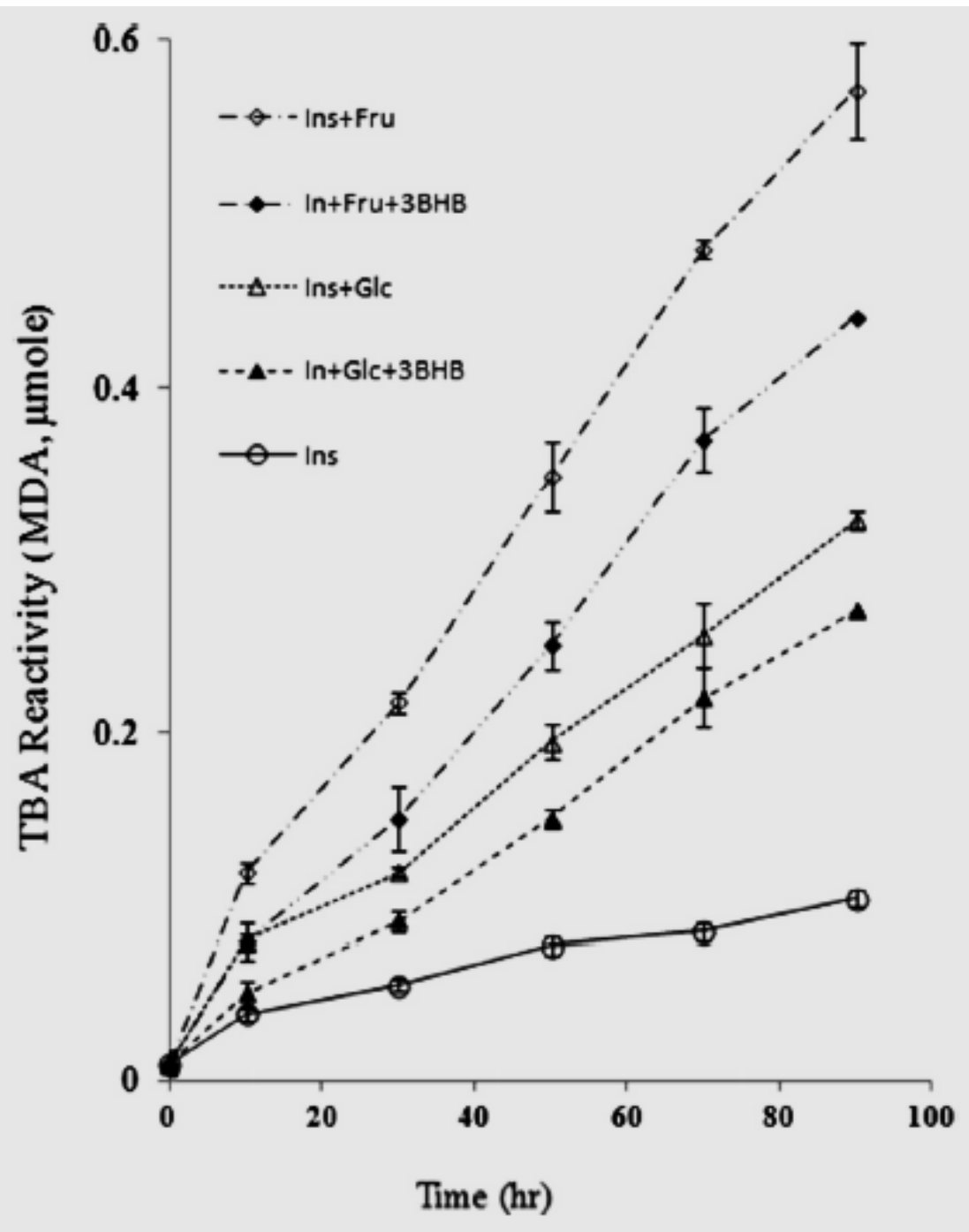
- **Potenciálne protirakovinové účinky**, vzhľadom ich anti-HDAC (histone deacetylase) aktivitu [\[1\]](#).
- **Silné protizápalové / imunomodulačné a anti-oxidačné účinky** pri netoxických koncentráciách. [\[2\]](#)
- **Energetický substrát pre epitelové bunky kolonu** a významná úloha pri udržovaní normálnej biológie čreva. [\[3\]](#).
- **Udržiavanie črevnej bariéry** (hlavne butyrát), čo sa potvrdilo štúdiami in vitro. [\[4,5\]](#),
- **Zlepšujú inzulínovú senzitivitu a energetický výdaj** [\[6\]](#),

1. Hinnebusch BF, et al. (2002) The effects of short-chain fatty acids on human colon cancer cell phenotype are associated with histone hyperacetylation. *J Nutr* 132: 1012–1017
2. Meijer K, et al. (2010) Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 13: 715–721
3. Koruda MJ, et al. (1990) Parenteral nutrition supplemented with short-chain fatty acids: effect on the small-bowel mucosa in normal rats. *Am J Clin Nutr* 51: 685–689
4. Peng L et al. (2007) Effects of butyrate on intestinal barrier function in a Caco-2 cell monolayer model of intestinal barrier. *Pediatr Res* 61: 37–41
5. Peng L, et al. (2009) Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr* 139: 1619–1625
6. Gao Z et al. Butyrate Improves Insulin Sensitivity and Increases Energy Expenditure in Mice. *Diabetes*. 2009 ; 58):

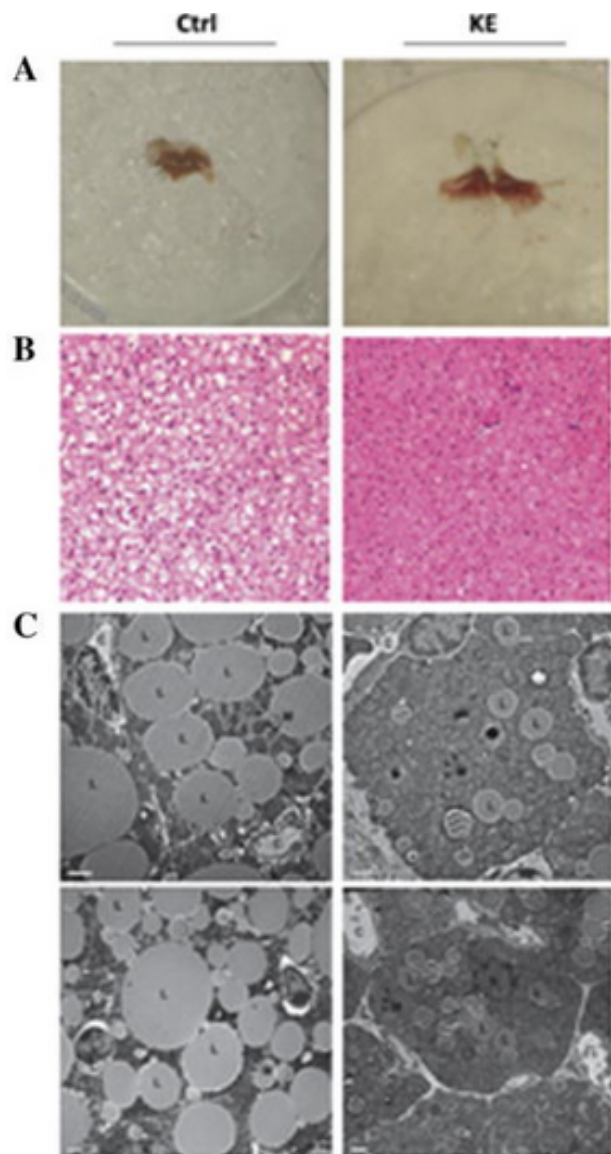
BHB inhibuje peroxidáciu lipozomálnych lipidov vyvolanú glykáciou inzulínu

Peroxidácia sa merala pomocou TBA eseje založenej na monitorovaní MDA a TBARS. Tvorba MDA sa stanovovala pri 532 nm oproti času inkubácie glykácie inzulínu účinkom Glc alebo Fru v prítomnosti a neprítomnosti BHB.

Sabokdast D et al. **Protection by beta-Hydroxybutyric acid against insulin glycation, lipid peroxidation and microglial cell apoptosis** [Daru. 2015; 23: 42.](#)



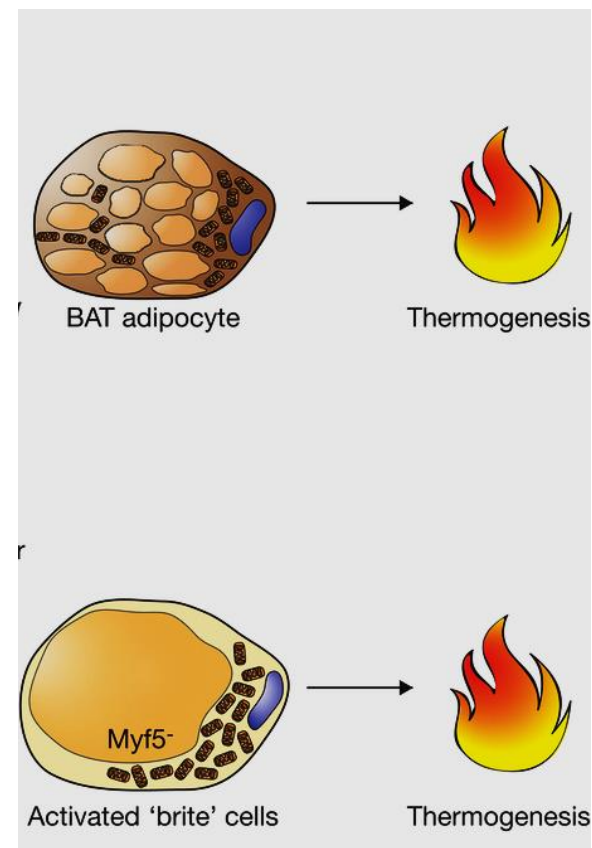
Vplyv konzumácie keto-monoesteru na BAT u myší



(A) Tmavšia farba BAT makroskopicky

(B) Redukcia obsahu lipidov (H&E)

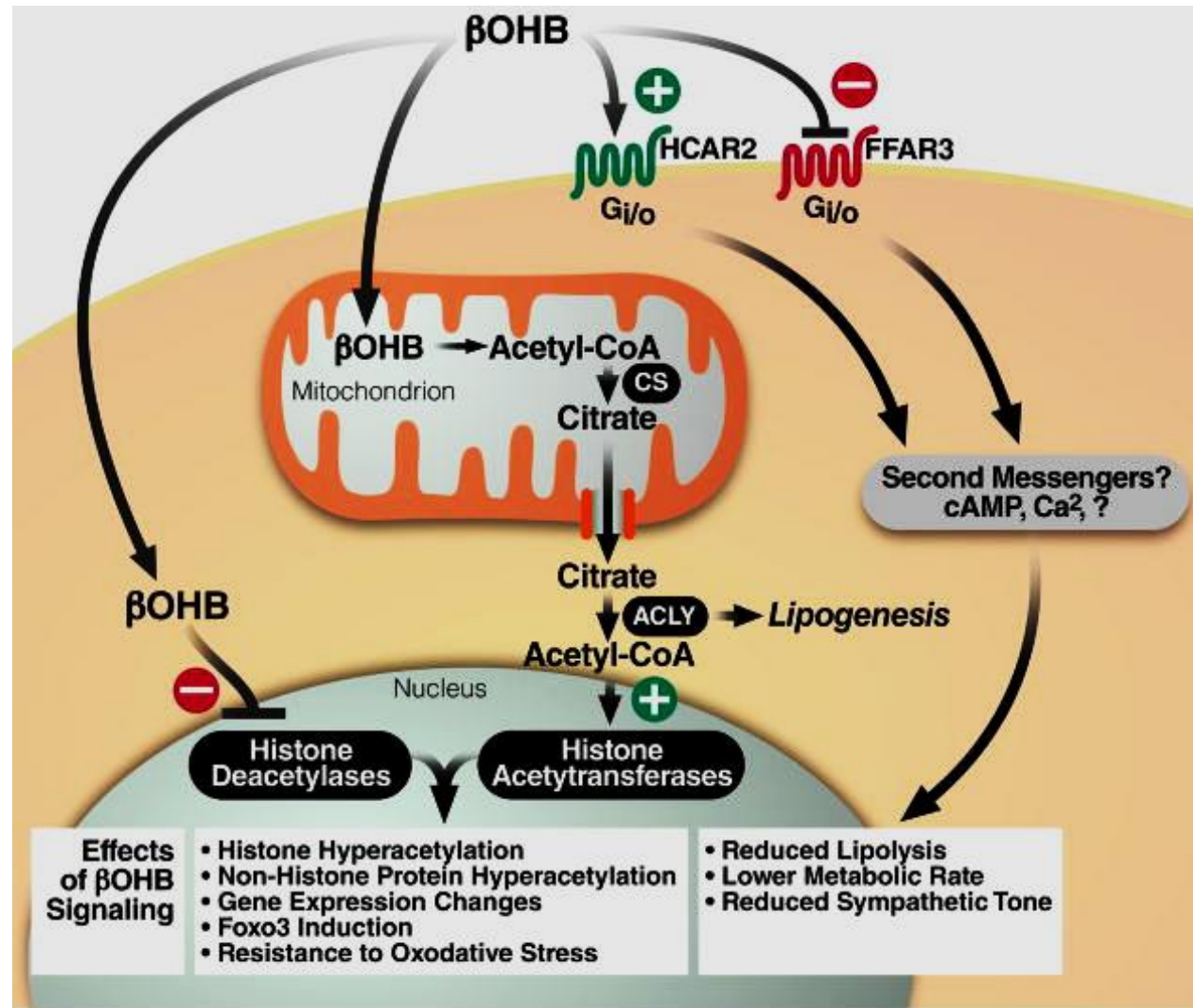
(C) Redukcia lipidových kvapiek a zvýšenie počtu mitochondrii (elektrónová mikroskopia)



Veech RL. Ketone esters increase brown fat in mice and overcome insulin resistance in other tissues in the rat. [Ann N Y Acad Sci.](#) 2013;1302:42-8.

Bunková signalizácia mediovaná β OHB

Ketolátky sú kľúčovými regulátormi metabolického zdravia a dlhovekosti, vzhľadom na ich schopnosť regulovať aktivitu histónových deacetyláz (HDAC) a prostredníctvom nich, epigenetickú reguláciu génov..



β OHB sú ligandom pre aspoň 2 povrchové receptory spárené s G-proteínom, ktoré modulujú lipolýzu, tonus sympatiku a rýchlosť metabolizmu.

Navyše, β OHB alterujú acetyláciu proteínov aspoň 2 mchanizmami: 1. Zvýšením bunkovej rezervy acetyl-CoA, ktorý je substrátom histónové acetyltransferázy a 2. priamou inhibíciou aktivity histónových deacetyláz I. triedy.

Skratky: CS, citrate synthase.
ACLY, ATP-citrate lyase.

Ketogénna diéta inhibuje mTOR

- KD inhibovala signálnu cestu mTOR v mozgu a pečeni u zdravých potkanov a zabraňovala aktiváciu mTOR v hippocampe.
- Táto inhibícia môže byť základom pre niektoré fyziologické účinky KD, vrátane antikonvulzívnych účinkov a potenciálnych antiepileptogenných účinkov.

McDaniel SS et al. The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway *Epilepsia*. 2011 Mar; 52(3): e7–e11.

Podanie FGF-21 obéznym myšiam znižuje sekréciu glukagónu a inzulínu, ale nie ostatných polypeptidov

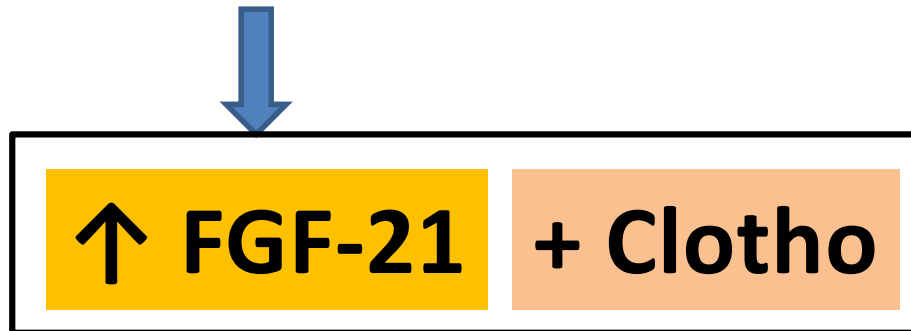
Administration of FGF-21 in *ob/ob* mice affects serum levels of glucagon and insulin but not of other secreted polypeptides

	Vehicle control	FGF-21	P value
Glucagon (pM)	252 ± 40	156 ± 15	0.04
Insulin (pM)	2551 ± 81.7	2,344 ± 46.3	0.01
Adiponectin (µg/ml)	12.3 ± 0.82	13.9 ± 0.87	NS
MCP-1 (pg/ml)	111.8 ± 18.9	137.8 ± 16.6	NS
IL-6 (pg/ml)	11.9 ± 0.5	12 ± 0.7	NS
TNF-α (pg/ml)	11 ± 0	11.4 ± 0.4	NS
PAI-1 (pg/ml)	2,104 ± 339	1,689 ± 291	NS
Amylin (pM)	150 ± 15	113 ± 10	NS
Leptin (pM)	12 ± 3.3	8.5 ± 1.4	NS
GLP-1 (pM)	10.6 ± 1.2	13.3 ± 0.9	NS

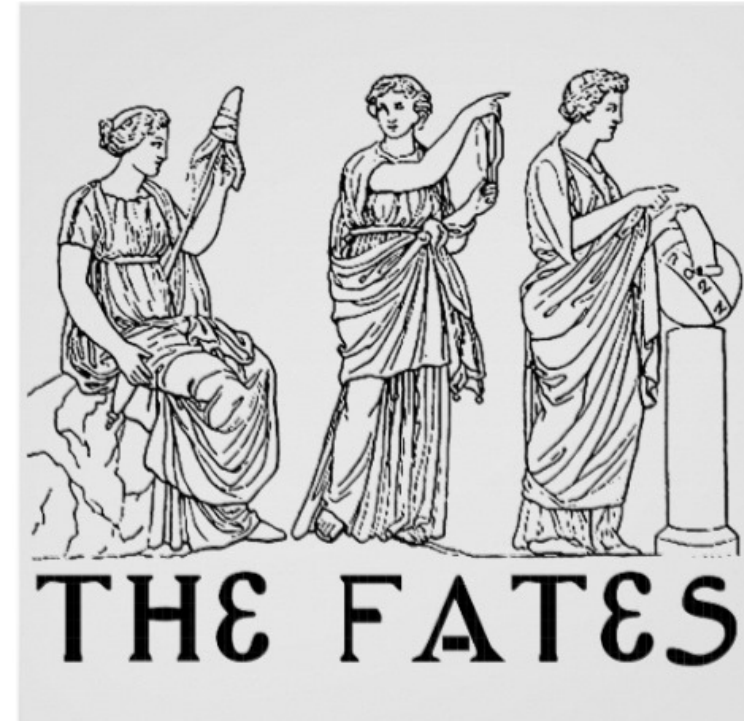
The values (± SE) shown are the average of the measurements of 8 animals in a group. MCP-1, monocyte chemotactic protein-1; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1.

FGF-21 as a novel metabolic regulator . [Kharitonkov](#) A et al. J Clin Invest. 2005 Jun 1; 115: 1627–35.

Nutričná ketóza



↓ Glukagón*



Clotho: Podľa gréckej mytológie, najmladšia z 3 sestier (bohýň), kontrolujúcich osud jedinca, zodpovedná za kontrolu života ľudí a rozhodujúca, kto bude žiť, a kto umrie.

Klotho bol označený, ako **hormón mladosti**, resp. „**supresorový gén stárnutia**“, ktorý by mal byť zodpovedný za spomalenie poklesu fyziologických funkcií spôsobených stárnutím

*Savage PJ, Normalization of insulin and glucagon secretion in ketosis-resistant diabetes mellitus with prolonged diet therapy. J Clin Endocrinol Metab. 1979 ;49:830-3.

Hepatoprotektívne účinky butyrátu na potkanom modeli I/R poškodenia

Znížená translokácia endotoxínu prostredníctvom ochrany črevnej bariéry, supresii aktivácie makrofágov, produkcie zápalových faktorov a infiltrácie neutrofilov

Keďže butyrát je prirodzene sa vyskytujúci produkt v tele, s nízkou toxicitou, môže byť efektívnym hepatoprotektívnym prostriedkom a sľubným kandidátom pri transplantácii pečene.

[Liu B et al., PLoS One. 2014; 9\(8\): e106184.](#)

Suplementácia bielkovín pri obezite

- Suplementácia bielkovín spojená s rezistentným tréningom zvyšuje nárast svalovej hmoty aj u osôb s „normálnym“ príjmom bielkovín (**>0.8 g kg⁻¹ deň⁻¹**).
- Nadmerný príjem energie u osôb s vysokým príjmom proteínov (**15-25 % E alebo 1.8-3.0 g kg⁻¹ deň⁻¹**) je spojený s nárastom čistej svalovej hmoty a nie nárastom tuku.
- Nadmerný príjem energie pri nízkom príjme bielkovín (**5 % E, resp. ~0.68 g kg⁻¹ deň⁻¹**) je spojený s nárastom tuku a stratou čistej svalovej hmoty.

. Churchward-Venne TA et al. **Role of protein and amino acids in promoting lean mass accretion with resistance exercise and attenuating lean mass loss during energy deficit in humans.** [Amino Acids](#). 2013;45:231-40

KD = chudnutie bez straty svalovej hmoty

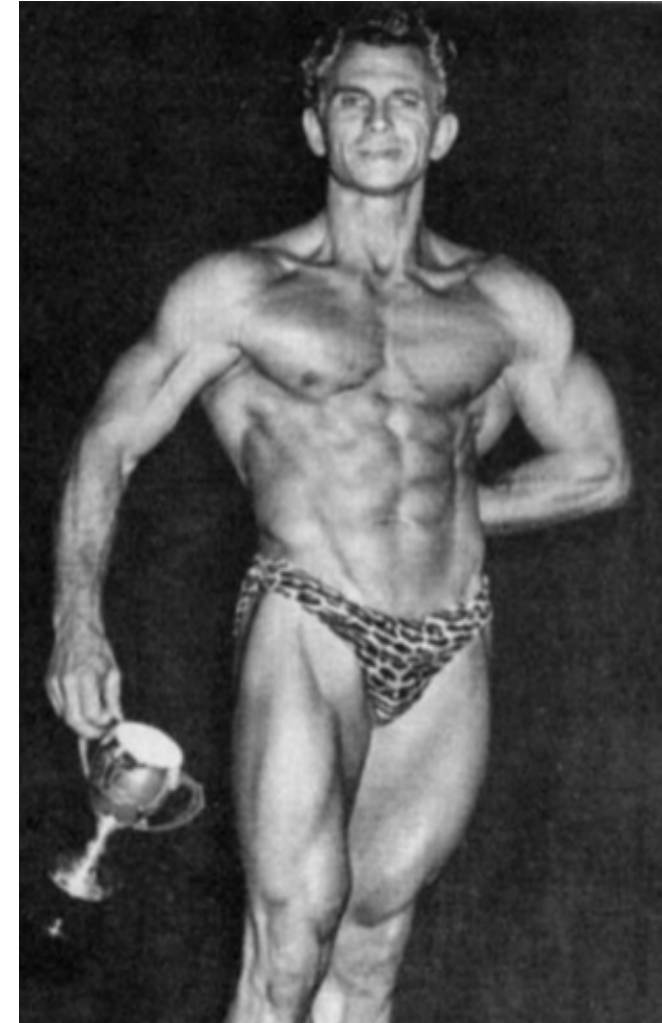
Ketolátky redukujú katabolizmus chudej telesnej hmoty vs. v dôsledku supresívneho účinku ketolátok na aktivity BCO₂DH (branched-chain 2-oxo acid dehydrogenase)

Americká kardiologická spoločnosť (AHA)

„Niektoré vysoko-proteínove/nízko-sacharidové diéty obmedzujú príjem sacharidov na 10-20mg/deň, čo je 1/5 minima potrebného na prevenciu úbytku čistej svalovej hmoty“ [1].

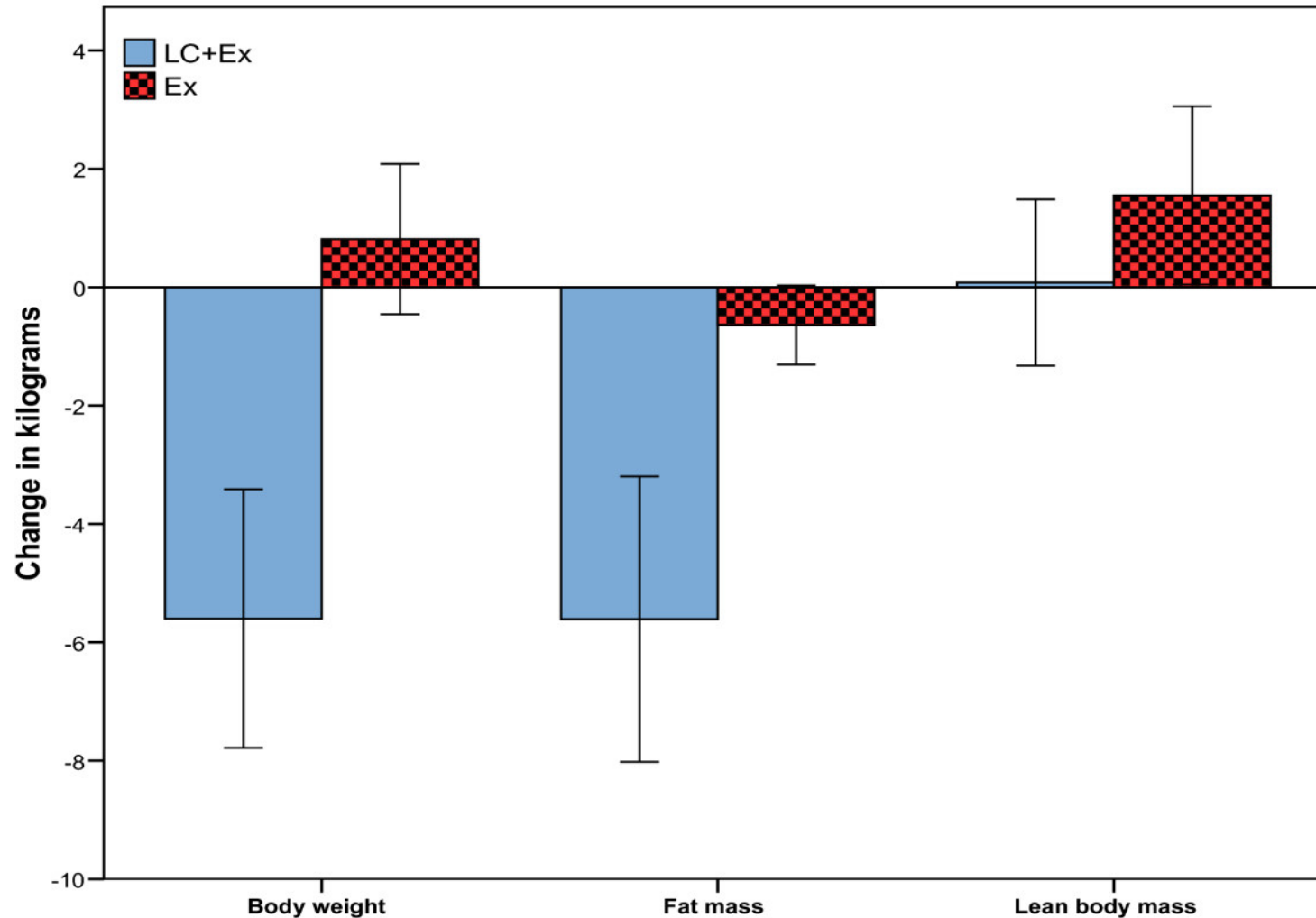
Učebnice fyziológie telesných cvičení

„LCD spôsobujú stav významnej straty čistej svalovej hmoty, pretože zvyšujú potrebu aminokyselín potrebných pre glukoneogézu „[2]



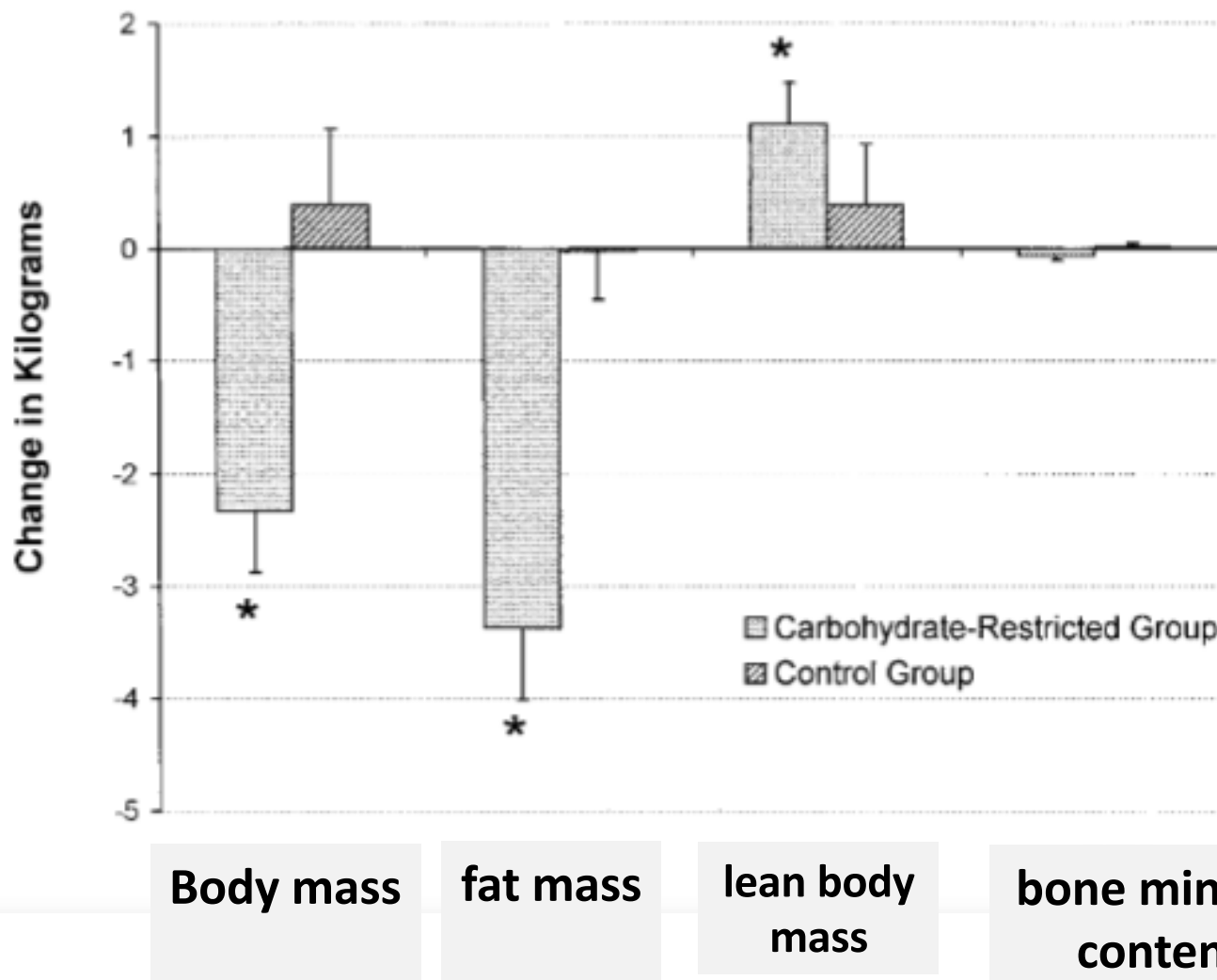
1. St Jeor ST, *et al.*: Dietary protein and weight reduction: A statement for health care professionals from the Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association.
2. *Circulation* 2001, 104:1869-1874. McArdle WD, Katch FI, Katch VL: *Exercise Physiology: Energy, Nutrition and Human Performance*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

REZISTENTNÝ TRÉNING KOMBINOVANÝ S KETOGENNOU DIÉTOU, V POROVNANÍ SO ŠTANDARDNOU DIÉTOU, EFEKTÍVNEJŠIE ZNIŽUJE TUKOVÚ HMOTU, ALE NEZVYŠUJE ČISTÚ SVALOVÚ HMOTU



Effect of resistance exercise in combination with a regular diet (Ex) or resistance exercise in combination with a ketogenic diet (Lc+Ex).

Zmeny zloženia tela po 6t. normokalorickej LCD (8%C (<50g/d), 61%T, 30%P)



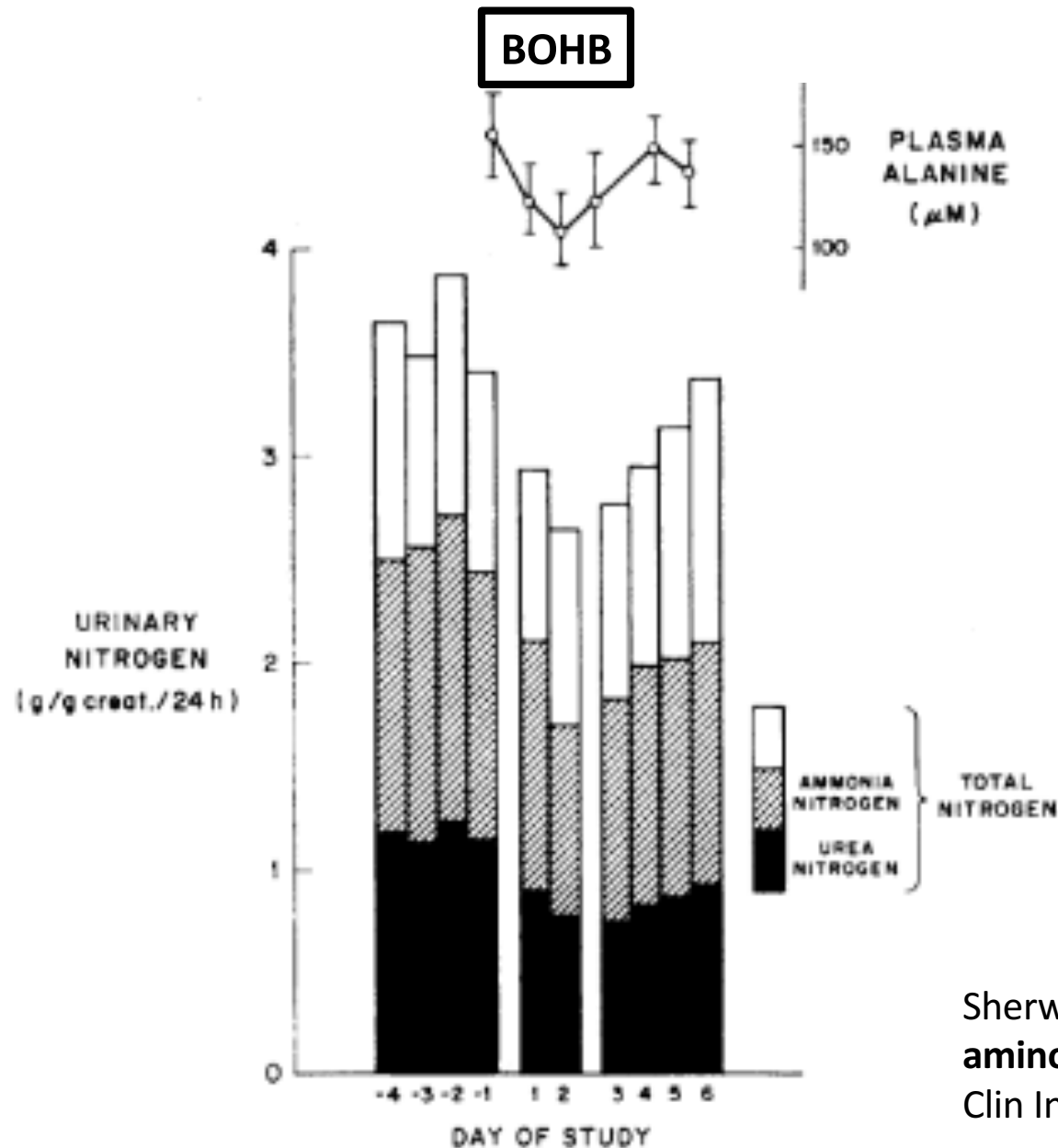
Adaptácia na LCD viedla k poklesu tukovej hmoty a vzostupu čistej svalovej hmoty

Pokles tukovej hmoty sa vysvetľuje poklesom inzulínémie a vzostup svalovej hmoty účinkom KB

* P<.05 rom week 0 to week 6

Volek JS, et al. : Body composition and hormonal responses to a carbohydrate-restricted diet. *Metabolism*. 2002, 51: 864-70.

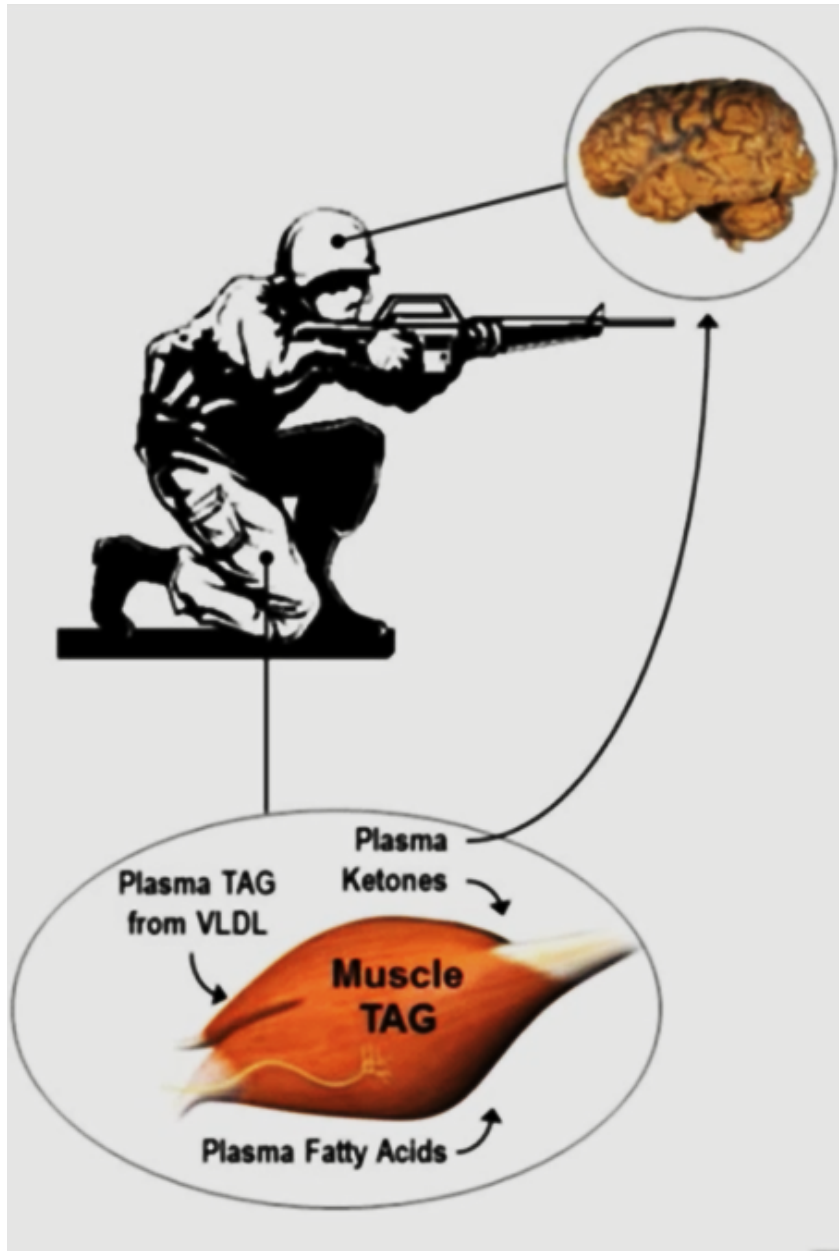
BOHB znižuje katabolizmus bielkovín počas hladovania



Pokles koncentracii alanínu v krvi a vylučovania dusíka močom počas prolongovanej (12-hod.) infúzie BOHB (podávanej v 12 hod. infúzii) počas 2 dní, počas prolongovaného hladovania (5-10t.)

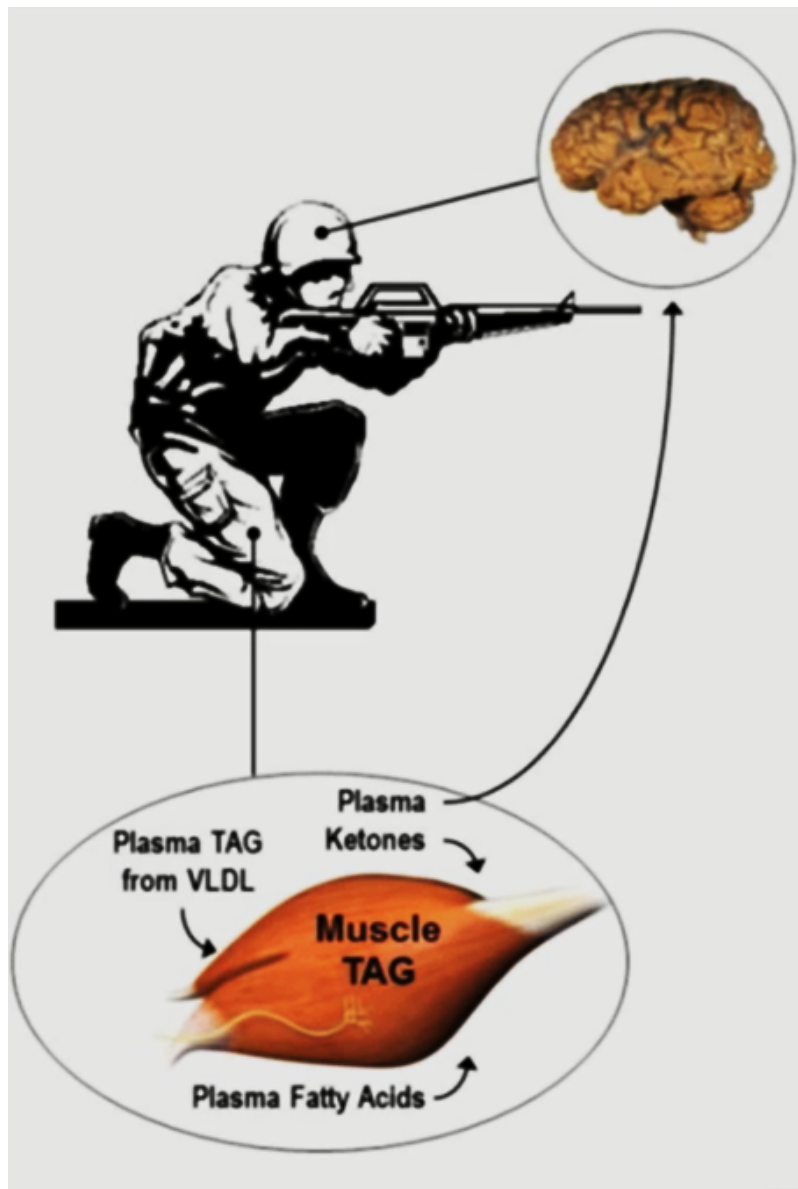
Sherwin RS et al. Effect of ketone infusions on amino acid and nitrogen metabolism in man. J Clin Invest. 1975; 55: 1382–1390.

Keto-adaptácia a fyzická aktivita



- Lepší prísun paliva do mozgu
- ↓ reaktívnych foriem kyslíka (ROS)
- Zlepšenie citlivosti na inzulín
- Šetrenie proteínov
- Zmiernenie celkovej únavy
- Menšia tvorba kyseliny mliečnej
- Znížená ventilácia
- Zlepšenie stavby tela (pomer sila/ hmotnosť)

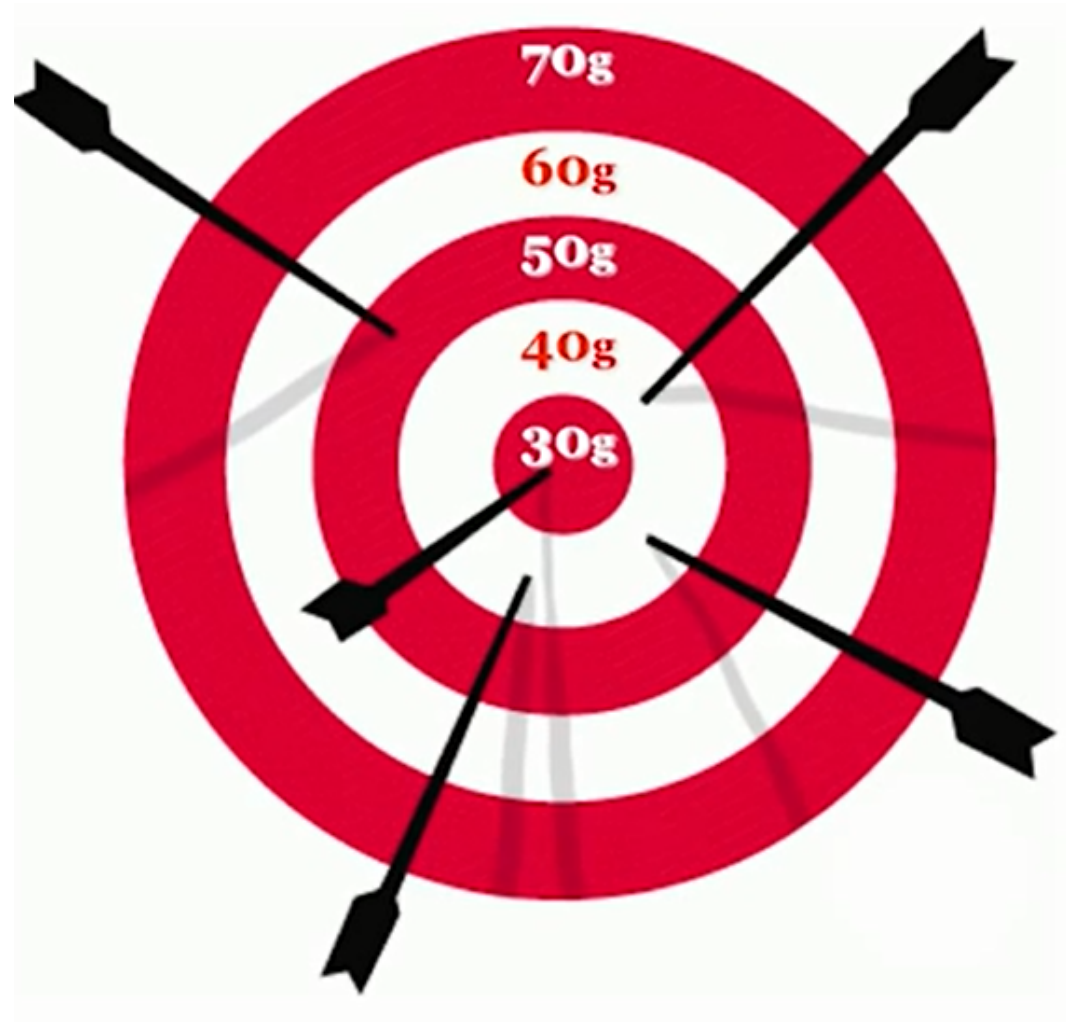
Keto-adaptácia a fyzická aktivita



- Lepšia/ rýchlejšia regenerácia
- Znížená zápalová odpoveď na intenzívne cvičenie
- Menšie poškodenie svalov, svalových membrán
- Lepšie zachovanie dôležitých častí membrán zapojených do bunkovej ochrany GIT (menšie poškodenie mukózy a krvácanie vyvolanej cvičením)
- Zlepšia ochrana proti infekciám

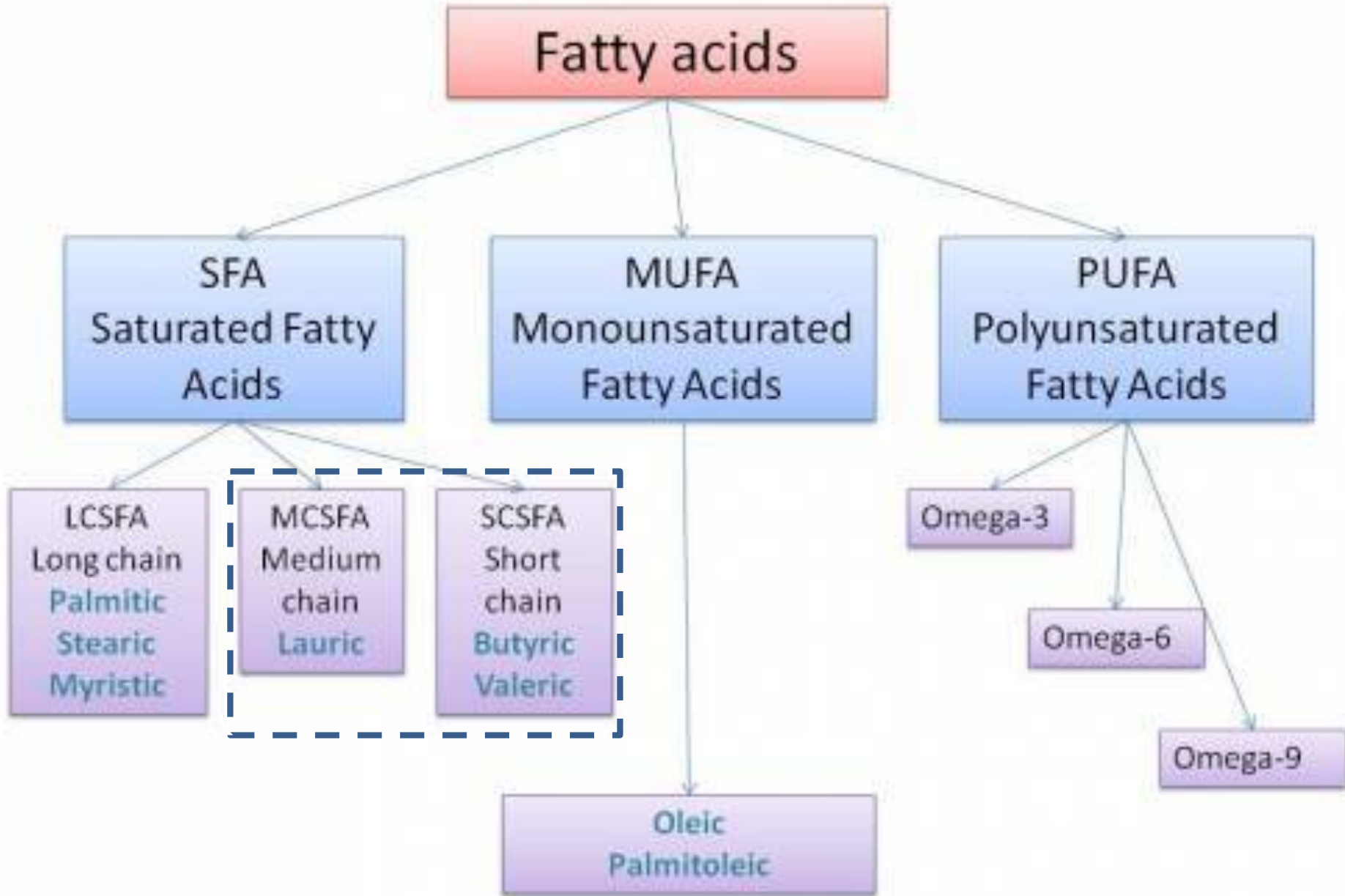
Nájdienie správneho pomeru sacharidov

- Množstvo sacharidov musí byť také, aby sa zachovali ketóny na žiadanej úrovni
- Typicky, dospelý človek pri príjme sacharidov 50g/deň má sérovú hladinu BOHB 1mM (nutričná ketóza)
- Niektorí diabetici a pacienti s inzulínovou rezistenciou potrebujú zostať na < 25 g/deň sacharidov
- T.j. pod množstvom, ktoré sa ešte nepremení na telesný tuk

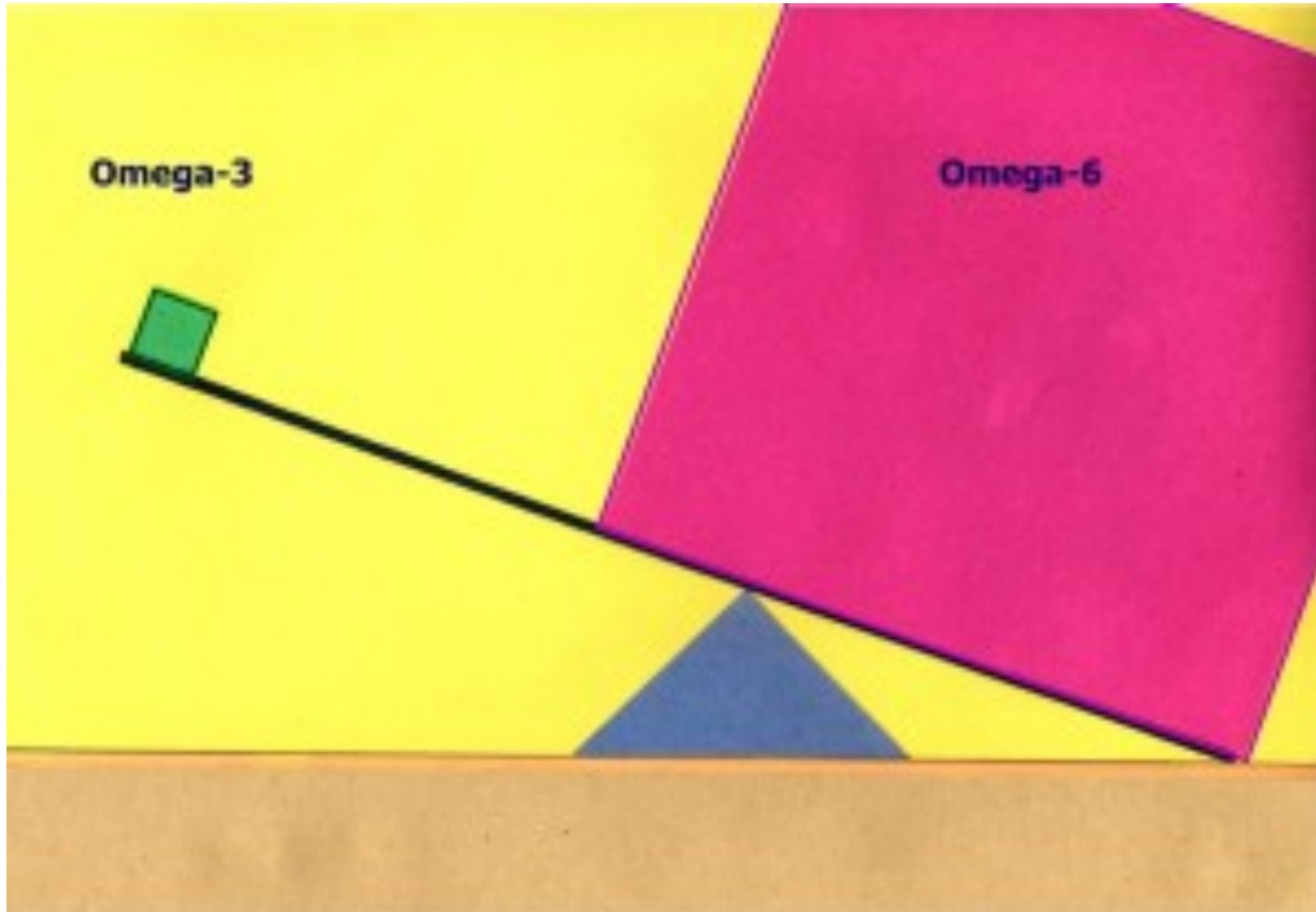


SYLLABUS

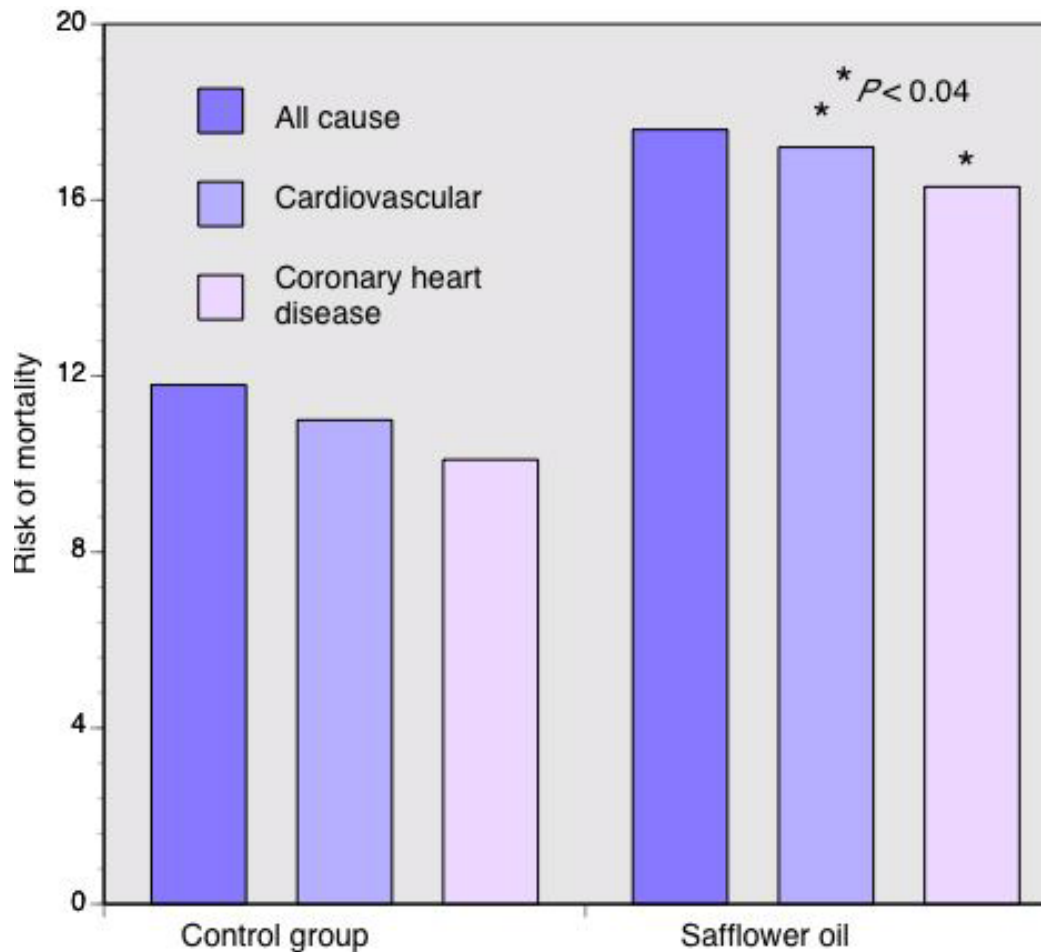
1. Indoktrinácia lipofóbie
2. Kľúčová úloha NAFLD v patogenéze MetS
3. Nutričná ketóza
- 4. Bezpečné a nebezpečné tuky**
5. Klinické štúdie: obezita/kardimetabolické markery
6. Špecifický význam KD pre DM
7. Záver



Prevaha n-6 PUFA nad n-3 /PUFA v neolitickej strave



Vyššia úmrtnosť na KV choroby pri náhrade n-6 PUFA za SFA



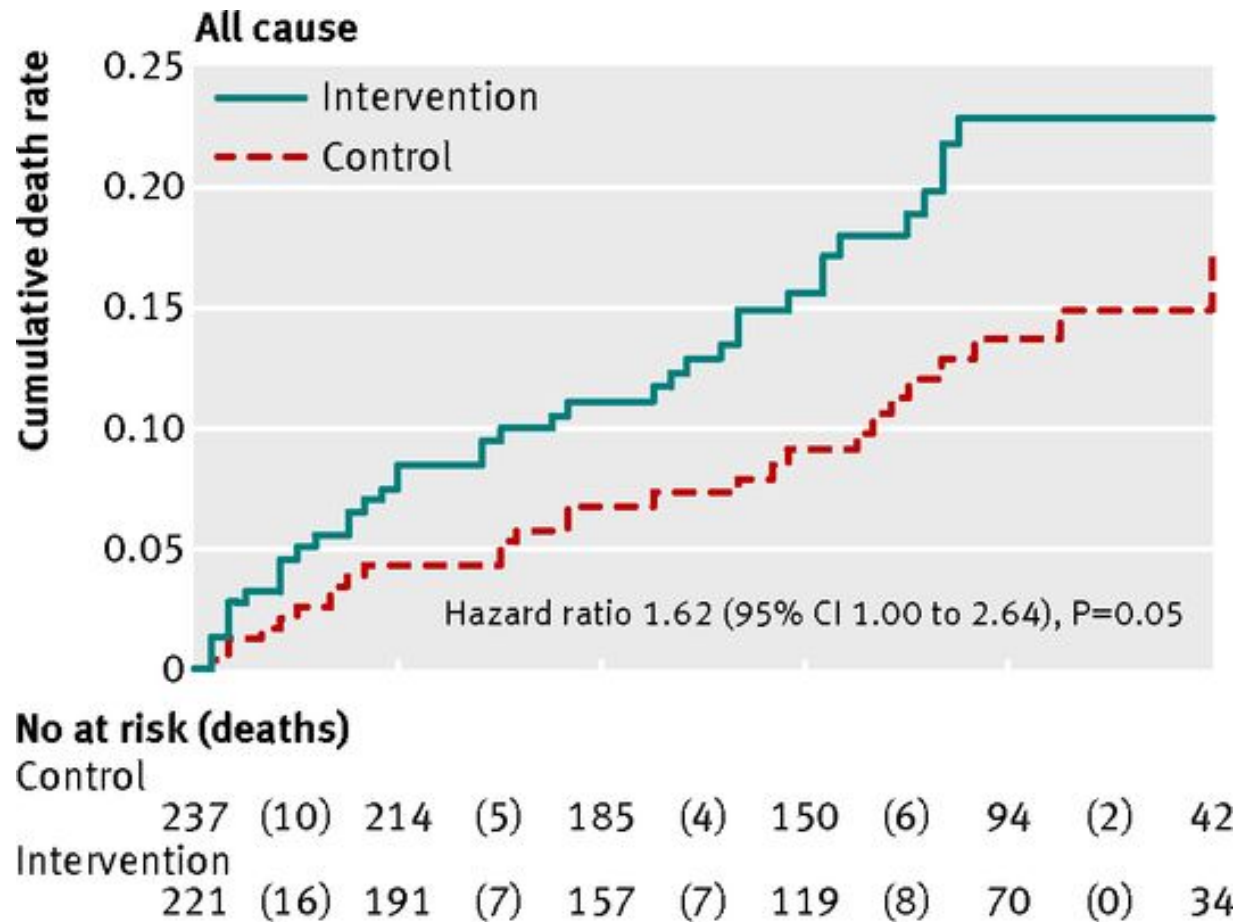
Záver:

- V tejto kohorte substitúcia kyseliny linolovej (LA) namiesto SFA zvýšila úmrtnosť na všetky príčiny, ICHS a ostatné KV choroby.
- Aktualizovaná meta-analýza účinkov LA v intervenčných štúdiách nepotvrdila žiaden KV benefit.
- Tieto nálezy môžu mať významný dopad na celosvetové diétne odporúčania substituovať n-6 PUFA nemiesto SFA.

Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis.

Ramsden CE et al. *BMJ* 2013;346:e8707.

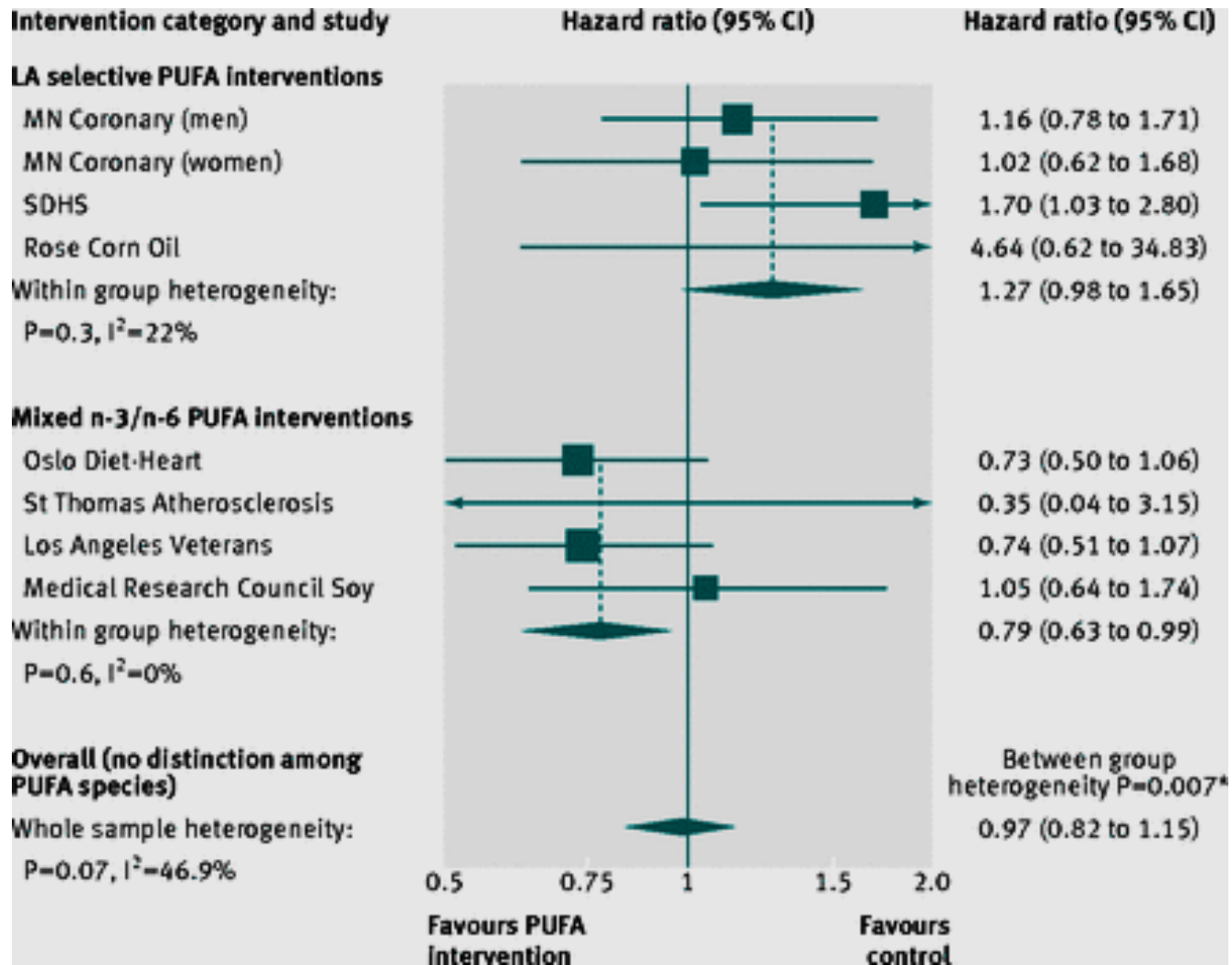
Vyššia úmrtnosť na KV choroby pri náhrade n-6 PUFA za SFA



Kaplan-Meier estimates of five year cumulative death rates after randomization to the intervention or control group.

Ramsden C E et al. BMJ 2013;346:bmj.e8707

Michal Piják, MD - Personalised Evolutionary Nutrition



Updated meta-analysis of effects of LA selective interventions and mixed n-3/n-6 PUFA interventions on risk of cardiovascular death. LA selective interventions selectively increased n-6 LA without a concurrent increase in n-3 PUFAs. Mixed PUFA interventions increased n-3 PUFAs and n-6 LA. PUFA interventions replaced high SFA control diets in each trial. *Significant heterogeneity between groups.

Association of Dietary, Circulating, and Supplement Fatty Acids With Coronary Risk: A Systematic Review and Meta-analysis

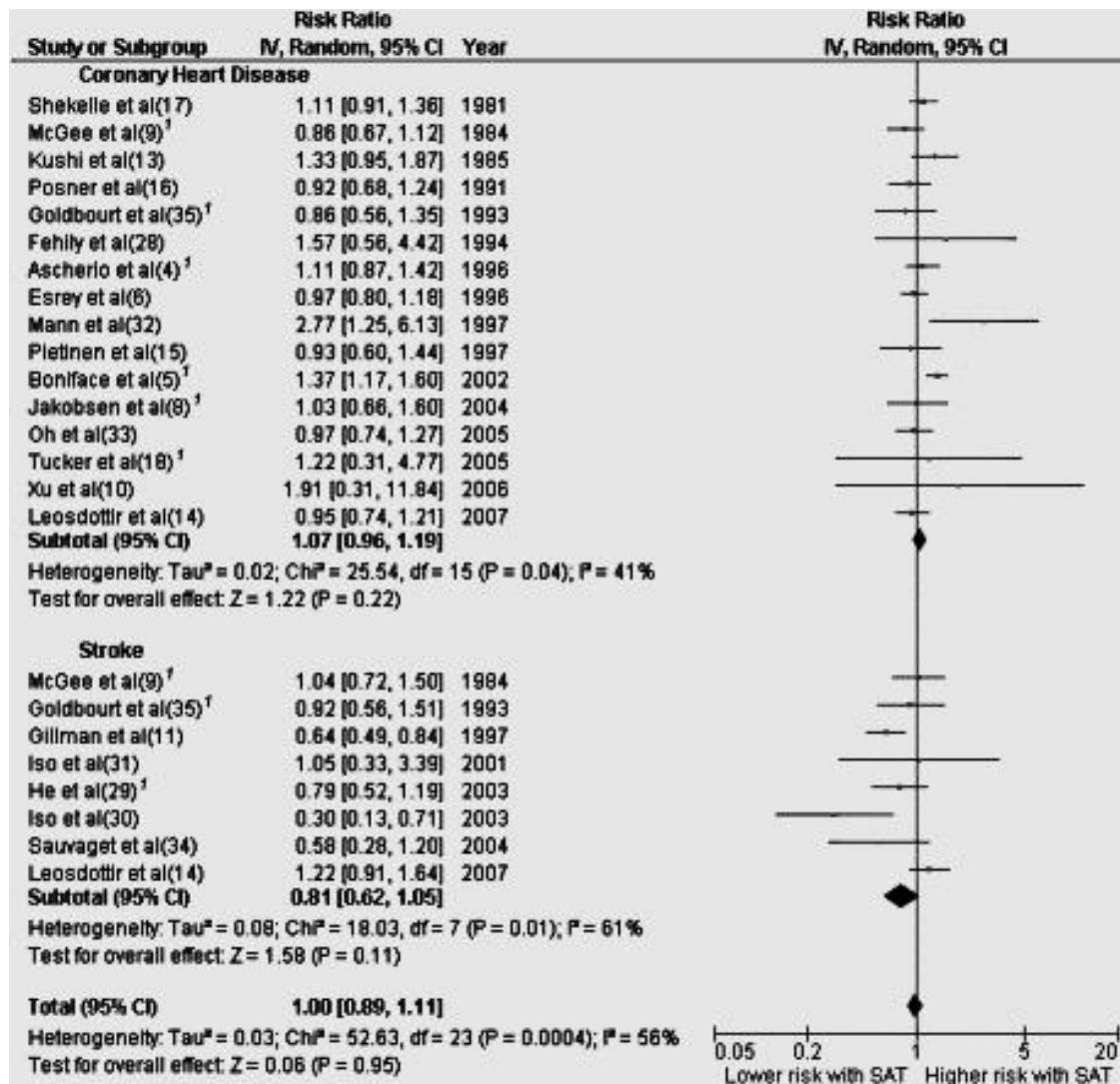
Chowdhury, R et al *Ann Intern Med.* 2014;160(6):398-406.

There were 32 observational studies (512 420 participants) of fatty acids from dietary intake; 17 observational studies (25 721 participants) of fatty acid biomarkers; and 27 randomized, controlled trials (105 085 participants) of fatty acid supplementation.

Fatty-Acid Type	RR (95% CI)
Saturated	1.02 (0.97–1.07)
Monosaturated	0.99 (0.89–1.09)
Long-chain omega-3	0.93 (0.84–1.02)
Omega-6	1.01 (0.96–1.07)
Trans	1.16 (1.06–1.27)

Conclusion: Current evidence does not clearly support cardiovascular guidelines that encourage high consumption of polyunsaturated fatty acids and low consumption of total saturated fats.

Meta-analýza prospektívnych epidemiologických štúdií nepotvrdila asociáciu medzi konzumáciou SFA a KV chorobami



Vyhodnotilo sa 21 štúdií. Počas 5–23 rokov sledovania 347,747 osôb sa u 11,006 sa vyvinula ICHS, NCMP, IM.

Žiadalo by sa viac údajov na objasnenie, či CV riziko je ovplyvnené špecifickými živinami, ktoré sa používajú ako náhrada za nasýtené tuky

Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. Siri-Tarino PW, et al. *Am J Clin Nutr* 2010, **91**:535-546.

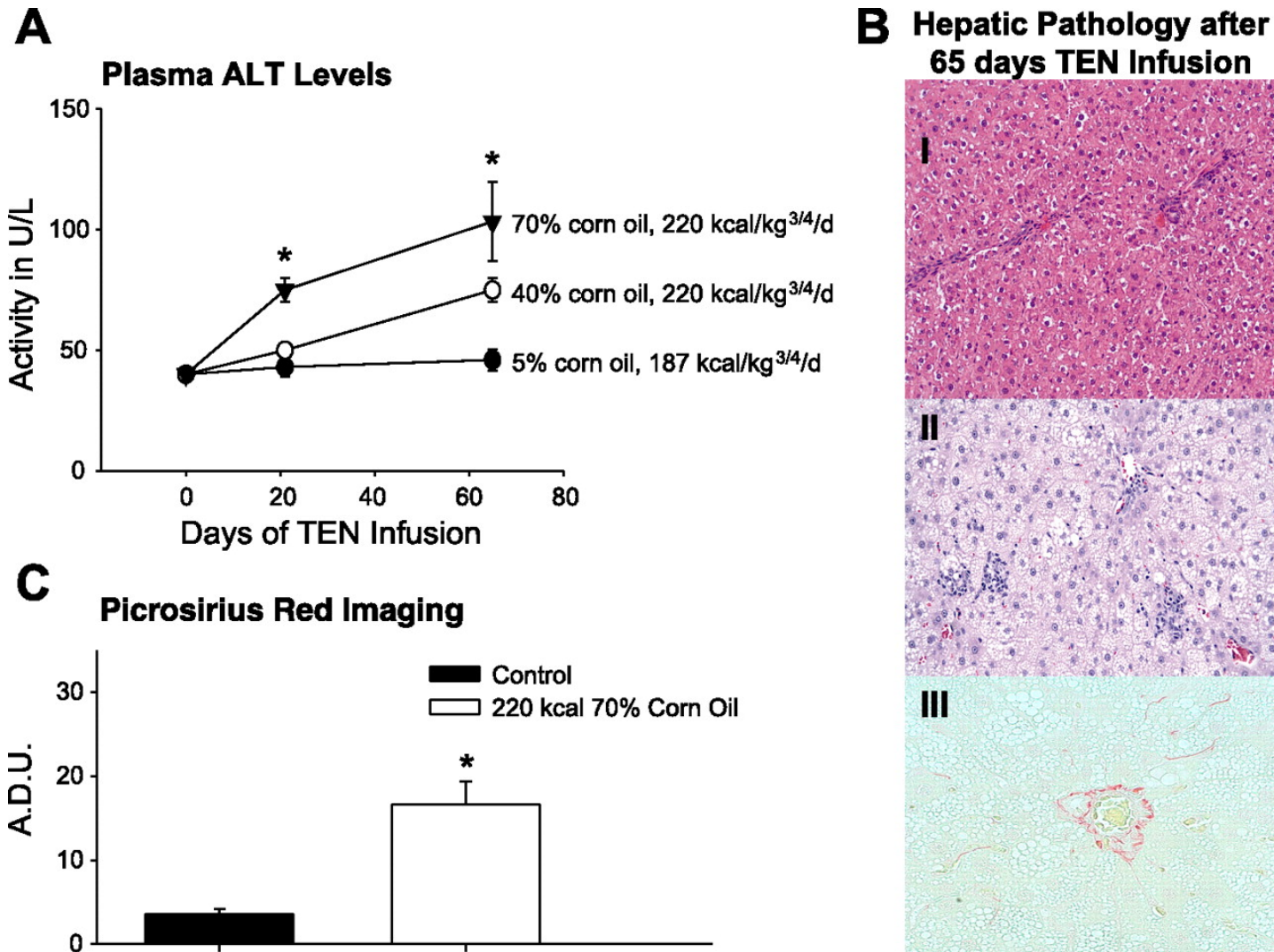
Negatívny účinok n-6 PUFA na ALD a NAFLD (štúdie u hlodavcov)

Nanji AA, French SW. Dietary linoleic acid is required for development of experimentally induced alcoholic liver injury. *Life Sci.* 1989;44:223–227

[Kirpich](#) IA Ethanol and Dietary Unsaturated Fat (Corn Oil/Linoleic Acid Enriched) Cause Intestinal Inflammation and Impaired Intestinal Barrier Defense in Mice Chronically Fed Alcohol. [Alcohol. 2013 May; 47\(3\): 257–264.](#)

Baumgardner JN et al. A new model for nonalcoholic steatohepatitis in the rat utilizing total enteral nutrition to overfeed a high-polyunsaturated fat diet. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;294:G27-G38

Nový model indukcie NASH pomocou totálnej enterálnej výživy (TEN) s vysokým obsahom n-6 PUFA



Baumgardner JN et al. A new model for nonalcoholic steatohepatitis in the rat utilizing total enteral nutrition to overfeed a high-polyunsaturated fat diet. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2008;294:G27-G38

Vyšší pomer n-6/n-3 PUFA u pacientov s NASH

- Porovnávali sa klinické, biochemické a antropometrické parametre u 45 pac. S NASH so vzorkou 856 osôb bez NASH.
- Pac. S NASH mali nižší príjem vlákniny a vyšší príjem tukov, v ktorom prevažovali n-6 PUFA, **výrazne vyšší pomer n-6/n-3 PUFA (P<0.001)**.
- Autori konštatovali, že kombinácia sacharidov a tuku môže mať omnoho väčší význam, ako ich izolované množstvo a zvýšený príjem n-6 PUFA môže hrať významnú úlohu pri indukcii nekro-inflamácie.

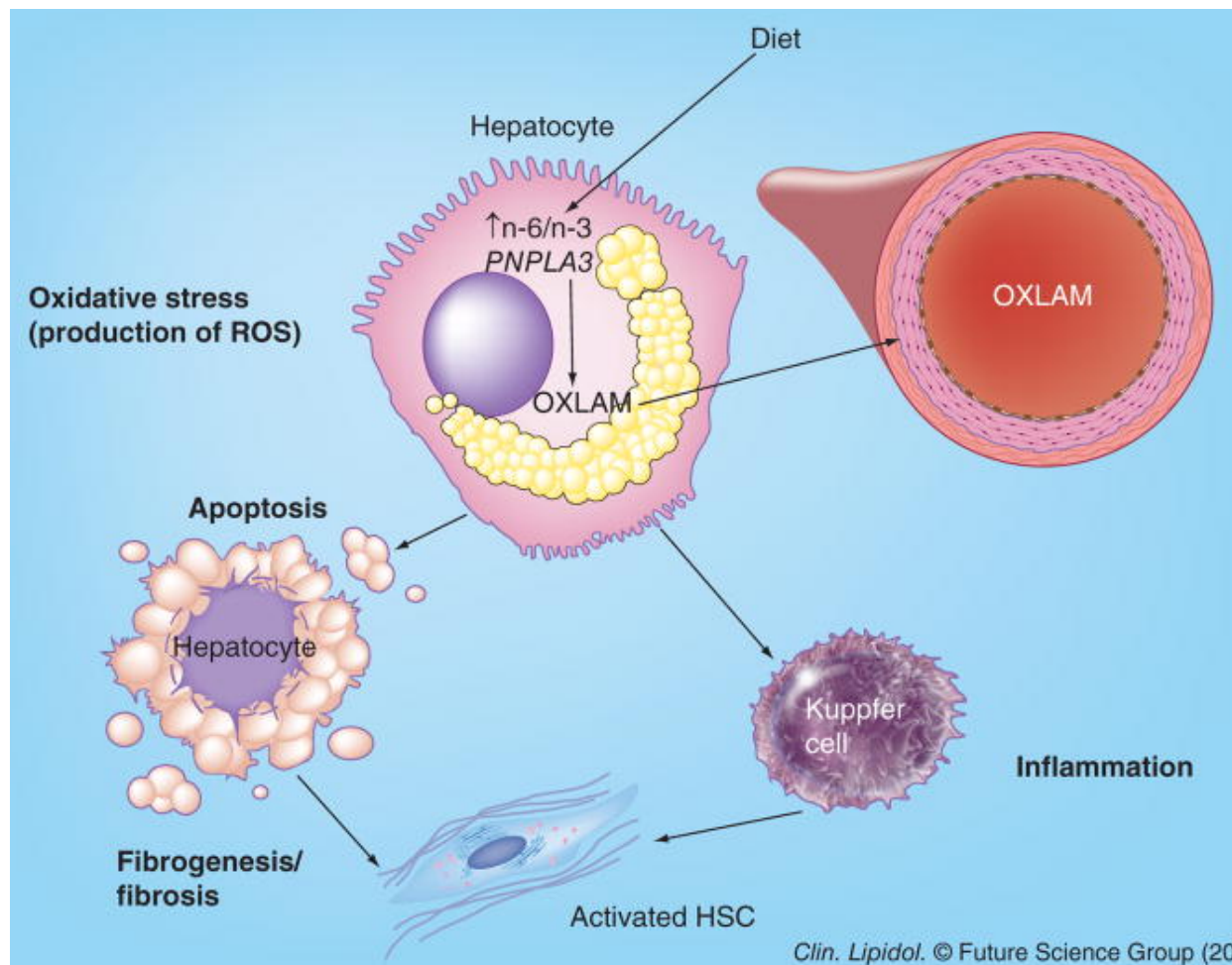
How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients?

[Cortez-Pinto H](#) et al. [Clin Nutr.](#) 2006 Oct;25(5):816-23.

Klinické štúdie dokumentujúce, že prolongovaná konzumácia zvýšeného príjmu n-6 PUFA predstavuje rizikový faktor pri vzniku obezity

- Dayton S, et al. Composition of lipids in human serum and adipose tissue during prolonged feeding of a diet high in unsaturated fat. *J Lipid Res.* 1966; 7: 103–111.
- Massiera F, et al. A Western-like fat diet is sufficient to induce a gradual enhancement in fat mass over generations. *J Lipid Res.* 2010; 51: 2352–2361.

Oxidované metabolity kyseliny linolovej, ako biomarkery poškodenia pečene pri NAFLD



- Peroxidácia lipidov vedie k tvorbe zápalových cytokínov, ako sú TNF- α a k aktivácii hviezdicových buniek, ktoré sú kľúčovou udalosťou pri vzniku fibrózy.
- Predisponujúce genotypy, ako je polymorfizmus jedného nukleotidu v G allele *PNPLA3* rs738409, akceleruje tento proces.

Santoro N et al. **Oxidized metabolites of linoleic acid as biomarkers of liver injury in nonalcoholic steatohepatitis** Clin Lipidol. 2013; 8(4): 411–418.

Dvojaká úloha tukov, s vysokým obsahom kyseliny linolovej pri ALD

1. Indukujú dysreguláciu integrity črevných TJ a alkohol spôsobuje exacerbáciu týchto zmien.
1. V pečeni PUFA za spoluúčasti alkoholu zvyšujú aktivitu TLR, ktoré rozpoznávajú endotoxíny pochádzajúce z čreva.

Kirpich IA et al. The Type of Dietary Fat Modulates Intestinal Tight Junction Integrity, Gut Permeability, and Hepatic Toll-Like Receptor Expression in a Mouse Model of Alcoholic Liver Disease. [Alcohol Clin Exp Res. 2012 May; 36\(5\): 835–846.](#)

Saturované tuky zlepšují črevnou flóru a intestinální bariéru u hlodavcov

Kirpich A et al. Saturated dietary fat prevented unsaturated fat and alcohol-mediated alterations in gut microbiota resulting in attenuation of intestinal barrier disruption and liver injury in an animal model of alcoholic liver disease . *FASEB J.* 2014; 28, Suppl. 822.9

Supplementation of Saturated **Long-chain Fatty Acids** Maintains Intestinal Eubiosis and Reduces Ethanol-induced Liver Injury in Mice . [Gastroenterology](#). 2015;148:203-214

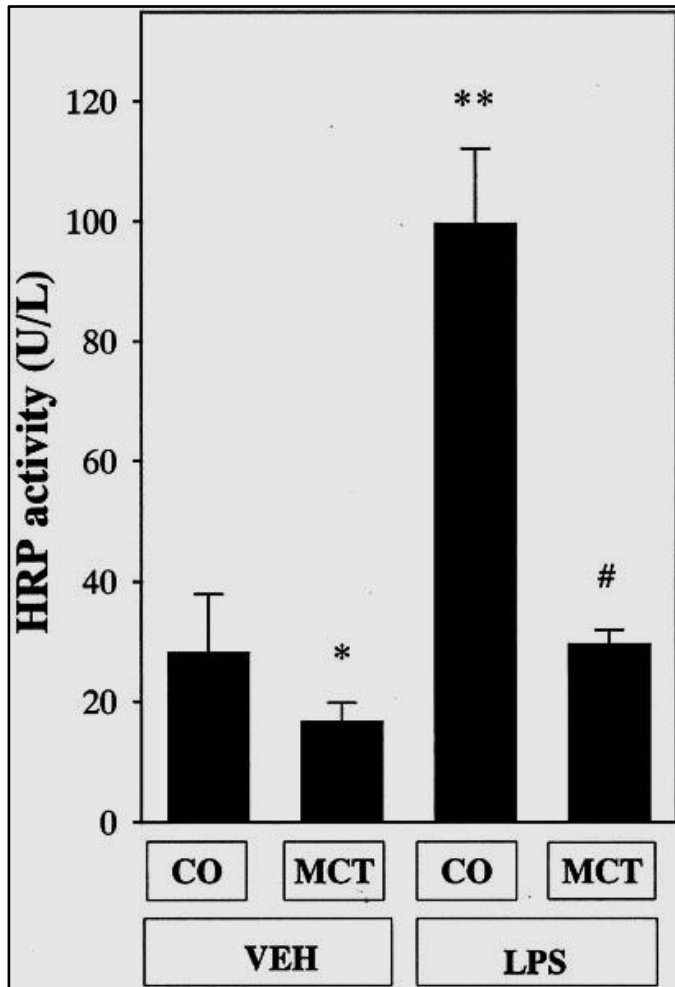
Negatívny vplyv n-6 PUFA na a črevnú bariéru a mikrobiótu a protektívny účinok SFA (MCT)

- Konzumácia PUFA (LA) v kombinácii s alkoholom spôsobila pokles Bacteroidetes a Firmicutes phyla, s proporcionálnym zvýšením gram negat Proteobacteria a gram pozit. Actinobacteria phyla.
- Pozorované zmeny boli spojené s alteráciou intestinálnych TJ , zápalom a poškodením pečene.
- Patologickým zmenám v črevnej flóre, integrite črevnej bariéry a v pečeni spôsobeným kombináciou PUFA a alkoholu sa dalo zabrániť ak sa namiesto PUFA konzumovali SFA (MCT)
- Aplikácia vhodných tukov môže potenciálne predstavovať terapeutickú voľbu pri manažmente ALD

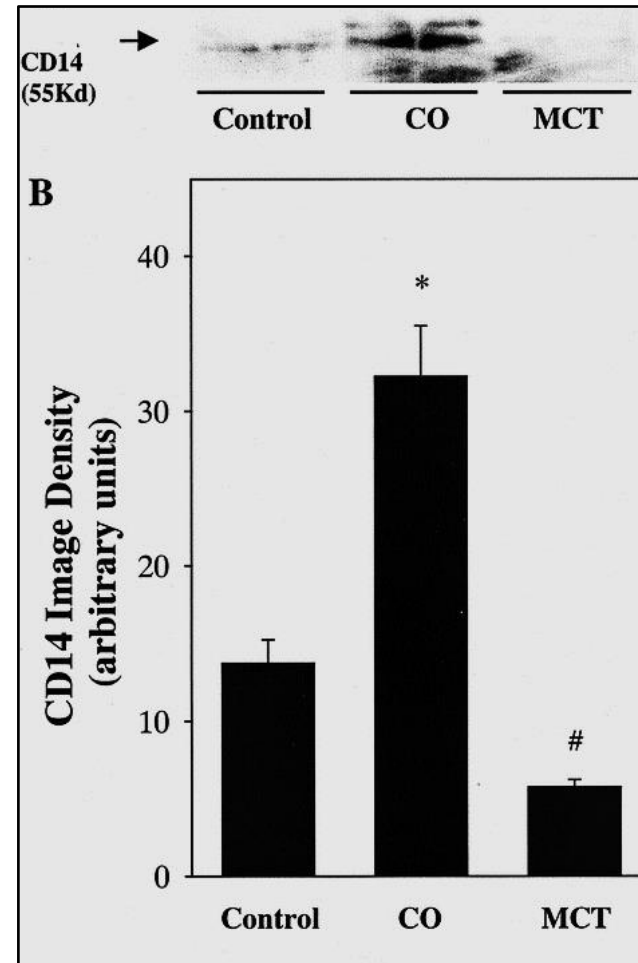
Kirpich A et al. Saturated dietary fat prevented unsaturated fat and alcohol-mediated alterations in gut microbiota resulting in attenuation of intestinal barrier disruption and liver injury in an animal model of alcoholic liver disease . *FASEB J.* 2014; 28, Suppl. 822.9

Protective Effects of Medium-Chain Triglycerides on the Liver and Gut in Rats Administered Endotoxin.

[Kono H et al. Ann Surg. 2003; 237: 246–255.](#)



Vplyv MCT a kukuričného oleja (CO) na permeabilitu čreva

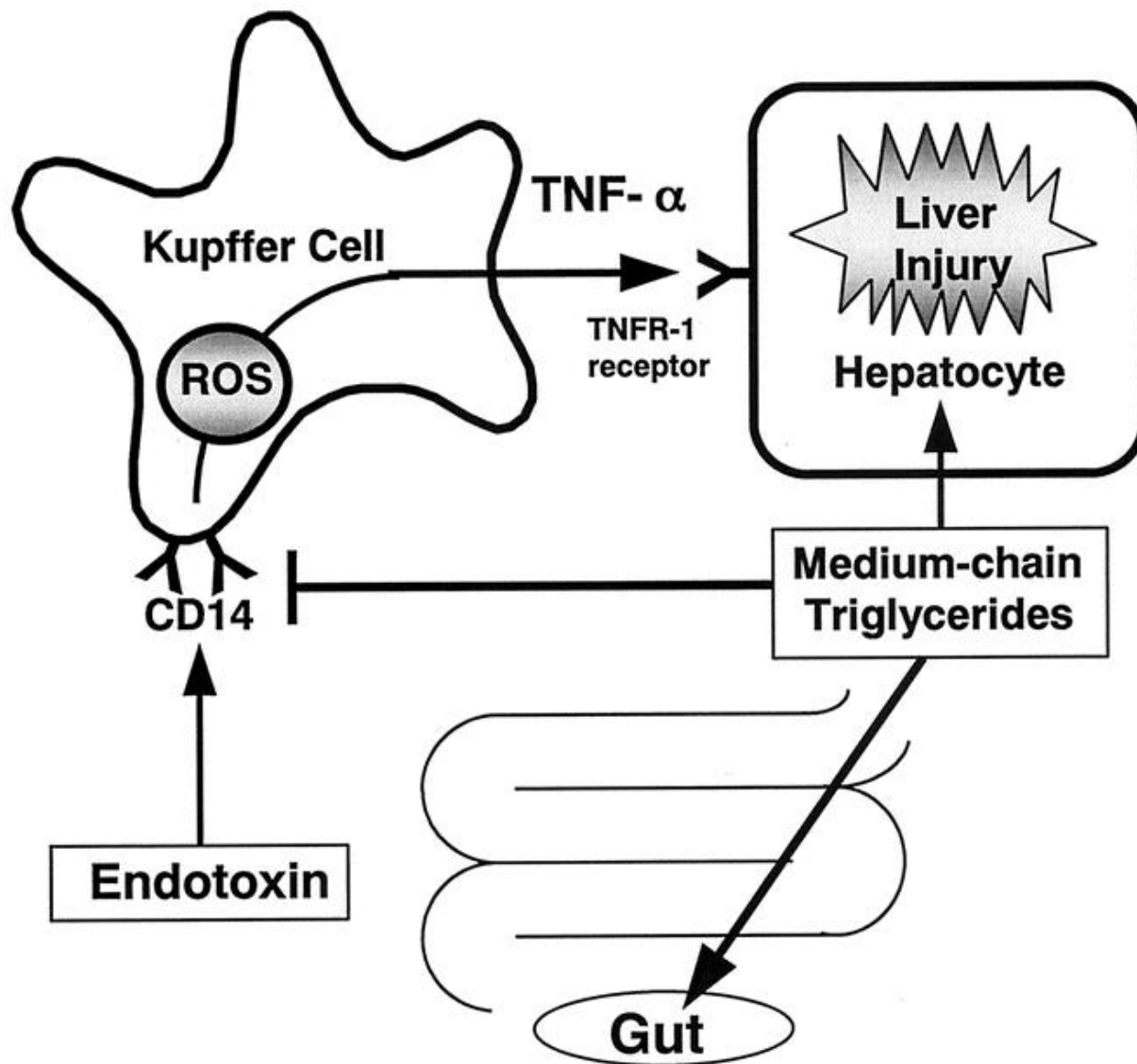


Vplyv MCT a CO na expresiu CD14 v Kupferových bunkách

Klinické štúdie potvrdzujúce benefit konzumácie saturovaných tukov s obsahom MCT (kokosový a palmový olej), v prevencii a liečbe pri MetS

- Mumme K, Stonehouse W. Effects of medium-chain triglycerides on weight loss and body composition: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Acad Nutr Diet.* 2015; 115: 249–263.
- Xue C, et al. Consumption of medium- and long-chain triacylglycerols decreases body fat and blood triglyceride in Chinese hypertriglyceridemic subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2009; 63: 879–886.
- Nagao K, Yanagita T. Medium-chain fatty acids: functional lipids for the prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Pharmacol Res.* 2010; 61: 208–212.

Protektívny účinok MCT pred účinkom endotoxínu



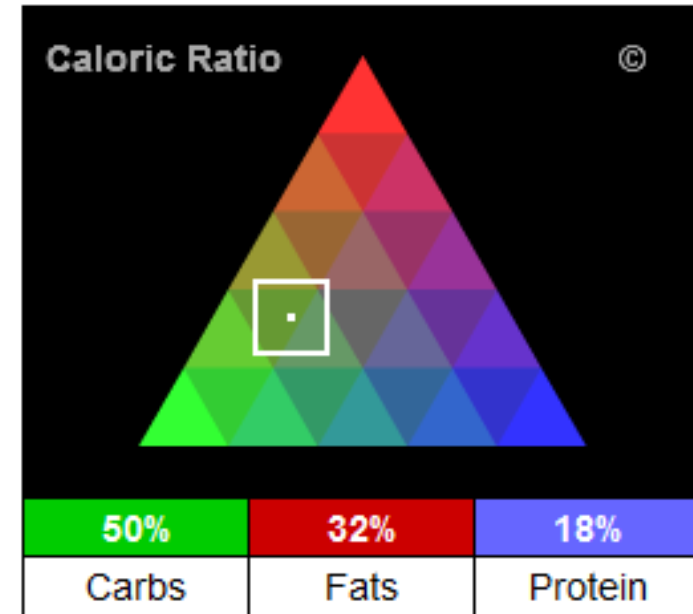
MCT zabraňujú poškodeniu pečene inhibíciou tvorby TNF- α v KC, blokádou CD14 aktivovaného endotoxínom. MCT tiež priaznivo ovplyvňujú črevnú sliznicu.

[Kono H et al. Ann Surg. 2003 Feb; 237\(2\): 246–255.](#)

RIZIKO KOMBINÁCIE SACHARIDOV S TUKMI: PIZZA EFEKT



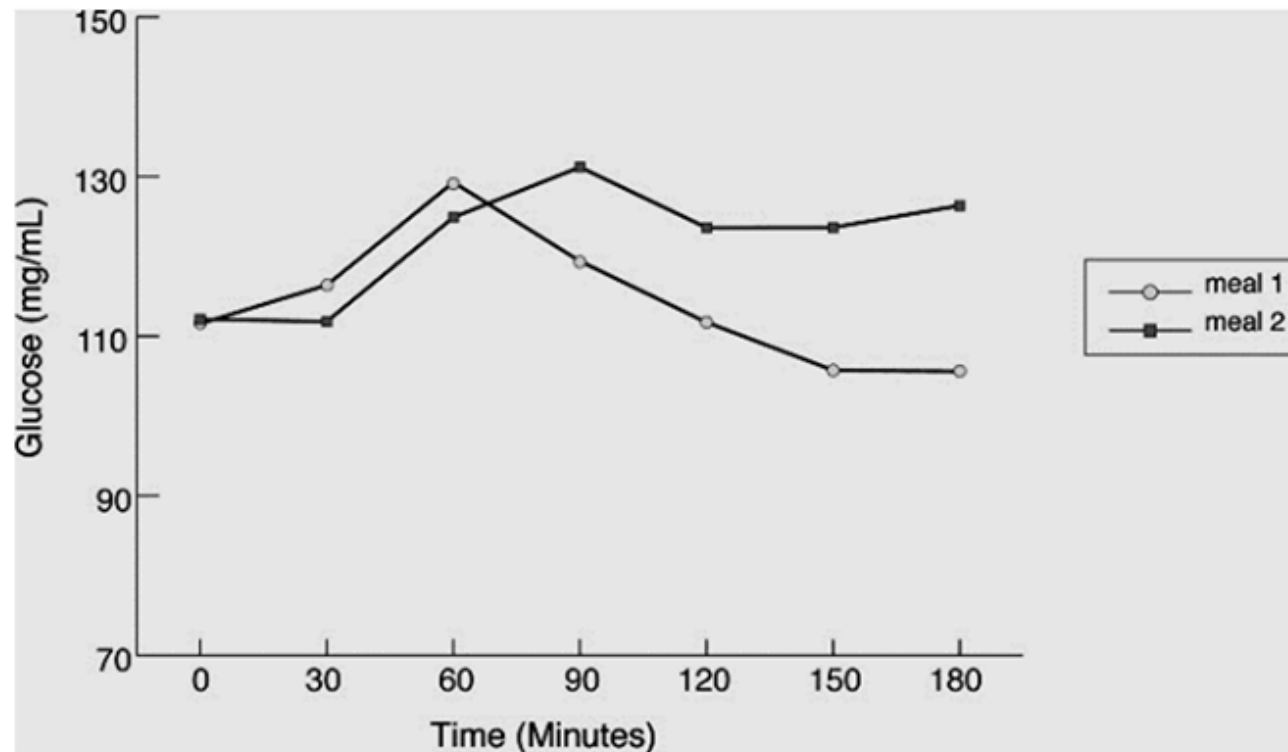
Caloric Ratio Pyramid [? What is this?](#)



- Je všeobecne známy fakt, že prítomnosť tuku v žalúdku spomaľuje vyprázdňovanie žalúdočného obsahu do tenkého čreva, čo má za následok spomalenie vstrebávania cukrov konzumovaných spoločne s tukmi. Tento účinok nemá z metabolického hľadiska žiadnu extra výhodu, skôr naopak.

“Pizza effect” in typ 1 diabetes patients

Similar, but less pronounced effect is seen in nondiabetic individuals

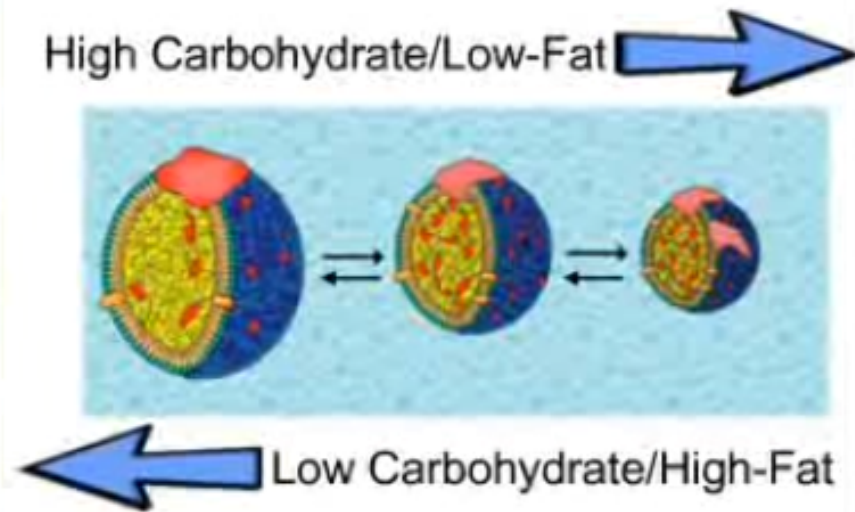
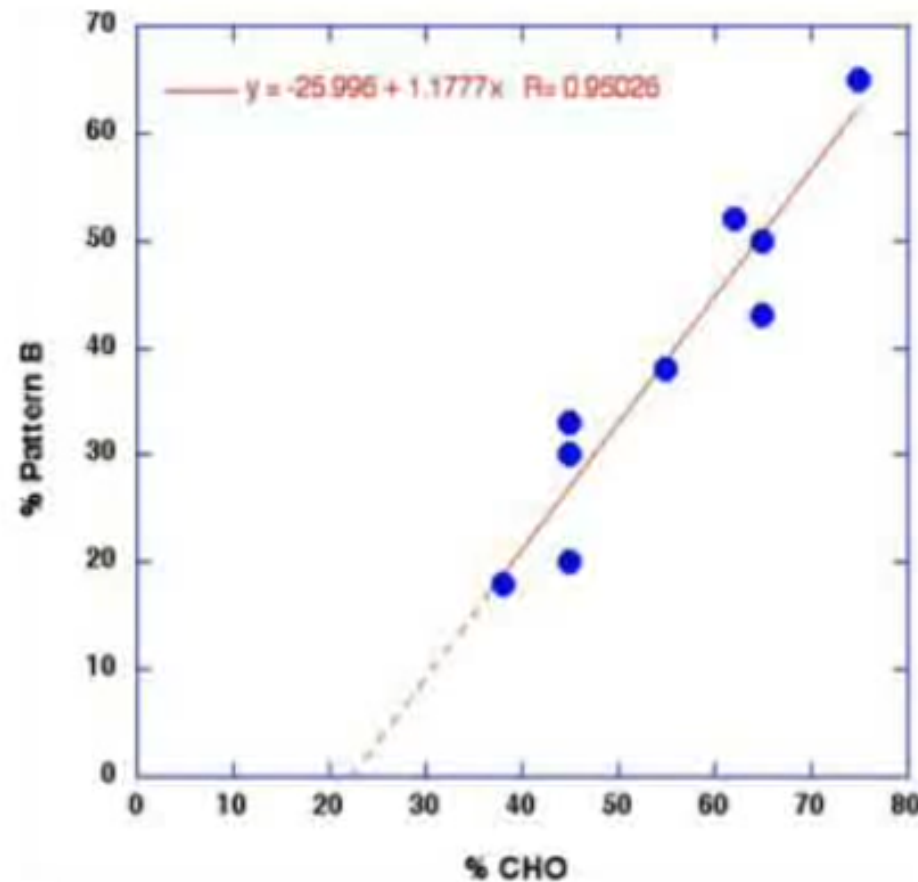


Mean glucose values at 30, 60, 90, 120, 150, and 180 min in type 1 diabetes patients after both meals. By mixed-model analysis, $P < 0.001$ for time, $P > 0.05$ for meal, and $P < 0.05$ for meal \times time interaction.

Test meal	Total carbs (g)	Total protein (g)	Total fat (g)
Test meal 1 (standard): pasta (60 g of pasta), tomato sauce (50 mL)	50	3.3	8.9
Test meal 2 (protein- and fat-added): pasta (60 g of pasta), tomato sauce (50 mL), veal chop (150 g), and olive oil (10 mL)	50	28.9	37.4

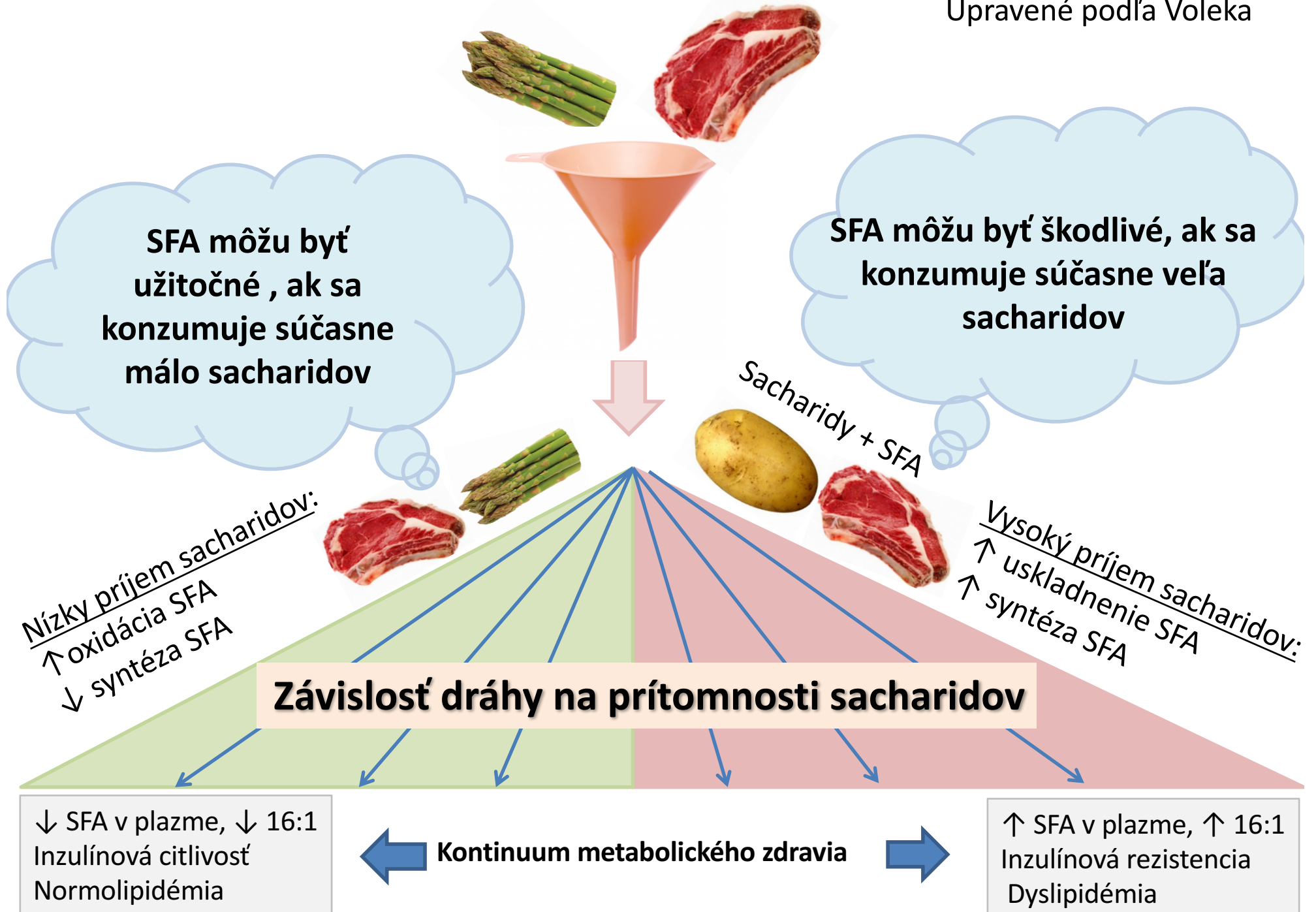
Michal Piják, MD - Personalized Paleo Nutrition

- Všetky tuky majú tendenciu zvyšovať HDL. Relatívna potencia tukov zvyšovať HDL je v tomto poradí: SFA > MUFA >> PUFA .
- Tuky a sacharidy v strave sú úzko spojené s veľkosťou LDL



Krauss RM. *Annu Rev Nutr.* 21:283-95, 2001

Volek et al. *Lipids.* 2009 Apr;44(4):297-309. Epub 2008 Dec 12



Nový „dobrý tuk“

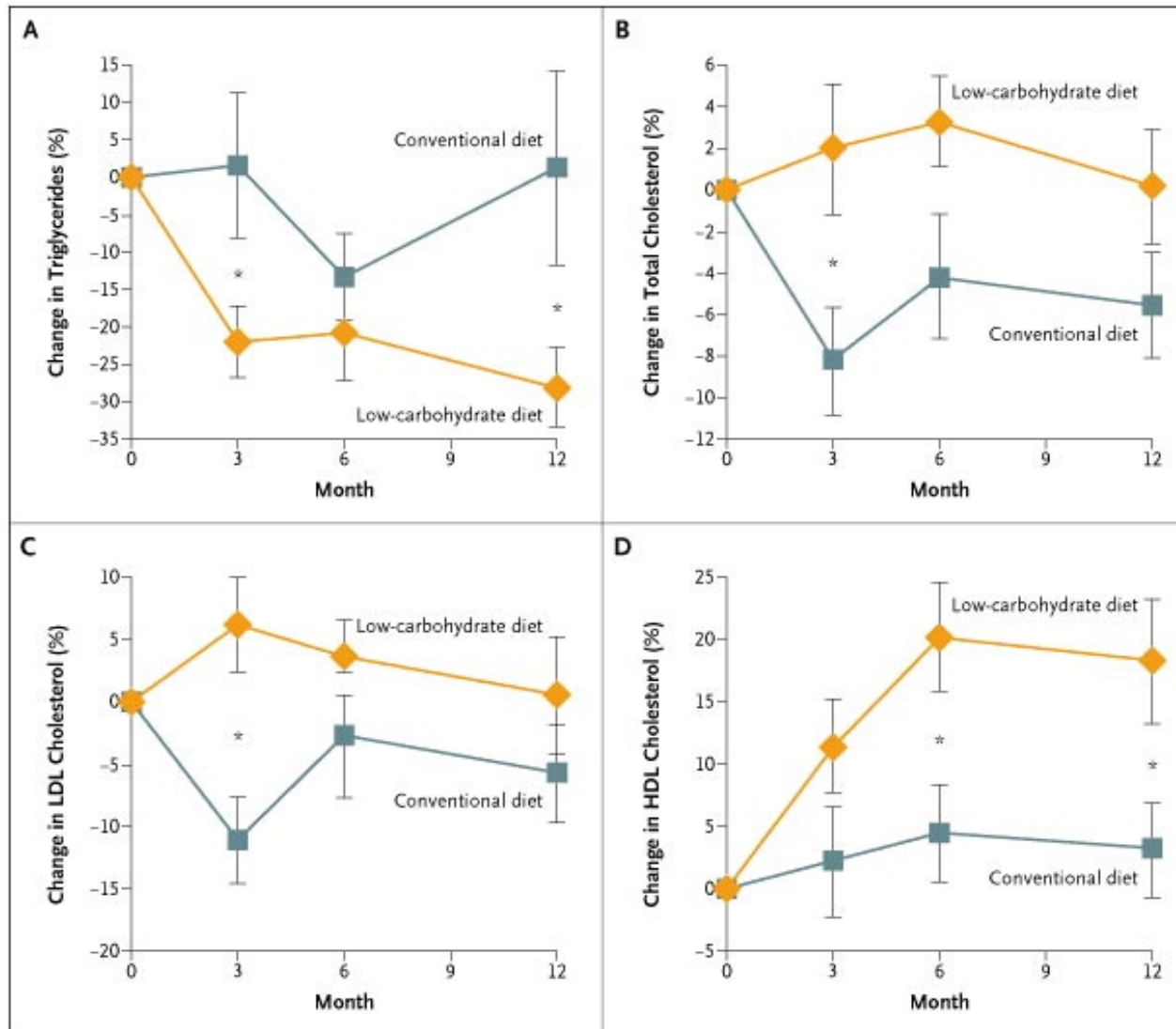


SYLLABUS

1. Indoktrinácia lipofóbie
2. Kľúčová úloha NAFLD v patogenéze MetS
3. Nutričná ketóza
4. Bezpečné a nebezpečné tuky
- 5. Klinické štúdie: obezita/kardimetabolické markery**
6. Špecifický význam KD pre DM
7. Záver

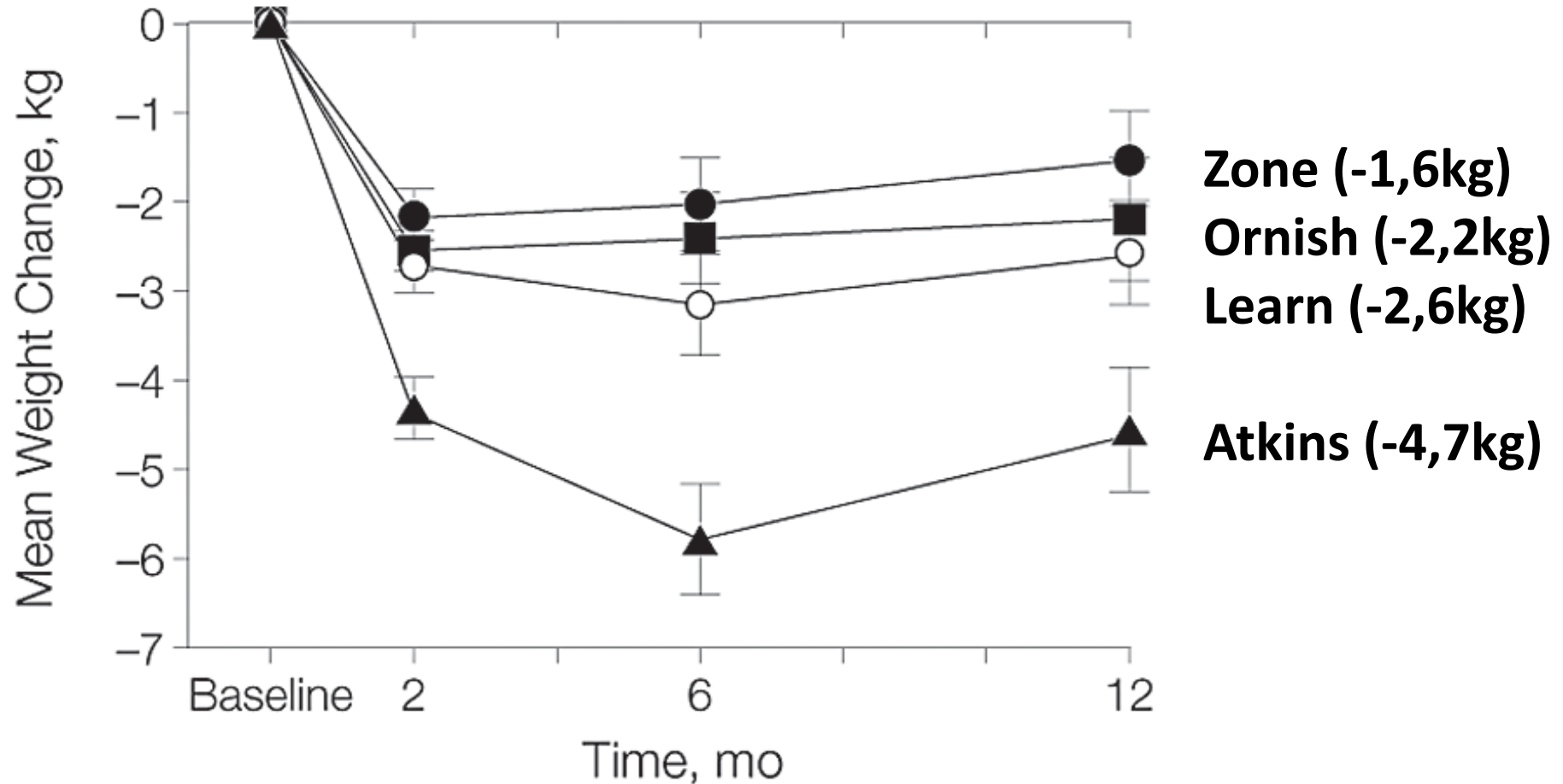
A Randomized Trial of a Low-Carbohydrate Diet for Obesity

Foster, GD et al. [N Engl J Med.](#) 2003 May 22;348(21):2082-90.



The low-carbohydrate diet produced a greater weight loss (absolute difference, approximately 4 percent) than did the conventional diet for the first six months, but the differences were not significant at one year. The low-carbohydrate diet was associated with a greater improvement in some risk factors for coronary heart disease. Adherence was poor and attrition was high in both groups. Longer and larger studies are required to determine the long-term safety and efficacy of low-carbohydrate, high-protein, high-fat diets.

Zmeny hmotnosti po 12 mes. oproti bazálnym hodnotám, pri populárnych redukčných diétach

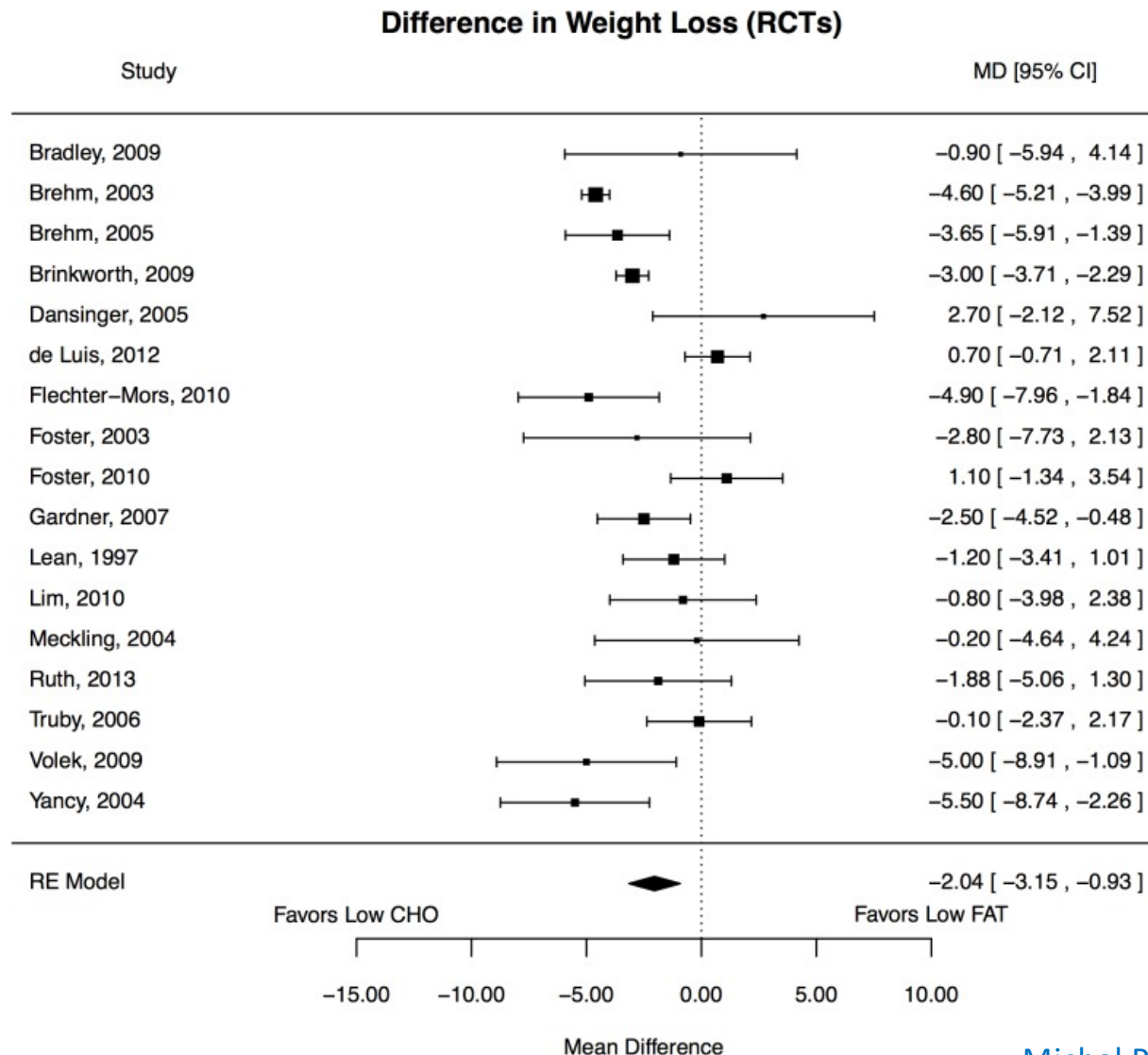


Gardner, C. D. et al. JAMA 2007;297:969-977

Michal Piják, MD - Personalised Evolutionary Nutrition

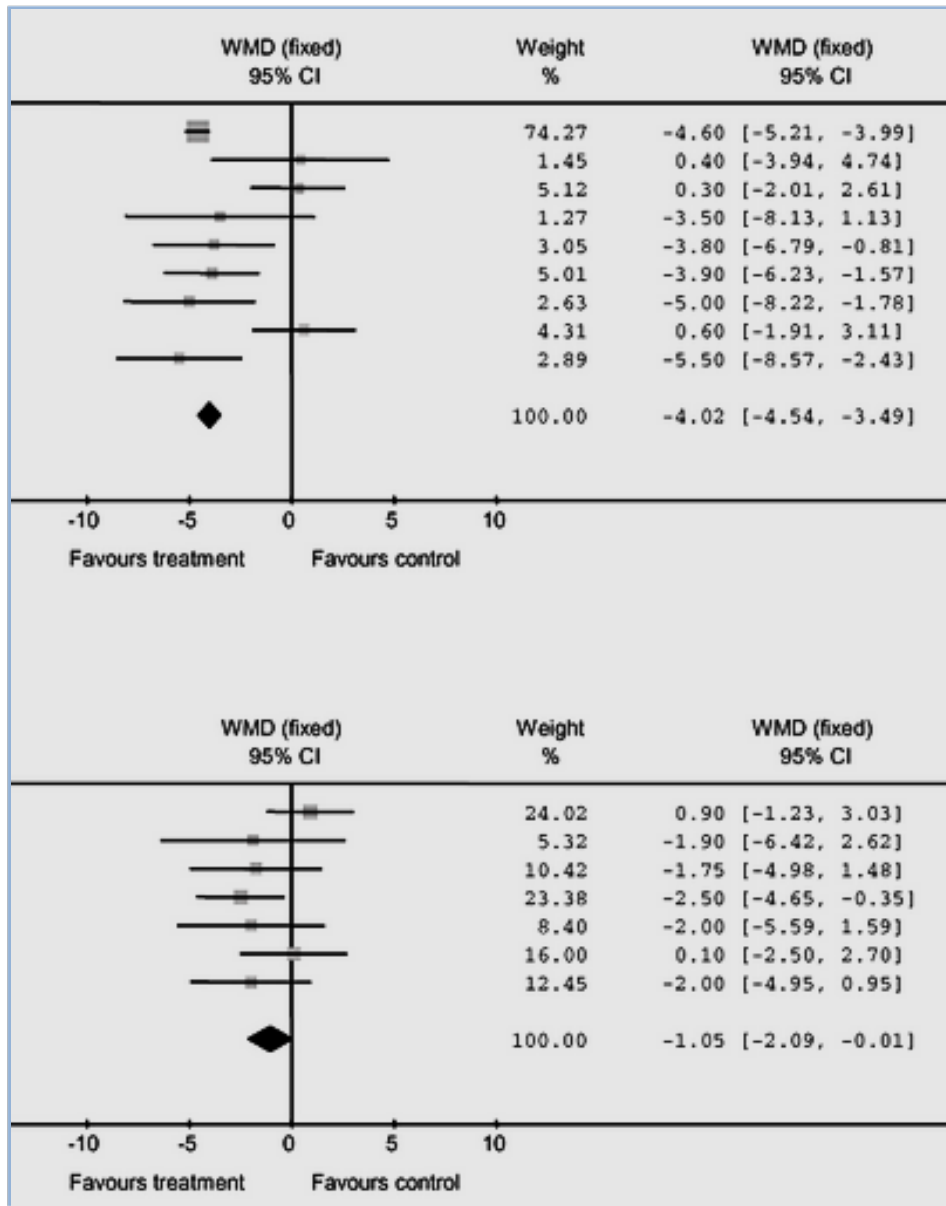
Dietary Intervention for Overweight and Obese Adults: Comparison of Low-Carbohydrate and Low-Fat Diets. A Meta-Analysis

Sackner-Bernstein J et al. [PLoS One. 2015; 10: e0139817.](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139817)



- 17 RCT (1797 pac) s ≥ 8 t. sledovaním (12/17 <1 rok)
Vplyv LCD (≤ 120 gm karb./d) vs. LFD (tuky $\leq 30\%$ E) na hmotnosť a KV riziko.
- LCD vs. LFT spojená s vyššou redukciou hmotnosti ($\Delta = -2.0$ kg, 95% CI: -3.1, -0.9) a signif. **nižším rizikom KV príhod** ($p < 0.03$) v štúdiách trvajúcich 2-24mes.
- LCD predstavujú efektívnu a bezpečnú intervenciu pri redukcii hmotnosti, ale dlhodobé účinky si vyžadujú ďalšie štúdie.

VÝHODY HP-LCD VS. HC-LFD: SYSTEMATICKÝ PREHĽAD V RCT



Vyšší pokles hmotnosti

Lepší lipidový profil

- Vzostup LDL a celk. chol.
- Vzostup HDL/LDL
- Vzostup HDL
- Pokles TG

Lepšia glykemická kontrola

- Pokles glykémie a inzulínémie

Zlepšenie krvného TK

- Pokles systol. i diastol. TK

[Hession M et al](#), Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. [Obes Rev.](#) 2009 ;10:36-50.

Effects of Low-Carbohydrate Diets Versus Low-Fat Diets on Metabolic Risk Factors: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials

Hu T et al. Am J Epidemiol. 2012; 176(Suppl 7): S44–S54.

- 23 RCT (2788 pac), účinok LCD (karb- $\leq 45\%$ E) vs. LFD (tuky $\leq 30\%$ E) na metabolické rizikové faktory.
- LCD v porovnaní LFD vykazovala mierne slabšiu redukciu TC (2.7 mg/dL; 95%, CI : 0.8, 4.6), a LDL chol. (3.7 mg/dL; 95%CI : 1.0, 6.4), avšak väčší vzostup HDL chol. (3.3 mg/dL; 95% CI: 1.9, 4.7) a väčší pokles TG (–14.0 mg/dL; 95% CI : –19.4, –8.7). Redukcia hmotnosti, obvodu pása a iné rizikové faktory sa nelíšili významne medzi oboma diétami.
- **Autori konštatovali, že LCD sú minimálne rovnako účinné, ako LFD v redukcii hmotnosti a zlepšení kardio-metabolických rizikových faktorov. Preto, LCD možno odporúčať u obéznych pacientov s abnormálnymi rizikovými faktormi za účelom redukcie hmotnosti. Opodstatnené sú ďalšie štúdie za účelom zistenia dlhodobých účinkov LCD na výskyt KV komplikácii.**

Benefit LCD v porovnaní s LFT potvrdený v RCT (najnovšie štúdie)

**A Very Low-Carbohydrate, Low–Saturated Fat Diet for Type 2
Diabetes Management: A Randomized Trial**

Tay J et al. *Diabetes Care* 2014 ; 37; 2909-2918

Effects of Low-Carbohydrate and Low-Fat Diets:A Randomized Trial

Bazzano LA et al. [Ann Intern Med. 2014; 161: 309–318.](#)

**Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes
management: a randomized trial**

Tay J et al. *Am J Clin Nutr* 2015;102 :780-790

**The Effects of a Low-Carbohydrate Diet vs. a Low-Fat Diet on Novel
Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Controlled Trial**

[Tian Hu](#), et al. *Nutrients*. 2015 Sep; 7(9): 7978–7994.

Klinické štúdie dokumentujúce benefit LCD pri NAFLD

Huang MA et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study.

Am J Gastroenterol. 2005 May;100(5):1072-81.

Pilotná štúdia s 23 pac. s NASH. 9/15 pac. ktorí dodržovali diétu malo po 12 mes histologické zlepšenie.

Tendler D et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci.* 2007 ;52:589-93.

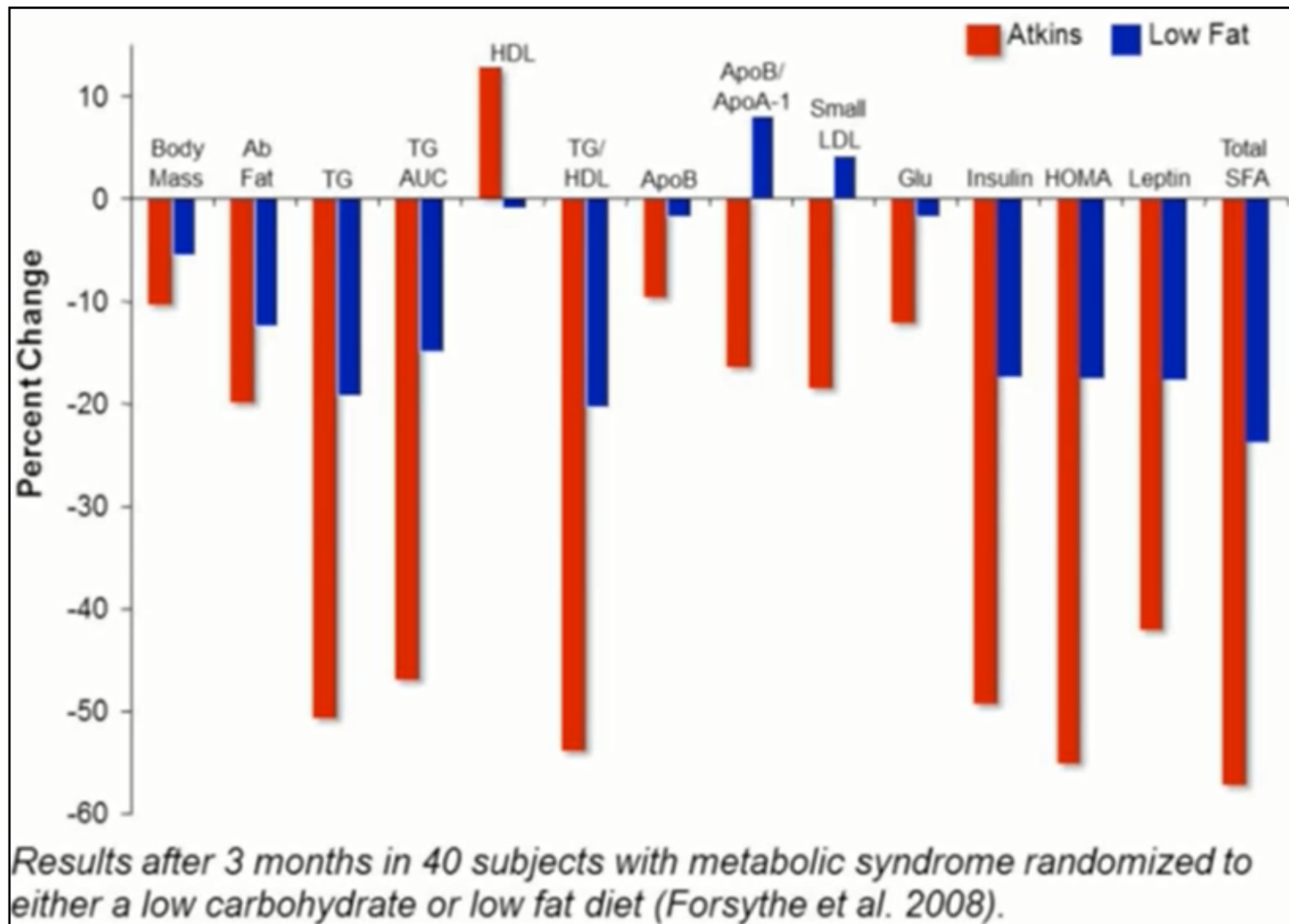
5 pac. S BMI 36.4 kg/m² a biopsiou potvrdenou NAFL užívalo LCKD (sacharidy <20 g/d počas 6 mes. Priemerný pokles hmotnosti bol -12.8 kg (range 0 to -25.9 kg) a 4/5 pac. vykazovalo zlepšenie steatózy a stupňa zápalu.

Browning JD, et al. Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:1048–1052.

18 pac. S NAFLD s BMI 35 ± 7 kg/m² konzumovalo LCKD (sacharidy <20 g/d) resp. hypokalorickú diétu (CRD) (1200–1500 kcal/d) počas 2t. Pokles hmotnosti bol v oboch skupinách rovnaký (-4.0 ± 1.5 kg pri CRD) a (-4.6 ± 1.5 kg pri LCKD).

Pokles TG v pečeni bol výraznejší v LCKD, ako v CRD skupine, ($P = 0.008$), (-55 ± 14% vs. -28 ± 23%).

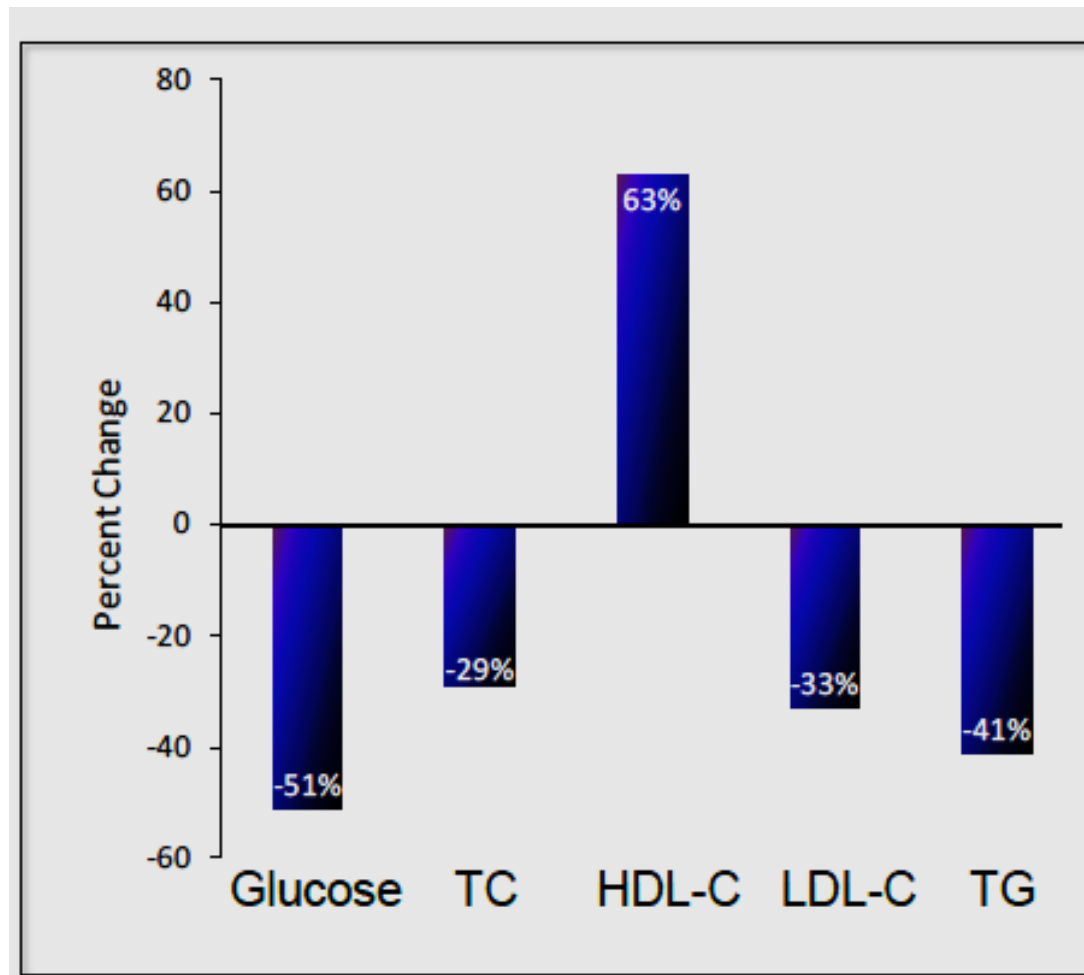
Lepší účinek nízko-sacharidových diét na kardiometabolické markery spojené s metabolickým syndrómom



Comparison of low fat and low carbohydrate diets on circulating fatty acid composition and markers of inflammation. [Forsythe CE et al Lipids. 2008;43:65-77.](#)

Priaznivý účinok ketogénnej stravy na metabolické parametre u obéznych pacientov s diabetom

- Obézni pacienti s diabetom typu 2 a dyslipidémiou
- Nízko-sacharidová diéta (20 a neskôr 40 g/deň) po dobe 56 týždňov
- Mäso, hydina, ryby, vajcia, syr, zelenina, + 5 PL olivového oleja (80-100 g/deň)
- Signifikantná strata hmotnosti a zlepšenie metabolických parametrov už 12. týždni.

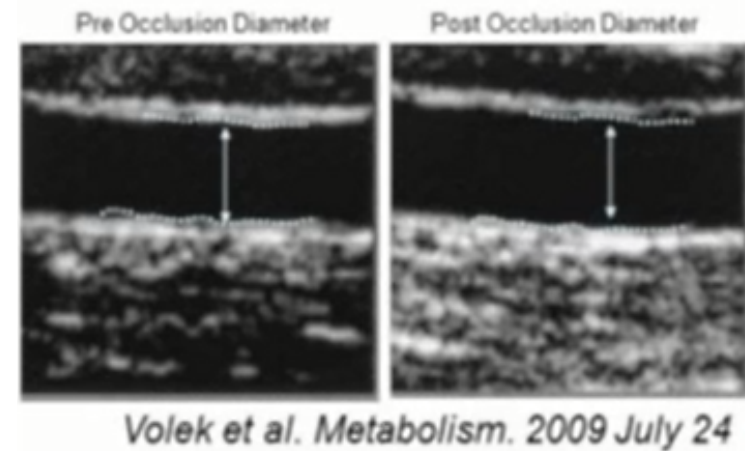
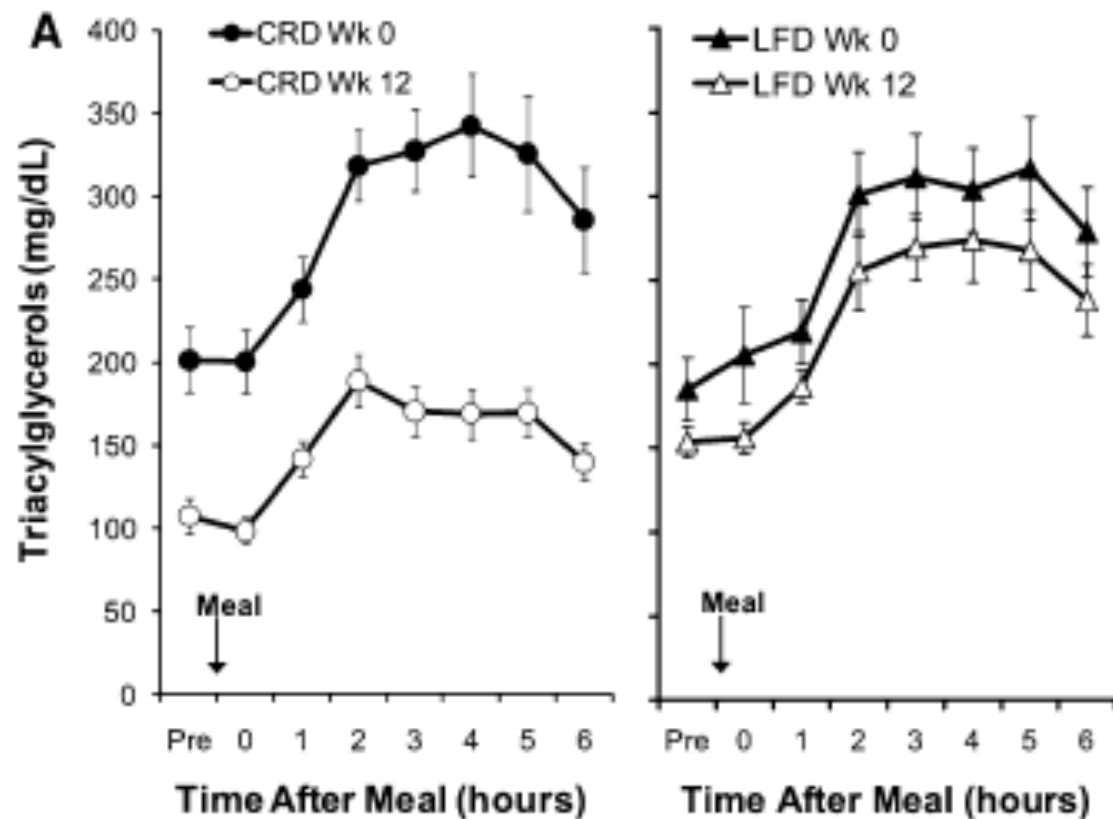


[Mol Cell Biochem.](#) 2007 Aug;302(1-2):249-56.

Beneficial effects of ketogenic diet in obese diabetic subjects.

[Dashti HM](#)¹, [Mathew TC](#), [Khadada M](#), [Al-Mousawi M](#), [Talib H](#), [Asfar SK](#), [Behbahani AI](#), [Al-Zaid NS](#).

Zlepšenie postpradniálnych lipemických a cievnych odpovedí po jedle s vysokým obsahom tukov pri KD

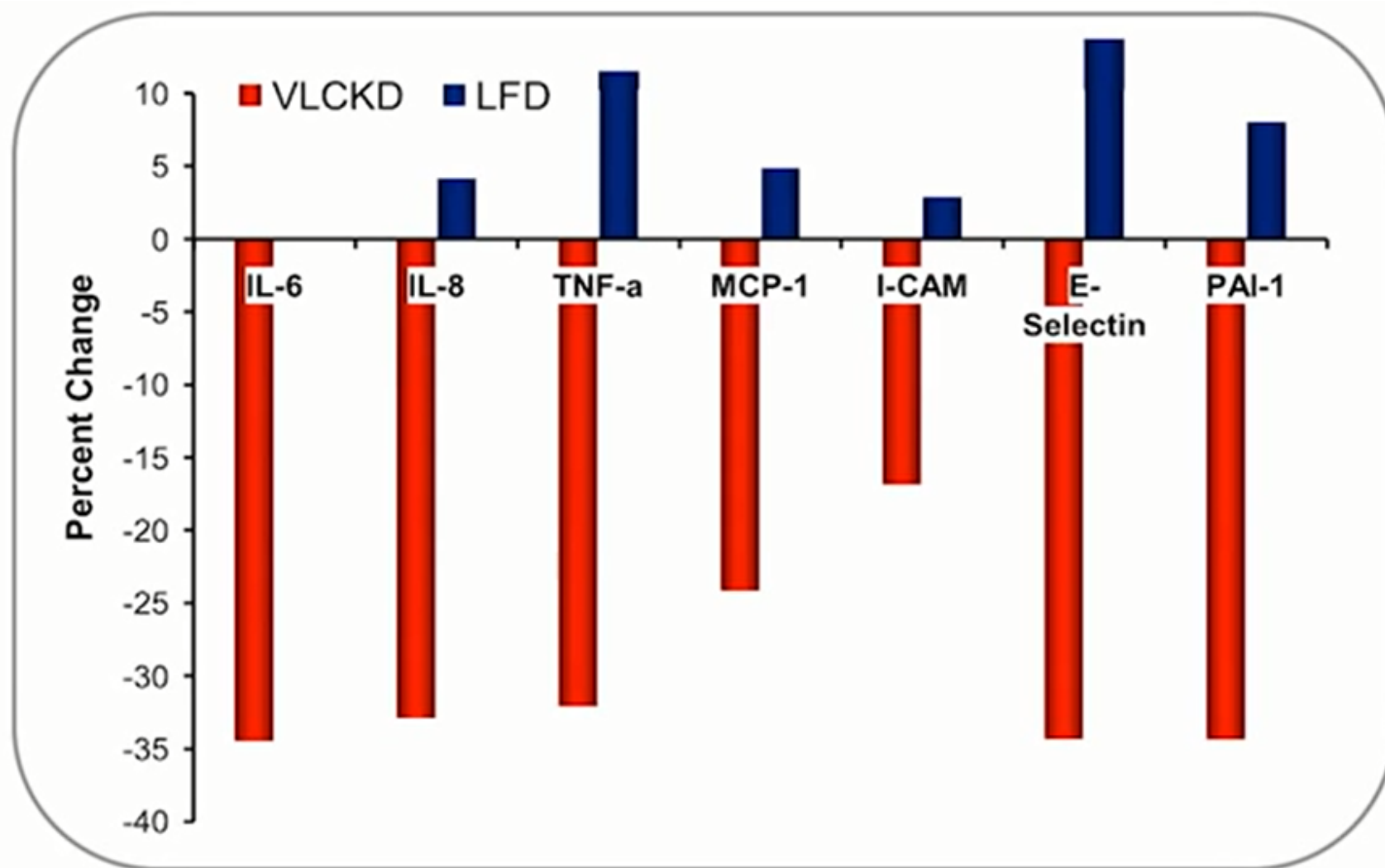


[Lipids](#). 2009 Apr;44(4):297-309.

Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet.

[Volek JS¹](#), [Phinney SD](#), [Forsythe CE](#), [Quann EE](#), [Wood RJ](#), [Puglisi MJ](#), [Kraemer WJ](#), [Bibus DM](#), [Fernandez ML](#), [Feinman RD](#).

Protizápalové účinky KD



[Lipids](#). 2008 Jan;43(1):65-77. Epub 2007 Nov 29.

Comparison of low fat and low carbohydrate diets on circulating fatty acid composition and markers of inflammation.

[Forsythe CE](#)¹, [Phinney SD](#), [Fernandez ML](#), [Quann EE](#), [Wood RJ](#), [Bibus DM](#), [Kraemer WJ](#), [Feinman RD](#), [Volek JS](#).

SYLLABUS

1. Indoktrinácia lipofóbie
2. Kľúčová úloha NAFLD v patogenéze MetS
3. Nutričná ketóza
4. Bezpečné a nebezpečné tuky
5. Klinické štúdie: obezita/kardimetabolické markery
- 6. Špecifický význam KD pre DM**
7. Záver

DIABETIC COOKERY

RECIPES AND MENUS

BY

REBECCA W. OPPENHEIMER



NEW YORK

E. P. DUTTON & COMPANY

681 FIFTH AVENUE

CHEESES

- | | |
|------------|--------------|
| 1. Chester | 3. Roquefort |
| 2. Edam | 4. Swiss |

TABLE III

The following foods, owing to their great nutritive qualities, are especially valuable.

- | | |
|--------------|---------------------|
| 1. Butter | 3. Cream |
| 2. Olive Oil | 4. Devonshire Cream |

CREAM CHEESES

- | | |
|---------------|------------------------------|
| 1. Gervais | 5. Brie |
| 2. Neufchâtel | 6. Camembert |
| 3. Stilton | 7. Pot-cheese |
| 4. Cheddar | 8. Philadelphia Cream Cheese |

MEAT AND POULTRY

- | | |
|-----------|-----------|
| 1. Bacon | 5. Beef |
| 2. Ham | 6. Mutton |
| 3. Pork | 7. Goose |
| 4. Tongue | 8. Duck |

FISH AND EGGS

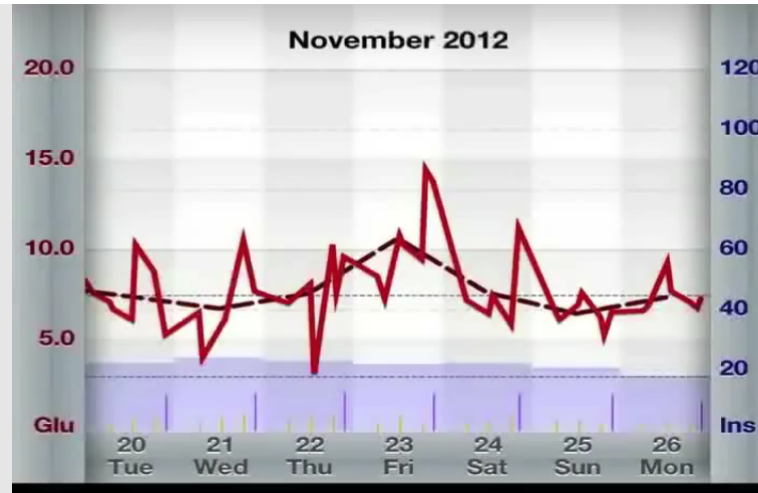
- | | |
|-------------|-----------|
| 1. Mackerel | 3. Caviar |
| 2. Salmon | 4. Eggs |



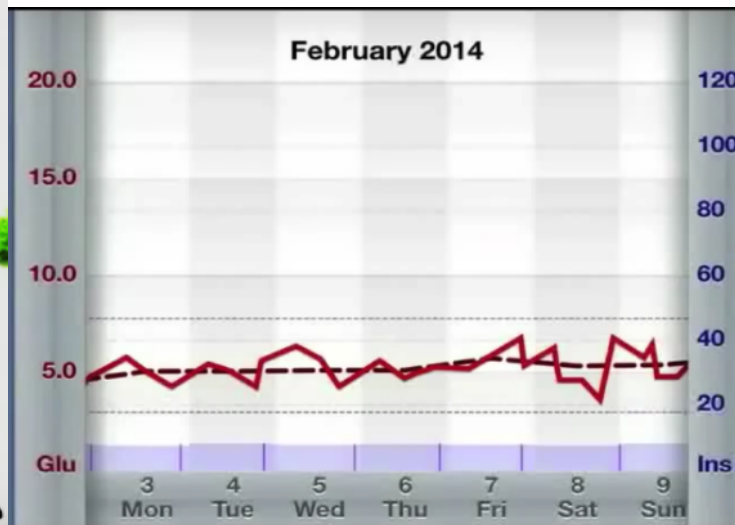
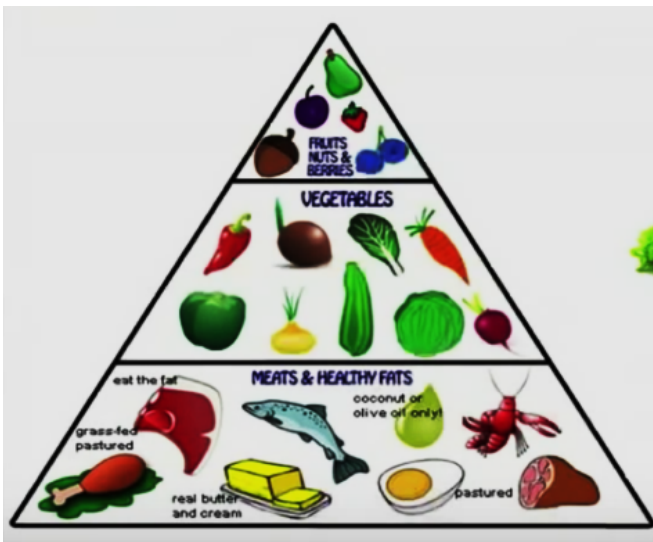
Richard Bernstein, MD (17.6.1934) zakladateľ self-monitorovania.

- 1946 vo veku 12 rokov DM I. typu s vývojom DM komplik. vrátane nefropatie .
- 1969, po 20r. zmena štandard. diéty na LCD. Následne úprava glykémie, lipidového spektra, zníženie dávky inzulínu, a postupná regresia chron. komplikácii a výrazné zlepšenie kvality života.
- 1975 vo veku 45 zahájenie štúdia medicíny, z dôvodu aby získal kredibilitu.
- 1983 zahájenie lekárskej praxe.

Zlepšenie metabolických parametrov u 42 roč. pacienta s DM 1. typu po 16. mes. KD

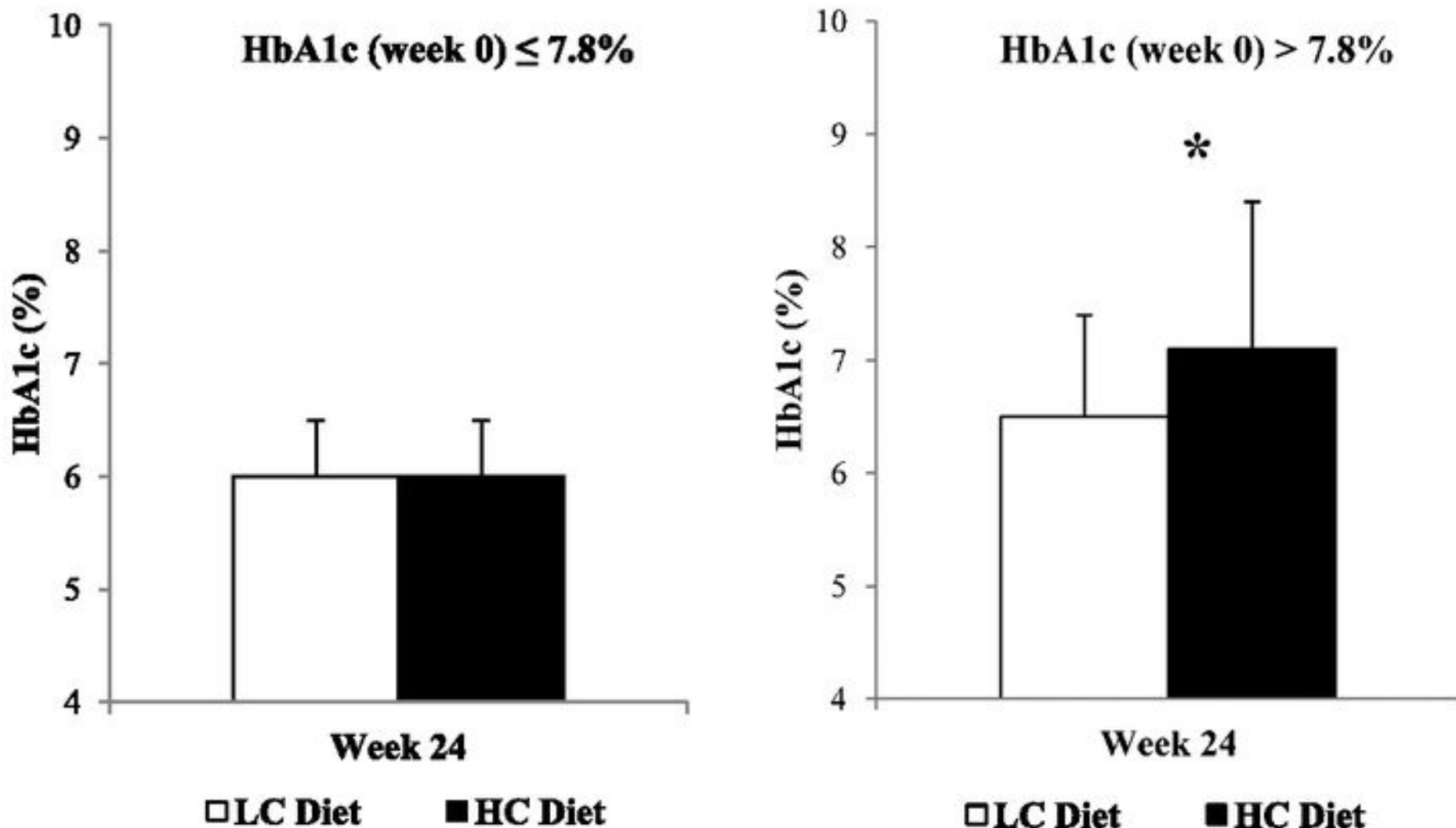


Insulin dose 24 units
Daily spikes over 7.5
Average BSL 7.8
Est. HbA_{1c} <7



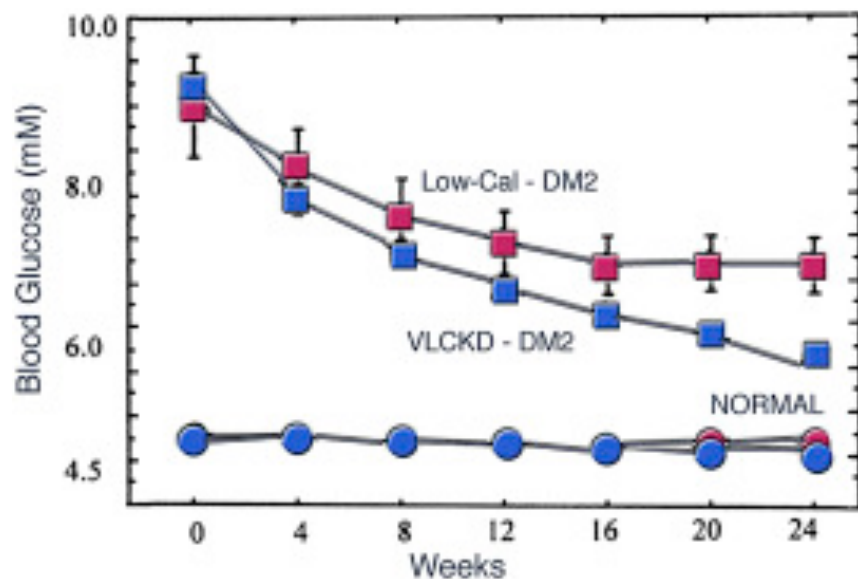
Insulin Dose 8 u/s
Mean glucose 5.4
No spikes above 7.5
HbA_{1c} 5.2

LCD v porovnaní s HCD účinněji snižují konc. HbA1c.

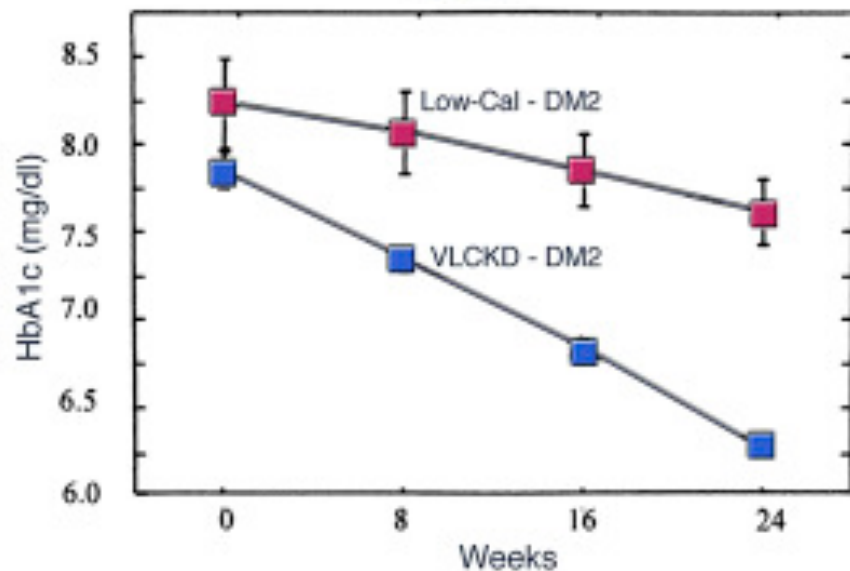


Jeannie Tay et al. A Very Low-Carbohydrate, Low-Saturated Fat Diet for Type 2 Diabetes Management: A Randomized Trial. *Dia Care* 2014;37:2909-2918

Porovnanie účinku veľmi nízko sacharidovej ketogénnej diéty (VLCKD) a nízkokalorickej diéty u pacientov s DM2.



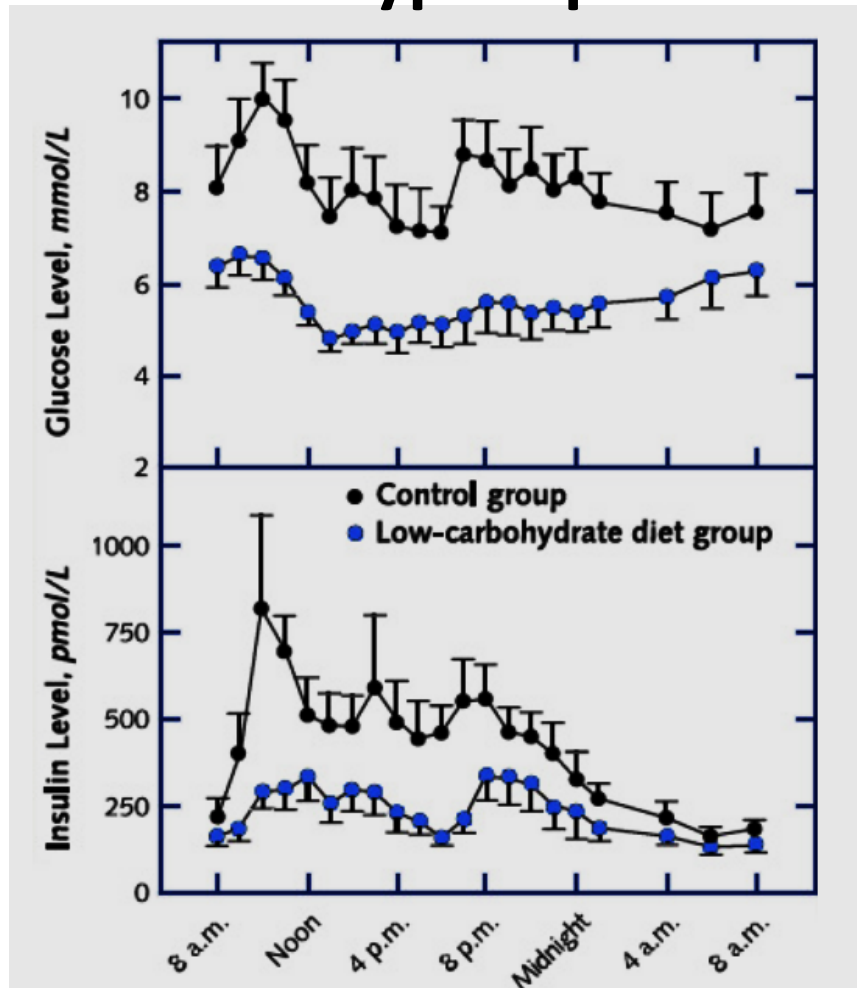
U pacientov na VLCKD došlo po 24 t. k dramatickému poklesu glykémie takmer na normálne hodnoty, v porovnaní s pacientmi, ktorí boli na nízko-kalorickej diéte.



Pacienti, ktorí boli na VLCKD mali po 24 t. hodnoty HbA_{1c} 6.2%, kým u pacientov na nízkokalorickej diéte zostali hodnoty HbA_{1c} >7.5%.

Feinman, RD, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base Nutrition, 2015;31: 1–13, Redrawn from [14]. DM2,

Vplyv LCD na glykémiu a inzulínémiu u pacientov s DM 2. typu v porovnaní so štandardnou HCD



Údaje od 9 pac. S DM-1 po 7 dňoch štandard. HCD (kontrola) a následne po 2t. LCD.

Po LCD bolo možné u 4 pac. redukovať liečbu a u 1 pac. jej kompletné vysadenie. Figure redrawn from Boden, *et al.*

[Accurso A. et al.](#) Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal *Nutr Metab (Lond)*. 2008; 5: 9.

Boden G, et al. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2005;142:403–411.

Záver

- MetS a jeho hlavný klinický prejav viscerálna obezita sú významným problémom verejného zdravia vzhľadom na ich vysoký výskyt a riziko kardiometabolických chorôb, rakoviny a NFLD so všetkými je dôsledkami
- LCD sú populárne pri redukcii hmotnosti, avšak zatiaľ sa neodporúčajú sa v oficiálnych smerniciach z obavy, že zvýšený príjem tuku môže mať nepriaznivé účinky na KV profil.
- Nedávne RCT dokumentovali, že LCD nielenže znižujú hmotnosť, ale aj zlepšujú kardiometabolické rizikové a prejavy NAFLD
- Vzhľadom na tieto nové poznatky by sa žiadalo prehodnotiť súčasné dietetické odporúčania zaradiť LCD diéty, ako alternatívu dietetickej stratégie v prevencii obezity, metabolického sy. a chorobami s nimi spojenými

Ďakujem za pozornosť



Piják, ty si ako
buldog

III. Interná klinika