



## Účinnost ketogenní diety na diabetes 2. typu: systematický přehled

Delphine Tinguely<sup>1</sup> · Justine Gross<sup>2</sup> · Christophe Kosinski<sup>2</sup>

Přijato: 2021 / Zveřejněno online: 27. srpna 2021

© Autor(é) 2021

### Abstrakt

**Cíl přehledu** Posoudit pleiotropní účinky ketogenní diety (KD) na kontrolu glykémie, změny v medikaci a úbytek hmotnosti u osob s diabetem 2. typu a zhodnotit její praktickou proveditelnost.

**Nedávné poznatky** KD vede ke zlepšení HbA1c již po 3 týdnech a zdá se, že účinek přetrvává nejméně 1 rok. To je spojeno se snížením spotřeby léků snižujících hladinu glukózy. Zdá se, že úbytek hmotnosti pozorovaný po krátkém časovém období se udržuje při dlouhodobé dietě. K dosažení přínosu a zajištění adherence je nutná adekvátní podpora (podpůrné psychologické poradenství, posílení pozitivní afektivity, rein- nucení k uvědomělému stravování).

**Shrnutí** Navzdory prokázanému snížení HbA1c není definitivní příčinný účinek KD prokázán. KD by měla být prováděna pod přísným lékařským dohledem. Budoucí výzkum by měl objasnit, jak lze maximalizovat compliance a jak lze optimálně monitorovat ketózu.

**Klíčová slova** Diabetes 2. typu · Glukózová intolerance · Ketogenní dieta · Keto dieta · Dieta s velmi nízkým obsahem sacharidů · Atkinsova dieta

### Úvod

Léčba diabetu mellitu 2. typu (T2D) zahrnuje úpravu životního stylu v kombinaci s farmakologickými intervencemi, jak doporučují doporučení mezinárodních diabetologických společností [1-, 2, 3]. Směrnice pro nutriční terapii často zdůrazňují snížení nadměrného množství sacharidů, stejně jako omezení příjmu tuků na 20-35 % celkového kalorického příjmu, se zaměřením na snížení nasycených tuků.

[4-]. Některé diety navrhují ještě drastičtější snížení příjmu sacharidů v kombinaci s vyšším příjmem tuků, které se stávají nejdůležitějším zdrojem kalorií. Tyto režimy se označují jako ketogenní diety (KD), protože při nich dochází ke ketóze sekundárně v důsledku výrazného omezení sacharidů (<50 g/den) a nadbytku volných mastných kyselin. Tato kombinace vyvolává radikální změnu energetického metabolismu se zvýšením oxidace mastných kyselin v játrech a produkci ketolátek [5]. Jedná se o acetoacetát (AcAc) a 3-β- hydroxybutyrát (BHOB), které jsou využívány jako zdroj energie,

a acetonu, který je produktem spontánní dekarboxylace AcAc [5]. Obrázek 1 znázorňuje patofyziologické mechanismy KD. V posledních desetiletích se KD stávají stále populárnějšími, nejznámější je Atkinsova dieta [6] a některé velmi nízkosacharidové KD jsou ještě restriktivnější s příjmem sacharidů < 30 g/den [7, 8]. U osob s diabetem 2. typu může být KD spojena s pozitivním efektem na některé kardiovaskulární rizikové faktory [9-13]. Za zmínku stojí, že využití ketolátek vykazuje protektivní kardiovaskulární účinky u nediabetiků [14], což je zjištění, které je třeba potvrdit u osob s diabetes mellitus. Navzdory těmto potenciálně pozitivním účinkům se objevily obavy z dlouhodobých nepříznivých účinků, zejména na metabolismus lipidů a ztukovatění jater v důsledku vysokého příjmu tuků; nedávné studie však tyto obavy nepotvrdily [15, 16].

Tento článek je součástí tematické sbírky o životním stylu pro snížení rizika cukrovky/kardiovaskulárního onemocnění.

✉ Christophe Kosinski  
christophe.kosinski@chuv.ch

Delphine Tinguely  
delphine.tinguely@chuv.ch

Justine Gross  
justine.gross@chuv.ch

<sup>1</sup> Anesteziologické oddělení, Univerzitní nemocnice v Lausanne (CHUV), Rue du Bugnon 46, Lausanne, Švýcarsko

<sup>2</sup> Oddělení endokrinologie, diabetu a metabolismu, Lékařská klinika, Univerzitní nemocnice v Lausanne (CHUV) a Univerzita v Lausanne, Avenue de la Sallaz 8, 1011 Lausanne, Švýcarsko.

V tomto přehledu se zabýváme pleiotropním účinkem KD na kontrolu glykémie, včetně variability glykémie u osob s T2D, jeho vlivem na potřebu léků a tělesnou hmotnost a praktickou proveditelností.

## Metody

Systematická rešerše literatury byla provedena v databázích PubMed, Embase a Cochrane Central v letech 2011 až 2021 v souladu s pokyny PRISMA [17]. Vyhledávací termíny zahrnovaly klíčová slova "Diabetes Mellitus" NEBO "diabetes" A "Dieta, ketogenní" NEBO "ketogenní dieta" NEBO "keto dieta" NEBO "ketogenní dieta" NEBO "ketotická dieta" NEBO "dieta s velmi nízkým obsahem sacharidů" NEBO "dieta s velmi nízkým obsahem sacharidů". Strategie vyhledávání v databázích jsou shrnuty v doplňkové tabulce 1. Do vyhledávání byly zahrnuty všechny publikace v angličtině vydané ve výše uvedeném období. Studie se zvířaty nebyly zahrnuty. Studie byly vyloučeny, pokud se týkaly dětí nebo dospívajících, jedinců s diabetem 1. typu a těhotných žen nebo pokud dieta nebyla ketogenní. Vyloučeny byly také směrnice, kazuistiky, přehledy, metaanalýzy a abstrakty. Tři autoři nezávisle na sobě prověřili abstrakty, aby zkontrolovali kritéria pro zařazení. Kompletní texty všech publikací, které splňovaly kritéria pro zařazení, byly zkontrolovány.

získané a zahrnuté do přehledu. Autoři publikací nebyli kontaktováni.

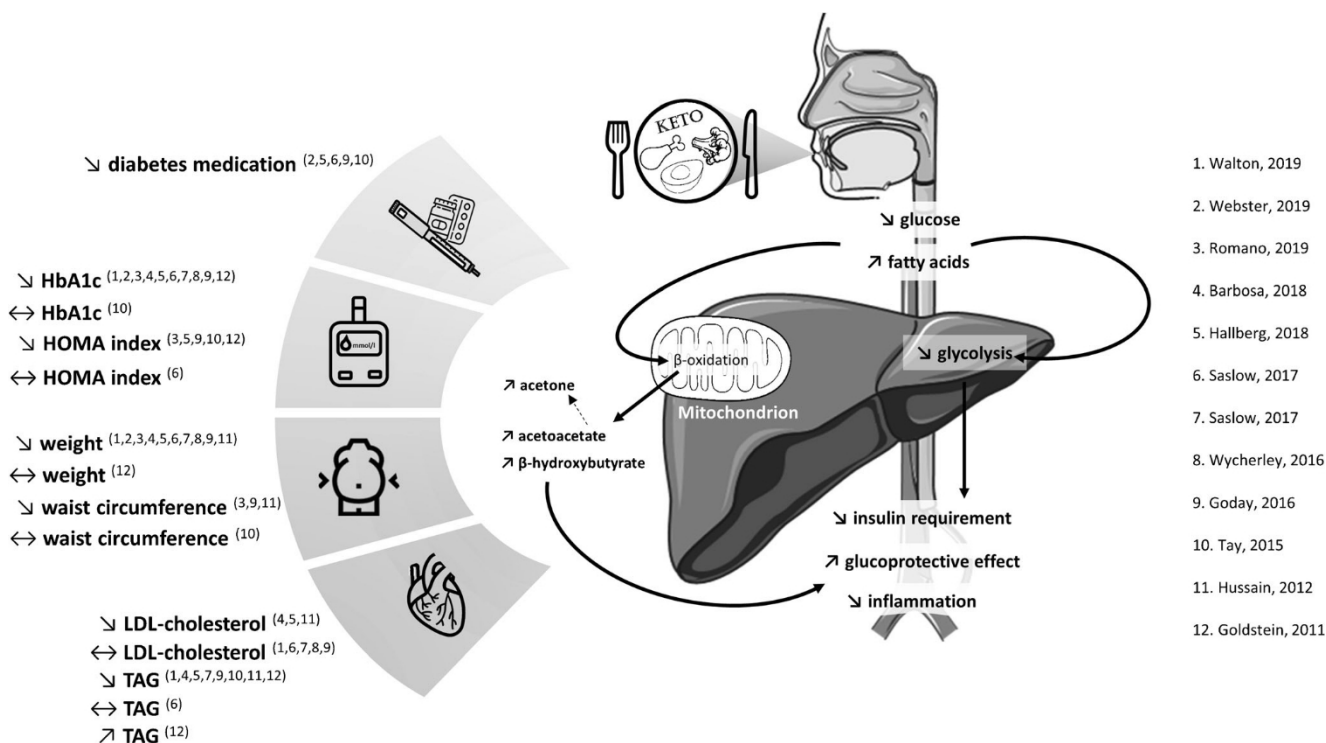
Údaje byly shromážděny nezávisle na sobě a následně porovnány. V případě rozporů se o publikaci diskutovalo, dokud nebylo dosaženo shody. Záznamy identifikované z citací ve vybraných studiích byly zahrnuty do přehledu, pokud splňovaly všechna kritéria pro zařazení. Kvalita klinických studií byla hodnocena na základě nástroje Cochrane Risk of Bias. Podrobnosti o procesu systematického přezkumu naleznete v doplňkové příloze.

## Výsledky

Po prověření 585 publikací bylo zařazeno celkem 14 studií (doplňkový obrázek 1) [18-31]. Dvanáct studií byly klinické studie (8 randomizovaných, 4 nerandomizované) a 2 byly retrospektivní nebo observační studie. Tabulka 1 shrnuje studie, které hodnotily účinek KD u osob s T2D.

### Účinky na kontrolu glukózy

Deset ze 14 zahrnutých studií prokázalo pozitivní vliv na glykovaný hemoglobin (HbA1c) (tabulka 1). V krátkodobých studiích bylo zlepšení HbA1c různé, s poklesem o 0,6 % po 3 týdnech [23] až 0,9 % po 4 měsících [28], nebo dokonce o 0,5 % po 4 měsících [29].



Obr. 1 Potenciální patofyziologické mechanismy a metabolické účinky ketogenní diety u osob s diabetem 2. typu podle klinických studií [19-21 a 22-31]. Změny jsou označeny jako: ↓, významné snížení; ↔, trend nebo žádný významný rozdíl; ↑, významné zvýšení. Zkratky:

HbA1c, glykovaný hemoglobin; FPG, plazmatická glukóza nalačno; HOMA, Homeostasis Model Assessment; LDL, lipoproteiny o nízké hustotě; TAG, triacylglyceroly.

Tabulka 1 Přehled klinických studií ( $n=14$ )

Pozorovací studie					
Autor, rok	Cíl	Obecné charakteristiky na počátku studie	Základní charakteristiky diabetu	Plán studie	Hlavní zjištění
Wong a kol., 2020 Kanada [18]	Prozkoumat zkušenosti jednotlivců žijící s diabetem, kteří sledovali 8 ♀/6 ♂ nebo sledujte KD	$n=14$ Kavkazský BMI $31,5 \pm 5,1$ kg/m <sup>2</sup>	T2D ( $n=11$ )/T1D ( $n=3$ ) měsíců		Retrospektivní KD byl sledován po dobu 6 až 19 měsíců Hlavní motivací k zahájení bylo zlepšení krve kontrola glykémie nebo snížení/ukončení užívání léků na cukrovku, snížení hmotnosti a zvrácení diabetu. Účastníci zaznamenali výhody, jako je lepší kontrola glykémie, snížení hmotnosti a pocit sytosti. Hlavními problémy byl nedostatek podpory ze strany poskytovatelů zdravotní péče a informačních zdrojů. Většina účastníků by mohla pokračovat v KD po zbytek života.
Webster et al., 2019 Jihoafrická republika [19]	Popsat potraviny a charakteristiky "životního stylu" LCHF, který byl udržitelný a účinný pro některé pacienty s T2D v reálném prostředí.	$n=28$ 14 ♀/14 ♂ BMI $30 \pm 6$ kg/m <sup>2</sup>	T2D Medián trvání diabetu 7,4 roku HbA1c 7,5 (6,5-9,5) %	Perspektivní doba trvání 15±2 měsíce Dospělí, kteří v současné době dodržují dietu LCHF po dobu nejméně 6 měsíců.	Většina účastníků pocítovala snížení hladu a chuti k jídlu. Diety LCHF jsou společensky obtížně dodržovány ∩ HbA1c ( $p<0,01$ ), ∩ léky na diabetes ∩ hmotnost ( $p<0,001$ ) Nedostatečná podpora ze strany lékařů, která může zahrnovat neoptimální lékařský dohled.
Intervenční studie					
Autor, rok při	Obecné charakteristiky na počátku studie	Charakteristiky diabetu základní	Dieta(y)	Doba trvání intervence	Hlavní zjištění
Walton et al., 2019 USA [20]	$n=11$ 11 ♀ Kavkazský BMI $36,3 \pm 1,4$ kg/m <sup>2</sup>	T2D HbA1c $8,9 \pm 0,4$ % Žádné léky	VLCKD: CHO ~5 % ( $\leq 30$ g/den), ~20-25 % bílkovin, ~70-75 % tuků. Adherence byla sledována pomocí týdenních testů plazmatických ketonů.	3 měsíce	∩ HbA1c ( $p<0,0001$ ) ∩ Hmotnost ( $p<0,0001$ ) HDL-c ( $p<0,005$ ), ∩ TAG ( $p<0,005$ ), ∩ TAG: HDL-c ( $p<0,005$ ), ↔ LDL-c ↔ AST, ↔ ALT
Romano et al., 2019 Itálie [21]	$n=20$ 10 ♀/10 ♂ BMI $37,1 \pm 6,8$ kg/m <sup>2</sup>	T2D Délka trvání diabetu $5,9 \pm 1,7$ let HbA1c $7,3 \pm 1,1$ % Léky: žádné ( $n=8$ ), metformin ( $n=15$ ), SU ( $n=5$ ), inzulin (10)	VLCKD 5-10 % CHO ( $\leq 25$ g/den), 60-70 % bílkovin, 25-30 % tuků	2 měsíce ∩ HbA1c ( $p<0,0001$ ), ∩ HOMA index ( $p<0,0001$ ) ∩ Hmotnost ( $p<0,001$ ), ∩ BMI ( $p<0,001$ ), ∩ WC ( $p<0,001$ ), ∩ segmentální ( $p<0,001$ ), hmotnost celého tuku ( $p<0,001$ ). ∩ AST ( $p<0,0001$ ), ∩ ALT ( $p<0,0001$ )	
Myette-Côté et al., 2018 Kanada [22]	$n=11$ 4 ♀/7 ♂ BMI $34,0 \pm 8,0$ kg/m <sup>2</sup>	T2D Délka trvání diabetu $6,4 \pm 4,3$ let HbA1c $7,0 \pm 1,0$ % Léčba: metformin ( $n=5$ ), metformin + SU ( $n=2$ ), metformin + GLP-1 ( $n=1$ ), metformin + SU + DPP4 ( $n=1$ ).	3 energeticky odpovídající diety 1. Nízkotučná strava s nízkým glykemickým indexem ~ 55 % CHO, 25 % bílkovin, 20 % tuků 2. VLCKD <10 % CHO, 25 % bílkovin, ~65 % tuku 3. VLCKD + cvičení <10% CHO, 25% bílkoviny, ~65 % tuku + 15 minut chůze od 30 minut po každém jídle	4 dny	V porovnání s výchozí hodnotou: ∩ proinzulínu u VLCKD ( $p = 0,001$ ) a VLCKD + cvičení ( $p = 0,005$ ), ale ne u nízkotučné diety s nízkým glykemickým indexem. V porovnání s nízkotučnou dietou s nízkým glykemickým indexem ∩ průměrná glykémie u VLCKD s cvičením nebo bez cvičení ( $p \leq 0,001$ ), ↔ doba hypoglykémie

Tabulka 1  
(pokračování)

	n=36	T2D	Hypokalorická VLCKD: snížení kalorií po 3 VLCKD	týdnech	V porovnání s výchozím stavem, u skupina
Barbosa et al., 2018 Německo [23]	22 ♀/14 ♂ BMI 35,0±5,0 kg/m <sup>2</sup>	HbA1c 8,9±0,4 %	1200-1500 kcal/den, 5-10 % CHO (≤40 g/den), 20-30 % bílkovin, 60-70 % tuků Hypokalorická dieta s nízkým obsahem tuku (LF) 1000-1200 kcal/den, 50 % CHO, 20 % bílkovin, <30 % tuku		↘ HbA1c u VLCKD ( $p<0,001$ ) ↘ hmotnost ( $p<0,001$ ), ↘ celkový tělesný tuk ( $p=0,001$ ), ↘ viscerální tuková tkáň ( $p=0,024$ ), ↘ nitrožaterní tuk ( $p=0,003$ ) V porovnání s výchozím stavem se ve skupině LF ↘ hmotnost ( $p<0,001$ ), ↘ celkový tělesný tuk ( $p<0,001$ ), ↘ viscerální tuková tkáň ( $p<0,001$ ), ↘ nitrožaterní tuk ( $p<0,001$ ) V porovnání s výchozím stavem se v obou skupinách ↘ T-Chol ( $p\leq 0,001$ ), ↘ LDL-c ( $p\leq 0,004$ ), ↘ TAG v obou skupinách ( $p\leq 0,042$ )
Hallberg et al., 2018 USA [24]	n=349 (262 v intervenci) 175 ♀/87 ♂ BMI 40,4±8,8 kg/m <sup>2</sup>  18 % Afroameričanů	T2D Délka trvání diabetu 8,44±7,22% HbA1c 7,6±1,5	Individuální omezení CHO, které zajišťuje 0,5-3,0 mmol/l hladiny BHOB 12 v krvi.  Léčba: metformin ( $n=15$ ), bílkoviny 1,5 g/kg tělesné hmotnosti SU ( $n=62$ ), inzulin (10) Od tuku k sytosti		měsíců ↘ HbA1c ( $p<0,0001$ ), ↘ FPG ( $p<0,0001$ ), ↘ inzulin nalačno ( $p<0,0001$ ), ↘ HOMA index ( $p<0,0001$ ), ↘ medikace diabetu, kromě metformin () a GLP-1 (↔) ↘ hmotnost ( $p<0,0001$ ) ↘ TAG ( $p<0,0001$ ), HDL-c ( $p<0,0001$ ), ↘ LDL-c ( $p<0,0001$ ), ↔ ApoB ↘ ALT ( $p<0,0001$ ), AST ( $p<0,0001$ )
Saslow et al., 2017 USA [25]	n=34 BMI >25 kg/m <sup>2</sup>	T2D HbA1c >6,0 % Žádný inzulin ≤3 látky snižující hladinu glukózy	VLCKD: dieta bez omezení kalorií, CHO 20-50 g/den (0,5-3,0 mmol/l plazmatické hladiny BHOB). Střední CHO, nízký obsah t u k u : 500 kcal redukováných denně, CHO 45-50 %, nízký obsah tuku	12 VLCKD	měsíců Srovnání s kontrolní skupinou, ↘ HbA1c ( $p<0,007$ ), ↔ inzulin nalačno, ↔ Index HOMA ↘ léky (inhibitory SU a DDP-4, $p=0,005$ , metformin $p=0,08$ ) ↘ hmotnost ( $p<0,001$ ) ↔ TAG, ↔ HDL-c, ↔ LDL-c
Saslow a kol., 2017 USA [26]	n=25 15 ♀/10 ♂  Různé typy etnických skupin (60% let Kavkazian)	T2D Průměrná doba trvání diabetu ≈ 5 let nízkotučná dieta, Průměrný HbA1c ≈ 7,0 %	Dieta "Vytvoř si svůj talíř": libové zdroje bílkovin (1/4 talíře) a omezené množství škrobové (1/4 talíře) a neškrobové zeleniny (1/2 talíře).	8 měsíců	Ve srovnání s kontrolní skupinou VLCKD ↘ HbA1c ( $p=0,002$ ) ↘ hmotnost ( $p<0,001$ ) ↘ TAG ( $p=0,01$ ), ↔ HDL-c, ↔ LDL-c
Wycherley a kol., 2016 Austrálie [27]	n=115 49 ♀/66 ♂ BMI 34,6±0,4 kg/m <sup>2</sup>	T2D HbA1c 7-10 %	Obě stravy byly energeticky snižené VLCKD ( $n=58$ ): CHO 14%, 28% bílkoviny, 58 % tuku Dieta s vysokým obsahem CHO ( $n=57$ ): CHO 53 %, 17 % bílkovin, 30 % tuku	12 účinek stravy	měsíců V obou skupinách; žádný rozdílný ↘ HbA1c ( $p<0,001$ ) ↘ hmotnost ( $p<0,001$ )

Goday et al., 2016 Španělsko [28]	n=89 58 ♀/31 ♂ BMI 33,1±1,6 kg/m <sup>2</sup>	T2D HbA1c 6,9±1,1 % Žádný inzulín	VLCKD ( <i>n</i> =45), tři fáze: 600-800 kcal/den	4 měsíce skupinách	V porovnání s výchozím stavem v obou ↘ HOMA index ( <i>p</i> ≤0,001) ↘ BMI ( <i>p</i> <0,0001), ↘ WC ( <i>p</i> ≤0,048)
---	---	--	--	-----------------------	---

---

Tabulka 1  
(pokračování)

		80 % látky snižující hladinu glukózy 20% životní styl	CHO <50 g, bílkoviny 0,8-1,2 g/kg ideální hmotnosti, tuky (10 g olivového oleje/den) Standardní nízkokalorická dieta ( <i>n</i> =44) 500-1000 kcal, CHO 45-60 %, bílkoviny 10-20 %, tuk <30 %		↔ T-Chol, ↔ LDL-c, ↔ HDL-c Ve srovnání s výchozí hodnotou ve skupině s dietou VLCKD: ↘ FPG ( <i>p</i> <0,0001), ↘ HbA1c ( <i>p</i> <0,0001), ↘ léky ( <i>p</i> =0,0267) ↘ hmotnost ( <i>p</i> <0,0001) ↘ TAG ( <i>p</i> <0,004)
Tay et al., 2015 Austrálie [29]	<i>n</i> =115 BMI 34,6±4,3 kg/m <sup>2</sup>	T2D HbA1c 7,3±1,1 %  Délka trvání diabetu 8±6 let (10% nasycených tuků)	VLCKD ( <i>n</i> =57): hypokalorická. CHO 14 % (50 g/d), bílkoviny 28 %, tuky 58 %. HC dieta ( <i>n</i> =58): energeticky srovnatelná, CHO 53 %, bílkoviny 17 %, tuky 30 % (10 % nasycených tuků) + fyzická aktivita (60 min; 3 dny/týden).	12 měsícůV	porovnání s výchozím stavem v obou skupinách ↔ HbA1c, ↔ FPG  ↔ BMI, ↔ WC Ve srovnání se skupinou s HC dietou byla VLCKD ↔ MAGE ( <i>p</i> =0,09), ↘ CONGA-1 ( <i>p</i> =0,003), ↘ CONGA-4 ( <i>p</i> =0,02), ↔ čas při euglykémii, ↔ čas při hypoglykémii, ↘ léky ( <i>p</i> =0,02) ↘ TAG ( <i>p</i> =0,001), HDL-c ( <i>p</i> =0,002)
Hussain et al., 2012 Kuvajt [30]	<i>n</i> =363 277 ♀/86 ♂ BMI 37,3±0,3 kg/m <sup>2</sup>	Bez diabetu (261) a T2D (102) HbA1c 7,9±0,1 %  Se zahájením diety, bylo sníženo množství antidiabetik	2 skupiny podle osobních preferencí. VLCKD ( <i>n</i> =143), počáteční cíl CHO ~ 20  LCD ( <i>n</i> =220), 2200 kcal/den	6 měsíců	V podskupině T2D a ve srovnání s výchozími hodnotami v obou skupinách ↘ hmotnost ( <i>p</i> <0,0001), ↘ WC ( <i>p</i> <0,0001) g/denV podskupině T2D a ve srovnání s LCD, skupina diety VLCKD ↘ TAG ( <i>p</i> <0,0001), ↘ T-Chol ( <i>p</i> <0,0001), ↘ LDL-c ( <i>p</i> <0,0001), HDL-c ( <i>p</i> <0,0001).
Goldstein et al., 2011 Izrael [31]	<i>n</i> =52 27 ♀/25 ♂ 35-75 let BMI 30-39,9 kg/m <sup>2</sup>	T2D HbA1c >7 % Dieta nebo perorální léky	Fáze 1 (4 týdny): Přístupy k dietě k zastavení hypertenze (DASH) s omezením 20 % kcal Fáze 2 (3 měsíce): 1. Atkinsova dieta bez omezení kalorií ( <i>n</i> =26): <25 g CHO/den po dobu 6 týdnů a poté ≤40 g/den. 2. Dieta s omezeným příjmem kalorií podle ADA ( <i>n</i> =26): ♂ ≥1500 kcal/den, ♀ ≥1200 kcal/den. CHO 40-45 %, bílkoviny 20 %, 35 g vlákniny.	3-12 měsícůV	porovnání s koncem fáze 1, v obou případech skupina ↘ HbA1c, ↔ FPG ↔ hmotnost TAG ( <i>p</i> =0,027), ↘ T-Chol ( <i>p</i> =0,038), HDL-c ( <i>p</i> =0,0026)

Údaje jsou prezentovány jako průměr±SD, nebo průměr (rozmezí), nebo jako *n* (%). *p*-hodnota je uvedena pro změny (nebo ↘) v závorkách, pokud je autoři poskytli.

Zkratky: HbA1c, glykovaný hemoglobin; FPG, plazmatická glukóza nalačno; HOMA, Homeostasis Model Assessment; SU, sulfonylurea; LCHF, low CHO high fat; VLCKD, velmi nízkokalorická ketogenní dieta; BMI, body mass index (kg/m<sup>2</sup>); WC, obvod pasu; OW, osoby s nadváhou; OBW, osoby s obézní hmotností; ADA, American Diabetes Association; CHO, CHO; AST, aspartáttransamináza; ALT, alanintransamináza; T-Chol, celkový cholesterol; LDL-c, cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; HDL-c, cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě; TAG, triacylglycerol; ApoB, apolipoprotein B; BHOB, beta-hydroxybutyrát; MAGE, střední amplituda glykemické exkurze; CONGA-1, kontinuální celkové čisté glykemické působení pozorování s odstupem 1 hodiny; CONGA-4, kontinuální celkové čisté glykemické působení pozorování s odstupem 4 hodin.



1,3 % po 32 týdnech [26]; ve druhé studii mělo 55 % pacientů v intervenční skupině HbA1c <6,5 % oproti 0 % v kontrolní skupině ( $p=0,02$ ) [26]. Snížení HbA1c z 8,9 až 5,6 % ( $p<0,0001$ ) byla zaznamenána také v jiné studii po 90 dnech [20]. Šance na snížení HbA1c < 7 % byla při KD dvakrát vyšší než při standardní hypokalorické dietě [28]. V další studii, ve které byla před dietou snížena medikace snižující glykémii, bylo po 24 týdnech reportováno významné snížení hladiny HbA1c ze 7,8 na 6,3 % při KD [30]. Efekt snížení HbA1c se podařilo udržet i při dlouhodobém sledování, kdy po 1 roce došlo k významnému re-dukci ze 7,6 na 6,3 %, i když většina změn se objevila v prvních 70 dnech [24], nebo ze 7,5 na 5,9 % po 15 měsících [19]. Stejní autoři dokonce zaznamenali remisi u 10 z 24 účastníků s T2D (HbA1c < 5,7 % a bez medikace) po 15 měsících [19]. Saslow et al. srovnávali ketogenní dietu s velmi nízkým obsahem sacharidů (VLCKD) se středně sacharidovou dietou s omezeným obsahem kalorií a nízkým obsahem tuku (MCRC) podávanou po dobu 12 měsíců a zjistili, že u skupiny s VLCKD došlo k většímu snížení hladiny HbA1c než u skupiny s MCRC (VLCKD 6,6-6,1 %; MCRC 6,9-6,7 %) [25]. Některé studie uváděly významné snížení HbA1c, ale bez rozdílu ve srovnání s kontrolní skupinou. Tay et al. kteří srovnávali izokalorickou dietu s velmi nízkým obsahem sacharidů a vysokým obsahem tuků s dietou s vysokým obsahem sacharidů a nízkým obsahem tuků, zjistili po 52 týdnech srovnatelný pokles HbA1c o 1 % v obou ramenech [29]. Studie Goldsteina a kol. srovnávala Atkinsovu KD s konvenční hypokalorickou dietou a zjistila podobný pokles hladiny HbA1c v obou skupinách po 6 týdnech, 3 měsících, 6 měsících a 1 roce, přičemž mezi skupinami nebyly žádné statistické rozdíly [31]. Konečně podobné snížení HbA1c po 12 měsících bylo zaznamenáno ve studii srovnávající dietu s velmi nízkým obsahem sacharidů (LowCHO) oproti tradiční izokalorické dietě s vyšším obsahem sacharidů a nízkým obsahem tuků (HighCHO) (LowCHO 7,2-6,3 %, HighCHO 7,4-6,3 %) ( $p<0,001$ ) [27].

Zdá se, že variabilita glykémie se s KD zlepšuje. Tay et al. prokázali zlepšení stability glykémie ve skupině s nízkým obsahem sacharidů, jejíž jedinci trávili více času v euglykemickém rozmezí ( $p=0,07$ ) a méně často se pohybovali v hyperglykemickém rozmezí [29]. Podíl času stráveného v hypoglykemickém rozmezí byl však v obou skupinách podobný [29]. KD jsou také spojeny s významným zlepšením plazmatické glukózy nalačno a průměrné hladiny glukózy, a to jak v krátkodobých, tak dlouhodobých studiích [21, 22, 25, 28-30].

### Vliv na užívání léků na snížení hladiny glukózy

V několika studiích bylo pozorováno snížení užívání léků snižujících hladinu glukózy po KD. Ve studii Saslowa et al.

mohlo 60 % účastníků po KD vysadit sulfonylureu a/nebo inhibitory DPP-4 a 30 % metformin, ale v kontrolní skupině tak nemohl učinit žádný z účastníků [25]. Tay et al. zaznamenali větší snížení glykémie-



po KD ve srovnání s kontrolní skupinou ( $p=0,02$ ) [29]. Hallberg et al. při jednoróčnóm sledování doložili významné snížení všech léků na snížení diabetu u účastníků skupiny s KD ve srovnání s obvyklou intervencí [24]. Konkrétně se celkový počet předepsaných léků (bez metforminu) snížil z 57 na 30 %; léčba inzulinem byla snížena/přerušena u 94 % uživatelů, sulfonylureové léky byly vysazeny u 100 % uživatelů a metformin se v intervenční skupině mírně snížil (ze 71 na 65 %,  $p=0,04$ ) [24]. Ve studii zahrnující výhradně pacienty užívající metformin nedošlo mezi studovanými skupinami k žádným změnám v dávce [26]. Autoři se domnívají, že to lze vysvětlit bezpečností metforminu, která nevyvolává rychlé úpravy jeho dávky [26]. Konečně Webster et al. zaznamenali po 15 měsících de- kreaci léků snižujících glykémii, včetně vysazení inzulinu u 8 z 11 účastníků [19]. V mnoha studiích byli pacienti požádáni o přerušeni nebo de- kreaci všech léků před KD, což ztěžuje interpretaci výsledků [21, 30]. Vzhledem k tomu, že i mírný pokles hmotnosti může mít příznivý vliv na kontrolu glykémie, bylo v několika studiích pozorováno snížení užívání léků v obou ramenech (KD i kontrolní dieta) [29, 31].

### Vliv na hmotnost

Zdá se, že změny hmotnosti jsou závislé na délce trvání intervenčních pokusů. V krátkodobých studiích byly po 3 týdnech zaznamenány významné změny v úbytku hmotnosti a tělesného tuku, avšak jak u KD, tak u režimu snižování hmotnosti použitého v kontrolní skupině [21, 23]. Romano et al. zaznamenali při přísné nízkokalorické KD během 8týdenní intervence převažující snížení hmotnosti břišního tuku při zachované svalové hmotě (15,77 % na konci) [21]. Ve studiích porovnávajících hypokalorické diety dosáhli účastníci po 4 měsících významného poklesu hmotnosti při VLCKD ve srovnání s kontrolní větví (BMI

33,3 až 27,9 kg/m<sup>2</sup> ; standardní nízkokalorická dieta BMI 32,9 až 31,0 kg/m<sup>2</sup> ) ( $p<0,001$ ) [28], stejně jako po 6 měsících diety (VLCKD BMI-12 % ; LCD BMI-6 %) ( $p<0,0001$ ) [30]. Na

dlouhodobých studiích někteří autoři neuváděli žádné statistické rozdíly mezi skupinami po 12 měsících sledování, když srovnávali KD versus kaloricky omezenou dietu [31] nebo LowCHO versus izokalorickou HighCHO [27], ani změny v tukové hmotnosti a obvodu pasu po 12 měsících [29]. Ve studii Goldsteina a kol. byl zaznamenán větší úbytek hmotnosti po 6 měsících při KD ve srovnání se standardní dietou s omezeným příjmem kalorií pouze u účastníků s dobrou adherencí k dietě (3,7 kg,  $p=0,026$ ), což bylo doloženo přítomností ketoláték v moči, ale tento přínos po 12 měsících nepřetrvával [31]. Deskriptivní studie Webstera a kol. re- gistrovala úbytek hmotnosti 16 kg ( $p<0,001$ ), který přetrvával po 15

měsících KD [19]. A konečně Saslow et al. do- kázali, že účastníci VLCKD snížili svůj BMI více než pacienti na středně sacharidové, kalorické

(8,35 % a 3,8 %) po 12 měsících sledování [25]. Podobně v samostatné studii téže skupiny, v níž byli pacienti doprovázeni online podporou, 90 % účastníků KD zhublo 5 % své tělesné hmotnosti ve srovnání s pouhými 29 % v kontrolní skupině ( $p=0,01$ ) [26].

### Účinky na lipidy, funkci ledvin a jater

Účinky KD na lipidový profil jsou heterogenní, se zlepšením LDL-cholesterolu [23, 24, 30] a triglyceridů [20, 23, 24, 26, 28-31], které někteří autoři uvádějí, zatímco jiní autoři neuvádějí žádnou významnou změnu LDL-cholesterolu [20, 25-28] a triglyceridů [25], nebo dokonce zvýšení triglyceridů [31].

Po 4 měsících nebyly zaznamenány žádné významné změny renálních parametrů (poměr albuminu ke kreatininu v moči, odhadovaná glomerulární filtrace, kreatinin a močovina v krvi).

[28] nebo 12 měsíců KD [31]. Studie zaznamenala zlepšení glomerulární funkce v prvních 70 dnech sledování [24].

Jaterní funkční testy, konkrétně alaninaminotransferáza (ALT) a aspartátaminotransferáza (AST), se po 4 měsících sledování nelišily [28]. Významné snížení AST a ALT bylo zaznamenáno po 8 týdnech.

[21] a 70 dní [24].

### Dodržování a proveditelnost

Vzhledem k jejich restriktivnímu vzorci může být obtížné KD dlouhodobě dodržovat, ale zdá se, že dodržování se zlepšuje psychologickou podporou, posilováním pozitivní afektivity a opětovným vštěpováním uvědomělého stravování. Ve studii Saslowa et al. byla průměrná míra retence po 12 měsících 85,3 %, ale jakmile podpora poklesla, míra vysazení se zvýšila [25]. Někteří autoři uvádějí, že při osobní podpoře byla míra odpadnutí pouze 8 % oproti 46 %, pokud byli účastníci pouze doprovázeni online ( $p=0,07$ ) [26]. Zdá se, že pro úspěch intervence je rozhodující koučink pro rozvoj behaviorálních strategií dodržování pravidel, včetně pozitivní regulace afektu a strategií uvědomělého stravování. Faktory, které mohou negativně ovlivnit adherenci, mohou souviset s frustrací z nedosaženého cíle, jako je zlepšení kontroly glykémie a/nebo snížení hmotnosti. Důležité je, že silnější psychologická podpora zjevně zlepšuje adherenci k dietě [26]. Zdá se, že k dosažení přínosu je nutná minimální úroveň osobní pozornosti (online nebo osobní setkání) [20]. Goldstein et al. prokázali progresivní snížení míry adherence k dosažení cíle omezení karbohydrátů, jak dokládá nepřítomnost biologické ketózy během 12 měsíců sledování [31]. Monotónnost diety a nutnost zdržet se ovoce a některých druhů čerstvé zeleniny mohou vysvětlovat nedostatečnou adherenci, zejména během dlouhého období, zejména ve Středomoří.

oblast, kde je spotřeba ovoce a zeleniny velmi vysoká. Navíc se zdá, že úbytek hmotnosti je omezen na prvních 6 měsících. Goldstein et al. naznačili, že dlouhodobá compliance a účinnost KD u obézních diabetiků ve středomořském prostředí je nízká [31]. Jiní autoři zdůraznili, že k dosažení dobré adherence ke KD a dosažení trvalé nutriční ketózy může být nutná podpora ze strany poskytovatelů a kolegů [24]. Za další potenciální výhodu lze považovat skutečnost, že některé intervence KD umožňují jíst tuk do sytosti [24]. S vhodnou podporou většina účastníků dosáhla a udržela nutriční ketózu až 1 rok, což svědčí o trvalé účinnosti. BHOB lze využít jako každodenní biofeedback ke sledování a zlepšení adherence [24]. Wong et al. se zaměřili na identifikaci hlavních důvodů, proč se lidé rozhodli dodržovat KD: jako hlavní motivace se jevilo zlepšení kontroly glykémie nebo redukce léků na diabetes, následované úbytkem hmotnosti a zvrácením diabetu [18]. Největšími problémy pro udržení dobré adherence byly nedostatek podpory ze strany poskytovatelů zdravotní péče a absence informací založených na důkazech [18]. Příchod okamžitých výsledků a dalších zdravotních přínosů (zlepšení kognitivních schopností, snížení úrovně chronické bolesti, zlepšení energetické hladiny a kvality spánku) pomáhá udržet motivaci k dodržování KD [18]. Někteří účastníci poznamenali, že ve srovnání s jinými dietami vyzkoušenými v minulosti je dodržování KD snazší, chutnější a celkově příjemnější [18]. Snížení pocitu hladu pomohlo účastníkům být méně posedlí myšlenkami na jídlo [18]. Další výzva souvisí s návštěvami restaurací nebo setkáními s přáteli a rodinou, kde je obtížné KD dodržovat. Pokud jde o vedlejší účinky, mnoho účastníků je shledalo méně závažnými a trvalými, než očekávali [18]. Při zvažování svých zkušeností měli jedinci na KD pocit, že pozitivní účinky převažují nad obtížemi spojenými s dodržováním diety [18]. Webster et al. hodnotili zkušenosti jedinců s T2D s KD v reálném prostředí [19]. KD zůstala v průběhu studie nezměněna. Účastníci zaznamenali změny ve stravovacím chování, přičemž se snížila chuť na sladkosti a svačiny. Mnoho účastníků zhublo, aniž by pociťovali hlad. Absence nutnosti měřit množství nebo počítat kalorie byla vnímána jako výhoda. Snížení množství léků nebo vyhnutí se potřebě inzulinové terapie se jevilo jako nesmírně posilující a motivující. Hlavní potíže spočívaly v problémech spojených se socializací. Mnozí pacienti pociťovali zvýšení fyzické aktivity v souvislosti se zlepšením úrovně energie.

Z tohoto důvodu je třeba ještě definovat primární mechanismus (mechanismy), který (které) je (jsou) příčinou pozitivních dopadů na zdraví, a může (mohou) být multifaktoriální [19].

Studie Godaye a spol. nezaznamenala během 52 týdnů sledování žádný závažný ad-versní účinek [28]. Mírné nežádoucí účinky zahrnovaly astenii, bolesti hlavy,

nevolnost a zvracení. Ty byly hlášeny u 80 % subjektů stravujících se podle diety VLCK jako

ve srovnání se 41 % kontrolní populace (nízkokalorická dieta). ( $p < 0,001$ ). Tyto nežádoucí účinky se ve skupině s dietou VLCK s časem snižovaly. Na konci studie byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ve skupině VLCK zácpa a ortostatická hypotenze ( $p < 0,005$ ). Dodržování diety bylo u obou studijních skupin podobné [28]. LCKD se zdá být u obézních účastníků dlouhodobě bezpečná [30].

## Klinické úvahy

Celkově se zdá, že KD má u pacientů s T2D pozitivní účinky a přetrvává v dlouhodobých studiích, jak je znázorněno na obr. 1. Je však třeba lépe definovat hlavní faktory, které vedou ke zlepšení klinických výsledků. Navzdory velkému poklesu HbA1c zjištěnému v několika studiích neumožňují designy studií jednoznačně prokázat, že KD má kauzální účinek. Za zmínku stojí, že ve všech skupinách došlo ke snížení hmotnosti, což může vysvětlovat vliv na hladinu HbA1c nezávisle na typu diety, a všechny intervenční skupiny byly podrobeny intenzivnímu dietnímu poradenství včetně doporučení týkajících se životního stylu. Je tedy obtížné oddělit účinek dietní intervence od vlivu ostatních změn životního stylu. Je proto důležité, aby budoucí studie se silnými kontrolními skupinami, které se vyhnou zkreslujícím faktorům, jako je cvičení, omezení kalorií a intenzivní podpůrné poradenství, dále zkoumaly přínos KD.

Pacienti s T2D a/nebo obezitou mají prozánětlivý stav [32-34] a KD může mít příznivý vliv na zánět a pozitivně modulovat kardiovaskulární rizikové faktory. Například BHOB, jeden ze sérových ketonů, který byl při KD zjištěn v hojném množství, podporuje snížení zánětu inhibicí inflammasomu NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3) v lidských monocyttech stimulovaných lipopolysacharidem (LPS), což vede ke snížení produkce interleukinu-1 beta (IL-1beta) a interleukinu-18 (IL-18) [35-37]. Toto pozorování bylo potvrzeno klinickými údaji, které uvádějí snížení zánětlivých markerů při KD [38]. Zahrnuté studie mají určitá omezení. Ve většině studií nebyla hodnocena presence ketózy (měřením plazmatické nebo kapilární BHOB). Tento bod je však pro posouzení účinnosti diety zásadní. V dlouhodobých studiích byly popsány pozitivní výsledky, ale bez významných rozdílů ve srovnání s kontrolami. To lze vysvětlit omezením kalorií u všech dietních intervencí. Zdá se také důležité určit, zda existuje optimální cílová populace pro KD; mezi faktory, které je třeba zvážit, patří výskyt diabetu (nedávný nebo dlouhodobý) a typ medikace snižující hladinu glukózy. Kromě toho nebyl zkoumán dopad opětovného zavedení sacharidů do stravy. Vzhledem k variabilitě v názvosloví diet jsme v našem systematickém přehledu mohli některé studie vynechat. KD jsou diety s velmi nízkým obsahem sacharidů, obvykle  $\leq 30$  g/den, a proto jsou někdy označovány jako "nízkosacharidové diety". To je známé omezení, které

dokud nebude přijata jasná definice KD.

zůstává problémem

Dodržování KD vyžaduje značné osobní nasazení. Pacient totiž musí dodržovat přísná pravidla, aby dosáhl ketogenního stavu, což může být obtížné v závislosti na stravovacích návycích. Navíc může být dodržování KD pro některé jedince s nízkými příjmy nedostupné. Dlouhodobé dodržování může být vyčerpávající, zejména ve chvílích společenských kontaktů. Dodržování KD může v některých případech odrážet základní poruchu příjmu potravy, která je mezi pacienty s T2D častější, a poskytovatelé zdravotní péče si musí být této možnosti vědomi. V neposlední řadě se KD nedoporučuje těhotným a kojícím ženám.

Mezi známá rizika spojená s KD patří nefrolitiáza, zhoršení dyslipidemie a hypoglykemické epizody, pokud není upravena léčba snižující hladinu glukózy. Ve všech případech by diabetici užívající KD měli být pod přísným lékařským dohledem, protože KD má schopnost podstatně snižovat hladinu glukózy v krvi. Byla publikována některá praktická doporučení pro úpravu medikace diabetu [39]. Inzulín, sulfonylurea a glinidy by měly být postupně snižovány přibližně o 50 %; biguanidy, inhibitory DPP-4 a agonisty GLP-1 by měly být považovány za volitelné; inhibitory SGLT2 jsou u některých pacientů s T2D s relativním nedostatkem inzulínu spojeny s rizikem ketoacidózy, a proto by se jim mělo být během KD vyhýbáno.

Budoucí studie by měly posoudit účinek intermitentního provádění KD, i když to nemusí umožnit dosažení ketotického stavu, pokud je intervence příliš krátká. Lze předpokládat, že navození přerušovaných fází ketózy je prospěšné. Pokud tomu tak je, je třeba definovat délku trvání ketotického stavu a intervaly mezi těmito epi- sodami. Kromě toho by bylo třeba zabránit nadbytku kalorií a/nebo sacharidů mezi těmito obdobími KD. Další klíčová osa výzkumu by se měla zabývat tím, kteří pacienti mají z KD největší prospěch, zejména na kardiovaskulární úrovni. Dále je třeba prozkoumat vliv KD na variabilitu glykémie. To je obzvláště zajímavé, protože se uznává, že glykemická variabilita je nezávislým kardiovaskulárním rizikovým faktorem [40–43]. Na základě nutriční kom- pozice KD je pravděpodobné, že glykemická variabilita je ve srovnání se stravou bohatou na sacharidy méně výrazná. Pokud se to potvrdí, může to být další argument pro potenciální kardiovaskulární přínos KD.

## Omezení

Tento systematický přehled zahrnoval pouze publikace z posledních 10 let. Mnohé ze zahrnutých studií mají omezenou metodiku, někdy bez kontrolní skupiny, a vysoké nebo nejasné riziko zkreslení. Tato omezení jsou však vlastní intervenčním dietním studiím, které nemohou být jedno- nebo dvojitě zaslepené. Zahrnuli jsme také retrospektivní observační studie, jejichž kvalitu nelze vzhledem k jejich

designu hodnotit. V neposlední řadě uznáváme, že krátké období sledování a/nebo velikost vzorku mohou tvořit další omezení.

## Závěry

KD se zdá být slibnou dietní intervencí pro zlepšení kontroly glykémie u pacientů s T2D. Předpokládané přínosy vyvolané navozením ketogenního stavu je však třeba potvrdit dobře naplánovanými výzkumnými studii. KD by měla být doprovázena strukturovanou podporou ze strany dietologů a specializovaných lékařů, aby se předešlo nežádoucím účinkům a upravily se léky snižující glykémii. Intenzivní podpora navíc optimalizuje dlouhodobé dodržování léčby, které se zdá být klíčem k úspěchu.

**Doplňující informace** Online verze obsahuje doplňující materiály dostupné na [adrese](https://doi.org/10.1007/s11892-021-01399-z) <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01399-z>.

**Poděkování** Autoři by rádi poděkovali Prof. Peteru A. Koppovi, který laskavě recenzoval rukopis a poskytl cenné připomínky a návrhy.

**Financování** Financování Open Access poskytla Université de Lausanne.

## Prohlášení

**Střet zájmů** Autoři neprohlášují žádné konkurenční zájmy.

**Práva lidí a zvířat a informovaný souhlas** Tento článek neobsahuje žádné studie s lidmi nebo zvířaty, které by provedl některý z autorů.

**Otevřený přístup** Tento článek je licencován pod licencí Creative Commons Uveďte autora 4.0 International License, která povoluje použití, sdílení, adaptaci, distribuci a reprodukci v jakémkoli médiu nebo formátu, pokud uvedete odkaz na původního autora (autory) a zdroj, uvedete odkaz na licenci Creative Commons a uvedete, zda byly provedeny změny. Obrázky nebo jiné materiály třetích stran v tomto článku jsou zahrnuty v licenci Creative Commons, pokud není v odkazu na materiál uvedeno jinak. Pokud materiál není zahrnut v licenci Creative Commons článku a vaše zamýšlené použití není povoleno zákonnou úpravou nebo překračuje povolené použití, musíte získat povolení přímo od držitele autorských práv. Kopii této licence si můžete prohlédnout na [adrese](http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## Odkazy

Z nedávno publikovaných prací jsou zvláště zajímavé tyto:

• **Důležité**

-- Velký význam

1. American Diabetes A. 5. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: Standards of medical care in diabetes-2021 (Uspadnění změny chování a pohody pro zlepšení zdravotních výsledků: standardy lékařské péče v oblasti diabetu-2021). *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S53-S72. <https://doi.org/10.2337/dc21-S005>. Nejnovější americká doporučení pro léčbu životního stylu u prediabetu a diabetu.

2. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065–79. <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>.
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
4. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutriční terapie pro dospělé s diabetem nebo prediabetem: konsenzuální zpráva. *Diabetes Care*. 2019;42(5):731-54. <https://doi.org/10.2337/dci19-0014> Nejnovější pokyny pro řízení výživy u prediabetu a diabetu.
5. Laffel L. Ketolátky: přehled fyziologie, patofyziologie a aplikace sledování u diabetu. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15(6):412-26. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1520-7560\(199911/12\)15:6<412::aid-dmrr72>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/(sici)1520-7560(199911/12)15:6<412::aid-dmrr72>3.0.co;2-8).
6. Atkins RC. Revoluce v dietě doktora Atkinse: vysoce kalorický způsob, jak zůstat navždy štíhlý. *New York: Bantam Books*; 1973.
7. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T. Velmi nízkosacharidová ketogenní dieta vs. nízkotučná dieta pro dlouhodobé hubnutí: metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií. *Br J Nutr*. 2013;110(7):1178–87. <https://doi.org/10.1017/S0007114513000548>.
8. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets (Kromě hubnutí: přehled terapeutického využití velmi nízkosacharidové (ketogenní) diety). *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(8):789-96. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.116>.
9. Yancy WS, Jr, Foy M, Chalecki AM, Vernon MC, Westman EC. Nízkosacharidová, ketogenní dieta k léčbě diabetu 2. typu. *Nutr Metab (Lond)*. 2005;2:34. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-2-34>.
10. Mobbs CV, Mastaitis J, Isoda F, Poplawski M. Léčba diabetu a diabetických komplikací pomocí ketogenní diety. *J Child Neurol*. 2013;28(8):1009–14. <https://doi.org/10.1177/0883073813487596>.
11. Dashti HM, Mathew TC, Al-Zaid NS. Účinnost nízkosacharidové ketogenní diety při léčbě diabetu 2. typu. *Med Princ Pract*. 2020;30:223–35. <https://doi.org/10.1159/000512142>.
12. Westman EC, Yancy WS Jr, Mavropoulos JC, Marquart M, McDuffie JR. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab (Lond)*. 2008;5:36. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-5-36>.
13. Kosinski C, Jornayvaz FR. Effects of ketogenic diets on cardiovascular risk factors: evidence from animal and human studies (Účinky ketogenní diety na kardiovaskulární rizikové faktory: důkazy ze studií na zvířatech a lidech). *Nutrients*. 2017;9(5). <https://doi.org/10.3390/nu9050517>.
14. Yurista SR, Chong CR, Badimon JJ, Kelly DP, de Boer RA, Westenbrink BD. Therapeutic potential of ketone bodies for patients with cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(13):1660–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.065>.
15. Luukkonen PK, Dufour S, Lyu K, Zhang XM, Hakkarainen A, Lehtimäki TE, et al. Effect of a ketogenic diet on hepatic steatosis and hepatic mitochondrial metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(13):7347-54. <https://doi.org/10.1073/pnas.1922344117>.
16. Watanabe M, Tozzi R, Risi R, Tuccinardi D, Mariani S, Basciani S, et al. Přiznivě účinky ketogenní diety na nealkoholické ztukovatění jater: komplexní přehled literatury. *Obes Rev*. 2020;21(8):e13024. <https://doi.org/10.1111/obr.13024>.

17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8(5):336-41. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2010.02.007>.
18. Wong K, Raffray M, Roy-Fleming A, Blunden S, Brazeau AS. Ketogenní dieta jako normální způsob stravování u dospělých osob s 1. typem onemocnění.

- a diabetes 2. typu: kvalitativní studie. *Can J Diabetes*. 2021;45(2): 137–43. e1. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2020.06.016>.
19. Webster CC, Murphy TE, Larmuth KM, Noakes TD, Smith JA. Dieta, stav diabetu a osobní zkušenosti jedinců s diabetem 2. typu, kteří si sami vybrali a dodržovali dietu s nízkým obsahem sacharidů a vysokým obsahem tuků. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:2567–82. <https://doi.org/10.2147/dmso.S227090>.
  20. Walton CM, Perry K, Hart RH, Berry SL, Bikman BT. Zlepšení glykemických a lipidových profilů u diabetiků 2. typu při 90denní ketogenní dietě. *J Diabetes Res*. 2019;2019:8681959–6. <https://doi.org/10.1155/2019/8681959>.
  21. Romano L, Marchetti M, Gualtieri P, Di Renzo L, Belcastro M, De Santis GL, et al. Effects of a personalized VLCKD on body com- position and resting energy expenditure in the reversal of diabetes to prevent complications. *Nutrients*. 2019;11(7). <https://doi.org/10.3390/nu11071526>.
  22. Myette-Côté É, Durrer C, Neudorf H, Bammert TD, Botezelli JD, Johnson JD, et al. The effect of a short-term low-carbohydrate, high-fat diet with or without postmeal walks on glycemic control and inflammation in type 2 diabetes: a randomized trial. *Am J Phys Regul Integr Comp Phys*. 2018;315(6):R1210-r9. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00240.2018>.
  23. Barbosa-Yañez RL, Dambeck U, Li L, Machann J, Kabisch S, Pfeiffer AFH. Acute endothelial benefits of fat restriction over car- bohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus: beyond carbs and fats. *Nutrients*. 2018;10(12). <https://doi.org/10.3390/nu10121859>.
  24. Hallberg SJ, McKenzie AL, Williams PT, Bhanpuri NH, Peters AL, Campbell WW, et al. Účinnost a bezpečnost nového modelu péče pro léčbu diabetu 2. typu po 1 roce: otevřená, nerandomizovaná, kontrolovaná studie. *Diabetes Ther*. 2018;9(2):583–612. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0373-9>.
  25. Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Kim S, Murphy EJ, Phinney SD, et al. Dvanáctiměsíční výsledky randomizované studie středně sacharidové diety oproti dietě s velmi nízkým obsahem sacharidů u dospělých s nadváhou a diabetes mellitus 2. typu nebo prediabetem. *Nutr Diabetes*. 2017;7(12):304. <https://doi.org/10.1038/s41387-017-0006-9>.
  26. Saslow LR, Mason AE, Kim S, Goldman V, Ploutz-Snyder R, Bayandorian H, et al. Online interence srovnávající ketogenní dietu s velmi nízkým obsahem sacharidů a doporučeními životního stylu versus dietu podle talířové metody u osob s nadváhou a diabetem 2. typu: randomizovaná kontrolovaná studie. *J Med Internet Res*. 2017;19(2):e36. <https://doi.org/10.2196/jmir.5806>.
  27. Wycherley TP, Thompson CH, Buckley JD, Luscombe-Marsh ND, Noakes M, Wittert GA, et al. Long-term effects of weight reduction with a very-low carbohydrate, low saturated fat diet on flow mediated dilatation in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Atherosclerosis*. 2016;252:28–31. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.908>.
  28. Goday A, Bellido D, Sajoux I, Crujeiras AB, Burguera B, García- Luna PP, et al. Krátkodobá bezpečnost, snášenlivost a účinnost intervenčního programu hubnutí s velmi nízkokalorickou dietou ver- sus hypokalorické diety u pacientů s diabetem mellitem 2. typu. *Nutr Diabetes*. 2016;6(9):e230. <https://doi.org/10.1038/ntud.2016.36>.
  29. Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, et al. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(4):780-90. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.112581>.
  30. Hussain TA, Mathew TC, Dashti AA, Asfar S, Al-Zaid N, Dashti HM. Vliv nízkokalorické versus nízkosacharidové ketogenní diety. *Výživa*. 2012;28(10):1016–21. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.01.016>.
  31. Goldstein T, Kark JD, Berry EM, Adler B, Ziv E, Raz I. The effect of a low carbohydrate energy-unrestricted diet on weight loss in obese type 2 diabetes patients - a randomized controlled trial. *e- SPEN*. 2011;6(4):e178-e86. <https://doi.org/10.1016/j.eclnm.2011.04.003>.
  32. Devaraj S, Dasu MR, Jialal I. Diabetes je prozánětlivý stav: translační perspektiva. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2010;5(1): 19–28. <https://doi.org/10.1586/eem.09.44>.
  33. Hukshorn CJ, Lindeman JH, Toet KH, Saris WH, Eilers PH, Westerterp-Plantenga MS, et al. Leptin and the proinflammatory state associated with human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1773–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030803>.
  34. Catalan V, Gomez-Ambrosi J, Ramirez B, Rotellar F, Pastor C, Silva C, et al. Proinflammatory cytokines in obesity: impact of type 2 diabetes mellitus and gastric bypass. *Obes Surg*. 2007;17(11): 1464–74. <https://doi.org/10.1007/s11695-008-9424-z>.
  35. Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, He W, Shirakawa K, Le Moan N, et al. Suppression of oxidative stress by beta-hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science*. 2013;339(6116):211–4. <https://doi.org/10.1126/science.1227166>.
  36. Pinto A, Bonucci A, Maggi E, Corsi M, Businaro R. Antioxidační a protizánětlivá aktivita ketogenní diety: nové perspektivy neuroprotektce u Alzheimerovy choroby. *Antioxidants (Basel)*. 2018;7(5). <https://doi.org/10.3390/antiox7050063>.
  37. Bae HR, Kim DH, Park MH, Lee B, Kim MJ, Lee EK, et al. beta- Hydroxybutyrát potlačuje tvorbu inflammasomů amelioratingem stresu endoplazmatického retikula prostřednictvím aktivace AMPK. *Oncotarget*. 2016;7(41):66444-54. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12119>.
  38. Forsythe CE, Phinney SD, Fernandez ML, Quann EE, Wood RJ, Bibus DM, et al. Comparison of low fat and low carbohydrate diets on circulating fatty acid composition and markers of inflammation. *Lipids*. 2008;43(1):65–77. <https://doi.org/10.1007/s11745-007-3132-7>.
  39. - Murdoch C, Unwin D, Cavan D, Cucuzzella M, Patel M. Adapting diabetes medication for low carbohydrate management of type 2 diabetes: a practical guide. *Br J Gen Pract*. 2019;69(684):360-1. <https://doi.org/10.3399/bjgp19X704525>. Nedávno publikovaný praktický článek o léčbě léky snižujícími hladinu glukózy u T2D při nízkosacharidové dietě.
  40. Brownlee M, Hirsch IB. Glykemická variabilita: na hemoglobinu A1c nezávislý rizikový faktor diabetických komplikací. *JAMA*. 2006;295(14):1707–8. <https://doi.org/10.1001/jama.295.14.1707>.
  41. Suh S, Kim JH. Glykemická variabilita: jak ji měříme a proč je důležitá? *Diabetes Metab J*. 2015;39(4):273-82. <https://doi.org/10.4093/dmj.2015.39.4.273>.
  42. Monnier L, Colette C. Glykemická variabilita: měli bychom a můžeme jí předcházet ? *Diabetes Care*. 2008;31(Suppl 2):S150-4. <https://doi.org/10.2337/dc08-s241>.
  43. Zaccardi F, Pitocco D, Ghirlanda G. Glykemické rizikové faktory diabetických cévních komplikací: role glykemické variability. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25(3):199-207. <https://doi.org/10.1002/dmrr.938>.

Poznámka vydavatele Springer Nature zůstává neutrální, pokud jde o jurisdikční nároky v publikovaných mapách a institucionální příslušnost.