

# Utjecaj različitih prehrambenih obrazaca na nealkoholnu bolest masne jetre

---

**Vukadin, Ružica**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:660455>

*Rights / Prava:* [Attribution-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-03**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
PREHRAMBENO-BIOTEHNOLOŠKI FAKULTET

# DIPLOMSKI RAD

Zagreb, svibanj 2022.

Ružica Vukadin

UTJECAJ RAZLIČITIH  
PREHRAMBENIH OBRAZACA NA  
NEALKOHOLNU BOLEST MASNE  
JETRE

Rad je izrađen u Laboratoriju za kemiju i biokemiju hrane na Zavodu za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Martine Bituh.

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Diplomski rad

Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda  
Laboratorij za kemiju i biokemiju hrane

**Znanstveno područje:** Biotehničke znanosti  
**Znanstveno polje:** Nutricionizam

**Diplomski sveučilišni studij:** Nutricionizam

UTJECAJ RAZLIČITIH PREHRAMBENIH OBRAZACA NA NEALKOHOLNU BOLEST MASNE  
JETRE

*Ružica Vukadin, univ. bacc. nutr. 0177049995*

### Sažetak:

Nealkoholna bolest masne jetre (NAFLD) vodeća je kronična bolest jetre u svijetu, a najčešće je uzrokuje sjedilački način života. S obzirom da prehrana zauzima važnu ulogu u liječenju NAFLD-a, cilj ovog diplomskog rada bio je istražiti koji su se to prehrambeni obrasci primijenili kod osoba s NAFLD-om i kakav je njihov utjecaj na parametre masnoće jetre, jetrenih enzima, glikemijskog, lipidnog profila i antropometrijskih parametara. Pregledom znanstvene literature, odnosno randomiziranih kontroliranih studija u posljednjih 10 godina pronađeno je 560 radova od kojih je 14 zadovoljilo kriterije pretraživanja. Riječ je o mediteranskoj, DASH prehrani, prehrani s modificiranim unosom makronutrijenata, prehrani sa smanjenim sadržajem energije, prehrani obogaćenoj cjelovitim žitaricama i prehrani s ograničenim unosom fruktoze. Prema rezultatima pronađenih radova, mediteranska prehrana, DASH prehrana, prehrana sa smanjenim udjelom ugljikohidrata i prehrana sa smanjenim udjelom masti su utjecale na sve promatrane parametre, dok su ostali prehrambeni obrasci samo djelomično utjecali.

**Ključne riječi:** *NAFLD, nealkoholna bolest masne jetre, prehrana*

**Rad sadrži:** 45 stranica, 0 slika, 7 tablica, 79 literaturnih navoda, 0 priloga

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u:** Knjižnica Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta, Kačićeva 23, Zagreb

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Martina Bituh

**Komentor:** /

**Pomoć pri izradi:** /

**Stručno povjerenstvo za ocjenu i obranu:**

1. prof. dr. sc. Ines Panjkota Krbavčić (predsjednik)
2. izv. prof. dr. sc. Martina Bituh (mentor)
3. dr. sc. Irena Martinis, znan. sur., KB Dubrava (član)\*
4. izv. prof. dr. sc. Irena Keser (zamjenski član)

**Datum obrane:** 13. svibnja 2022.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Graduate Thesis

**University of Zagreb**

**Faculty of Food Technology and Biotechnology**

**Department of Food Quality Control**

**Laboratory for Food Chemistry and Biochemistry**

**Scientific area:** Biotechnical Sciences

**Scientific field:** Nutrition

**Graduate university study programme:** Nutrition

IMPACT OF DIFFERENT DIETARY PATTERNS ON NONALCOHOLIC FATTY LIVER  
DISEASE

*Ružica Vukadin, univ. bacc. nutr. 0177049995*

### **Abstract:**

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is leading chronic liver disease in the world and is frequently caused by sedentary lifestyle. Given that the diet plays an important role in the treatment of NAFLD, the aim of this thesis was to investigate which dietary patterns are used to treat people with NAFLD and their impact on parameters like liver fat, liver enzymes, glycemic, lipid profile and anthropometric parameters. By literature search, during the last 10 years, 560 randomized controlled trials were found of which 14 met the search criteria. Mediterranean diet, DASH diet, macronutrient-modified diets, low-energy diets, whole grain-rich diets, and fructose-restricted diet were found. According to the results of the found studies, the Mediterranean diet, DASH diet, low-carbohydrate diet and low-fat diet affected all observed parameters, while other dietary patterns affected only some parameters..

**Keywords:** *NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease, diet therapy*

**Thesis contains:** 45 pages, 0 figures, 7 tables, 79 references, 0 supplements

**Original in:** Croatian

**Graduate Thesis in printed and electronic (pdf format) form is deposited in:** The Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, Kačićeva 23, Zagreb.

**Mentor:** Martina Bituh, PhD, Associate professor

**Co-mentor:** /

**Technical support and assistance:** /

### **Reviewers:**

1. Ines Panjkota Krbavčić, PhD, Full professor (president)
2. Martina Bituh, PhD, Associate professor (mentor)
3. Irena Martinis, PhD, Research Associate, University Hospital Dubrava (member)
4. Irena Keser, PhD, Associate professor (substitute)

**Thesis defended:** May 13<sup>th</sup>, 2022

## Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2. TEORIJSKI DIO</b> .....	<b>2</b>
2.1. NEALKOHOLNA BOLEST MASNE JETRE .....	2
2.1.1. <i>Prevalencija nealkoholne bolesti masne jetre</i> .....	2
2.1.2. <i>Uzroci i patofiziologija nealkoholne bolesti masne jetre</i> .....	2
2.1.2.1. <i>Utjecaj prehrane na razvoj nealkoholne bolesti masne jetre</i> .....	3
2.1.2.2. <i>Daljnji tijek razvoja nealkoholne bolesti masne jetre</i> .....	5
2.1.2.3. <i>Nealkoholna bolest masne jetre kao dio metaboličkog sindroma</i> .....	6
2.1.3. <i>Dijagnoza nealkoholne bolesti masne jetre</i> .....	6
2.1.4. <i>Liječenje nealkoholne bolesti masne jetre</i> .....	8
2.1.4.1. <i>Prehrana kao dio liječenja nealkoholne bolesti masne jetre</i> .....	8
2.1.4.2. <i>Tjelesna aktivnost kao dio liječenja nealkoholne bolesti masne jetre</i> .....	11
2.1.5. <i>Prevenција nealkoholne bolesti masne jetre</i> .....	11
<b>3. PRETRAŽIVANJE LITERATURE</b> .....	<b>12</b>
<b>4. UTJECAJ RAZLIČITIH PREHRAMBENIH OBRAZACA NA NEALKOHOLNU BOLEST MASNE JETRE</b> .....	<b>13</b>
4.1. <b>MEDITERANSKA PREHRANA</b> .....	13
4.1.1. <i>Utjecaj mediteranske prehrane na masnoću jetre</i> .....	17
4.1.2. <i>Utjecaj mediteranske prehrane na jetrene enzime</i> .....	17
4.1.3. <i>Utjecaj mediteranske prehrane na lipidni profil</i> .....	18
4.1.4. <i>Utjecaj mediteranske prehrane na glikemiju</i> .....	18
4.1.5. <i>Utjecaj na antropometrijske parametre</i> .....	19
4.2. <b>PREHRANA S PROMIJENJENIM UDJELOM MAKRONUTRIJENATA</b> .....	20
4.2.1. <i>Osnovne karakteristike prehrane s promijenjenim udjelom makronutrijenata</i> .....	20
4.2.2. <i>Utjecaj prehrane s modificiranim unosom makronutrijenata na masnoću jetre</i> ....	23
4.2.3. <i>Utjecaj prehrane s modificiranim unosom makronutrijenata na jetrene enzime</i> ...	23
4.2.4. <i>Utjecaj prehrane s modificiranim unosom makronutrijenata na lipidni profil</i> .....	23
4.2.5. <i>Utjecaj prehrane s modificiranim unosom makronutrijenata na glikemiju</i> .....	23
4.2.6. <i>Utjecaj prehrane s modificiranim unosom makronutrijenata na antropometrijske parametre</i> .....	24
4.3. <b>PREHRANA SA SMANJENIM SADRŽAJEM ENERGIJE</b> .....	25

4.3.1. Osnovne karakteristike posta i prehrane sa smanjenim sadržajem energije.....	25
4.3.2. Utjecaj prehrane sa smanjenim sadržajem energije na masnoću jetre .....	29
4.3.3. Utjecaj prehrane sa smanjenim sadržajem energije na jetrene enzime.....	29
4.3.4. Utjecaj prehrane sa smanjenim sadržajem energije na lipidni profil .....	29
4.3.5. Utjecaj prehrane sa smanjenim sadržajem energije na glikemiju.....	30
4.3.6. Utjecaj prehrane sa smanjenim sadržajem energije na antropometrijske parametre .....	30
4.4. OSTALI PREHRAMBENI OBRASCI.....	31
4.4.1.1. Utjecaj ostalih prehrambenih obrazaca na masnoću jetre .....	35
4.4.1.2. Utjecaj ostalih prehrambenih obrazaca na jetrene enzime .....	35
4.4.1.3. Utjecaj ostalih prehrambenih obrazaca na lipidni profil .....	35
4.4.1.4. Utjecaj ostalih prehrambenih obrazaca na glikemiju .....	36
4.4.1.5. Utjecaj ostalih prehrambenih obrazaca na antropometrijske parametre .....	36
<b>5. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>37</b>
<b>6. LITERATURA .....</b>	<b>38</b>



# 1. UVOD

Nealkoholna bolest masne jetre (engl. *Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD*) jedna je od vodećih kroničnih bolesti jetre u svijetu. Najčešće nastaje kao posljedica sjedilačkog načina života, koji se odnosi na tjelesnu neaktivnost i loše prehrambene navike poput povećanog unosa energije te povećanog unosa jednostavnih ugljikohidrata i zasićenih masnih kiselina.

NAFLD se uglavnom slučajno otkrije jer nema vidljivih simptoma, osim osjećaja umora i nelagode u gornjem dijelu abdomena. Odnosno, najčešće su prvi znak za potrebu postavljanja dijagnoze povišeni jetreni enzimi. Dijagnoza se postavlja nekom od radioloških tehnika, među kojima je, zasad, biopsija jetre zlatni standard.

Ukoliko se ne liječi, utoliko NAFLD može dalje napredovati u teže stadije poput hepatocelularnog karcinoma (HCC). Stoga je liječenje NAFLD-a usmjereno prema sprječavanju daljnjeg napredovanja NAFLD-a, ali i poboljšanju kliničkih i metaboličkih parametara poput jetrenih enzima, glikemijskog i lipidnog profila te antropometrijskih parametara. Naime, NAFLD se nerijetko povezuje s pretilosti i metaboličkim sindromom. Zasada nema određenog farmakološkog pristupa u liječenju NAFLD-a pa se koristi nefarmakološki pristup. Odnosno, prva linija za liječenje NAFLD-a je promjena životnih navika, koja podrazumijeva promjenu prehrambenih navika i uključivanje tjelesne aktivnosti. Prehrambene smjernice preporučuju pridržavanje principa mediteranske prehrane kod NAFLD-a (Bischoff i sur., 2020).

S obzirom na ulogu koju prehrana zauzima u liječenju NAFLD-a, u posljednjih nekoliko godina razni prehrambeni obrasci postali su tema istraživanja. Odnosno, ispituje se njihov utjecaj na NAFLD. Stoga je cilj ovog teorijskog rada bio pronaći o kojim je to prehrambenim obrascima riječ, odnosno njihov utjecaj na parametre poput masnoće jetre, jetrenih enzima, glikemijskog i lipidnog profila te antropometrijskih parametara u odrasloj populaciji.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. NEALKOHOLNA BOLEST MASNE JETRE

NAFLD je kronična bolest jetre u kojoj dolazi do nakupljanja masti u jetri u količini većoj od 5 % ukupne mase jetre, prilikom čega su alkohol i lijekovi isključeni kao sekundarni uzroci bolesti (Miller i sur., 2020; Maurice i Manousou, 2018).

#### 2.1.1. Prevalencija nealkoholne bolesti masne jetre

NAFLD je učestala bolest jetre u svijetu te zahvaća 25 % svjetske odrasle populacije. Iako je NAFLD vrlo rasprostranjen na svim kontinentima, najveće stope prevalencije zabilježene su u Južnoj Americi (31 %) i Bliskom istoku (32 %), dok je najniža prevalencija zabilježena u Africi (14 %) (Younossi i sur., 2016). S obzirom da je NAFLD povezan s metaboličkim čimbenicima rizika kao što su pretilost, šećerna bolest i dislipidemija (Chalasani i sur., 2012), njegova prevalencija raste diljem svijeta s porastom epidemija pretilosti i šećerne bolesti, kako kod odraslih tako i kod djece (Younossi, 2019).

#### 2.1.2. Uzroci i patofiziologija nealkoholne bolesti masne jetre

NAFLD nastaje kao posljedica sjedilačkog načina života, koji uključuje tjelesnu neaktivnost i „zapadnjački način prehrane“. Odnosno, povećan energijski unos, a smanjena potrošnja istog te prehrana bogata jednostavnim ugljikohidratima, visokofruktoznim napitcima i zasićenim masnim kiselinama dovode do razvoja NAFLD-a (Berná i Romero-Gomez, 2020; Miller i sur., 2020).

Temeljni mehanizam razvoja i napredovanja NAFLD-a je složen, međutim, Fang i sur. (2018) navode kako postoje neke teorije koje nastoje objasniti nastajanje NAFLD-a, kao što su teorija dvostrukog udara i teorija višestrukih udara. Teoriju dvostrukog udara su 1998. godine predložili Day i James (Day i James, 1998). Prema toj teoriji, „prvi udar“ je nakupljanje masti u jetrenim stanicama (hepatocitima), koji je uzrokovan pretilošću i inzulinskom rezistencijom. Kao posljedica nakupljanja masti u jetrenim stanicama dolazi do „drugog udara“, koji uključuje oksidativni stres, stvaranje slobodnih kisikovih radikala, oslobađanje upalnih citokina, adipokina, povećanu beta-oksidaciju u mitohondrijima i povećanu oksidaciju u peroksisomima, što zajedno dovodi do upale, koja u konačnici oštećuje jetru. Razvojem nove tehnologije i daljnjim istraživanjem, teorija dvostrukog udara se čini prejednostavna za razumijevanje

složenosti NAFLD-a kod ljudi. Trenutno druga navedena teorija, odnosno teorija višestrukih udaraca najbolje objašnjava napredovanje NAFLD-a (Fang i sur., 2018; Mikolašević i sur., 2016). Teoriju višestrukih udaraca su 2010. godine predložili Tilg i Moschen (Tilg i Moschen, 2010). Prema toj teoriji višestruki udarci djeluju zajedno kako bi podržali upalu jetre. Odnosno, brojni „udari“, uključujući prehrambene navike, način života, prehranu roditelja, genetske, epigenetske i okolišne čimbenike, inzulinsku rezistenciju i šećernu bolest tip 2 te promijenjeni crijevni mikrobiom, zajedno doprinose pretilosti i raširenim metaboličkim komplikacijama, koje se pojavljuju tijekom patogeneze NAFLD-a (Ullah i sur., 2019; Fang i sur., 2018; Mikolašević i sur., 2016).

#### *2.1.2.1. Utjecaj prehrane na razvoj nealkoholne bolesti masne jetre*

„Zapadnjački način prehrane“ povećava rizik od razvoja NAFLD-a (Zadeh i sur., 2021), neovisno o tjelesnoj aktivnosti (Perdomo i sur., 2019). Ovaj način prehrane se općenito odnosi na povećan energijski unos s nedovoljnim unosom voća, povrća, cjelovitih žitarica, mahunarki, ribe i mliječnih proizvoda sa smanjenim udjelom masti te prekomjernom količinom rafinirane i prerađene hrane, alkohola, soli, crvenog mesa, slatkih pića, grickalica, jaja i maslaca (Berná i Romero-Gomez, 2020).

Iako je povećan energijski unos čimbenik rizika za razvoj NAFLD-a (Berná i Romero-Gomez, 2020), Perdomo i sur. (2019) navode kako je sastav makronutrijenata u prehrani povezan s NAFLD-om, neovisno o energijskom unosu. Odnosno, Berná i Romero-Gomez (2020) navode kako je nekoliko studija potvrdilo ulogu određenih makronutrijenata u razvoju NAFLD-a, ali kako je vrlo teško odvojiti ulogu svakog zasebnog makronutrijenta u odnosu na energijski unos (Berná i Romero-Gomez, 2020). Perdomo i sur. (2019) navode kako nutrijenti kao što su zasićene masne kiseline, trans masne kiseline, jednostavni šećeri (saharoza i fruktoza) i životinjski proteini imaju štetan utjecaj na jetru. Međutim, Tsompanaki i sur. (2021) su u svojoj meta-analizi pokazali kako je veći energijski unos pozitivno povezan s NAFLD-om, dok sastav prehrane u makronutrijentima nije povezan s prisutnošću ili ozbiljnošću bolesti.

Naime, masti se u jetri nakupljaju u obliku triglicerida, odnosno unutarjetrenih triglicerida (IHTG) (Buzzetti i sur., 2016). Glavni putevi za nastajanje IHTG-a su lipoliza masnog tkiva i jetrena *de novo* lipogeneza (DNL). Lipoliza je proces razgradnje masti i njime se osigurava većina masnih kiselina za sintezu IHTG-a (Luukkonen i sur., 2018). DNL je biokemijski put sinteze masnih kiselina iz acetil-CoA podjedinica, koje se prvenstveno dobivaju kroz glikolizu i metabolizam ugljikohidrata. Glukoza najčešće daje ugljične jedinice za DNL, međutim

fruktoza je također lipogeni supstrat, koji može potaknuti DNL, što je važno kada se uzme u obzir sve veća upotreba fruktoze u kukuruznom sirupu kao zaslađivaču. U kontekstu bolesti, smatra se da DNL doprinosi patogenezi nealkoholne bolesti masne jetre (Sanders i Griffin, 2016). Bez obzira na temeljni mehanizam, osobe oboljele od NAFLD-a imaju povećan DNL, odnosno povećano je nakupljanje masti u jetri u odnosu na zdrave osobe (Buzzetti i sur., 2016). Prema Luukkonenu i sur. (2019), ugljikohidrati povećavaju DNL, a zasićene masne kiseline povećavaju lipolizu.

Zasićene masne kiseline općenito se nalaze u proizvodima životinjskog podrijetla (crveno meso, vrhnje, maslac i punomasno mlijeko i mliječni proizvodi), nekim biljnim proizvodima (kokosovo ulje, palmino ulje i ulje palminih koštica) i gotovim namirnicama (slastice i kobasice) (Perdomo i sur., 2019). Prehrana bogata zasićenim masnim kiselinama povećava *de novo* jetrenu lipogenezu i lipolizu masnog tkiva (Rosqvist i sur., 2019). Rosqvist i sur. (2019) i Jeznach-Steinhagen i sur. (2019) navode kako zasićene masne kiseline dovode do pojačanog oksidativnog stresa i posljedično do razvoja upale što može oštetiti jetrene stanice. Štoviše, Luukkonen i sur. (2019) su u svom istraživanju pokazali kako zasićene masne kiseline pojačavaju regulaciju gena povezanih s upalom u masnom tkivu ljudi. Berná i Romero-Gomez (2020) navode kako trenutno nije jasno mogu li različiti izvori zasićenih masnih kiselina, na primjer mliječni proizvodi u odnosu na meso, imati različite učinke na sadržaj masti u jetri. Također, važno je uzeti u obzir kako učinci zasićenih masnih kiselina ovise o genetskoj predispoziciji pojedinca (Berná i Romero-Gomez, 2020).

Što se tiče štetnog utjecaja trans masnih kiselina na jetru, Perdomo i sur. (2019) navode kako nedostaju klinička ispitivanja na ljudima. Odnosno, konkretni učinci trans masnih kiselina na ljudsku jetru nisu prihvatljivo procijenjeni jer je većina studija provedena na modelima miševa te su potrebne daljnje predkliničke i kliničke studije kako bi se otkrila uloga trans masnih kiselina u patogenezi NAFLD (Berná i Romero-Gomez, 2020; Ullah i sur., 2019).

Ullah i sur. (2019) navode kako su istraživanja o utjecaju proteina na razvoj NAFLD-a ograničena, ali kako malnutricija te nedostatan unos proteina mogu potaknuti razvoj NAFLD-a.

Fruktoza se pojavljuje kao jedan od glavnih čimbenika ne samo razvoja masne jetre, već i njezine progresije do NASH-a i težih stadija bolesti (Jegatheesan i De Bandt, 2017).

Prehrana s umjerenim energijskim unosom, koja sadrži 3 g fruktoze/kg tjelesne mase dnevno povećava taloženje masti u jetri i razine triglicerida u serumu te smanjuje osjetljivost na inzulin

kod odraslih muškaraca (Lê i sur., 2008). Konzumacija više od 1 bezalkoholnog pića (oko 360 mL) dnevno povećava rizik za razvoj metaboličkog sindroma, međutim taj rizik nije uočen kod ispitanika koji su konzumirali manje od 1 bezalkoholnog pića dnevno (Nseir i sur., 2010).

S obzirom na opisanu povezanost fruktoze i NAFLD-a, može doći do zabune u vezi fruktoze koja se prirodno nalazi u voću. Količine fruktoze koje se nalaze u voću znatno su niže od onih koje se nalaze u zaslađenim napitcima (Hydes i sur., 2021). Na primjer, jedna kruška sadrži oko 12 g fruktoze, u usporedbi s 37 g u limenci kola napitka i približno 30 g u boci voćnog soka od 450 mL (Walker i sur., 2014). Švedska studija nedavno je provela istraživanje na ovu temu randomizirajući 30 zdravih pojedinaca, koji su unosili dodatnih 7 kcal/kg tjelesne mase dnevno iz orašastih plodova ili voća tijekom 2 mjeseca. Nije dokazana promjena u sadržaju masti u jetri kod osoba koje su konzumirale višak voća unatoč gotovo trostrukom povećanju unosa fruktoze (Agebratt i sur., 2016).

Kod utjecaja ugljikohidrata na NAFLD važno je obratiti pozornost i na glikemijski indeks (GI) (Hydes i sur., 2021). Prehrana s visokim GI doprinosi povećanju frakcije masti u jetri i višim koncentracijama glikogena u jetri (Bawden i sur., 2017).

Hydes i sur. (2021) zaključuju kako postoji jasna poveznica prekomjerne konzumacije jednostavnih šećera i povećanja razine jetrene masti i triglicerida u serumu. Iako postoje neki dokazi da je ovaj učinak neovisan o ukupnom energijskom unosu i debljanju, potrebne su dodatne visokokvalitetne studije kako bi se to potvrdilo (Hydes i sur., 2021).

#### *2.1.2.2. Daljnji tijek razvoja nealkoholne bolesti masne jetre*

NAFLD se zapravo histološki dijeli na nealkoholnu masnu jetru (engl. *nonalcoholic fatty liver, NAFL*), i nealkoholni steatohepatitis (engl. *nonalcoholic steatohepatitis, NASH*). NAFL se odnosi na prisutnost masne jetre (steatoze) bez vidljive upale jetrenih stanica, a NASH se odnosi na prisutnost masne jetre uz vidljivu upalu jetrenih stanica s ili bez fibroze (Chalasanani i sur., 2012). Naime, fibroza nastaje kao posljedica trajne upale jetre, a podrazumijeva stvaranje ožiljaka u tkivu jetre, odnosno ožiljnog tkiva. Fibroza može dalje napredovati do ciroze, stanja u kojem fibroza, odnosno ožiljno tkivo, zamjenjuje većinu jetrenih stanica i tako ugrožava njihovu strukturu i ulogu (Brunner i sur., 2019; Mikolašević i sur., 2016). Cobbina i Akhlaghi (2017) navode kako je ciroza zatajenje organa u završnoj fazi koje zahtijeva transplantaciju jetre ili može dovesti do hepatocelularnog karcinoma (HCC). Dakle, NAFLD može napredovati do ozbiljnih oštećenja jetre (Mundi i sur., 2020; Younossi i sur., 2016).

NAFLD smanjuje kvalitetu života pacijenta i uzrokuje značajne ekonomske troškove pojedinca (Younossi, 2019). Byrne i Targher (2015) navode kako se predviđa da će ova bolest postati najčešći uzrok za transplantaciju jetre do 2030. godine.

#### *2.1.2.3. Nealkoholna bolest masne jetre kao dio metaboličkog sindroma*

NAFLD je povezan s metaboličkim sindromom, odnosno Golabi i sur. (2018) navode kako već mnogi smatraju NAFLD jetrenom manifestacijom metaboličkog sindroma. Cobbina i Akhlaghi (2017) navode kako metabolički sindrom, ranije poznat kao Sindrom X, leži u osnovi NAFLD-a, a definira se prisutnošću najmanje tri od sljedećeg: abdominalna pretilost, povećani trigliceridi, smanjeni kolesterol u lipoproteinima velike gustoće (HDL), povišen krvni tlak i hiperglikemija. Osobe oboljele od NAFLD-a mogu imati i neku od pratećih bolesti kao što su kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest tipa 2, abdominalna pretilost, hiperglikemija, hipertenzija i dislipidemija (Miller i sur., 2020; Kim i sur., 2018). Prisutnost metaboličkog sindroma se može upotrijebiti kao početni korak u dijagnozi NAFLD-a (Mikolašević i sur., 2016).

#### 2.1.3. Dijagnoza nealkoholne bolesti masne jetre

Mikolašević i sur. (2016) navode kako se dijagnoza NAFLD-a često slučajno otkrije jer većina osoba oboljelih od NAFLD-a nema simptome, iako se mogu žaliti na osjećaj nelagode ispod desnog rebrenog luka ili na osjećaj umora, koji je relativno čest subjektivni simptom. Prije nego se dijagnosticira NAFLD, potrebno je isključiti alkohol kao sekundarni uzrok, odnosno, dijagnoza NAFLD-a zahtijeva isključivanje dnevne konzumacije alkohola  $\geq 30$  g za muškarce i  $\geq 20$  g za žene (Marchesini i sur., 2016).

Zlatni standard u dijagnozi NAFLD-a trenutno je biopsija jetre, međutim, takav postupak može uzrokovati komplikacije kao što su bol, krvarenje pa čak i smrt. Također, biopsija jetre je skup i invazivni postupak (Piazzolla i Mangia, 2020).

Stoga su u posljednja dva desetljeća uloženi brojni istraživački naponi za razvoj točnih, lako dostupnih i isplativih neinvazivnih metoda za dijagnozu NAFLD-a. Glavni predstavnici takvih metoda su radiološke tehnike i serumski biomarkeri (Papatheodoridi i Cholongitas, 2019). Papatheodoridi i Cholongitas (2019) kao radiološke tehnike navode ultrazvuk (UZV), spektroskopiju magnetske rezonancije (MRS), magnetsku rezonanciju (MRI), magnetsku rezonanciju protonске gustoće frakcije masti (MR-PDFF) te kontrolirani parametar prigušenja

(CAP). UZV je možda najpraktičniji izbor za procjenu masne jetre, zbog relativno niske cijene, dostupnosti i sigurnosti (Hernaes i sur., 2011). Međutim, Papatheodoridi i Cholongitas (2019) navode kako je glavno ograničenje ove tehnike, koja ovisi o operateru, njezina ograničena osjetljivost i specifičnost za dijagnosticiranje upale i fibroze, čime je u konačnici teško razlikovati dijagnozu NAFL-a i NASH-a. Također, Pacifico i sur. (2011) navode kako je osjetljivost UZV-a smanjena u prekomjerno pretilih osoba i u onih s malim količinama infiltracije masne jetre. Anania i sur. (2018) navode kako se MRS smatra neinvazivnim referentnim standardom u procjeni masne jetre, jer može izmjeriti stvarnu koncentraciju triglicerida unutar jetrenih stanica. Međutim, MRS oduzima previše vremena za rutinsku kliničku praksu i zahtijeva od kvalificiranog operatera ispravno obavljanje pregleda, obradu podatka i interpretaciju rezultata (Anania i sur., 2018). MRI se, kako navode Anania i sur. (2018), pokazao boljim izborom u dijagnozi masne jetre, pogotovo nakon nedavnih poboljšanja, koja su omogućila mjerenje frakcije protonske gustoće, odnosno MR-PDF, za kojeg se pokazalo da je precizniji i pouzdaniji od biopsije jetre i kod djece i kod odraslih. Prema Fishbeinu i sur. (2005) MRI i UZV su korisni za dijagnozu NAFLD-a, iako se MRI pokazao boljim. UZV može pouzdano otkriti masnu jetru tek kada čini >20 % mase jetre, dok MRI može otkriti već 5 % masne jetre (Friedman i sur., 2018). Kontrolirani parametar prigušenja (CAP) je tehnika koja omogućuje istovremeno mjerenje krutosti tkiva jetre i masne jetre (Piazzolla i Mangia, 2020). Komercijalni modalitet baziran na UZV je prolazna elastografija (TE), koja mjeri krutost tkiva jetre kao marker za fibrozu jetre (Piazzolla i Mangia, 2020).

Najčešći razlog provođenja dijagnoze NAFLD-a su povišeni jetreni enzimi (Maurice i Manousou, 2018). Oni pripadaju serumskim biomarkerima, a koriste se kao testovi funkcije jetre (Fang i sur., 2018). Riječ je o sljedećim jetrenim enzimima; alanin-aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST) te gama-glutamilttransferaza (GGT), čije su razine, kako Alexander i sur. (2018) navode, često povećane i kod NAFLD-a i kod drugih bolesti jetre. Enzimi AST i ALT su pokazatelji oštećenja jetre, međutim ALT je bolji marker jetre, osim u jetri nalaze se i u serumu, i drugim tkivima (Kunutsor i sur., 2013). GGT se je manje specifičan za jetru, više se koristi kao marker žučnih bolesti i unosa alkohola (Whitfield, 2001). Međutim, jetreni enzimi sami po sebi nisu pouzdani i točni prediktori NAFLD-a (Piazzolla i Mangia, 2020). Naime, Piazzolla i Mangia (2020) navode kako su povišeni jetreni enzimi često javljaju u bolesnika s NAFLD-om, ipak mogu biti normalni i do 80 % bolesnika s NAFLD-om.

Indeksi masne jetre također pripadaju serumskim biomarkerima (Papatheodoridi i Cholongitas, 2019). Papatheodoridi i Cholongitas, (2019) u svom radu navode sljedeće indekse masne jetre;

indeks masne jetre (engl. *fatty liver index, FLI*), indeks jetrene steatoze (engl. *hepatic steatosis index, HIS*), proizvod akumulacije lipida (engl. *lipid accumulation product, LAP*) i NAFLD score (engl. *NAFLD liver fat score*). FLI uključuje indeks tjelesne mase (ITM), opseg struka, trigliceride i enzim GGT. HIS uključuje jetrene enzime AST i ALT te ITM. LAP uključuje opseg struka (WC) i trigliceride. NAFLD rezultat masnoće jetre uključuje metabolički sindrom (MS), šećerna bolest tip 2 i enzime AST i ALT (Papatheodoridi i Cholongitas, 2019). Uloga indeksa masne jetre je skromna učinkovitost u otkrivanju masne jetre. Odnosno, oni mogu pomoći kao zamjenski parametri za sadržaj masti u jetri, međutim tehnike snimanja ipak su se pokazali obećavajućim u procjeni masne jetre (Piazzolla i Mangia, 2020).

#### 2.1.4. Liječenje nealkoholne bolesti masne jetre

Liječenje NAFLD-a trebalo bi biti usmjereno smanjenje njegovog daljnjeg napredovanja i kontroliranje rizičnih metaboličkih čimbenika kao što su pretilost, hiperlipidemija, šećerna bolest i ostalih rizičnih čimbenika (Jeznach-Steinhagen i sur., 2019; Romero- Gómez i sur., 2017).

Kako Miller i sur. (2020) navode, zasada nema farmakološke terapije za NAFLD, koje je odobrila Uprava za hranu i lijekove (FDA). Odnosno, Raza i sur. (2021) navode kako je učinkovita farmakološka terapija još predmet istraživanja te su potrebne randomizirane kontrolirane studije za pronalazak iste.

##### 2.1.4.1. Prehrana kao dio liječenja nealkoholne bolesti masne jetre

Zasada je prva linija liječenja NAFLD-a nefarmakološki pristup, odnosno promjena životnih navika, koja se odnosi na promjenu prehrambenih navika i uključivanje tjelesne aktivnosti (Miller i sur., 2020; Anania i sur., 2018; Marchesini i sur., 2016). Jeznach-Steinhagen i sur. (2019) navode kako se oboljelima od NAFLD-a preporuča gubitak tjelesne mase u rasponu od 5 % do 7 % početne tjelesne mase. Prema ESPEN-ovim smjernicama, pretilim osobama i osobama s prekomjernom tjelesnom masom, preporuča se gubitak tjelesne mase od 7 % do 10 % za poboljšanje steatoze, dok se gubitak tjelesne mase veći od 10 % preporuča za poboljšanje fibroze. Kako bi se postiglo smanjenje tjelesne mase, potrebno se pridržavati prehrane sa



smanjenim udjelom energije u skladu s trenutnim smjernicama za pretilost, bez obzira na sastav makronutrijenata (Bischoff i sur., 2020).

Kako Jeznach-Steinhagen i sur. (2019) navode, prehrana bi se trebala temeljiti na namirnicama s niskim i umjerenim glikemijskim indeksom, složenim ugljikohidratima, u obliku minimalno obrađenih proizvoda od žitarica, povrću i proizvodima bogatih proteinima. Anania i sur. (2018) navode kako je potrebno povećati unos omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina. S druge strane, Jeznach-Steinhagen i sur. (2019) navode kako se preporuča smanjenje konzumacije jednostavnih ugljikohidrata i potpuno isključivanje dodanog šećera, što ima ključnu ulogu u liječenju i prevenciji NAFLD-a. Nadalje, Anania i sur. (2018) navode kako je potrebno ograničiti unos masti, odnosno zasićenih masnih kiselina i trans masnih kiselina, te fruktoze.

Dakle, usmjerenje se prebacuje na ublažavanje rizičnih čimbenika izbjegavanjem hrane bogate crvenim mesom, trans masnim kiselinama, rafiniranim ugljikohidratima i visokofruktoznim kukuruznim sirupom jer imaju malo vlakana i veliku energijsku gustoću (Mundi i sur., 2020).

George i sur. (2018) su izdvojili pet konkretnih prehrambenih preporuka za oboljele od NAFLD-a, temeljenih na znanstvenim dokazima; slijediti tradicionalne obrasce prehrane kao što je mediteranska prehrana, ograničiti prekomjernu konzumaciju fruktoze i izbjegavati prerađenu hranu i pića s dodatkom fruktoze, zasićene masne kiseline, zamijeniti višestruko nezasićenim masnim kiselinama, posebno omega-3 masnim kiselinama i jednostruko nezasićenim masnim kiselinama, zamijeniti prerađenu hranu, brzu hranu, komercijalne pekarske proizvode i slatkiše neprerađenom hranom bogatom vlaknima, uključujući cjelovite žitarice, povrće, voće, mahunarke, orašaste plodove i sjemenke te izbjegavati prekomjernu konzumaciju alkohola.

Chakravarthy i sur. (2020) navode kako treba dati prednost namirnicama kao što su smeđa riža, kvinoja i zob te ograničiti ili izbjegavati namirnice kao što su bijeli kruh i bijela riža. Nadalje, treba zamijeniti rafinirane ugljikohidrate proteinima životinjskog ili biljnog podrijetla, uključujući piletinu, ribu, sir, tofu i mahunarke. U prehranu je potrebno uključiti voće, povrće, kavu, čaj, orašaste plodove, sjemenke te ekstra djevičansko maslinovo ulje kao glavni izvor masti. Također, kao izvor masti preporučuje se i repičino, suncokretovo, šafranovo ulje, ulje repice te, već navedeni, orašasti plodovi i sjemenke. Preporuka je i ograničiti ili izbjegavati dodane šećere, zaslađena i gazirana pića (Chakravarthy i sur., 2020).

Prehrana koja najviše odgovara navedenim preporukama je mediteranska prehrana (Anania i sur., 2018). Naime, ESPEN-ove smjernice, također, izdvajaju pridržavanje principa mediteranske prehrane jer poboljšava steatozu i osjetljivost na inzulin. Odnosno, veće pridržavanje mediteranske prehrane nije povezano s manjom vjerojatnošću obolijevanja od NAFLD-a, ali je povezano s manjim stupnjem inzulinske rezistencije i manje teškom bolešću jetre među pacijentima s NAFLD-om. Čak i bez gubitka tjelesne mase, mediteranska prehrana smanjuje steatozu jetre i poboljšava osjetljivost na inzulin u populaciji otpornoj na inzulin s NAFLD-om, u usporedbi s trenutnim prehrambenim preporukama (Bischoff i sur., 2020).

Weng i Dunn (2019) navode kako je poznato da je umjerena konzumacija alkohola povezana sa smanjenjem ukupne smrtnosti uzrokovane kardiovaskularnim bolestima. Međutim, isto tako navode kako ovaj zaštitni učinak nije posebno dokazan u bolesnika s NAFLD-om. Također, navode kako s obzirom na dostupne dokaze i trenutačni nedostatak istih o konzumaciji alkohola u NAFLD-u, bi bilo teško preporučiti konzumaciju alkohola kao prevenciju (Weng i Dunn, 2019). Umjerena konzumacija alkohola, također, je povezana s uznapredovanom fibrozom (Blomdahl i sur., 2021). Osobe oboljele od NAFLD-a trebale bi se suzdržati od alkohola kako bi se smanjio rizik od komorbiditeta i poboljšala biokemija i histologija jetre (Bischoff i sur., 2020).

Dreher (2018) navodi kako su za određene nutrijente i fitokemikalije, kao što su omega-3 masne kiseline, jednostruko nezasićene masne kiseline, prehrambena vlakna, vitamin E, karotenoidi, flavonoidi i kofein, istraživanja pokazala da su povezana sa smanjenim rizikom od razvoja NAFLD-a ili njegovim komplikacijama, također je isto navedeno i za namirnice i pića, poput masne ribe, ekstra djevičanskog maslinovog ulja, zobnih pahuljica, kave i soje.

Međutim, ESPEN-ove smjernice odobravaju unos vitamina E (800 IU tokoferola dnevno), odraslim osobama, ali s histološki potvrđenim NASH-om i to ako ne boluju od šećerne bolesti, s ciljem poboljšanja jetrenih enzima i histologije jetre. ESPEN-ove smjernice zasada ne preporučuju antioksidanse kao što su vitamin C, resveratrol, antocijanin te omega-3 masne kiseline dok ne budu dostupni daljnji podaci o njihovoj učinkovitosti. Međutim, dodaci prehrani koji sadrže odabrane probiotike ili sinbiotike mogu se koristiti za poboljšanje jetrenih enzima u bolesnika s NAFLD-om (Bischoff i sur., 2020).

#### *2.1.4.2. Tjelesna aktivnost kao dio liječenja nealkoholne bolesti masne jetre*

Osobama oboljelim od NAFLD-a s normalnom tjelesnom masom preporuča se povećanje tjelesne aktivnosti s ciljem poboljšanja masne jetre i inzulinske rezistencije, a kod bolesnika s prekomjernom tjelesnom masom i pretilosti, intenzivna promjena načina života, koja dovodi do gubitka mase u kombinaciji s povećanom tjelesnom aktivnošću, mora se koristiti kao prva linija liječenja (Bischoff i sur., 2020). Također, Leoni i sur. (2018) navode kako smjernice Europske udruge za proučavanje jetre (EASL), Nacionalnog instituta za izvrsnost zdravlja i njege (UK) (NICE) i Američkog udruženja za proučavanje bolesti jetre (AASLD) preporučuju strukturirane programe usmjerene na promjenu načina života što uključuje uobičajenu tjelesnu aktivnost. EASL preporuča trening s otporom kao učinkovit jer potiče mišićno-koštanu kondiciju i ima učinak na metaboličke čimbenike rizika. Svaki angažman u tjelesnoj aktivnosti ili povećanje u odnosu na prethodne razine je bolje nego ostati tjelesno neaktivan (Marchesini i sur., 2016). Jeznach-Steinhagen i sur. (2019), također, navode kako se oboljelima od NAFLD-a preporučuju treninzi otpora za poboljšanje pokretljivosti i metaboličkih parametara, ali i kako se preporučuju aerobni treninzi umjerenog intenziteta poput hodanja i vožnje biciklom, najmanje 150 minuta tjedno. Nakon postizanja odgovarajuće tjelesne mase, savjetuje se nastavak tjelesne aktivnosti kako bi se očuvali dobiveni rezultati (Jeznach-Steinhagen i sur., 2019).

#### *2.1.5. Prevencija nealkoholne bolesti masne jetre*

Miller i sur. (2020) navode kako je zdrav način života ključ za liječenje i prevenciju NAFLD-a. Međutim, Younossi (2019) zaključuje kako su potrebni globalni programi osvješćivanja ne samo za podizanje svijesti o NAFLD-u, već i o poremećajima povezanim s NAFLD-om, kako bi se mogle uspostaviti globalne strategije za promjenu tijeka bolesti. Također, zaključuje kako stopa HCC-a, povezanog s NAFLD-om, raste zajedno s potražnjom za transplantaciju jetre, kojih nema dovoljno (Younossi, 2019). Ofosu i sur. (2018) navode kako se barijatrijska kirurgija i noviji endoskopski zahvati mogu uzeti u obzir samo kod morbidno pretilih pojedinci koji su kandidati za ove intervencije. Younossi (2019) navodi kako je Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) kvantificirala učinak okoliša kao čimbenik razvoja NAFLD-a. Naime, učinci okoliša odnose se na onečišćenja, poljoprivredne metode, klimatske promjene i kontaminaciju hrane. Također, određeni društveni čimbenici utječu na razvoj NAFLD-a, kao što su utjecaj reklama hrane, mjesto i kvaliteta hrane. Stoga, Younossi (2019) navodi kako bi i te komponente trebale biti uključene u sveobuhvatni pristup liječenja NAFLD-a.

### 3. PRETRAŽIVANJE LITERATURE

Cilj ovog rada bio je pretraživanjem literature pronaći one prehrambene obrasce, koji su u fokusu istraživanja posljednjih 10 godina, te njihov utjecaj na NAFLD.

Prilikom odabira konačnih radova, postavljeni su određeni kriteriji s obzirom na cilj pretraživanja, odnosno istraživačko pitanje. Naime, cilj je bio ispitati odraslu populaciju koja boluje isključivo od NAFLD-a te nema pridruženu nijednu drugu bolest. Stoga su djeca, stariji, trudnice i dojilje bili isključujući čimbenici u odabranim radovima kao i prisutnost stanja poput NASH-a, ciroze, HCC-a, šećerne bolesti, bubrežnih bolesti, karcinoma i slično. Također, isključujući čimbenici bili su korištenje lijekova, nedavni gubitak tjelesne mase te naravno dnevni unos alkohola veći od 20 g/dan za žene, odnosno 30 g/dan za muškarce. Cilj svih ovih odabranih radova bio je ispitati utjecaj određenog prehrambenog obrasca na NAFLD, prateći metaboličke i kliničke parametre poput masnoće jetre, jetrenih enzima, lipidnog, glikemijskog statusa, antropometrijskih parametara i slično. Također, neka su istraživanja uz prehrambene obrasce primijenili i preporuke za tjelesnu aktivnost, gubitak tjelesne mase te edukaciju o prehrani.

Pretraživanjem literature na bazama *Pub Med*, *Web of Science* i *Scopus* od početka rujna do kraja studenog dobiveno je 560 radova od kojih je 14 zadovoljilo postavljene kriterije pretraživanja. Ključne riječi koje su se pri pretraživanju koristile su „NAFLD“ OR „*nonalcoholic fatty liver disease*“ AND „*diet*“ OR „*dietary therapy*“. Također, pri pretraživanju su odabrane samo randomizirane kontrolirane studije objavljene u posljednjih 10 godina.

## **4. UTJECAJ RAZLIČITIH PREHRAMBENIH OBRAZACA NA NEALKOHOLNU BOLEST MASNE JETRE**

### **4.1. MEDITERANSKA PREHRANA**

Prema dostupnoj literaturi ukupno je pronađeno 5 randomiziranih kontroliranih istraživanja čiji je cilj bio ispitati učinak mediteranske prehrane u liječenju NAFLD-a prema zadanim kriterijima. Najkraća intervencija trajala je 6 tjedana, a najduža 6 mjeseci te je sveukupno obuhvaćeno 247 ispitanika, koji su imali povećanu tjelesnu masu, odnosno ITM veći od 25 kg/m<sup>2</sup> (tablica 1).

Iako su u svi primijenjeni oblici mediteranske prehrane odgovarali osnovnim karakteristikama mediteranske prehrane, ipak su postojale određene razlike između svake od tih oblika, koje su navedene u tablici 2. Naime, osnovne karakteristike mediteranske prehrane su: bogata voćem, povrćem, cjelovitim žitaricama, orašastim plodovima i maslinovim uljem kao glavnim izvorom masti. Unos ribe, bijelog mesa i mahunarki je umjeren, a unos crvenog mesa, prerađenog mesa i slatkiša je ograničen. Unos vina preporuča se u umjerenim količinama, odnosno do 7 čaša tjedno (Anania i sur., 2018).

Također, u svim istraživanjima mediteranska prehrana je bila uspoređena s nekim od prehrambenih obrazaca ili načina prehrane čije su karakteristike opisane u tablici u 2.

**Tablica 1.** Opće karakteristike istraživanja mediteranske prehrane u cilju liječenja NAFLD-a

<b>Autor i godina</b>	<b>Trajanje istraživanja i broj ispitanika (N)</b>	<b>ITM ispitanika (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Interventni prehrambeni obrazac/obraci</b>	<b>Kontrolni prehrambeni obrazac</b>
Ryan i sur. (2013)	6 tjedana, N = 12	32,0 ± 4,2	Mediterska prehrana	Prehrana sa smanjenim udjelom masti i visokim udjelom ugljikohidrata
Misciagna i sur. (2017)	6 mjeseci, N = 98	>25	Mediterska prehrana s niskim glikemijskim indeksom	Prehrana prema Talijanskom nacionalnom istraživačkom institutu za smjernice o hrani i prehrani (engl. <i>Italian National Research Institute for Foods and Nutrition (INRAN) guidelines</i> )
Abenavoli i sur. (2017)	6 mjeseci, N = 50	>25	Mediterska prehrana vs. mediterska prehrana obogaćena antioksidansima u obliku dodataka prehrani	Uobičajene prehrambene navike ispitanika
Katsagoni i sur. (2018)	6 mjeseci, N = 63	31,8 ± 4,5	Mediterska prehrana vs. mediterska prehrana primijenjena kao dio mediterskog načina života	Nekoliko prehrambenih preporuka.
Ristić – Medić i sur. (2021)	3 mjeseca, N = 24 (muškarci)	oko 30	Mediterska prehrana vs. prehrana sa smanjenim udjelom masti	/

**Tablica 2.** Opis primijenjenih prehrambenih obrazaca i intervencija u istraživanjima s mediteranskom prehranom

<b>Autor i godina</b>	<b>Interventna grupa 1</b>	<b>Interventna grupa 2</b>	<b>Kontrolna grupa</b>	<b>Dodatne intervencije</b>
Ryan i sur. (2013)	Mediteranska prehrana: ugljikohidrati 40 %, proteini 20 %, masti 40 %, prehrana bogata namirnicama kao što su suho voće i grčki jogurt.	/	Prehrana sa smanjenim udjelom masti i visokim udjelom ugljikohidrata: ugljikohidrati 50 %, proteini 20 %, masti 30 % (prema preporukama Nacionalne zaklade za srce Australije i Američke udruge za srce).	Nije bilo preporuka za tjelesnu aktivnost. Nije bilo energijskog ograničenja nego preporuka za konzumaciju <i>ad libitum</i> (po slobodnoj volji).
Misciagna i sur. (2017)	Mediteranska prehrana niskog glikemijskog indeksa: sve namirnice niskog glikemijskom indeksa, korišteno integralno brašno.	/	Prehrana po INRAN-u.	Prehrambene preporuke u obliku brošure. Nije bilo preporuka za ukupni unos energije niti za tjelesnu aktivnost.
Abenavoli i sur. (2017)	Mediteranska prehrana: ugljikohidrati 50-60 %, proteini 15-20 % (omjer životinjskih i biljnih proteina 1:1), jednostruko i višestruko nezasićene masti činile su manje od 30 %.	Mediteranska prehrana kao i u interventnoj grupi 1, ali obogaćena antioksidansima u obliku dodataka prehrani.	Samo medicinska indikacija za smanjenje tjelesne mase.	Sve prehrambene intervencije imale su smanjeni sadržaj energije od 1400 do 1600 kcal/dan i strogo preporučenu tjelesnu aktivnost.

**Tablica 2.** Opis primijenjenih prehrambenih obrazaca i intervencija u istraživanjima s mediteranskom prehranom – *nastavak 1*

<b>Autor i godina</b>	<b>Interventna grupa 1</b>	<b>Interventna grupa 2</b>	<b>Kontrolna grupa</b>	<b>Dodatne intervencije</b>
Katsagoni i sur. (2018)	Mediteranska prehrana: 3-6 serviranja voća/dan, 6 serviranja povrća/dan, 3 serviranja nerafiniranih žitarica/dan, 2-3 serviranja mliječnih proizvoda/dan, ½ serviranja orašastih plodova/dan, 4 serviranja bijelog mesa/tjedan, 5-6 serviranja morskih plodova/tjedan, 3 serviranja krumpira/tjedan, <2 serviranja slatkiša/tjedan.	Ista mediteranska prehrana kao i kod interventne grupe 1, ali s preporukama za tjelesnu aktivnost (barem 30 min/dan umjerene tjelesne aktivnosti) i spavanje (7-9 sati dan i popodnevni odmor).	Samo preporuke za zdravi način života koje su se odnosile na dnevni unos vlakana od 15g/1000 kcal i unos kolesterola < 300 mg te smanjenje tjelesne mase smanjenjem porcija hrane, preporuke o zdravoj kulinarskoj pripremi hrane te zamjena slatke i masne hrane voćem i namirnicama sa smanjenim udjelom masti.	Sve tri skupine bile su pod energijskim ograničenjem (1500 kcal za žene, 1800 kcal za muškarce) te su imale sličan udio makronutrijenata: ugljikohidrati 45 %, proteini 20 %, masti 35 %
Ristić – Medić i sur. (2021)	Mediteranska prehrana: ugljikohidrati 50 %, proteini 15 %, masti preko 30 %, 3 serviranja voća/dan, 2 serviranja povrća na dan, 20 g/dan orašastih plodova, 300 g/dan cjelovitih žitarica, maslinovo ulje kao glavni izvor masnoća, >300 g/tjedno morskih plodova, te zamjenu crvenog mesa bijelim.	Prehrana sa smanjenim udjelom masti: ugljikohidrati 60 % proteini 15 %, masti manje od 25 %, 3 serviranja voća/dan, 2 serviranja povrća/dan, 3 serviranja niskomasnih mliječnih proizvoda/dan, 3 serviranja kruha/krumpira/tjestenine/dan, 2 serviranja mršavog mesa i ribe/tjedan.	/	Smanjenje energijskog unosa za 30 %, obje djetete uključivale su po 5 obroka (doručak, ručak, večera i dva međuobroka). Ispitanici su bili educirani o količini porcija te im je preporučena tjelesna aktivnost u obliku svakodnevne šetnje u trajanju od 30 min.



U nastavku teksta rezultati ovih istraživanja bit će prikazani skupno ovisno o ciljanom parametru, odnosno bit će prikazani prema utjecaju na sljedeće parametre; masnoća jetre, jetreni enzimi, lipidni profil, glikemija i antropometrijski parametri.

#### 4.1.1. Utjecaj mediteranske prehrane na masnoću jetre

Mediteranska prehrana je značajno smanjila količinu masti u jetri izraženu kao postotak unutarjetrene masnoće (engl. *intrahepatic lipid, IHL %*) kod osoba s abdominalnom pretilošću u odnosu na kontrolnu skupinu ( $p < 0,05$ ), koja je bila na prehrani sa smanjenim udjelom masti, a visokim udjelom ugljikohidrata (Ryan i sur., 2013). Također, mediteranska prehrana je više smanjila količinu masti u jetri, izraženu kao indeks masne jetre (FLI), u odnosu na prehranu sa smanjenim udjelom masti kod pretilih muškaraca (Ristić-Medić i sur., 2021). Dok je mediteranska prehrana niskog glikemijskog indeksa značajnije smanjila količinu masti u jetri izraženu kao FLI u odnosu na kontrolnu skupinu, koja je slijedila talijanske prehrane preporuke za pravilnu prehranu (Misciagna i sur., 2017). Međutim, učinak mediteranske prehrane pokazao se boljim kada se obogatila antioksidansima u obliku dodataka prehrani (Abenavoli i sur., 2017), odnosno kada se primijenila kao dio mediteranskog načina života, koji uključuje tjelesnu aktivnost i zdrave navike spavanja (Katsagoni i sur., 2018). Naime, mediteranska prehrana obogaćena antioksidansima u obliku dodataka prehrani značajnije je smanjila FLI ( $p = 0,0001$ ) te krutost jetre ( $p = 0,0001$ ) u odnosu na samu mediteransku prehranu kod pretilih osoba (Abenavoli i sur., 2017). Dok je mediteranska prehrana, primijenjena kao dio mediteranskog načina života, značajnije smanjila krutost tkiva jetre u odnosu na samu mediteransku prehranu (Katsagoni i sur., 2018).

#### 4.1.2. Utjecaj mediteranske prehrane na jetrene enzime

Mediteranska prehrana pokazala je različit utjecaj na vrijednosti jetrenih enzima. Naime, mediteranska prehrana nije utjecala na promjenu vrijednosti enzima ALT i GGT (Ryan i sur., 2013). Međutim, drugo istraživanje ipak je pokazalo da je mediteranska prehrana poboljšala vrijednosti enzima GGT ( $p = 0,024$ ), a kada se obogatila antioksidansima u obliku dodataka prehrani smanjila je vrijednosti enzima ALT ( $p = 0,007$ ) (Abenavoli i sur., 2017). Mediteranska prehrana, primijenjena kao mediteranski način života, također je smanjila vrijednosti enzima ALT i to za 50 % u odnosu na samu mediteransku prehranu, koja nije pokazala statistički značajne promjene u vrijednostima ALT enzima, međutim ni kod jedna od ova dva slučaja nije

bilo utjecaja na vrijednosti GGT enzima (Katsagoni i sur., 2017). No, Ristić-Medić i sur. (2021) su pokazali smanjenje vrijednosti enzima ALT, GGT te AST kako kod mediteranske tako kod prehrane sa smanjenim sadržajem masti, iako je mediteranska prehrana povoljnije utjecala na vrijednosti enzima AST. Misciagna i sur. (2017) pokazali su kako mediteranska prehrana niskog glikemijskog indeksa smanjuje vrijednosti enzima GGT.

#### 4.1.3. Utjecaj mediteranske prehrane na lipidni profil

Mediteranska prehrana nije utjecala na lipidni profil ispitanika u odnosu na kontrolnu skupinu, odnosno, nije pokazala statistički značajnu promjenu u razini HDL-a, dok su se razine triglicerida blago smanjile, no to nije bilo statistički značajno (Ryan i sur., 2013). Međutim, mediteranska prehrana niskog glikemijskog indeksa je smanjila vrijednosti i HDL-a i triglicerida (Misciagna i sur., 2017). Dalje, mediteranska prehrana, bez i sa antioksidansa u obliku dodataka prehrani, jednako je utjecala na lipidni profil, odnosno dovela je do smanjenja vrijednosti ukupnog kolesterola, triglicerida i LDL-a u odnosu na početne vrijednosti (Abenavoli i sur., 2017). Rezultati istraživanja Katsagonija i sur. (2018) također su pokazali kako je mediteranska prehrana poboljšala vrijednosti LDL-a i HDL-a u odnosu na mediteransku prehranu primijenjenu kao mediteranski način života, gdje uopće nije došlo do promjena u vrijednostima navedenih parametara. Prema Ristić-Mediću i sur. (2021), mediteranska prehrana i prehrana sa smanjenim udjelom masti pokazale su smanjenje vrijednosti ukupnog kolesterola i LDL-a. Također, mediteranska prehrana je poboljšala i razine HDL-a, jednostruko nezasićenih masnih kiselina, omega-3 masnih kiselina te smanjila razine triglicerida i zasićenih masnih kiselina u krvi, u odnosu na prehranu sa smanjenim udjelom masti, koja je pokazala povećanje vrijednosti palmitinske masne kiseline i zasićenih masnih kiselina u krvi (Ristić-Medić i sur., 2021).

#### 4.1.4. Utjecaj mediteranske prehrane na glikemiju

Mediteranska prehrana je pokazala značajno smanjenje razine cirkulirajućeg inzulina ( $p=0,008$ ) i homeostatskog modela procjene inzulinske rezistencije, HOMA-IR (engl. *homeostatic model assessment for insulin resistance*) ( $p = 0,003$ ) te poboljšava brzinu infuzije glukoze, GINF (engl. *glucose infusion rate*) ( $p = 0,09$ ) (Ryan i sur., 2013). Mediteranska prehrana niskog glikemijskog indeksa smanjila je vrijednosti glukoze u krvi (Misciagna i sur., 2017). Međutim, značajniji utjecaj na smanjenje razina HOMA-IR ( $p = 0,001$ ), inzulina ( $p = 0,0001$ ) te glukoze na tašte ( $p = 0,006$ ) uočen je kod mediteranske prehrane obogaćene antioksidansima u obliku

dodataka prehrani u odnosu na samu mediteransku prehranu (Abenavoliju i sur., 2017). S druge strane Katsagoni i sur. (2018) u svom istraživanju nisu pokazali nikakav utjecaj mediteranske prehrane na vrijednosti HOMA-IR, čak ni one koja je primijenjena kao dio mediteranskog načina života. Ristić-Medić i sur. (2021) su u svom istraživanju pokazali kako je mediteranska prehrana smanjila vrijednosti glukoze na tašte, inzulina i HOMA-IR, međutim taj je utjecaj također uočen i kod prehrane sa smanjenim udjelom masti.

#### 4.1.5. Utjecaj na antropometrijske parametre

Iako nisu bili primijenjeni ograničeni energijski unos ni preporuka o tjelesnoj aktivnosti, ipak je uočen blagi gubitak tjelesne mase nakon primjene mediteranske i prehrane sa smanjenim udjelom masti i visokim udjelom ugljikohidrata, međutim taj se gubitak nije značajno razlikovao između navedenih skupina. Također, nije došlo ni do promjena u ITM-u ni opsegu struka (Ryan i sur., 2013). Nakon primjene mediteranske prehrane s i bez antioksidansa u obliku dodataka prehrani, čiji je sadržaj energije bio smanjen te je uz nju bila preporučena stroga tjelesna aktivnost je došlo do značajnog smanjenja tjelesne mase, ITM-a te opsega struka i bokova u odnosu na kontrolnu skupinu. Naime, kontrolna skupina, je također imala smanjeni energijski unos, ali ne i strogu preporuku o tjelesnoj aktivnosti (Abenavoli i sur., 2017). Mediteranska prehrana sa smanjenim sadržajem energije sama i kao dio mediteranskog načina života, koji uključuje i preporuku o tjelesnoj aktivnosti, je smanjila tjelesnu masu ( $p = 0,01$ ) i ITM ( $p = 0,008$ ) u odnosu na kontrolnu skupinu, kod koje je uočen samo neznatni gubitak tjelesne mase (Katsagoni i sur., 2018). Mediteranska prehrana sa smanjenim sadržajem energije i preporukom o tjelesnoj aktivnosti je značajno poboljšala tjelesnu masu, ITM, udio masnog tkiva, opseg struka u odnosu na početno izmjerene vrijednosti ( $p < 0,01$ ) (Ristić-Medić, 2021).

Prema rezultatima ovih pronađenih radova, mediteranska prehrana smanjuje količinu masti u jetri, dok je njezin utjecaj na vrijednosti jetrenih enzima nepotpun, odnosno u svakom istraživanju je mediteranska prehrana poboljšala vrijednosti barem jednog enzima. Odnosno, u istraživanju Ryana i sur. (2013) nije poboljšala nijedan od jetrenih enzima, no to je istraživanje trajalo najkraće stoga bi to mogao biti razlog, dok je u istraživanju Ristić-Medića i sur. (2021) smanjila sve jetrene enzime. Nadalje, prema većini istraživanja, mediteranska prehrana je povoljno utjecala na lipidni profil i glikemiju.

Neke od navedenih zaključaka potvrđuju i sljedeće dvije meta-analize. Odnosno, mediteranska prehrana smanjuje količinu masti u jetri, izraženu kao FLI te inzulinsku rezistenciju (HOMA-IR) kod osoba s NAFLD-om te općenito ima povoljan farmakonutritivni učinak na liječenje

NAFLD-a (Kawaguchi i sur., 2021). No, mediteranska prehrana nije pokazala značajan utjecaj na jetrene enzime, ali značajno smanjuje vrijednosti ukupnog kolesterola i triglicerida, čime povoljno utječe na lipidni profil (Asbaghi i sur., 2020).

## **4.2. PREHRANA S PROMIJENJENIM UDJELOM MAKRONUTRIJENATA**

### **4.2.1. Osnovne karakteristike prehrane s promijenjenim udjelom makronutrijenata**

Pravilna i uravnotežena prehrana podrazumijeva raspodjelu makronutrijenata u sljedećim udjelima, ugljikohidrati 45-60 %, masti 20-35 %, dok je unos proteina definiran kao 0,83 g/kg tjelesne mase (EFSA, 2019), odnosno 45-65 % ugljikohidrata, 20-35 % masti te 10-35 % proteina (IOM, 2002). Stoga svaki pomak u bilo kojem smjeru rezultira s povećanim ili smanjenim udjelom određenog makronutrijenta. Prema dostupnoj literaturi pronađena su ukupno 2 randomizirana kontrolirana istraživanja koja su istraživala utjecaj modificiranog unosa makronutrijanta u liječenju NAFLD-a (tablice 3 i 4). Prvo istraživanje u fokusu je imalo prehranu sa smanjenim udjelom ugljikohidrata i visokim udjelom vlakana (Chen i sur., 2020), a drugo istraživanje prehranu s visokim udjelom proteina i smanjenim sadržajem energije s i bez dodataka  $\beta$ -kriptoksantina te prehranu sa smanjenim sadržajem energije te s dodacima  $\beta$ -kriptoksantina (Haidari i sur., 2020).  $\beta$ -kriptoksantin je karotenoid, odnosno prekursor vitamina A, koji se nalazi u voću, a u organizmu se skladišti u krvi i tkivu (Haidari i sur., 2020).

**Tablica 3.** Opće karakteristike istraživanja s promijenjenim unosom makronutrijenata u cilju liječenja NAFLD-a

<b>Autor i godina</b>	<b>Trajanje istraživanja i broj ispitanika (N)</b>	<b>ITM ispitanika (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Interventni prehrambeni obrazac / obrasci</b>	<b>Kontrolni prehrambeni obrazac</b>
Chen i sur. (2020)	2 mjeseca, N = 44	>25	Prehrana sa smanjenim udjelom ugljikohidrata i visokim udjelom vlakana	Samo edukacija
Haidari i sur. (2020)	12 tjedana, N = 92	25-40	Prehrana s visokom udjelom proteina (25 %) i smanjenim sadržajem energije s i bez dodataka β-kriptoksantina te prehrana sa smanjenim sadržajem energije i s dodacima β-kriptoksantina	Prehrana sa smanjenim sadržajem energije bez dodataka β-kriptoksantina

**Tablica 4.** Opis primijenjenih prehrambenih obrasaca i intervencija u istraživanjima s prehranom s promijenjenim unosom makronutrijenata

<b>Autor i godina</b>	<b>Interventna grupa 1</b>	<b>Interventna grupa 2</b>	<b>Interventna grupa 3</b>	<b>Kontrolna grupa</b>	<b>Dodatne intervencije</b>
Chen i sur. (2020)	Prehrana sa smanjenim udjelom ugljikohidrata i visokim udjelom vlakana: ograničeni unos energije na 1000-1200 kcal; ugljikohidrati 20-25 % (niski glikemijski indeks), proteini 40-45 %, masti 30-35 %; dnevni unos vlakana povećan za 5 g u obliku dodataka prehrani; ostali dodaci prehrani Ca, Mg i multivitamini (dva puta dnevno); dnevni unosi povrća 400 g i vode 1800 mL, edukacija.	/	/	Glavni oblik edukacije bio je savjetovanje licem u lice, koji se dijelio na vođenje prehrane, tjelesnu aktivnost i psihološko bihevioralno savjetovanje. Praćenje prehrane provodilo se u obliku tjednih telefonskih poziva.	/
Haidari i sur. (2020)	Prehrana s visokim udjelom proteina i smanjenim sadržajem energije obogaćena dodacima $\beta$ -kriptoksantina: ugljikohidrati 45 %, masti 30 %, proteini 25 %, s dodacima $\beta$ -kriptoksantina (6 mg/dan).	Prehrana s visokim udjelom proteina i smanjenim sadržajem energije s placebo $\beta$ -kriptoksantinom.	Prehrana sa smanjenim sadržajem energije te s dodacima $\beta$ -kriptoksantina: ugljikohidrati 55 %, masti 30 %, proteini 15 % s dodacima $\beta$ -kriptoksantina (6 mg/dan).	Prehrana sa smanjenim sadržajem energije te s placebo $\beta$ -kriptoksantinom: ugljikohidrati 55 %, masti 30 %, proteini 15 %	Ograničeni energijski unos od 500 kcal/dan. Dodatak $\beta$ -kriptoksantina sadrži 1 % $\beta$ -kriptoksantina i približno 99 % škroba, primjena: s čašom vode nakon večere.

#### 4.2.2. Utjecaj prehrane s modificiranim unosom makronutrijenata na masnoću jetre

Prehrana sa smanjenim udjelom ugljikohidrata i visokim udjelom vlakana je značajno smanjila količinu masti u jetri izraženu kao CAP ( $p = 0,021$ ) u odnosu na kontrolnu skupinu (Chen i sur., 2020). Također, pokazalo se kako je taj učinak statistički značajniji kod ženske populacije. Naime, sve ispitanice u ženskoj interventnoj skupini pokazale su poboljšanje količine masti u jetri, dok je u ženskoj kontrolnoj skupini samo njih 50 % imalo poboljšanje. U muškoj populaciji nisu uočene statističke značajne promjene između interventne i kontrolne skupine (Chen i sur., 2020). Prehrana s visokim udjelom proteina i smanjenim sadržajem energije te obogaćena  $\beta$ -kriptoksantinom u obliku dodataka prehrani značajno je smanjila količinu masti u jetri. Međutim, taj učinak je bio jednak i u ostalim interventnim skupinama ovog istraživanja, odnosno kod prehrane s visokim udjelom proteina i smanjenim sadržajem energije bez  $\beta$ -kriptoksantina u obliku dodataka prehrani te prehrani sa smanjenim sadržajem energije s i bez dodataka  $\beta$ -kriptoksantina ( $p < 0,01$ ) (Haidari i sur., 2020).

#### 4.2.3. Utjecaj prehrane s modificiranim unosom makronutrijenata na jetrene enzime

Prehrana sa smanjenim udjelom ugljikohidrata i visokim udjelom vlakana značajno je smanjila vrijednosti enzima ALT i AST ( $p < 0,05$ ) (Chen i sur., 2020). Prehrana s visokim udjelom proteina i smanjenim sadržajem energije obogaćena  $\beta$ -kriptoksantinom smanjila vrijednosti enzima ALT, GGT, AST i alkalne fosfataze (ALP) dok je sama prehrana s visokim udjelom proteina i smanjenim sadržajem energije smanjila vrijednosti enzima ALT i GGT, a prehrana sa smanjenim sadržajem energije i obogaćena  $\beta$ -kriptoksantinom je samo smanjila vrijednosti enzima ALT (Haidari i sur., 2020).

#### 4.2.4. Utjecaj prehrane s modificiranim unosom makronutrijenata na lipidni profil

Prehrana s niskim udjelom ugljikohidrata i visokim udjelom vlakana značajno smanjila vrijednosti ukupnog kolesterola i triglicerida te povećava vrijednosti HDL-a u krvi ( $p < 0,05$ ) (Chen i sur., 2020). Haidari i sur. (2020) nisu ispitivali utjecaj prehrane s visokim udjelom proteina na lipidni profil.

#### 4.2.5. Utjecaj prehrane s modificiranim unosom makronutrijenata na glikemiju

Prehrana sa smanjenim udjelom ugljikohidrata i visokim unosom vlakana je značajno smanjila vrijednosti glukoze u plazmi natašte ( $p < 0,05$ ) s tim da je kod ženske populacije uočeno i

značajno smanjenja vrijednosti HOMA-IR u odnosu na mušku populaciju (Chen i sur., 2020). Haidari i sur. (2020) nisu ispitivali utjecaj prehrane s visokim udjelom proteina na glikemiju.

#### 4.2.6. Utjecaj prehrane s modificiranim unosom makronutrijenata na antropometrijske parametre

Prehrana sa smanjenim udjelom ugljikohidrata i visokim udjelom vlakana nije se značajno razlikovala od kontrolne skupine po pitanju promjene antropometrijskih parametara. Naime, obje skupine pokazale su značajno smanjenje tjelesne mase, masnog tkiva, skeletnog mišićnog tkiva, ITM-a, opsega struka i visceralnog masnog tkiva ( $p < 0,05$ ). Također, kod ženske populacije su uočene značajne razlike između ovih dviju skupina. Ženska skupina koja je bila na prehrani s niskim udjelom masti i visokim udjelom vlakana imala je nižu tjelesnu masu ( $p < 0,05$ ), ali veći opseg struka i visceralnu mast od ženske kontrolne skupine. Kod muške populacije nisu uočene značajne razlike između ovih dviju skupina (Chen i sur., 2020). Prehrana s visokim udjelom proteina i smanjenim sadržajem energije, s i bez dodataka  $\beta$ -kriptoksantina kao i prehrana sa smanjenim sadržajem energije, s i bez dodataka  $\beta$ -kriptoksantina su dovele do značajnog smanjenja tjelesne mase, ITM-a i opsega struka ( $p < 0,001$ ) (Haidari i sur., 2020).

Iako se ovo poglavlje bavi samo s 2 rada treba naglasiti kako su u prethodnom poglavlju već prikazana još 2 rada koja su uz mediteransku prehranu primijenili i prehranu s promijenjenim unosom makronutrijenata kao kontrolnih skupina (tablica 2) stoga će u nastavku rada biti spomenut i njihov utjecaj na NAFLD. Riječ je o prehrani sa smanjenim udjelom masti te prehrani sa smanjenim udjelom masti i visokim udjelom ugljikohidrata.

Prema rezultatima ovih pronađenih radova, prehrana sa smanjenim udjelom ugljikohidrata i visokim udjelom vlakana smanjuje količinu masti u jetri, jetrene enzime te poboljšava lipidni i glikemijski profil kod osoba oboljelih od NAFLD-a, što bi se možda moglo pripisati smanjenju energijskog unosa. Prehrana s visokim udjelom proteina obogaćena  $\beta$ -kriptoksantinom također smanjuje količinu masti u jetri i razine jetrenih enzima, dok utjecaj na glikemiju i lipidni profil nije ispitan.

Prema prethodno opisanim radovima, prehrana sa smanjenim udjelom masti i povećanim udjelom ugljikohidrata nije značajno smanjila količinu masti u jetri, niti je pokazala utjecaj na jetrene enzime, glikemiju i lipidni profil, dok je prehrana sa smanjenim udjelom masti značajno smanjila količinu masti u jetri, jetrene enzime te poboljšava glikemiju i lipidni profil, što bi također moglo pripisati smanjenju energijskog unosa.



Međutim, prema meta-analizi Ahna i sur. (2019), nema razlike između utjecaja prehrane sa smanjenim udjelom ugljikohidrata i prehrane sa smanjenim udjelom masti na količinu masti u jetri i vrijednosti jetrenih enzima. Također, rezultati ove studije pokazuju kako je malo dokaza koji pokazuju povoljan utjecaj prehrane sa smanjenim udjelom ugljikohidrata na NAFLD (Ahn i sur., 2019). Štoviše, meta-analiza Garcêza i sur. (2021) pokazala je kako smanjenje ugljikohidrata i masti uopće nema učinak na NAFLD, odnosno na količinu masti u jetri, jetrene enzime ALT i AST, glikemiju i lipidni profil. Nadalje, Xu i sur. (2020) u svom su istraživanju pokazali kako prehrana s visokim udjelom proteina značajnije smanjuje količinu masti u jetri u odnosu na prehranu s niskim udjelom proteina unatoč nižoj autofagiji. Ovaj rad nije zadovoljio kriterije pretraživanja jer se od parametara pratila samo masnoća jetre koja se promatrala na razini gena i autofagije i to kod ispitanika koji su bili podvrgnuti barijatrijskoj kirurgiji.

### **4.3. PREHRANA SA SMANJENIM SADRŽAJEM ENERGIJE**

#### **4.3.1. Osnovne karakteristike posta i prehrane sa smanjenim sadržajem energije**

Smanjenje, odnosno ograničenje, energijskog unosa znači smanjenje prosječnog dnevnog energijskog unosa ispod uobičajenog, bez pothranjenosti ili uskraćivanja esencijalnih nutrijenata. Post podrazumijeva da osoba uopće ne jede ili ozbiljno ograničava unos hrane u određeno doba dana, tjedna ili mjeseca. Odnosno, smanjenje energijskog unosa je usmjereno na smanjenje prosječnog dnevnog unosa kalorija, dok se post prvenstveno usmjerava na učestalost jela. Postoji niz različitih oblika posta, koje se ponekad nazivaju i povremeni ili isprekidani post (engl. *Intermittent Fasting, IF*) (NIH, 2018). IF obuhvaća prehrambene obrasce u kojima pojedinci prolaze kroz dulje vremenske periode (npr. 16-48 sati) s malo ili bez unosa energije, s periodima normalnog unosa hrane, koji se ponavljaju (Mattson i sur., 2017). Postoje varijacije unutar IF-a kao što su ograničeno vrijeme hranjenja (engl. *Time-restricted feeding, TRF*) i izmijenjeni dan posta (engl. *Alternate-day fasting, ADF*) (Cai i sur., 2019).

Ukupno su pronađena 3 rada kojima je cilj bio ispitati prehranu sa smanjenim sadržajem energije (od 20 do 30 %) ili post u liječenju NAFLD-a, a čije su karakteristike opisane u tablicama 5 i 6. Najkraća intervencija je trajala 12 tjedana, a najduža 50 tjedana te je sveukupno sudjelovalo 490 ispitanika čiji je ITM bio veći od 25 kg/m<sup>2</sup>.

**Tablica 5.** Opće karakteristike istraživanja s prehranom sa smanjenim sadržajem energije u cilju liječenja NAFLD-a

<b>Autor i godina</b>	<b>Trajanje istraživanja i broj ispitanika (N)</b>	<b>ITM ispitanika (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Interventni prehrambeni obrazac / obrasci</b>	<b>Kontrolni prehrambeni obrazac</b>
Cai i sur. (2019)	12 tjedana, N = 271	cca 26 (> 24)	ADF i TRF	Smanjeni energijski unos
Marin – Alejandre i sur. (2019)	6 mjeseci, N = 98 (76 ih došlo do kraja)	>27,5 < 40	FLiO (engl. <i>Fatty Liver in Obesity</i> ) prehrana	Prehrana po smjernicama Američke udruge za srce (engl. <i>American Heart Association, AHA</i> )
Schübel i sur. (2019)	50 tjedana, N = 143	>27,5 < 34,6	ICR (engl. <i>Intermittent Calorie Restriction</i> ) (5:2) i CCR (engl. <i>Continuous Calorie Restriction</i> )	Bez intervencije

**Tablica 6.** Opis primijenjenih prehrambenih obrazaca i intervencija u istraživanjima s prehranom sa smanjenim sadržajem energije

<b>Autor i godina</b>	<b>Interventna grupa 1</b>	<b>Interventna grupa 2</b>	<b>Kontrolna grupa</b>	<b>Dodatne intervencije</b>
Cai i sur. (2019)	ADF skupina imala je naizmjenične dane posta i hranjenja. Unos energije u danima posta bio je 25 % od osnovnih energijskih potreba kroz obroke, a u dane hranjenja hrana se jela <i>ad libitum</i> kod kuće. Obroci su osmišljeni prema smjericama American Heart Association (AHA), a raspodjela makronutrijenata bila je sljedeća: 55 % ugljikohidrati, 15 % proteini i 30 % masti. Dani hranjenja i posta počinjali su u ponoć, a svi posni obroci su se konzumirali između 12.00 i 14.00 sata kako bi svi ispitanici bili podvrgnuti istom trajanju posta. Za vrijeme posta bila je dopuštena konzumacija napitaka bez energije, čaja, kave i žvakaće gume bez šećera.	TRF skupina je imala 8 sati hranjenja i 16 sati posta. Unutar vremena hranjenja nije bilo uputa ili preporuka o količini ili vrsti hrane koja se konzumira te se vrijeme hranjenja tijekom dana moglo slobodno odabrati s obzirom na životne navike ispitanika. Za vrijeme posta je bilo zabranjeno konzumirati svu hranu ili piće koji osiguravaju energiju.	Kontrolna skupina je unosila 80 % svojih energijskih potreba svaki dan. Nije bilo preporuka ili ograničenja vezanih za njihov uobičajeni način života.	Nije bilo preporuke za primjenu tjelesne aktivnosti.
Marin – Alejandre i sur. (2019)	FLiO dijeta; 7 obroka; ugljikohidrati (niskog glikemijskog indeksa) 40-45 %, proteini (uglavnom iz biljnih izvora) 25 %, masti 30-35 %. FLiO obrazac prehrane je uključivao i visoko pridržavanje mediteranske prehrane.	/	AHA smjericama: prehrambeni obrazac je uključivao 3-5 obroka dnevno, s raspodjelom makronutrijenata: ugljikohidrati 50-55 %, proteini 15 % i masti 30 %.	Obje dijete primjenjivale su 30 % energijskog ograničenja od ukupnih energijskih potreba svakog ispitanika. Cilj smanjenja energijskog unosa bio je postići gubitak tjelesne mase od najmanje 3-5 %, kako preporuča Američka udruga za proučavanje bolesti jetre.

**Tablica 6.** Opis primijenjenih prehrambenih obrazaca i intervencija u istraživanjima s prehranom sa smanjenim sadržajem energije – *nastavak 1*

Autor i godina	Interventna grupa 1	Interventna grupa 2	Kontrolna grupa	Dodatne intervencije
Schübel i sur. (2019)	Prehrana ICR skupine sastojala se od 2 dana posta i 5 dana normalnog hranjenja. Odnosno, za vrijeme posta energijski unos bio je ograničen na 25 % individualnih energijskih potreba. Preostalih 5 dana u tjednu ispitanici su bili na uravnoteženoj prehrani, prema smjernicama Njemačkog društva za prehranu. Odnosno, tjedni prosječni unos kalorija odgovarao je ~80 % normalne energijske potrebe. Za vrijeme posta sudionici su morali odabrati 4 namirnice iz skupine povrća, 2 iz skupine mliječnih proizvoda s niskim udjelom masti i 1 namirnicu iz svake grupe mesa/ribe, ugljikohidrata i voća, u kombinaciji s minimalnim unosom 2 L niskoenergetskih pića.	U CCR skupini ispitanici su unosili oko 80 % individualne energijskih potreba. Ispitanicima su napisani individualni planovi prehrane prema preporukama Njemačkog društva za prehranu i s ciljem smanjenja energijski guste hrane. Dijetetičari su sa ispitanicima raspravljali o planiranju obroka, izboru veličine porcija hrane te strategijama za smanjenje unosa energije.	Kontrolna skupina bila je bez savjeta za ograničavanje energije	Dijetetičari su sudionike u svim skupinama (ICR, CCR i kontrolna) informirali o smjernicama Njemačkog nutricionističkog društva za zdravu uravnoteženu prehranu i savjetovali im da održavaju uobičajenu razinu tjelesne aktivnosti tijekom cijelog istraživanja.

#### 4.3.2. Utjecaj prehrane sa smanjenim sadržajem energije na masnoću jetre

ADF nije doveo do promjene u krutosti tkiva jetre, a isti učinak je uočen i nakon primjene TRF-a te prehrane sa smanjenim unosom energije, primijenjenog u kontrolnoj skupini (Cai i sur., 2019). Isto su pokazali i Marin-Alejandre i sur. (2019) u svom istraživanju. Naime, dva personalizirana prehrambena obrasca sa smanjenim energijskim unosom, FLiO i prema AHA smjernicama nisu pokazala značajne promjene u krutosti tkiva jetre, ali su pokazali značajno smanjenje volumena i masnoće jetre, mjerenih MRI-jem, te indeksa masne jetre, FLI ( $p < 0,001$ ). Međutim, nakon provedene analize uočeno je kako je ipak FLiO skupina imala značajniji utjecaj na smanjenje masnoće jetre i indeksa masne jetre, FLI u odnosu na AHA skupinu (Marin-Alejandre, 2019). Pretile osobe s NAFLD-om pokazale su značajno veće smanjenje masnoće jetre u odnosu na pretile osobe bez NAFLD-a nakon primjene ICR-a i CCR-a. Navedene promjene nisu samo uočene nakon 12 tjedana intervencije, nego i u fazi praćenja, odnosno 50 tjedana nakon početne vrijednosti (Schübel i sur., 2019).

#### 4.3.3. Utjecaj prehrane sa smanjenim sadržajem energije na jetrene enzime

Personalizirani prehrambeni obrasci sa smanjenim sadržajem energije FLiO i AHA ( $p < 0,001$ ) značajno su smanjili vrijednosti enzima ALT i GGT, dok su se vrijednosti AST enzima značajno smanjile ( $p < 0,001$ ) samo kod AHA skupine (Marin-Alejandre i sur., 2019). Isprekidani post i kontinuirana kalorijska restrikcija također su pokazali smanjenje vrijednosti enzima AST, ALT i GGT. Međutim, te promjene su bile značajno veće kod pretilih osoba s NAFLD-om u 12. i 50. tjednu ( $p < 0,05$ ) u odnosu na pretile osobe bez NAFLD-a (Schübel i sur., 2019). Cai i sur. (2019) nisu mjerili jetrene enzime.

#### 4.3.4. Utjecaj prehrane sa smanjenim sadržajem energije na lipidni profil

ADF je značajno smanjio vrijednosti ukupnog kolesterola u krvi ( $p < 0,001$ ) u odnosu na TRF i obično ograničenje energije, dok su oba značajno smanjila trigliceride u odnosu na kontrolnu grupu, no promjene u vrijednostima HDL-a i LDL-a nisu se razlikovale između navedenih skupina. Odnosno, nakon svakog primijenjenog prehrambenog obrasca je došlo do smanjenja vrijednosti HDL-a i LDL-a u odnosu na početne vrijednosti, ali te razlike nisu bile statistički značajne (Cai i sur., 2019). Personalizirani prehrambeni obrasci sa smanjenim sadržajem energije, FLiO i AHA, poboljšavaju lipidni profil, odnosno smanjuju vrijednosti ukupnog kolesterola i triglicerida, ali i LDL-a te povećavaju vrijednosti HDL-a (Marin-Alejandre i sur.,

2019). Međutim, ICR i CCR nisu dovele do značajnih promjena u vrijednostima LDL-a i HDL-a između pretilih osoba s i bez NAFLD-a, ni u jednom trenutku (Schübelu i sur., 2019).

#### 4.3.5. Utjecaj prehrane sa smanjenim sadržajem energije na glikemiju

ADF nije pokazao promjene u vrijednostima inzulina i glukoze na tašte niti unutar skupine niti u usporedbi s ostalim interventnim skupinama (Cai i sur., 2019). Suprotno, Marin-Alejandro i sur. (2019) pokazali su kako oba personalizirana prehranska obrasca sa smanjenim sadržajem energije, FLiO i AHA značajno smanjila vrijednosti glukoze i inzulina na tašte te HOMA-IR. Također, Schübel i sur. (2019) su pokazali kako je nakon primjene ICR-a i CCR-a kod pretilih osoba s NAFLD-om došlo do većeg smanjenja vrijednosti HOMA-IR u 12. tjednu u odnosu na pretilu osobu bez NAFLD-a, no ta razlika nije ostala statistički značajna i tijekom praćenja. Vrijednosti glukoze na tašte i HbA1c nisu pokazali značajne razlike između ovih skupina ni u jednom trenutku (Schübelu i sur., 2019).

#### 4.3.6. Utjecaj prehrane sa smanjenim sadržajem energije na antropometrijske parametre

ADF kao i TRF su smanjile tjelesnu masu nakon 4 i 12 tjedana u odnosu na kontrolnu skupinu. Također, ova dva prehranska obrasca jednako su utjecala i na smanjenje masne mase. Odnosno, nakon 4 tjedna masna masa je bila značajno smanjena kod obje grupe u odnosu na kontrolnu skupinu. Međutim, nakon 12 tjedana, ADF je značajnije ( $p < 0,001$ ) smanjio masnu masu u odnosu na TRF i kontrolnu skupinu. Nemasna masa nije se promijenila ni u jednoj skupini (Cai i sur., 2019). Nakon primijenjenih personaliziranih prehranbenih obrazaca sa smanjenim sadržajem energije, FLiO i AHA je došlo do značajnog smanjenja tjelesne mase, ITM-a, udjela masnog tkiva, opsega struka te visceralnog masnog tkiva ( $p < 0,001$ ) (Marin-Alejandro i sur., 2019). ICR i CCR dovele su do slične promjene tjelesne mase između početne vrijednosti i 12. tjedna te između početne vrijednosti i 50. tjedna, odnosno između pretilih osoba s i bez NAFLD-a (Schübel i sur., 2019).

Prema rezultatima ovih pronađenih radova, prehrana sa smanjenim sadržajem energije i isprekidani post (ADF i TRF) ne smanjuju krutost tkiva jetre, međutim isprekidani post (CCR i ICR) i prehrana sa smanjenim sadržajem energije smanjuju masnoću jetre i jetrene enzime. Utjecaj posta na lipidni profil je različit ovisno o istraživanju, dok su prehrane sa smanjenim unosom energije dovele do poboljšanja lipidnog profila. Post ne utječu na glikemiju, dok promatrana prehrana sa smanjenim sadržajem energije poboljšava glikemiju. Razlog tome može biti što oba promatrana obrasca prehrane sa smanjenim sadržajem energije (FLiO i AHA)

sadrže niz prehrambenih smjernice poput pridržavanja mediterasne prehrane kod FLiO skupine i smjernica za prevenciju kardiovaskularnih bolesti kod AHA skupine, koje bi u konačnici mogle biti razlog tih povoljnih učinaka na lipidni i glikemijski profil.

Navedene rezultate pokazali su i meta-analize Houttua i sur. (2021), gdje prehrana sa smanjenim sadržajem energije smanjuje masnoću jetre i jetrene enzime te meta-analiza Ghadimija i sur. (2021) gdje ista poboljšava vrijednosti triglicerida i ukupnog kolesterola, ali na glikemiju nije pokazala utjecaj. Prema meta-analizi Yina i sur. (2021), isprekidani post smanjuje jetrene enzime, međutim potrebna su daljnja istraživanja kako bi se potvrdila sigurnost njegove primijene.

#### **4.4. OSTALI PREHRAMBENI OBRASCI**

Prema dostupnoj literaturi, 4 istraživanja se bavila ispitivanjem različitih prehrambenih obrazaca na liječenje NAFLD-a od toga 1 rad o DASH prehrani (engl. *The Dietary Approach to Stop Hypertension*), 1 rad o prehrani s ograničenim unosom fruktoze (engl. *Fruitless*) i 2 rada o prehrani obogaćenoj cjelovitim žitaricama. Karakteristike ovih prehrambenih obrazaca opisane su u tablicama 7.

DASH prehrana je način prehrane kojim se želi smanjiti visoki krvni tlak, a uključuje konzumaciju voća, povrća i mliječnih proizvoda s niskim udjelom masti, cjelovite žitarice, perad, ribu i orašaste plodove, a ograničava konzumaciju crvenog mesa, slatkiša, napitaka koji sadrže šećer, ukupnih masti, zasićenih masnih kiselina i kolesterola (Steinberg i sur., 2017). U istraživanju čiji je cilj bio ispitati utjecaj DASH prehrane na liječenje NAFLD-a (Razavi Zade i sur., 2016) primijenjena DASH prehrana sadržavala je 52-55 % ugljikohidrata, 16-18 % proteina i 30 % masti. A istu raspodjelu makronutrijenata je imala i kontrolna skupina. Primjer serviranja namirnica za 1900 kcal u interventnoj grupi bio je: 8 serviranja žitarica (od kojih su makar 3 od cjelovitih), 2 serviranja jednostavnih šećera, 5 serviranja povrća, 6 serviranja voća, 3 serviranja mliječnih proizvoda (<2 % m.m.), 4 serviranja mesa i ribe, 2 serviranja orašastih plodova, 3 serviranja masti i ulja. A primjer serviranja namirnica za 1900 kcal u kontrolnoj grupi bio je: 10 serviranja žitarica, 5 serviranja jednostavnih šećera, 4 serviranja povrća, 4 serviranja voća, 2 serviranja mliječnih proizvoda, 4 serviranja mesa i ribe, 1 serviranje orašastih plodova, 3 serviranja masti i ulja. Ispitanici koji su imali prekomjernu tjelesnu masu ili su bili pretili imali su ograničeni unos energije (350-700 kcal manje od izračunate energijske potrebe za svaku osobu; 350 kcal za pacijente s ITM-om u raspon od 25–27,5 kg/m<sup>2</sup> 500 kcal za one s ITM u rasponu od 27,5-31 kg/m<sup>2</sup>; i 700 kcal za oni s ITM >31 kg/m<sup>2</sup>).

Drugo istraživanje imalo je u fokusu prehranu s ograničenim unosom fruktoze (Simons i sur., 2021). Naime, kako je već spomenuti, fruktoza se koristi se u proizvodnji zaslađenih napitaka čija pretjerana konzumacija doprinosi nakupljanju masti u jetri (Hydes i sur., 2021; Sanders i Griffin, 2016 ). Stoga je pronađeno istraživanje imalo u cilju ispitati kako utječe ograničeni unos fruktoze, odnosno „*Fruitless*“ prehrana na masnoću jetre (Simons i sur., 2021). Naime, „*Fruitless*“ prehrana je kratica za engleski naziv „*eFfects of fRUctose restrIcTion on LivEr SteatosiS*“. Iako nigdje u radu nije navedeno kako su ispitanici imali NAFLD, navedeno je kako su imali povišenu razinu masnoće u jetri izraženu kao FLI, a termin „*NAFLD*“ je dio ključnih riječi ovog rada, stoga je odabran za obradu. Dakle, interventna i kontrolna grupa su bile na prehrani bez fruktoze, ali je kontrolna grupa unosila fruktozu u obliku praha (45 g/dan), a interventna grupa glukozu u obliku praha (45 g/dan) kako bi se izjednačio energijski unos između ove dvije grupe. Ispitanicima je bilo dopušten *ad libitum* unos hrane, s tim da im je bio dostavljen popis dopuštenih i zabranjenih prehrambenih proizvoda kao i primjeri obroka ograničenih na fruktozu. Budući da 6-tjedna prehrana s ograničenom unosom fruktozom ne sadrži voće i povrće, svi ispitanici su dobivali dodatak vitamina C (70 mg/d). Također, ispitanici su zamoljeni da ne mijenjaju svoju tjelesnu aktivnost.

Preostala dva istraživanja bavila su se utjecajem prehrane obogaćene cjelovitim žitaricama na NAFLD (Dorosti i sur., 2020; Dinu i sur., 2018). U istraživanju Dina i sur., (2018) ispitanici su bili podijeljeni u dvije grupe; interventnu i kontrolnu. Obje grupe su iz svoje prehrane isključili sve žitarice, koje je interventna grupa zamijenila proizvodima od cjelovite organske khorasan pšenice (lat. *Triticum turgidum* subsp. *turanicum*), a kontrolna skupina proizvodima od moderne pšenice (engl. *organic semi-whole-grain modern wheat*) odnosno od vrsta *Triticum durum* i *Triticum aestivum*. Naime, i khorasan pšenica i moderna pšenica su samljevene do griza i brašna od kojih su dalje proizvedeni tjestenina, kruh, krekeri, keksi. Ispitanicima u objema grupama je bilo ponuđeno 500 g tjedno tjestenine, 150 g kruha na dan, 250 g tjedno krekeri i 250 g tjedno keksa. Ispitanicima je savjetovano da jedu proizvode u skladu sa svojim nim navikama konzumacije žitarica, koje su zabilježene na početku. U prosjeku, ispitanikov dnevni unos interventnog (khorasan) i kontrolnog griza iznosio je 62 g suhe težine, dok je dnevni unos interventnog (khorasan) i kontrolnog brašna (od svih konzumiranih proizvoda) iznosio 140 g suhe težine. Procijenjeno je da je energijski unos jednak između khorasana i moderne pšenice, što predstavlja približno 722 kcal (50 - 55 % dnevnog energijskog unosa). U istraživanju Dorostija i sur. (2020) ispitanici u interventnoj grupi su imali popis i opis namirnica od



cjelovitih žitarica te im je savjetovano da najmanje polovica dnevnih obroka od žitarica bude iz cjelovitih žitarica na temelju preporuka u Smjernicama o prehrani za Amerikance iz 2012. Dok su ispitanici u kontrolnoj grupi imali iste prehrambene preporuke kao i interventna skupina, također prema Smjernicama o prehrani za Amerikance 2012, ali s napomenom da polovica dnevnih obroka od žitarica bude iz klasičnih žitarica. Prehrana obiju grupa bila je sljedeća: unos 2-3 porcije mliječnih proizvoda s niskim udjelom masti, 5 porcija voća i povrća i 2 porcije nemasnog mesa, peradi ili ribe na dnevnoj bazi. Također, ispitanicima je bilo preporučeno zadržavanje uobičajene razine tjelesne aktivnosti.

**Tablica 7.** Opće karakteristike istraživanja s ostalim prehranbenim obrascima u cilju liječenja NAFLD-a

<b>Autor i godina</b>	<b>Trajanje istraživanja i broj ispitanika (N)</b>	<b>ITM ispitanika (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Interventni prehranbeni obrazac / obrasci</b>	<b>Kontrolni prehranbeni obrazac</b>
Razavi Zade i sur. (2016)	8 tjedana, N = 60	< 25> 31,7	DASH prehrana	Smanjeni energijski unos.
Dinu i sur. (2018)	3 mjeseca, N = 20	28,8 +/- 4,1 kg/m <sup>2</sup>	Prehrana s proizvodima od khorasan pšenice	Prehrana s proizvodima od moderne pšenice
Dorosti i sur. (2020)	12 tjedana, N = 112	32,2 ± 4,3 kg/m <sup>2</sup>	Prehrana s cjelovitim žitaricama	Prehrana s klasičnim žitaricama
Simons i sur. (2021)	6 tjedana, N = 44 (37 došlo do kraja)	od 28,8 do 37,3	Prehrana s ograničenim unosom fruktoze („ <i>Fruitless</i> “) + dodaci glukoznog praha	Prehrana s ograničenim unosom fruktoze („ <i>Fruitless</i> “) + dodaci fruktoznog praha

#### *4.4.1.1. Utjecaj ostalih prehrambenih obrazaca na masnoću jetre*

DASH prehrana s ograničenim unosom energije smanjila je masnoću jetre kao i prehrana s ograničenim unosom energije ( $p < 0,001$ ), međutim udio pacijenata sa smanjenom masnoćom jetre bio je veći kod DASH skupine u odnosu na kontrolnu skupinu (Razavi Zade i sur., 2016). Konzumacija pšenice khorasan, kao i konzumacija moderne pšenice, značajno je smanjila količinu masti u jetri (Dinu i sur., 2018). Konzumacija cjelovitih žitarica značajno je smanjila količinu masti u jetri ( $p < 0,001$ ), međutim konzumacija klasičnih žitarica nije (Dorosti i sur., 2020). Prehrana s ograničenim unosom fruktoze je malo, ali značajno smanjila unutarjetrenu masnoću kod pretilih osoba s visokim indeksom masne jetre, FLI u odnosu na kontrolnu skupinu, koja je bila na prehrani s umjerenim unosom energije (Simons i sur., 2021).

#### *4.4.1.2. Utjecaj ostalih prehrambenih obrazaca na jetrene enzime*

DASH prehrana s ograničenim unosom energije je značajno smanjila vrijednosti enzima ALT ( $p = 0,02$ ) i enzima ALP ( $p = 0,001$ ) u odnosu na kontrolnu grupu (Razavi Zade i sur., 2016). Jetreni enzimi AST, ALT, ALP značajno su se poboljšali nakon konzumacije khoranas pšenice, ( $p < 0,05$  za sve enzime), dok je konzumacija moderne pšenice uzrokovala značajno pogoršanje enzima AST i ALT (Dinu i sur., 2018). Koncentracije enzima ALT ( $p < 0,001$ ), AST ( $p < 0,001$ ) i GGT ( $p = 0,009$ ) su se značajno smanjile nakon konzumacije cjelovitih žitarica u odnosu na konzumaciju klasičnih žitarica (Dorosti i sur., 2020). Simons i sur. (2021) nisu mjerili utjecaj prehrane s ograničenim unosom fruktoze na jetrene enzime.

#### *4.4.1.3. Utjecaj ostalih prehrambenih obrazaca na lipidni profil*

U odnosu na kontrolnu grupu, DASH prehrana je pokazala značajno smanjenje vrijednosti triglicerida ( $p = 0,04$ ) te omjera ukupnog i HDL-a ( $p = 0,01$ ) (Razavi Zade i sur., 2016). Konzumacija khorasan pšenice dovela je do značajnog smanjenja ukupnog kolesterola od 6 % ( $p < 0,05$ ) (Dinu i sur., 2018). Došlo je do značajnog smanjenja vrijednosti ukupnog kolesterola ( $p = 0,004$ ) i LDL-a ( $p = 0,014$ ) nakon konzumacije cjelovitih žitarica u odnosu na konzumaciju klasičnih žitarica, međutim nakon prilagodbe te razlike između skupina bile su neznatne. Također, nije došlo do značajnih razlika u vrijednostima triglicerida i HDL-a između skupina (Dorosti i sur., 2019). Prehrana s ograničenim unosom fruktoze nije pokazala utjecaj na lipidni profil kod pretilih osoba s visokim indeksom masne jetre, FLI (Simons i sur., 2021).

#### *4.4.1.4. Utjecaj ostalih prehrambenih obrazaca na glikemiju*

Pridržavanje DASH prehrane pokazalo je značajno smanjenje vrijednosti inzulina ( $p = 0,01$ ) i modela homeostaze procijenjene inzulinske rezistencije (HOMA-IR) ( $p = 0,01$ ) te značajno povećanje kvantitativnog indeksa provjere osjetljivosti na inzulin (QUICKI) ( $p = 0,004$ ) u odnosu na kontrolnu skupinu (Razavi Zade i sur., 2016). Konzumacija khorasan pšenice dovela je do smanjenja glikemije za 7 %, međutim nije bilo statistički značajno (Dinu i sur., 2018). Također, konzumacija cjelovitih žitarica, kao i klasičnih žitarica, nije pokazala utjecaj na inzulin i HOMA-IR (Dorosti i sur., 2019). Prehrana s ograničenim unosom fruktoze nije pokazala utjecaj na toleranciju glukoze i vrijednosti HOMA2-IR (Simons i sur., 2021).

#### *4.4.1.5. Utjecaj ostalih prehrambenih obrazaca na antropometrijske parametre*

Pridržavanje DASH obrasca prehrane, u usporedbi s kontrolnom prehranom, pokazalo je značajno smanjenje tjelesne mase ( $p = 0,006$ ) i ITM-a ( $p = 0,01$ ) u odnosu na kontrolnu grupu (Razavi Zade i sur., 2016). Nakon konzumacije khorasan pšenice i moderne pšenice došlo je do značajnog smanjenja tjelesne mase, međutim razlika između tih skupina nije bila statistički značajna ( $p > 0,05$ ) (Dinu i sur., 2018). Također, nije došlo ni do značajnih promjena u vrijednostima ITM-a, opsega struka i tjelesne mase između skupina nakon konzumacije cjelovitih žitarica (Dorosti i sur., 2020). Nakon primjene prehrane s ograničenim unosom fruktoze s dodacima praškova glukoze i fruktoze došlo je do smanjenja ITM-a u objema grupama (Simons i sur., 2021).

Prema rezultatima ovih istraživanja, DASH prehrana smanjuje količinu masti u jetri, jetrene enzime i poboljšava glikemiju i lipidni profil što bi mogli biti zbog njezine sličnosti s mediteranskom prehranom i činjenice da se primjenjuje za liječenje visokog krvnog tlaka, odnosno za očekivati je da će poboljšati lipidni profil i masnoću jetre. Prema rezultatima istraživanja, konzumacija khorasan i cjelovitih žitarica smanjuje količinu masti u jetri, jetrene enzime, ukupni kolesterol, dok utjecaj na glikemiju nije statistički značajan, što nije bilo za očekivati s obzirom da one sadrže vlakna, no možda je razlog to što su cjelovite žitarice činile 50-55 % ukupnog energijskog unosa. Prehrana s ograničenim unosom fruktoze je pokazala minimalno smanjenje količine masti u jetri, dok na glikemiju i lipidni profil nije pokazala utjecaj.

## 5. ZAKLJUČCI

1. Prehrana ima značajni utjecaj na liječenje NAFLD-a, odnosno određeni prehrambeni obrasci mogu utjecati na parametre poput količine masti u jetri, jetrenih enzima, lipidnog profila, glikemije te antropometrijskih parametara, što su i pokazali rezultati pronađenih radova u ovom radu.
2. Mediteranska prehrana povoljno je utjecala na sve parametre, odnosno masnoću jetre, glikemijski i lipidni profil te antropometrijske parametre, dok je utjecaj na jetrene enzime bio različit ovisno o istraživanju, ali sveukupno gledano mediteranska prehrana je smanjila barem po jedan od jetrenih enzima.
3. Prehrana sa smanjenim sadržajem energije (od 20 do 30 %), uključujući i post, povoljno je utjecala na masnoću jetre i jetrene enzime. Međutim sigurnost utjecaja strožih energijskih ograničenja, poput isprekidanog posta, još uvijek je upitna pa su potrebna daljnja istraživanja.
4. Prehrana s promijenjenim unosom makronutrijenata različito je utjecala na promatrane parametre. Odnosno, smanjeni udio ugljikohidrata i/ili masti kao i povećani udio proteina (do 25% dnevnog energijskog unosa) povoljno utječu na masnoću jetre samo ako se smanji i njihov energijski unos.
5. Prehrana obogaćena cjelovitim žitaricama i prehrana obogaćena khorasan žitaricom, povoljno su utjecale na količinu masti, jetrene enzime i ukupni kolesterol. DASH prehrana je povoljno utjecala na masnoću jetre, jetrene enzime, glikemiju i lipidni profil, a prehrana s ograničenim unosom fruktoze pokazala je minimalno smanjenje količine masti u jetri, dok na glikemiju i lipidni profil nije pokazala učinak. Međutim, treba uzeti u obzir kako je za navedene prehrambene obrasce u ovom radu pronađen mali broj istraživanja.

## 6. LITERATURA

- Abenavoli L, Greco M, Milic N, Accattato F, Foti D, Gulletta E, i ostali (2017) Effect of mediterranean diet and antioxidant formulation in non-alcoholic fatty liver disease: A randomized study. *Nutrients* **9**. <https://doi.org/10.3390/nu9080870>
- Agebratt C, Strom E, Romu T, Dahlqvist-Leinhard O, Borga M, Leandersson P, i ostali (2016) A Randomized Study of the Effects of Additional Fruit and Nuts Consumption on Hepatic Fat Content, Cardiovascular Risk Factors and Basal Metabolic Rate. *PLoS One* **11**, 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147149>
- Ahn J, Jun DW, Lee HY, Moon JH (2019) Critical appraisal for low-carbohydrate diet in nonalcoholic fatty liver disease: Review and meta-analyses. *Clin Nutr* **38**, 2023–2030. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.09.022>
- Alexander KS, Zakai NA, Lidofsky SD, Callas PW, Judd SE, Tracy RP, i ostali (2018) Non-alcoholic fatty liver disease, liver biomarkers and stroke risk: The reasons for geographic and racial differences in stroke cohort. *PLoS One* **13**, 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194153>
- Anania C, Massimo Perla F, Olivero F, Pacifico L, Chiesa C (2018) Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* **24**, 2083–2094. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i19.2083>
- Asbaghi O, Choghakhori R, Ashtary-Larky D i Abbasnezhad A (2020) Effects of Mediterranean diet on cardiovascular risk factors in non-alcoholic fatty liver disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN* **37**, 148-156. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.03.003>
- Bawden S, Stephenson M, Falcone Y, Lingaya M, Ciampi E, Hunter K, i ostali (2017) Increased liver fat and glycogen stores after consumption of high versus low glycaemic index food: A randomized crossover study. *Diabetes, Obes Metab* **19**, 70–77. <https://doi.org/10.1111/dom.12784>
- Berná G, Romero-Gomez M (2020) The role of nutrition in non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Liver Int* **40**, 102–108. <https://doi.org/10.1111/liv.14360>
- Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, i ostali (2020) ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* **39**, 3533–3562.

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.001>

- Blomdahl J, Nasr P, Ekstedt M, Kechagias S (2021) Moderate alcohol consumption is associated with advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and shows a synergistic effect with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* **115**, 154439. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154439>
- Brunner K T, Henneberg C J, Wilechansky R M, Long M T (2019) Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Obesity Treatment. *Curr Obes Rep* **8**, 220–228. <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00345-1>
- Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA (2016) The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* **65**, 1038–1048. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>
- Byrne CD, Targher G (2015) NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol* **62**, S47–S64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012>
- Cai H, Qin YL, Shi ZY, Chen JH, Zeng MJ, Zhou W, i ostali (2019) Effects of alternate-day fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol* **19**, 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1132-8>
- Chakravarthy M V., Waddell T, Banerjee R, Guess N (2020) Nutrition and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Current Perspectives. *Gastroenterol Clin North Am* **49**, 63–94. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2019.09.003>
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, i ostali (2012) The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* **142**, 1592–1609. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.04.001>
- Chen J, Huang Y, Xie H, Bai H, Lin G, Dong Y, i ostali (2020) Impact of a low-carbohydrate and high-fiber diet on nonalcoholic fatty liver disease. *Asia Pac J Clin Nutr* **29**, 483–490. [https://doi.org/10.6133/apjcn.202009\\_29\(3\).0006](https://doi.org/10.6133/apjcn.202009_29(3).0006)
- Cobbina E, Akhlaghi F (2017) Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)—pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metab Rev* **49**, 197–211. <https://doi.org/10.1080/03602532.2017.1293683>
- Day CP, James OF (1998) Steatohepatitis: a tale of two „hits”? *Gastroenterology* **114**, 842–5. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70599-2](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70599-2)
- Dinu M, Whittaker A, Pagliai G, Giangrandi I, Colombini B, Gori AM, i ostali (2018) A

- Khorasan Wheat-Based Replacement Diet Improves Risk Profile of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Nutr* **37**, 508–514. <https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1445047>
- Dorosti M, Jafary Heidarloo A, Bakhshimoghaddam F, Alizadeh M (2020) Whole-grain consumption and its effects on hepatic steatosis and liver enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomised controlled clinical trial
- Dreher ML (2018) Dietary Patterns, Foods, Nutrients and Phytochemicals in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Diet Patterns Whole Plant Foods Aging Dis* 291–311. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-59180-3\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-319-59180-3_10)
- EFSA (2019) Dietary Reference Values for the EU. EFSA – European Food Safety Authority, <https://multimedia.efsa.europa.eu/drvs/index.htm> Pristupljeno: 5. travnja 2022.
- Fang YL, Chen H, Wang CL, Liang L (2018) Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From „two hit theory“ to „multiple hit model“. *World J Gastroenterol* **24**, 2974–2983. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i27.2974>
- Fishbein M, Castro F, Cheruku S, Jain S, Webb B, Gleason T, i ostali (2005) Hepatic MRI for fat quantitation: Its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol* **39**, 619–625. <https://doi.org/10.1097/00004836-200508000-00012>
- Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ (2018) Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med* **24**, 908–922. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>
- Garcêz LS, Avelar CR, Fonseca NSS, Costa PRF, Lyra AC, Cunha CM, i ostali (2021) Effect of dietary carbohydrate and lipid modification on clinical and anthropometric parameters in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-Analysis. *Nutr Rev* **79**, 1321–1337. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa146>
- George ES, Forsyth A, Itsiopoulos C, Nicoll AJ, Ryan M, Sood S, i ostali (2018) Practical dietary recommendations for the prevention and management of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *Adv Nutr* **9**, 30–40. <https://doi.org/10.1093/advances/nmx007>
- Ghadimi M, Mohammadi R, Daneshzad E, Moazzami B, Mohammadpour Z (2021) Effectiveness of dietary interventions on cardio-metabolic risk factors in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Gastroenterol* **34**, 415–423. <https://doi.org/10.20524/aog.2021.0601>
- Golabi P, Otgonsuren M, De Avila L, Sayiner M, Rafiq N, Younossi ZM (2018) Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Med (United States)* **97**, 18–23.



<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010214>

- Haidari F, Hojhabrmanesh A, Helli B, Seyedian SS, Ahmadi-Angali K (2020) An energy-restricted high-protein diet supplemented with  $\beta$ -cryptoxanthin alleviated oxidative stress and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Nutr Res* **73**, 15–26. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2019.08.009>
- Hassani Zadeh S, Mansoori A, Hosseinzadeh M (2021) Relationship between dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* **36**, 1470–1478. <https://doi.org/10.1111/jgh.15363>
- Hernaes R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, i ostali (2011) Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology* **54**, 1082–1090. <https://doi.org/10.1002/hep.24452>
- Houttu V, Csader S, Nieuwdorp M, Holleboom AG, Schwab U (2021) Dietary Interventions in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr* **8**, 1–15. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.716783>
- Hydes T, Alam U, Cuthbertson DJ (2021) The Impact of Macronutrient Intake on Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Too Much Fat, Too Much Carbohydrate, or Just Too Many Calories? *Front Nutr* **8**. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.640557>
- Institute of Medicine (2002) Food and Nutrition Board „Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids“, Washington DC, National Academy Press
- Jegatheesan P, De Bandt JP (2017) Fructose and NAFLD: The multifaceted aspects of fructose metabolism. *Nutrients* **9**, 1–13. <https://doi.org/10.3390/nu9030230>
- Jeznach-Steinhagen A, Ostrowska J, Czerwonogrodzka-Senczyna A, Boniecka I, Shahnazaryan U, Kuryłowicz A (2019) Dietary and pharmacological treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Med* **55**, 1–14. <https://doi.org/10.3390/medicina55050166>
- Katsagoni CN, Papatheodoridis G V., Ioannidou P, Deutsch M, Alexopoulou A, Papadopoulos N, i ostali (2018) Improvements in clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean lifestyle: A randomised controlled clinical trial. *Br J Nutr* **120**, 164–175. <https://doi.org/10.1017/S000711451800137X>
- Kawaguchi T, Charlton M, Kawaguchi A, Yamamura S, Nakano D, Tsutsumi T i sur. (2021) Effects of Mediterranean Diet in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Semin Liver Dis* **41**, 225-234. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1723751>

- Kim D, Touros A, Kim WR (2018) Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome. *Clin Liver Dis* **22**, 133–140. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.010>
- Kunutsor SK, Apekey TA, Walley J (2013) Liver aminotransferases and risk of incident type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* **178**, 159–171. <https://doi.org/10.1093/aje/kws469>
- Lê K-A i Bortolotti M (2008) Role of dietary carbohydrates and macronutrients in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **11**, 477–82. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328302f3ec>
- Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L (2018) Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol* **24**, 3361–3373. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i30.3361>
- Luukkonen PK, Sädevirta S, Zhou Y, Kayser B, Ali A, Ahonen L, i ostali (2018) Saturated fat is more metabolically harmful for the human liver than unsaturated fat or simple sugars. *Diabetes Care* **41**, 1732–1739. <https://doi.org/10.2337/dc18-0071>
- Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, i ostali (2016) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* **64**, 1388–1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
- Marin-Alejandre BA, Abete I, Cantero I, Monreal JI, Elorz M, Herrero JI, i ostali (2019) The metabolic and hepatic impact of two personalized dietary strategies in subjects with obesity and nonalcoholic fatty liver disease: The fatty liver in obesity (FLiO) randomized controlled trial. *Nutrients* **11**. <https://doi.org/10.3390/nu11102543>
- Mattson MP, Longo VD, Harvie M (2017) Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev* **39**, 46–58. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.005>
- Maurice J, Manousou P (2018) Non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Med* **18**, 245–250. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-3-245>
- Mikolašević I, Orlić L, Štimac D, Mavrinac V, Colić M, Ostojić D, i ostali (2016) Approach To the Patient With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Lijec Vjesn* **138**, 159–163
- Miller EF (2020) Nutrition Management Strategies for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Treatment and Prevention. *Clin Liver Dis* **15**, 144–148. <https://doi.org/10.1002/cld.918>
- Misciagna G, Del Pilar Diaz M, Caramia DV, Bonfiglio C, Franco I, Noviello MR, i ostali (2017) Effect of a Low Glycemic Index Mediterranean Diet on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Nutr Heal Aging* **21**, 404–412
- Mundi MS, Velapati S, Patel J, Kellogg TA, Abu Dayyeh BK, Hurt RT (2020) Evolution of NAFLD and Its Management. *Nutr Clin Pract* **35**, 72–84.

<https://doi.org/10.1002/ncp.10449>

- NIH (2018) Calorie Restriction and Fasting Diets: What Do We Know?. NIH – National Institute on Aging, <https://www.nia.nih.gov/news/calorie-restriction-and-fasting-diets-what-do-we-know> Pristupljeno: 11. veljače 2022.
- Nseir W, Nassar F, Assy N (2010) Soft drinks consumption and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* **16**, 2579–2588. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i21.2579>
- Ofosu A, Ramai D, Reddy M (2018) Non-alcoholic fatty liver disease: Controlling an emerging epidemic, challenges, and future directions. *Ann Gastroenterol* **31**, 288–295. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0240>
- Pacifico L, di Martino M, Catalano C, Panebianco V, Bezzi M, Anania C, i ostali (2011) T1-weighted dual-echo MRI for fat quantification in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* **17**, 3012–3019. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i25.3012>
- Papatheodoridi M, Cholongitas E (2019) Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Curr Pharm Des* **24**, 4574–4586. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190117102111>
- Perdomo CM, Frühbeck G, Escalada J (2019) Impact of nutritional changes on nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients* **11**, 1–25. <https://doi.org/10.3390/nu11030677>
- Piazzolla VA, Mangia A (2020) Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. *Cells* **9**. <https://doi.org/10.3390/cells9041005>
- Razavi Zade M, Telkabadi MH, Bahmani F, Salehi B, Farshbaf S, Asemi Z (2016) The effects of DASH diet on weight loss and metabolic status in adults with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. *Liver Int* **36**, 563–571. <https://doi.org/10.1111/liv.12990>
- Ristic-Medic D, Kovacic M, Takic M, Arsić SP A, Paunovic M, Jovicic M i V V (2021) Calorie-Restricted Mediterranean and Low-Fat Diets Affect. *Nutr* **13**, 1–14. <https://dx.doi.org/10.3390/nu13010015>
- Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M (2017) Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol* **67**, 829–846. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.016>
- Rosqvist F, Kullberg J, Ståhlman M, Cedernaes J, Heurling K, Johansson HE, i ostali (2019) Overeating Saturated Fat Promotes Fatty Liver and Ceramides Compared with Polyunsaturated Fat: A Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab* **104**, 6207–6219. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00160>
- Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, i ostali (2013) The

- Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* **59**, 138–143. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.012>
- Sanders FWB, Griffin JL (2016) De novo lipogenesis in the liver in health and disease: More than just a shunting yard for glucose. *Biol Rev* **91**, 452–468. <https://doi.org/10.1111/brv.12178>
- Schübel R, Nonnenmacher T, Sookthai D, Maldonado SG, Sowah SA, Stackelberg O Von, i ostali (2019) Similar weight loss induces greater improvements in insulin sensitivity and liver function among individuals with NAFLD compared to individuals without NAFLD. *Nutrients* **11**. <https://doi.org/10.3390/nu11030544>
- Simons N, Veeraiah P, Simons PIHG, Schaper NC, Kooi ME, Schrauwen-Hinderling VB, i ostali (2021) Effects of fructose restriction on liver steatosis (FRUITLESS); a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* **113**, 391–400. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa332>
- Steinberg D, Bennett GG, Svetkey L (2017) The DASH diet, 20 years later. *JAMA - J Am Med Assoc* **317**, 1529–1530. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.1628>
- Tilg H, Moschen AR (2010) Evaluation of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* **52**, 1836–46. <https://doi.org/10.1002/hep.24001>
- Tsompanaki E, Thanapirom K, Papatheodoridi M, Parikh P, Chotai de Lima Y, Tsochatzis EA (2022) Systematic Review and Meta-analysis: The Role of Diet in the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.11.026>
- Ullah R, Rauf N, Nabi G, Ullah H, Shen Y, Zhou YD, i ostali (2019) Role of nutrition in the pathogenesis and prevention of non-alcoholic fatty liver disease: Recent updates. *Int J Biol Sci* **15**, 265–276. <https://doi.org/10.7150/ijbs.30121>
- Walker RW, Dumke KA, Goran MI (2014) Fructose content in popular beverages made with and without high-fructose corn syrup. *Nutrition* **30**, 928–935. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.04.003>
- Weng G, Dunn W (2019) Effect of alcohol consumption on nonalcoholic fatty liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol* **4**, 70–70. <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.09.02>
- Whitfield JB (2001) Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* **38**, 263–355. <https://doi.org/10.1080/20014091084227>
- Xu C, Markova M, Seebeck N, Loft A, Hornemann S, Gantert T, i ostali (2020) High-protein

- diet more effectively reduces hepatic fat than low-protein diet despite lower autophagy and FGF21 levels. *Liver Int* **40**, 2982–2997. <https://doi.org/10.1111/liv.14596>
- Yin C, Li Z, Xiang Y, Peng H, Yang P, Yuan S, i ostali (2021) Effect of Intermittent Fasting on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr* **8**, 1–14. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.709683>
- Younossi ZM (2019) Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol* **70**, 531–544. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M (2016) Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* **64**, 73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>

## IZJAVA O IZVORNOSTI

Ja RUŽICA VUKADIN izjavljujem da je ovaj diplomski rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristila drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

*Ružica Vukadin*

---

Vlastoručni potpis